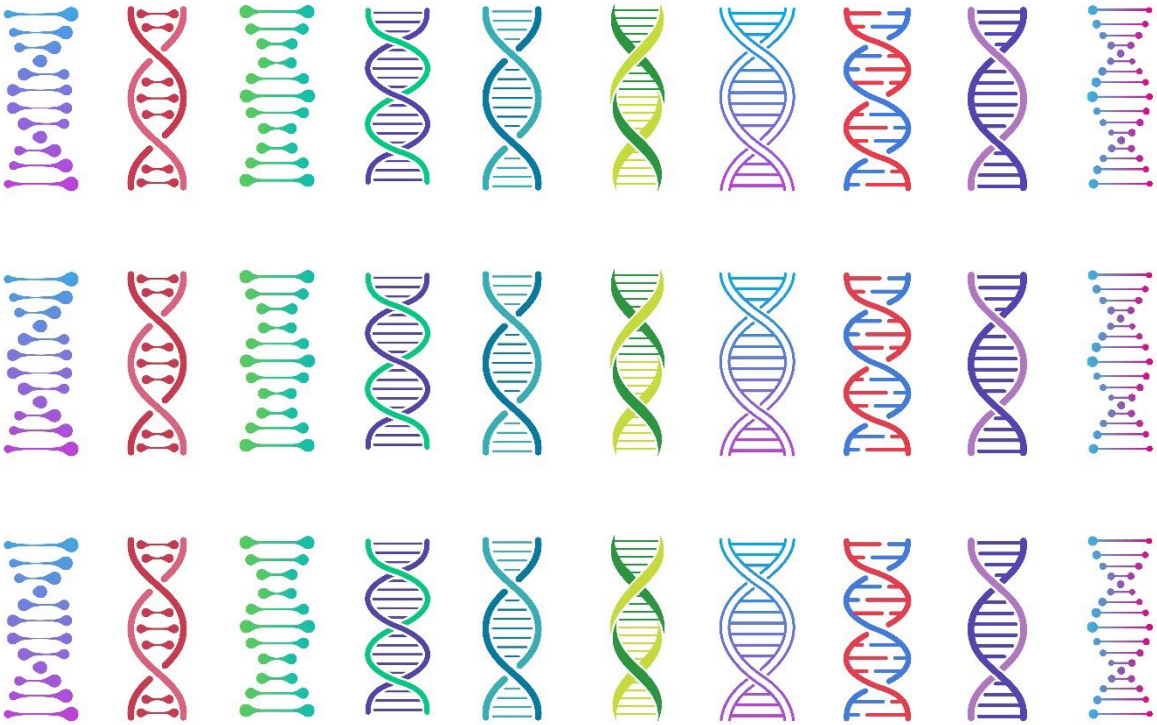
Editing genetico: questioni etiche

Un'introduzione per studenti, ricercatori ed esperti di valutazione etica



irecs

Finanziato dall'Unione Europea

Contenuto

Gli obiettivi e i risultati dell'apprendimento 3

Obiettivi 3

Risultati di apprendimento 3

Introduzione 4

Un caso di editing genetico negli embrioni umani 4

Quiz: Un caso di editing genetico negli embrioni umani 5

Modifica genetica della linea germinale 6

Editing genetico della linea germinale ed embrioni umani 8

Attività di riflessione 9

Miglioramento umano 11

Editing genetico, giustizia e uguaglianza 13

Chi trae profitto dal CRISPR-Cas9? 16

Modifica genetica, uso improprio e duplice uso 17

Sfide etiche per l'editing genetico non umano 19

Impatti ambientali 19

Sicurezza alimentare 20

Problemi etici più ampi 21

Editing genetico negli animali 24

Governance della ricerca sull'editing genetico 26

Quiz di fine modulo 29

Risposte ai quiz 32

Quiz: Un caso di editing genetico negli embrioni umani 32

Quiz di fine modulo 32

Riferimenti e ulteriori risorse 33

Le linee guida o gli standard più rilevanti a livello UE o internazionale relativi all'editing del genoma 33

Bibliografia 34

Il contenuto fornito in questo documento è stato tradotto da Intelligenza Artificiale e revisionato da madrelingua per la vostra comodità. Sebbene ci impegniamo per

l'accuratezza, non possiamo garantire che la traduzione sia perfetta. La versione originale in inglese del modulo è la versione di riferimento.

Gli obiettivi e i risultati dell'apprendimento

Obiettivi

Lo scopo di questo modulo è supportare studenti, ricercatori e revisori dell'etica della ricerca nell'apprendimento e nella riflessione sulle questioni etiche associate allo sviluppo e all'uso dell'editing genetico.

Risultati di apprendimento

Al termine di questo modulo, gli studenti saranno in grado di:

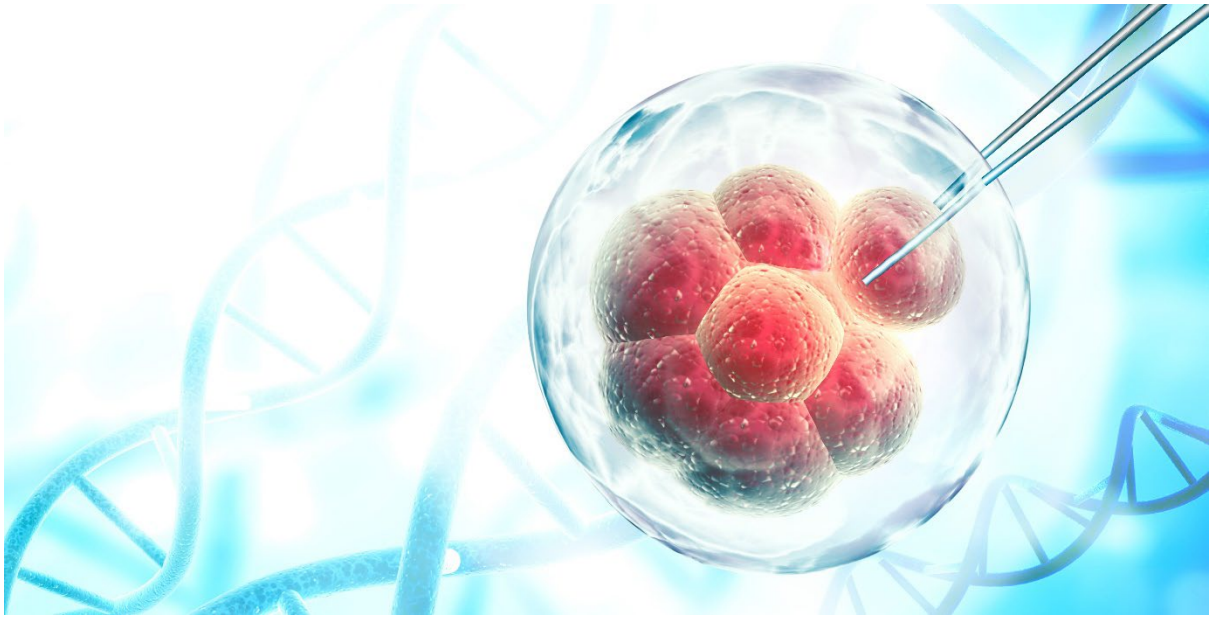
1. Valutare i potenziali danni e benefici dei diversi ambiti dell'editing genetico.
2. Identificare i problemi di sicurezza correlati alle tecniche e alle applicazioni dell'editing genetico.
3. Rifletti su alcune delle questioni etiche più ampie (come il duplice uso/abuso o la china scivolosa) associate all'editing genetico.
4. Accedere alle linee guida e alle normative pertinenti per l'editing genetico.

Introduzione

Dall'eradicazione delle malattie genetiche ai potenziali miglioramenti umani, e al posto degli organismi geneticamente modificati in agricoltura, il numero di potenziali utilizzi dell'editing genetico è vasto. Questo modulo tocca un'ampia varietà di questioni etiche associate alla ricerca che coinvolge l'editing genetico. Include questioni etiche relative ad applicazioni sia umane che non umane e il modo in cui queste questioni potrebbero essere valutate e gestite.

Un caso di editing genetico negli embrioni umani

Iniziamo con un caso reale.



