

1. Gennaio

Prospettive etiche dell'editing terapeutico umano per il 2025

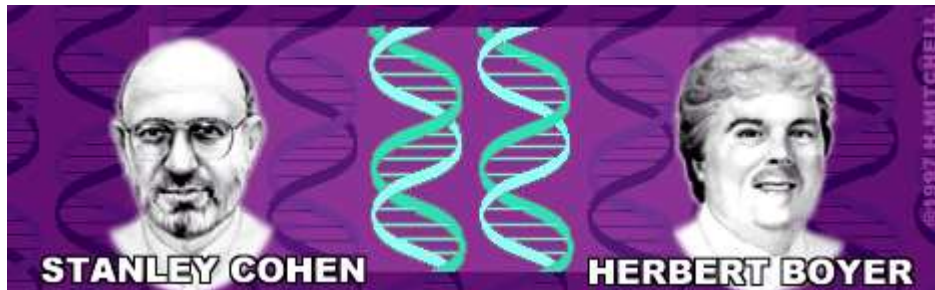
L'arte dell'editing, cioè la capacità di controllare e ricontrollare un testo in modo che non contenga, o contenga entro limiti sopportabili, errori di contenuto, di trascrizione grafica o di traduzione, là dove neppure l'autore se ne sarebbe accorto.

Umberto Eco

L'editing genomico è diventato un fenomeno tecnologico che è arrivato in prima linea nei futuri trattamenti medici, anche in utero. Il lavoro nel campo dell'editing genomico è iniziato nel 1970 con **Paul Berg**, che ha sviluppato la tecnologia sull'uso del DNA ricombinante nell'alterazione di altri organismi viventi



Questi progressi hanno permesso a Stanley Cohen e Herbert Boyer di iniziare a usare queste tecnologie per alterare il DNA di un organismo al fine di creare determinati prodotti, nel caso dei batteri, o enzimi, nel caso delle piante o del lievito



Inizialmente, tale editing era limitato a organismi specifici, come i topi o il lievito, ma con il progredire della tecnologia, ha iniziato a consentire l'uso della tecnologia sugli esseri umani, cambiando il corso del trattamento in campo medico

Akram F et al.. An Insight into Modern Targeted Genome-Editing Technologies with a Special Focus on CRISPR/Cas9 and its Applications. Mol Biotechnol. 2023 Feb;65(2):227-242.

L'inizio dell' editing genomico umano risale a due tecniche di editing genetico che si basavano sull'uso di enzimi di restrizione nell'editing dei genomi:

le nucleasi a dito di zinco (ZFN)

le nucleasi effettrici simili ad attivatori della trascrizione (TALEN)

Le **ZFN** hanno un dominio di legame al DNA a dito di zinco che viene utilizzato per legare una sequenza specifica di DNA bersaglio e un dominio endonucleasi di restrizione utilizzato per scindere il DNA nel sito bersaglio.

Le **TALEN** sono anche composte da un dominio di legame al DNA e da domini di restrizione come le ZFN, ma il loro dominio di legame al DNA ha più potenziali sequenze bersaglio di quelle che lo strumento di editing genetico ZFN consente di utilizzare

L'uso di queste tecnologie ha predominato il campo per anni, ma la loro difficoltà, i costi e la natura dispendiosa in termini di tempo hanno reso difficile l'ulteriore ricerca nel campo
Asmamaw M et al. Mechanism and Applications of CRISPR/Cas-9-Mediated Genome Editing. Biologics. 2021 Aug 21;15:353-361.

Tuttavia, nel 2012, è stato scoperto che *lo Streptococcus pyogenes*, un batterio, utilizzava un sistema di difesa contro le infezioni virali che poteva essere adattato per essere utilizzato come sistema di editing genomico. Questo sistema è costituito da due parti:

la prima parte è la “ripetizione palindromica breve e regolarmente intervallata” (CRISPR) di RNA che può essere utilizzata per fungere da guida per il targeting del genoma,

la seconda è la “proteina 9 associata a CRISPR” (Cas9) che agisce come endonucleasi che consente l’uso di rotture a doppio filamento del DNA.

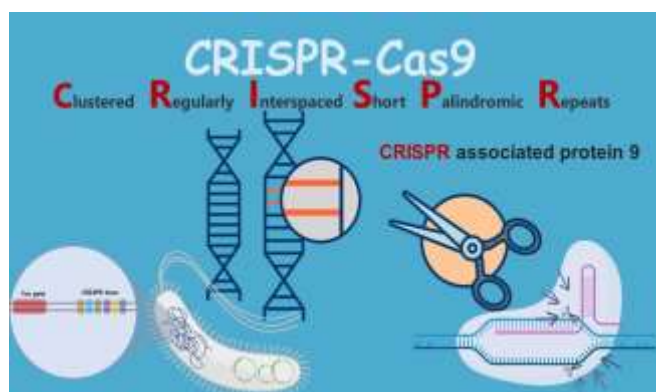
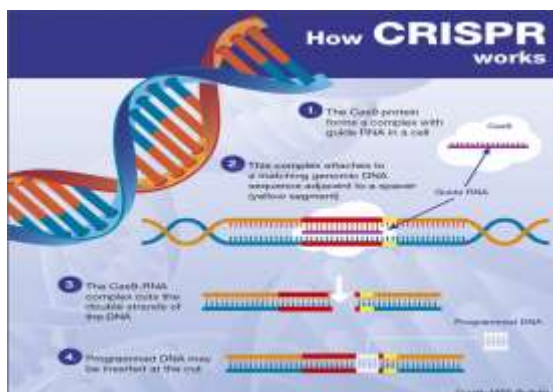
In quanto tale, è stato possibile per gli scienziati manipolare la molecola di RNA CRISPR in un singolo RNA guida (sgRNA) che poteva essere progettato per colpire specificamente un’area genomica di interesse negli esseri umani.

Questa tecnologia è stata presto aggiornata e adattata per essere in grado di modificare il genoma umano con efficienza e selettività molto più elevate rispetto a prima

Cribbs AP & Perera SMW. Science and Bioethics of CRISPR-Cas9 Gene Editing: An Analysis Towards Separating Facts and Fiction. Yale J Biol Med. 2017 Dec 19;90(4):625-634. PMID: 29259526; PMCID: PMC5733851

L'applicazione complessiva degli strumenti di editing genetico varia e il loro utilizzo dipende dalle linee cellulari e dall'organismo coinvolti, oltre al fatto che l'obiettivo finale sia clinico o di ricerca