Nel novembre 2018, è emersa una notizia internazionale su uno scienziato in Cina che aveva modificato geneticamente un gene in embrioni umani che aveva portato alla nascita di due gemelle ottenute tramite fecondazione in vitro, Lulu e Nana. La modifica genetica prevedeva l'uso della tecnologia CRISPR-Cas9 per disattivare il gene *CCR5* con l'obiettivo di portare alla resistenza all'HIV. Lo scienziato, He Jiankui, ha introdotto la tecnologia CRISPR subito dopo la creazione degli embrioni, quando erano formati da una sola cellula ciascuno. Le azioni di He Jiankui sono state ampiamente condannate come non etiche e la notizia ha scatenato un intenso dibattito sui potenziali impatti sui bambini. In che modo questa modifica genetica potrebbe influenzare lo sviluppo, la salute e il benessere di Lulu e Nana? Negli anni successivi alla loro nascita ci sono state molte voci e suggerimenti sugli impatti, tra cui che le gemelle hanno memoria e capacità di apprendimento migliorate e altri che le loro vite saranno accorciate. Non sappiamo ancora quali attributi possono essere attribuiti alla modifica genetica.

Quiz: Un caso di editing genetico negli embrioni umani

Quali pensi siano i principali problemi etici per questo caso? Alcuni dei principali sono elencati di seguito. Ordina ogni problema in una delle seguenti quattro categorie:

Autonomia, Generazioni future, Potenziali danni e benefici e Derive pericolose .

Una volta terminato, puoi controllare le risposte a pagina 32.

1. I potenziali impatti su Lulu e Nana sono attualmente oggetto di speculazione. Questo in parte perché dobbiamo aspettare e vedere cosa succede, ma anche perché ci sono pochissimi dettagli sul loro sviluppo nel pubblico dominio.

2. Lula e Nana stanno fungendo da cavie per un intervento non testato a cui non hanno acconsentito.

3. A differenza dell'uso dell'editing genetico nelle cellule somatiche, questo editing genetico della linea germinale apporta una modifica permanente alle cellule della linea germinale che verrà trasmessa alla prole.

4. Una delle principali preoccupazioni è che i tentativi di paralizzare il gene CCR5 potrebbero aver causato cambiamenti fuori bersaglio in altre parti del genoma delle ragazze. Se così fosse, questi cambiamenti potrebbero causare una serie di problemi (ancora sconosciuti), tra cui gravi malattie.

5. Diversi ricercatori che hanno studiato attentamente le immagini dell'editing genetico hanno messo in guardia sul fatto che per Nana, l'editing potrebbe essere avvenuto dopo che

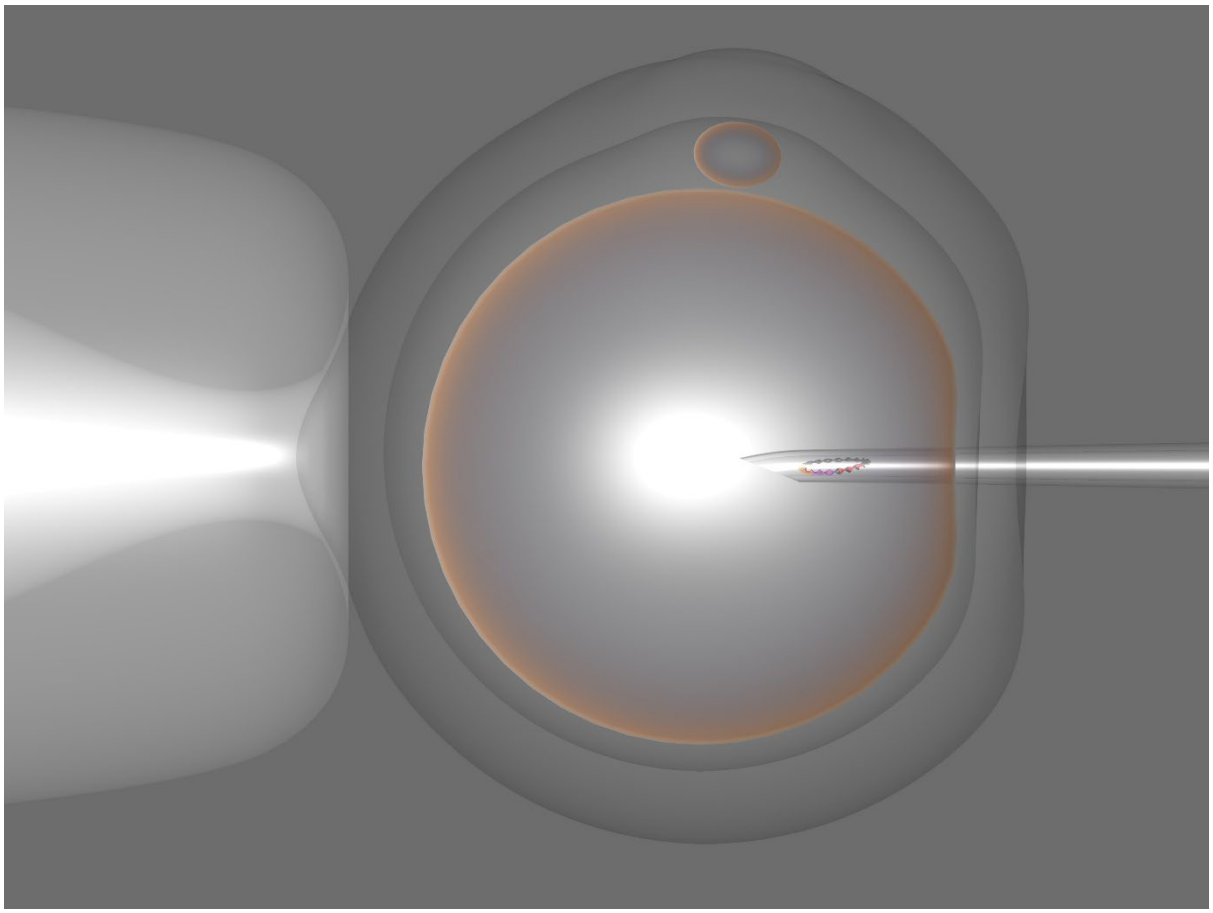
l'embrione aveva superato lo stadio di una cellula. Ciò significa che potrebbe essere un mosaico genetico, quindi alcune cellule trasportano il CCR5 normale e quindi non sarebbe protetta dall'HIV.

6. Gli eticisti temono che l'editing genetico, inizialmente mirato alla terapia, possa portare a miglioramenti non terapeutici (come capacità di apprendimento migliorate). In effetti, è noto che la disattivazione del gene CCR5 migliora l'intelligenza. Questa possibilità apre un altro dibattito sull'etica del potenziamento dei tratti desiderabili e della soppressione di quelli indesiderabili.

7. Il gene CCR5 è coinvolto nella segnalazione e nel coordinamento delle risposte immunitarie. Quindi, potrebbero sorgere problemi al sistema immunitario se tutti questi geni sono disattivati.

Nelle sezioni seguenti approfondiremo alcuni di questi aspetti.

Modifica genetica della linea germinale

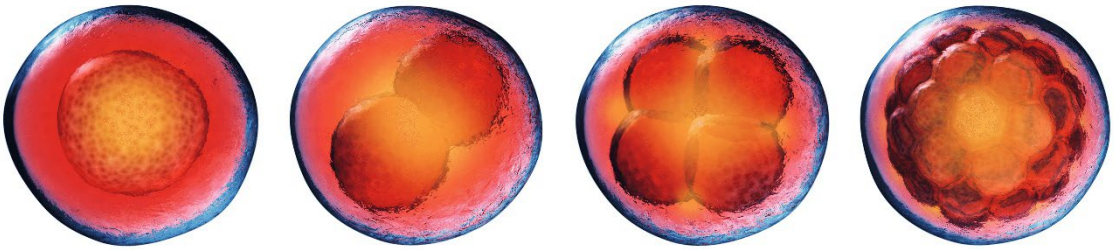


L'editing genetico della linea germinale deve essere intrapreso nella fase iniziale dello sviluppo embrionale per garantire che tutte le cellule portino i cambiamenti. Quando viene utilizzato per correggere le mutazioni, può consentire alle persone a rischio di trasmettere malattie genetiche ai propri figli di avere un figlio libero da gravi malattie genetiche. Potrebbe anche essere utilizzato per migliorare l'immunità o i fattori protettivi per molte altre malattie (come era nelle intenzioni di Lulu e Nana). Inoltre, potrebbe offrire l'unica speranza di un figlio biologico nei casi in cui le persone, a causa di mutazioni genetiche, affrontano difficoltà nel concepire embrioni sani tramite mezzi convenzionali o fecondazione in vitro. Tuttavia, i rischi a lungo termine associati alla manipolazione della linea germinale rimangono incerti. Gli errori in questo processo potrebbero avere conseguenze di vasta portata per le generazioni future perché l'editing genetico della linea germinale colpisce tutte le cellule, le cellule germinali e anche le cellule somatiche. Quindi, i cambiamenti saranno ereditari e qualsiasi effetto dannoso potrà essere rettificato solo se nessuno di questi individui avrà mai figli propri.

Per quanto riguarda le normative sulla modifica della linea germinale, nel 2023 il Lancet ha riferito che esiste un ampio consenso in tutto il mondo sul fatto che l'alterazione del DNA embrionale dovrebbe rimanere vietata. Tuttavia, molti paesi non dispongono di efficaci meccanismi di supervisione e governance per far rispettare le normative esistenti. In alcuni paesi, sebbene l'alterazione del DNA embrionale sia generalmente vietata, sono consentite delle eccezioni. In Europa, la Convenzione di Oviedo, uno strumento giuridicamente vincolante stabilito dal Consiglio d'Europa, consente le modifiche del genoma somatico a fini preventivi, diagnostici o terapeutici e proibisce la modifica della linea germinale, ma solo 29 paesi l'hanno trasformata in legge.

Nonostante la mancanza di allineamento tra i paesi in termini di politiche e controlli, sussiste il rischio di dumping etico, ovvero la delocalizzazione di ricerche che sarebbero vietate o considerate non etiche nel paese di origine del ricercatore in una regione in cui la regolamentazione è carente, di livello inferiore o meno applicata.

Editing genetico della linea germinale ed embrioni umani



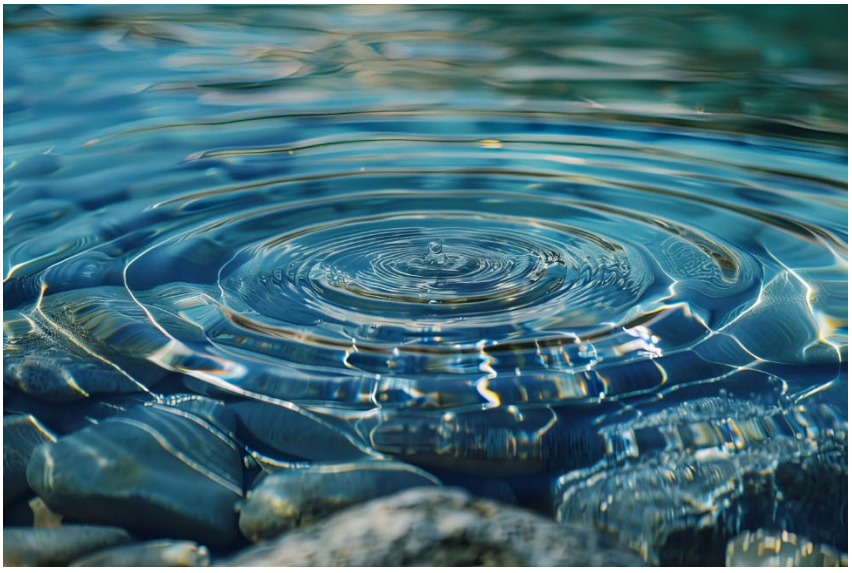
Per sviluppare e migliorare i metodi di editing genetico, sia germinale che somatico, è attualmente necessaria la ricerca sugli embrioni umani, anche se potrebbe essere possibile in futuro tramite la generazione di cellule germinali *in vitro.* La ricerca sugli embrioni umani solleva obiezioni morali per molti, non da ultimo perché gli embrioni saranno distrutti quando utilizzati per la ricerca. Alcuni paesi hanno emanato divieti assoluti su determinati tipi di ricerca sugli embrioni, come la ricerca che prevede la creazione di embrioni esclusivamente a fini di ricerca o la ricerca volta a modificare la linea germinale umana. Non esiste un consenso sullo status morale di un embrione e molte persone si oppongono categoricamente alla ricerca sugli embrioni.

Le normative per la ricerca sugli embrioni spesso impongono limiti alla durata della coltura degli embrioni per scopi di ricerca. Ad esempio, alcune giurisdizioni consentono la ricerca solo su embrioni fino a 14 giorni di età, poiché è in questo periodo che si forma tipicamente la vena primitiva (una fase iniziale dello sviluppo del sistema nervoso). Tuttavia, un'estensione della regola dei 14 giorni per la ricerca sugli embrioni (che è legalmente vincolante in alcuni paesi) è in discussione da molti anni. L'International Society for Stem Cell Research (ISSCR) ha allentato le sue linee guida su questo limite nel 2021. In tale contesto, si suggerisce che gli studi che propongono di far crescere embrioni umani oltre il limite delle due settimane vengano presi in considerazione caso per caso, coinvolgendo enti istituzionali o nazionali e un ampio coinvolgimento del pubblico. Consentire agli embrioni di crescere oltre i 14 giorni potrebbe migliorare la comprensione dello sviluppo umano e di molte questioni relative alla salute, ad esempio, perché molte gravidanze falliscono.

Attività di riflessione

L'ISSCR suggerisce che gli studi che propongono di far crescere embrioni umani oltre le due settimane dovrebbero essere considerati caso per caso. Immagina di essere un membro di un comitato a cui è stato chiesto di approvare uno studio che prevede l'editing genetico di embrioni che saranno coltivati per 28 giorni. Come procederesti e che tipo di cose potresti includere nelle tue deliberazioni?

Prendetevi qualche minuto per riflettere su questo problema e poi leggete il feedback per alcuni suggerimenti.



Feedback

Ci sono molti fattori importanti da considerare. Questi possono includere quanto segue:

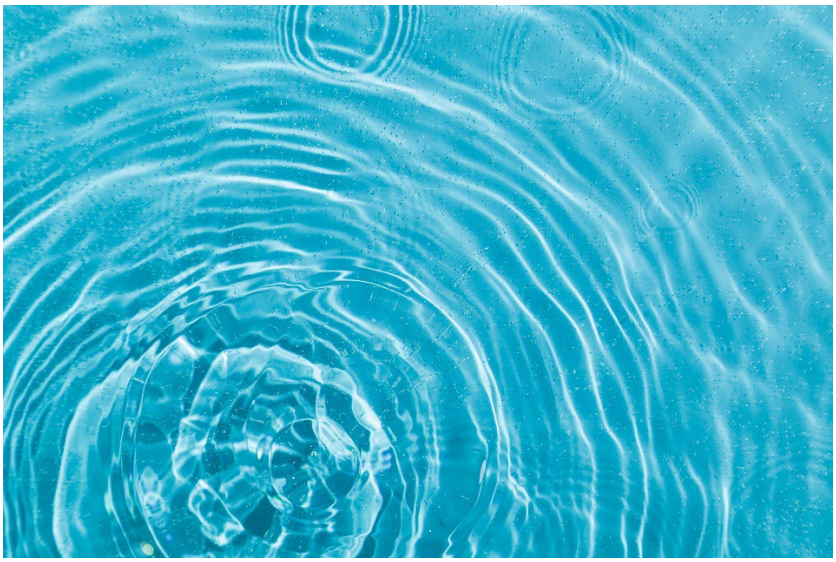
- La ricerca è conforme alle leggi, ai regolamenti e alle linee guida etiche vigenti nella giurisdizione in cui viene condotta?
- Qual è la motivazione scientifica alla base dell'utilizzo di questo approccio?
- Gli obiettivi della ricerca giustificano chiaramente l'editing genetico e la crescita di embrioni oltre i 14 giorni di età?
- Esistono metodi o modelli alternativi che potrebbero raggiungere obiettivi di ricerca simili senza utilizzare embrioni umani o estendersi oltre il limite dei 14 giorni?
- prese in considerazione le opinioni delle parti interessate (tra cui ricercatori, decisori politici, esperti in etica, società, ecc.) ?
- Quali sono le implicazioni di ampio respiro e a lungo termine di questo studio?

Il processo decisionale in circostanze complesse come queste deve essere basato sulle prove . Prendendo tempo per considerare attentamente i fattori, con il coinvolgimento di vari esperti (scientifici, legali, etici) e del pubblico in generale , è possibile prendere decisioni informate sull'implementazione, la modifica o la potenziale revisione alla luce di considerazioni etiche, scientifiche e sociali in evoluzione.

Inoltre, queste questioni devono essere affrontate nell'ambito della legislazione nazionale, che può essere più restrittiva della regola dei 14 giorni. Per la ricerca sugli embrioni o la loro modifica tramite editing del genoma, i requisiti legali variano, anche all'interno dell'UE. Laddove è consentito, variano anche le procedure e i requisiti per le valutazioni etiche. Negli Stati Uniti, gli esperimenti con embrioni o con la produzione di embrioni non sono finanziati pubblicamente, ma sono possibili esperimenti finanziati privatamente. Dato che i quadri legali e di governance possono essere molto diversi da paese a paese, la cooperazione internazionale per progetti che coinvolgono l'editing genetico di embrioni umani può essere particolarmente difficile.

Miglioramento umano

Prima di continuare a leggere, prenditi un momento per riflettere su cosa pensi dell'uso dell'editing genetico per alcuni miglioramenti umani non terapeutici.



Alcuni eticisti sostengono che abbiamo il dovere morale di usare l'editing genetico per eliminare le malattie ereditarie. Altri affermano che l'editing genetico, inizialmente mirato alla terapia, potrebbe portare a miglioramenti non terapeutici e l'applicazione dell'editing genetico per migliorare il corpo e il cervello umano solleva numerose preoccupazioni etiche. Queste includono questioni di sicurezza, il concetto di "bambini progettati", potenziale discriminazione contro individui non migliorati e potenziali effetti a lungo termine. Ascoltiamo di più da qualcuno che ha molte preoccupazioni:

> *Nel regno del potenziamento, mi preoccupa il fatto che i bambini siano sottoposti a esperimenti da parte dei genitori senza il loro consenso informato. Le procedure coinvolte comportano rischi significativi che possono avere un impatto sulla loro intera vita e su quella dei loro figli.*

Ci sono anche rischi di "deriva pericolosa". Se il miglioramento genetico diventa accettabile per certe caratteristiche, i confini di ciò che è considerato accettabile saranno presto superati. Inoltre, le persone potrebbero iniziare a sentire la pressione di migliorare per garantire che i loro figli non siano svantaggiati rispetto a coloro che beneficiano dei miglioramenti.

Inoltre, la possibilità di potenziamento e di "bambini progettati" solleva seri problemi di equità riguardo all'accesso equo e alla distribuzione iniqua dei benefici, nonché una potenziale deriva verso l'eugenetica. Se l'editing genetico diventasse ampiamente disponibile, ci sarebbe il rischio di potenziare selettivamente i tratti desiderabili e sopprimere quelli indesiderabili, il che potrebbe alimentare l'intolleranza sociale per l'imperfezione.

Sebbene gli individui possano trarne beneficio a livello personale, ci sono impatti sociali più ampi. Come potrebbe influenzare coloro che vivono già con disabilità? Ciò solleva interrogativi su inclusività, diversità, allocazione delle risorse e diritti degli individui con disabilità. Bilanciare l'autonomia individuale con il benessere sociale è al centro di questo dilemma.

Un problema importante per la valutazione etica è che attualmente non ci sono linee guida chiare sui miglioramenti umani. Inoltre, la linea tra terapia e miglioramento è spesso sfocata e possono esserci effetti doppi, sia terapia che miglioramento, in alcuni casi.

I membri del comitato etico della ricerca devono essere consapevoli dei meccanismi e dei driver dell'uso dell'editing del genoma e delle tecnologie correlate da parte dell'industria globale della fertilità. Ciò è necessario per garantire che i revisori dell'etica della ricerca possano supportare la comunità di ricerca nell'applicazione del principio di precauzione a specifici campi di ricerca con un potenziale di duplice beneficio. Ad esempio, la terapia di malattie pericolose per la vita rispetto alla selezione di tratti desiderabili.

Feedback

Il principio di precauzione afferma che se un'attività o una tecnologia ha il potenziale di causare danni, e se c'è incertezza scientifica circa l'entità o la natura di tale danno, allora dovrebbero essere prese misure precauzionali per prevenire o ridurre al minimo il danno, anche se mancano prove conclusive del danno. Date le lacune nella nostra comprensione delle conseguenze, e la mancanza di linee guida chiare e condivise, l'adozione di un approccio precauzionale all'uso dell'editing genetico per i miglioramenti umani non terapeutici sembra la più appropriata.

Editing genetico, giustizia e uguaglianza

Trattamenti e terapie che coinvolgono l'editing genetico sono già sottoposti a sperimentazioni cliniche per l'approvazione della commercializzazione nell'UE e negli USA per alcune malattie e probabilmente comporteranno costi equivalenti a quelli delle terapie geniche convenzionali utilizzate per malattie genetiche rare. Tuttavia, sono molto costosi e potrebbero quindi essere limitati a pazienti benestanti o cittadini in paesi con sistemi di assicurazione sanitaria o di previdenza sociale corrispondenti. Il dilemma dell'allocazione delle risorse pone interrogativi sullo sviluppo di terapie estremamente costose.

Punto su cui riflettere:

Pensi che la ricerca su trattamenti e terapie che coinvolgono l'editing genetico debba essere perseguita se è improbabile che il sistema sanitario possa permetterseli?

Feedback

Tali decisioni potrebbero richiedere analisi costi-benefici, tenendo conto dei potenziali risparmi nei costi di trattamento a vita per le malattie genetiche. Se fornite a un numero maggiore di cittadini, potrebbero spingere i sistemi sanitari, anche nelle nazioni più ricche, ai loro limiti, con conseguente riduzione della disponibilità di risorse per altri gruppi di pazienti.

I ricercatori che lavorano in aree innovative o pionieristiche della ricerca clinica potrebbero essere tenuti a garantire e dimostrare un'ampia consultazione prima di iniziare la ricerca e come condizione per l'approvazione etica. Ci sono molti potenziali benefici. Eccone alcuni:

- Aiuta a valutare la "prontezza" della società all'uso della tecnologia.
- Aiuta a prevenire l'uso prematuro della tecnologia.
- Sensibilizza i pazienti e i potenziali partecipanti alla ricerca circa potenziali paure o vulnerabilità.
- Garantisce che vi sia una necessità medica dal punto di vista dei pazienti.
- Consente ai pazienti e ai partecipanti di interagire direttamente con ricercatori, enti regolatori e comitati etici della ricerca.
- Aiuta a identificare le lacune di conoscenza che consentirebbero un migliore coinvolgimento e un processo decisionale informato.
- Aiuta a progettare la ricerca in base alle esigenze e alle preferenze dei pazienti/partecipanti.

Per quanto riguarda la questione del potenziamento umano, un ampio coinvolgimento è ancora più importante, poiché la ricerca e lo sviluppo mirati al potenziamento non terapeutico e al superamento delle disabilità potrebbero stigmatizzare sempre di più le persone con disabilità e avere un impatto negativo sugli investimenti pubblici per altre misure di inclusione. Inoltre, a lungo termine, tali attività di ricerca e sviluppo potrebbero esacerbare le disuguaglianze socioeconomiche in generale. La considerazione di tali aspetti sociali dovrebbe essere sistematicamente inclusa in qualsiasi lavoro intrapreso dai comitati etici della ricerca per sviluppi rilevanti per questo argomento.

Infine, mentre siamo in tema di editing genetico , giustizia e uguaglianza , dovremmo tenere a mente che i potenziali benefici della tecnologia CRISPR non si limitano agli effetti terapeutici o di miglioramento. Ci sono anche benefici finanziari per gli sviluppatori e i proprietari della tecnologia, ma la questione di chi ha sviluppato o possiede CRISPR è complessa, come riassunto nella prossima sezione.

Chi trae profitto dal CRISPR-Cas9?

Data l'ampia varietà di applicazioni, chiunque possieda i diritti commerciali o di proprietà intellettuale di CRISPR-Cas9 ha il potenziale per generare immensi ritorni finanziari. Ma le guerre sui brevetti su chi ha sviluppato e possiede la tecnologia CRISPR sono state rumorose e in corso. Mentre migliaia di brevetti sono già stati concessi per tecnologie correlate a CRISPR, diversi brevetti chiave sono di proprietà di istituzioni accademiche, organizzazioni di ricerca, aziende biotecnologiche e individui che hanno dato contributi significativi al suo sviluppo. Questi brevetti forniscono diritti esclusivi sulle invenzioni brevettate, consentendo ai titolari di controllare l'uso, la commercializzazione e la licenza delle tecnologie correlate a CRISPR. Tuttavia, la brevettazione e la commercializzazione della tecnologia CRISPR sollevano implicazioni etiche, legali e sociali, tra cui questioni sull'accesso alle terapie basate su CRISPR, l'accessibilità economica, l'equa distribuzione dei benefici e gli impatti sulla salute e l'agricoltura globali. Per orientarsi nel complesso panorama dei brevetti CRISPR è necessario considerare attentamente i fattori legali e normativi, cercando al contempo di garantire l'uso responsabile ed equo di questa tecnologia.

Modifica genetica, uso improprio e duplice uso

L'editing del genoma ha il potenziale sia per un uso improprio che per un uso duale. Ad esempio, CRISPR-Cas9 potrebbe essere utilizzato per creare i cosiddetti "super soldati" o per aumentare la virulenza o la resistenza di patogeni dannosi, come virus o batteri, rendendoli più virulenti o resistenti ai trattamenti esistenti. I patogeni modificati potrebbero quindi essere rilasciati intenzionalmente per causare malattie diffuse o persino decessi tra le popolazioni prese di mira.

L'uso improprio si riferisce all'applicazione intenzionale o non intenzionale di una tecnologia, conoscenza o materiale per scopi dannosi o non etici. Ciò può comportare l'uso deliberato di uno strumento o di una risorsa in un modo che causa danni, come lo sviluppo di armi biologiche utilizzando la ricerca biotecnologica o lo sfruttamento di vulnerabilità nei sistemi informatici per attacchi informatici.

Il duplice uso si riferisce al potenziale intrinseco di certe tecnologie, conoscenze o materiali da utilizzare sia per scopi benefici che dannosi. Viene spesso discusso nel contesto della ricerca scientifica, dove i progressi destinati a scopi pacifici o benefici potrebbero anche essere utilizzati in modo improprio per fini malevoli o distruttivi. A differenza dell'uso improprio, che implica l'effettiva applicazione di una tecnologia per danneggiare, il duplice uso si concentra sulle caratteristiche intrinseche della tecnologia stessa, riconoscendo che gli stessi progressi o capacità che consentono applicazioni benefiche possono anche essere sfruttati per fini dannosi.

L'editing genetico potrebbe anche essere utilizzato per trasformare i geni in armi per distruggere i raccolti di un nemico, come evidenziato dal programma Insect Allies della DARPA.

Il programma Insect Allies

Il concetto alla base dell'Insects Allies Program era di sfruttare le capacità naturali degli insetti, come la loro mobilità e la capacità di interagire con le piante, per fornire rapidamente tratti protettivi alle colture entro una singola stagione di crescita. Utilizzando gli insetti come "alleati", i ricercatori speravano di sviluppare un nuovo approccio per salvaguardare la produttività agricola. Il programma coinvolgeva tre aree tecniche: manipolazione virale, ottimizzazione del vettore degli insetti e terapia genica selettiva nelle piante.

Tuttavia, il programma ha dovuto affrontare notevoli controversie e critiche da parte di vari settori, tra cui scienziati, ambientalisti e decisori politici. Sono state sollevate preoccupazioni sulle potenziali conseguenze indesiderate del rilascio di insetti geneticamente modificati nell'ambiente, nonché sulla natura a duplice uso della tecnologia di editing genetico; gli stessi strumenti che promettevano di proteggere le colture potrebbero anche essere utilizzati per scopi nefasti, per colpire le colture di un nemico.

A causa di numerose preoccupazioni, il programma Insect Allies è stato infine interrotto nel 2018. La decisione di terminare il programma ha sottolineato le complesse sfide etiche, sociali e normative associate all'uso delle tecnologie di editing genetico e ha evidenziato l'importanza di un'attenta considerazione dei potenziali rischi e benefici di tali iniziative di ricerca.

I rischi associati al duplice uso o all'uso improprio nella ricerca sull'editing genetico possono essere abilitati anche dalle ricerche e dalle applicazioni più ben intenzionate. Affrontare le preoccupazioni spesso comporta sforzi per anticipare e mitigare i potenziali rischi massimizzando al contempo i benefici del progresso tecnologico. Ma una regolamentazione efficace dell'uso improprio e del duplice uso è difficile poiché le implicazioni della ricerca e degli sviluppi non sono sempre prevedibili. Inoltre, se un governo decidesse di perseguire un uso non etico di tale tecnologia, sarebbe molto difficile imporre uno stop. Potrebbe essere necessaria un'ampia consultazione per esplorare i potenziali rischi di uso improprio e duplice uso.

Sfide etiche per l'editing genetico non umano

Passiamo ora alle sfide etiche associate all'editing genetico oltre l'uso negli esseri umani. Ad esempio, ci sono sfide etiche associate all'uso dell'editing genetico per piante, animali e alimenti. Ma prima, consideriamo alcuni degli impatti ambientali associati.

Impatti ambientali

Unità genetica le tecnologie possono promuovere la rapida diffusione di un particolare elemento genetico in una popolazione di organismi non umani e possono potenzialmente essere utilizzate per controllare o sradicare malattie trasmesse dagli animali, specie invasive e parassiti agricoli. L'obiettivo più frequentemente discusso e probabilmente più ricercato è una modifica della popolazione di zanzare per un'interruzione globale sostenibile della trasmissione dei parassiti della malaria. Tuttavia, i gene drive, destinati a eliminare gli organismi portatori di malattie, possono inavvertitamente alterare l'ambiente e/o la biodiversità. Ad esempio, se una zanzara specifica, nota per essere portatrice di malaria, viene presa di mira per l'eliminazione tramite editing genetico, potrebbe sconvolgere un intero ecosistema. Questa zanzara potrebbe essere una fonte di cibo per un uccello che svolge un ruolo nell'impollinazione di determinati fiori, che a loro volta sono fonti di cibo per vari insetti. Sradicare la zanzara potrebbe portare involontariamente al collasso di questo ecosistema.

L'editing genetico che introduce cambiamenti genetici nelle colture può anche avere conseguenze indesiderate per gli ecosistemi e la biodiversità. Le considerazioni etiche includono il potenziale delle colture geneticamente modificate di fuoriuscire nell'ambiente, incrociarsi con parenti selvatici o interrompere le interazioni ecologiche. I ricercatori e i decisori politici devono valutare i rischi ambientali associati alle colture geneticamente modificate e implementare misure per ridurre al minimo gli impatti negativi.

L'editing genetico può essere utilizzato per salvare alcune specie dall'estinzione e potrebbe anche aiutare a de-estinguere specie che sono scomparse da tempo. Questo, tuttavia, potrebbe creare squilibrio per gli ecosistemi e avere conseguenze devastanti per la diversità. Ad esempio, potrebbe portare all'estinzione di massa di specie che sono ancora vive oggi se la specie de- estinta è predatrice o c'è competizione per gli stessi habitat o riserve alimentari.

Sicurezza alimentare

La tecnologia CRISPR-Cas9 ha molte potenziali implicazioni per l'agricoltura, tra cui la modifica precisa dei genomi delle piante per il miglioramento delle colture, ma l'uso dell'editing genetico in agricoltura solleva anche considerazioni etiche per la sicurezza alimentare. Eccone alcune:

- Introdurre nuove proteine o allergeni nelle colture che possono causare reazioni allergiche impreviste o altri effetti negativi sulla salute.
- Portare inavvertitamente alla produzione di composti tossici dannosi per la salute.
- Ridurre inavvertitamente la qualità nutrizionale delle colture.

- Producono effetti indesiderati nel genoma vegetale che potrebbero influenzare la sicurezza degli alimenti geneticamente modificati.
- I geni provenienti da colture modificate con CRISPR potrebbero diffondersi a colture selvatiche o non modificate attraverso l'impollinazione incrociata o il trasferimento genico orizzontale.
- Gli effetti a lungo termine sulla salute derivanti dal consumo di colture geneticamente modificate non sono ancora pienamente compresi.

Valutazioni approfondite di allergenicità e tossicità sono essenziali per identificare e mitigare eventuali rischi, e sono necessari metodi di screening rigorosi per identificare e caratterizzare eventuali modifiche genetiche indesiderate.

Problemi etici più ampi

Oltre ai problemi etici specifici sopra menzionati per l'ambiente e l'agricoltura, ci sono preoccupazioni più ampie associate all'uso dell'editing genetico. Ecco alcuni dei problemi di ampia portata per l'ambiente e l'agricoltura.

Sostenibilità

L'editing genetico in agricoltura dovrebbe mirare a promuovere pratiche agricole sostenibili che migliorino la sicurezza alimentare, proteggano le risorse naturali e mitighino il cambiamento climatico. Le considerazioni etiche includono la valutazione degli impatti ambientali, sociali ed economici delle colture geneticamente modificate

durante il loro intero ciclo di vita, compresi i loro potenziali contributi all'intensificazione sostenibile, all'agroecologia e alla resilienza alla variabilità climatica.

Preferenze dei consumatori

La proliferazione di alimenti geneticamente modificati (GM) solleva considerazioni etiche sul rispetto delle preferenze e dei valori dei consumatori in merito agli alimenti geneticamente modificati. Per affrontare queste problematiche, sono necessarie informazioni trasparenti sull'uso dell'editing genetico in agricoltura per consentire ai consumatori di fare scelte consapevoli sugli alimenti che consumano.

Equità e accesso

I benefici delle colture geneticamente modificate potrebbero non essere equamente distribuiti e le comunità emarginate potrebbero avere un accesso limitato alla tecnologia o ai suoi benefici. Le considerazioni etiche includono la garanzia di un accesso equo agli strumenti e alle tecnologie di editing genetico, l'affrontare le disparità sociali ed economiche nell'innovazione agricola e la promozione dello sviluppo di colture che rispondano alle esigenze dei piccoli agricoltori e delle popolazioni insicure dal punto di vista alimentare.

Condivisione dei benefici

La condivisione dei benefici diventa una preoccupazione quando l'editing genetico si basa su risorse particolari , perché potrebbe portare a una divisione tra gruppi/nazioni ricchi e meno prosperi. Ad esempio, se l'editing genetico viene impiegato per sviluppare colture resistenti al clima, la presenza di un brevetto potrebbe impedire ai paesi poveri di utilizzarle. Questo scenario potrebbe causare carenze alimentari o carestie per le regioni che hanno contribuito con risorse, mentre quelle più ricche, che possono permettersi gli sviluppi tecnologici, hanno i benefici delle colture modificate.

Proprietà intellettuale e proprietà

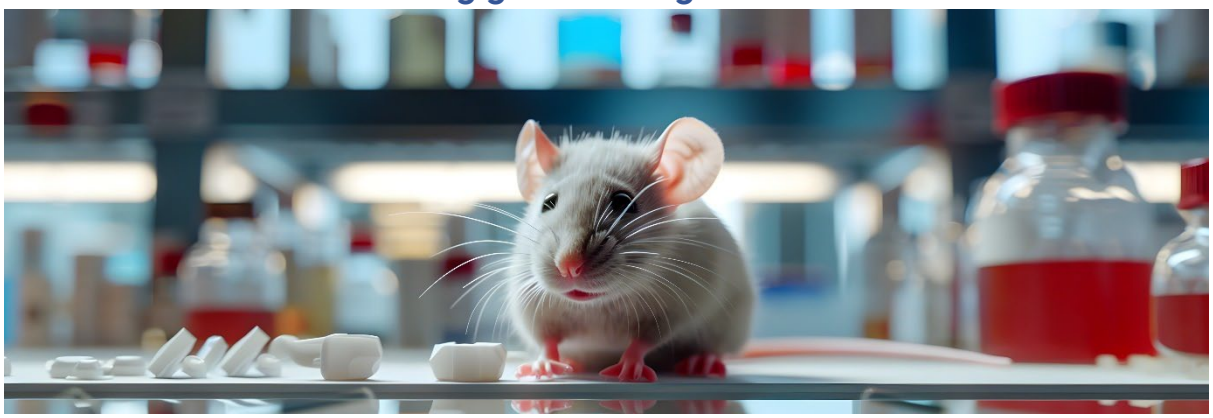
Le tecnologie di editing genetico sollevano questioni sui diritti di proprietà intellettuale e sulla titolarità delle risorse genetiche. Oltre a garantire una distribuzione giusta ed equa dei benefici derivanti dalle colture geneticamente modificate, altre questioni etiche includono il rispetto dei diritti degli agricoltori e delle comunità indigene di accedere e controllare le proprie risorse genetiche e promuovere il libero accesso alle informazioni genetiche per la ricerca e l'innovazione.

Esiste un ampio consenso sul fatto che l'uso di tecnologie di editing genetico non debba essere condotto senza il consenso informato delle comunità locali interessate e senza un approccio partecipativo completamente inclusivo alla ricerca. Infatti, il TRUST Code afferma che:

> *L'accesso da parte dei ricercatori a qualsiasi risorsa biologica o agricola, materiale biologico umano, conoscenza tradizionale, artefatti culturali o risorse non rinnovabili come i minerali dovrebbe essere soggetto al consenso libero e informato preventivo dei proprietari o dei custodi. Accordi formali dovrebbero disciplinare il trasferimento di qualsiasi materiale o conoscenza ai ricercatori, a condizioni sviluppate congiuntamente con i custodi delle risorse o i detentori della conoscenza. (Articolo 5)*

Senza questo, le linee guida e le raccomandazioni per le tecnologie di gene drive sviluppate dalla comunità accademica, dai finanziatori e dalle istituzioni del Nord del mondo non riusciranno a soddisfare gli obiettivi etici e gli impegni che intendono raggiungere.

Editing genetico negli animali



Le tecniche di editing genetico, in particolare CRISPR-Cas9, sono utilizzate per un'ampia varietà di scopi negli animali. La maggior parte dell'editing genetico negli animali viene intrapreso a beneficio degli esseri umani e della ricerca che andrà a beneficio degli esseri umani.

Ad esempio, gli animali geneticamente modificati, in particolare i topi transgenici, sono spesso utilizzati per creare modelli animali di malattie umane introducendo specifiche mutazioni genetiche associate a tali malattie. Possono anche essere utilizzati per studiare i processi biologici fondamentali, la funzione genica e il ruolo di geni specifici nello sviluppo, nella fisiologia e nel comportamento. Inoltre, i maiali sono stati geneticamente modificati per produrre organi umani per lo xenotrapianto, affrontando potenzialmente la carenza di organi di donatori per il trapianto.

L'editing genetico può anche essere utilizzato per introdurre tratti desiderabili negli animali da allevamento, come la resistenza alle malattie, tassi di crescita migliorati o una migliore qualità nutrizionale o quantità di carne o latticini. Ad esempio, l'editing genetico è stato utilizzato per creare maiali con una maggiore resistenza alla sindrome riproduttiva e respiratoria suina (PRRS), una malattia virale devastante.

Le tecniche di editing genetico vengono utilizzate anche a beneficio degli animali e dell'ambiente. Ad esempio, tramite la ricerca per esplorare l'uso dell'editing genetico per affrontare malattie genetiche e sfide riproduttive nelle specie in via di estinzione, nonché per migliorare la loro resilienza alle pressioni ambientali.

Quali pensi siano le principali considerazioni etiche sull'uso dell'editing genetico negli animali? Ecco alcune che abbiamo identificato:

- La manipolazione genetica può portare a sofferenza. Ad esempio, le malattie sono spesso indotte per studi fisiologici o biomedici che coinvolgono animali.
- Il potenziale di sfruttamento degli animali. Gli animali vengono sfruttati a beneficio degli esseri umani?
- Il potenziale impatto sugli ecosistemi naturali se gli animali geneticamente modificati fuggissero in natura.
- Gli effetti indesiderati o mirati dell'editing genetico potrebbero portare a modifiche genetiche indesiderate con conseguenze sulla salute, sul comportamento o sulla capacità riproduttiva dell'animale.

Sebbene il quadro normativo per la ricerca sugli animali geneticamente modificati vari a seconda delle diverse giurisdizioni, nell'UE tutta la ricerca sperimentale sugli animali, compresi quelli geneticamente modificati, è disciplinata dalla direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali nella scienza.

Dagli animali agli umani

Anche quando l'editing genetico negli animali non è inteso come modellazione animale per applicazioni successive negli esseri umani, si deve considerare anche la possibilità di applicazioni future negli esseri umani. Ciò significa che, oltre alla valutazione degli impatti della ricerca sugli animali stessi, i ricercatori e i revisori etici devono tenere a mente che una volta che la tecnologia è stata testata sugli animali, potrebbe essere applicata anche agli esseri umani.

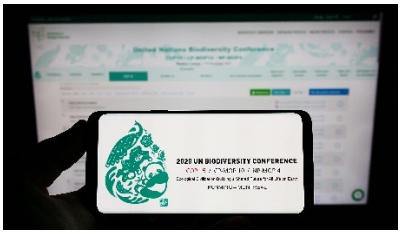
Governance della ricerca sull'editing genetico

La governance dell'editing genetico è un panorama in continua evoluzione, con variazioni sia all'interno che tra i vari Paesi.

Nell'UE

La direttiva 2001/18/CE regola il rilascio nell'ambiente di organismi geneticamente modificati (OGM). Secondo questa direttiva, qualsiasi rilascio di un OGM richiede un'autorizzazione, che può essere concessa solo se una valutazione preventiva del rischio indica che il rilascio non avrà effetti nocivi sulla salute umana o sull'ambiente. Tuttavia, alcuni Stati membri dell'UE vedono debolezze nella loro attuale regolamentazione nazionale sull'uso confinato di organismi modificati con tecnologie gene drive (ad esempio, per esperimenti in strutture di ricerca chiuse) e ritengono che le caratteristiche specifiche di questi organismi debbano essere considerate caso per caso.

La Convenzione delle Nazioni Unite sulla diversità biologica



(Immagine da: Timon - stock.adobe.com)

La Convenzione, che è legalmente vincolante per i paesi che l'hanno firmata, ha affrontato i gene drive nel 2018. Attualmente non esiste una moratoria globale sui gene drive, ma 196 paesi hanno concordato regole severe per l'uso dei gene drive. Un accordo finale ha sottolineato le incertezze inerenti all'uso dei gene drive e ha invitato alla cautela per quanto riguarda la ricerca sperimentale. Raccomanda inoltre che vengano eseguite valutazioni del rischio caso per caso e che vengano messe in atto misure di gestione del rischio per ridurre al minimo i potenziali effetti avversi.

Organizzazioni

Le organizzazioni che cercano di rilasciare organismi gene drive devono ottenere il consenso libero, preventivo e informato (FPIC) delle comunità potenzialmente interessate. Tuttavia, c'è il rischio che il requisito del FPIC venga ignorato o che i membri delle comunità vengano manipolati. Una recente revisione ha trovato dieci documenti chiave di linee guida sulla valutazione del rischio gene drive, ma molti non prescrivono il coinvolgimento delle comunità locali e quindi mancano di un elemento importante.

Applicazioni umane

Per quanto riguarda le applicazioni umane dell'editing del genoma, ci troviamo in una situazione alquanto paradossale a livello mondiale. Da un lato, da decenni si svolgono deliberazioni etiche e legali in gran parte concettuali o speculative su potenti tecnologie di editing del genoma, inclusa l'elaborazione di linee guida orientate alla governance. Dall'altro lato, la rilevanza pratica di questo lavoro è ancora bassa, per due motivi principali: le limitazioni tecniche esistenti e i problemi strutturali della governance dell'etica della ricerca.

Nazionale e internazionale

Sia l'editing genetico umano che quello nelle piante o negli animali sono generalmente regolamentati a livello nazionale e internazionale, con conseguente mancanza di allineamento delle politiche tra i paesi. Sebbene non sia realistico raggiungere un quadro politico omogeneo internazionale comune, i ricercatori e gli esperti di etica devono essere consapevoli delle differenze e del rischio di dumping etico. In alcuni paesi, le linee guida sono vaghe, ad esempio con una mancanza di distinzione nelle linee guida tra editing genetico somatico e germinale e tra ricerca e trattamento. Ci sono anche lacune e scappatoie che comportano una consultazione pubblica insufficiente o una mancanza di monitoraggio per rilevare attività illegali.

Affrontare le considerazioni etiche associate all'editing genetico richiede la collaborazione tra scienziati, decisori politici, agricoltori, consumatori e altre parti interessate. Impegnandosi in un dialogo trasparente e inclusivo, ricercatori e decisori politici possono lavorare verso lo sviluppo e l'impiego responsabili di tecnologie di editing genetico che promuovano la salute e il benessere di esseri umani, animali e ambienti.

Per una valutazione etica efficace, i comitati etici della ricerca potrebbero incorporare o portare competenze da scienze ambientali, studi critici sugli animali, filosofia (oltre l'etica applicata), studi legali sui diritti degli animali e sulla personalità ambientale e studi scientifici e tecnologici (STS). In relazione alle tecnologie di gene drive, è necessario lo sviluppo congiunto di progetti di ricerca con le parti interessate locali per sfruttare le competenze locali e ottenere l'accettazione della comunità. I rischi e i benefici dovrebbero essere valutati caso per caso e comunicati in modo trasparente e onesto alle parti interessate locali. Se le comunità locali preferiscono altre misure per lo stesso scopo, ciò dovrebbe essere rispettato.

Quiz di fine modulo

Puoi provare queste domande per vedere se il tuo apprendimento da questo modulo affronta i risultati di apprendimento previsti. Quando hai finito, puoi controllare le tue risposte a pagina 32.

1. **Quale delle seguenti descrive meglio il concetto di "piano inclinato" nel contesto dell'editing genetico?**

A) Il graduale declino nel tempo dell'accettazione pubblica delle tecnologie di editing genetico.

B) La possibilità che dagli interventi iniziali di editing genetico scaturiscano conseguenze indesiderate o dilemmi etici, che portino a ulteriori e più drastiche modifiche genetiche.

C) La facilità con cui le tecniche di editing genetico possono essere applicate in vari campi di ricerca, il che porta a un progresso scivoloso verso la manipolazione genetica su larga scala.

D) La progressiva perdita di rigore scientifico e di standard etici nella ricerca sull'editing genetico man mano che vengono condotti più esperimenti.

2. Quale delle seguenti rappresenta una sfida significativa per la valutazione etica nella ricerca sull'editing genetico ?

A) I comitati etici della ricerca hanno troppo poco tempo a disposizione per esaminare tutte le domande di approvazione etica.

B) La mancanza di consapevolezza e comprensione da parte del pubblico delle tecnologie di editing genetico.

C) L'assenza di linee guida chiare riguardo alle implicazioni etiche del potenziamento dei tratti umani attraverso la modifica genetica.

D) La difficoltà nell'ottenere finanziamenti per gli esperimenti di editing genetico.

3. **Quale tra i seguenti rappresenta un problema di sicurezza primario associato agli alimenti geneticamente modificati?**

A) Maggiore suscettibilità a fattori ambientali come siccità o malattie.

B) I consumatori sono diffidenti nei confronti delle colture geneticamente modificate e potrebbero rifiutarsi di acquistarle.

C) Valore nutrizionale ridotto rispetto alle colture convenzionali.

D) Il rischio di alterazioni genetiche indesiderate che possono causare allergenicità o tossicità nel prodotto alimentare.

4. Quale delle seguenti definizioni definisce meglio i termini "duplice uso" e "uso improprio" nel contesto dell'editing genetico?

A) Il termine "duplice uso" si riferisce alle considerazioni etiche relative all'uso dell'editing genetico sia a fini terapeutici che di miglioramento, mentre "uso improprio" si riferisce agli errori involontari nell'applicazione delle tecniche di editing genetico.

B) "Duplice uso" si riferisce al potenziale intrinseco dell'editing genetico di essere utilizzato sia per scopi benefici che dannosi, mentre "uso improprio" si riferisce all'uso improprio intenzionale degli strumenti di editing genetico per scopi nefasti.

C) "Doppio uso" indica la modifica simultanea di più geni per ottenere caratteristiche migliorate, mentre "uso improprio" si riferisce agli effetti collaterali involontari della modifica genetica che compromettono il risultato previsto.

D) "Duplice uso" indica la versatilità delle tecniche di editing genetico sia per la ricerca che per le applicazioni cliniche, mentre "uso improprio" descrive i casi in cui l'editing genetico viene applicato senza un'adeguata supervisione normativa.

5. Perché è importante che i ricercatori o i revisori etici degli studi sull'editing genetico siano a conoscenza delle linee guida e delle normative pertinenti e le rispettino?

A) Per attenuare i rischi associati alle conseguenze indesiderate o ai dilemmi etici derivanti dagli interventi di editing genetico.

B) Garantire la continuità dei finanziamenti alla ricerca.

C) Per evitare potenziali conflitti di interesse con entità commerciali coinvolte nella tecnologia di editing genetico.

D) Semplificare il processo di brevettazione per nuove tecniche e applicazioni di editing genetico.

Risposte ai quiz

Quiz: Un caso di editing genetico negli embrioni umani

1. I potenziali impatti su Lulu e Nana sono attualmente oggetto di speculazione. Questo in parte perché dobbiamo aspettare e vedere cosa succede, ma anche perché ci sono pochissimi dettagli sul loro sviluppo nel pubblico dominio. (Potenziali danni e benefici)

2. Lula e Nana stanno fungendo da cavie per un intervento non testato a cui non hanno acconsentito. (Autonomia)

3. A differenza dell'uso dell'editing genetico nelle cellule somatiche, questo editing genetico della linea germinale apporta una modifica permanente alle cellule della linea germinale che verrà trasmessa alla prole. (Generazioni future)

4. Una delle preoccupazioni principali è che i tentativi di paralizzare il gene CCR5 potrebbero aver causato cambiamenti fuori bersaglio in altre parti del genoma delle ragazze. Se così fosse, questi cambiamenti potrebbero causare una serie di problemi (ancora sconosciuti), tra cui gravi malattie. (Potenziali danni e benefici)

5. Diversi ricercatori che hanno studiato attentamente le immagini dell'editing genetico hanno messo in guardia sul fatto che per Nana, l'editing potrebbe essere avvenuto dopo che l'embrione aveva superato lo stadio di una cellula. Ciò significa che potrebbe essere un mosaico genetico, quindi alcune cellule trasportano il CCR5 normale e quindi non sarebbe protetta dall'HIV. (Potenziali danni e benefici)

6. Gli eticisti temono che l'editing genetico, inizialmente mirato alla terapia, possa portare a miglioramenti non terapeutici (come capacità di apprendimento migliorate). In effetti, è noto che la disattivazione del gene CCR5 migliora l'intelligenza. Questa possibilità apre un altro dibattito sull'etica del potenziamento dei tratti desiderabili e della soppressione di quelli indesiderati. (Piano scivoloso)

7. Il gene CCR5 è coinvolto nella segnalazione e nel coordinamento delle risposte immunitarie. Quindi, potrebbero sorgere problemi al sistema immunitario se tutti questi geni sono disattivati. (Potenziali danni e benefici)

Quiz di fine modulo

1. B

2. C

3. D

4. B

5. A

Riferimenti e ulteriori risorse

Le linee guida o gli standard più rilevanti a livello UE o internazionale relativi all'editing del genoma

Linee guida dell'OMS:

Human genome editing: recommendations :
https://www.who.int/publications/i/item/9789240030381

Human genome editing: a framework for governance :
https://www.who.int/publications/i/item/9789240030060

L'UE ha un'indagine sui principi di diritto, governo e regolamentazione:

https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2022/729506/EPRS_STU(2022)729506_IT.pdf
https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2022/690194/EPRS_IDA(2022)690194_IT.pdf (in agricoltura)

Le Accademie Nazionali hanno pubblicato un rapporto di studio consensuale:
https://nap.nationalacademies.org/catalog/25665/heritable-human-genome- modifica
Una buona panoramica delle normative nei paesi e nelle regioni può essere trovata qui:
https://crispr-gene-editing-regs-tracker.geneticliteracyproject.org

Principi generali del diritto primario dell'UE: principio di precauzione, art. 191 comma 2 TFUE
Identificazione e chiarimento dei problemi giuridici riguardanti l'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati, Dir. 2009/41/CE

Individuazione e chiarimento dei problemi giuridici relativi all'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati, Dir. 2001/18/CE

Principi generali del diritto primario dell'UE (ad esempio la Carta dei diritti fondamentali dell'UE CEDU)
Diritto farmaceutico europeo (ad esempio Reg Nr. 1394/2007 CE)

Miglioramento: Reg 2016/679/UE (GDPR)

Proposta di regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio relativo alle piante ottenute mediante alcune nuove tecniche genomiche e ai relativi alimenti e mangimi, e che modifica il regolamento (UE) 2017/625

Linee guida per la ricerca sulle cellule staminali e la traduzione clinica https://www.isscr.org/guidelines

Bibliografia

Bostrom, Nick, et Rebecca Roache. « Ethical issues in human enhancement ». In *New Waves in Applied Ethics*, édité par J. Ryberg, T. Petersen, et C. Wolf, 120--152. Palgrave-Macmillan, 2007. (https://www.darpa.mil/program/insect-allies).

Cohen, Y (2019) Did CRISPR help or harm the first-ever gene-edited babies? Science, 1st August https://www.science.org/content/article/did-crispr-help-or-harm-first-ever-gene-edited- babies

Kleiderman, Erika, et Ubaka Ogbogu. « Realigning gene editing with clinical research ethics: What the "CRISPR Twins" debacle means for Chinese and international research ethics governance ». *Accountability in Research* 26 (9 mai 2019): 257-64. https://doi.org/10.1080/08989621.2019.1617138.

Palazzani, Laura. « Gene-Editing: Ethical and Legal Challenges ». *Medicina e Morale* 72, no 1 (11 avril 2023): 49-57. https://doi.org/10.4081/mem.2023.1227.

Singh SM. Lulu and Nana open Pandora's box far beyond Louise Brown. CMAJ. 2019 Jun 10;191(23):E642-E643. doi: 10.1503/cmaj.71979. PMID: 31182462; PMCID: PMC6565397. 1 AUG 2019

Smyth, Stuart J., Diego M. Macall, Peter W. B. Phillips, et Jeremy de Beer. « Implications of Biological Information Digitization: Access and Benefit Sharing of Plant Genetic Resources ». *The Journal of World Intellectual Property* 23, no 3-4 (2020): 267-87. https://doi.org/10.1111/jwip.12151.

The Lancet. « Human Genome Editing: Ensuring Responsible Research ». *The Lancet* 401, no 10380 (mars 2023): 877. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00560-3.

Wei, X., & Nielsen, R. (2019). CCR5-Δ 32 is deleterious in the homozygous state in humans. *Nature medicine*, *25*(6), 909-910. https://www.nature.com/articles/s41591-019-0459-6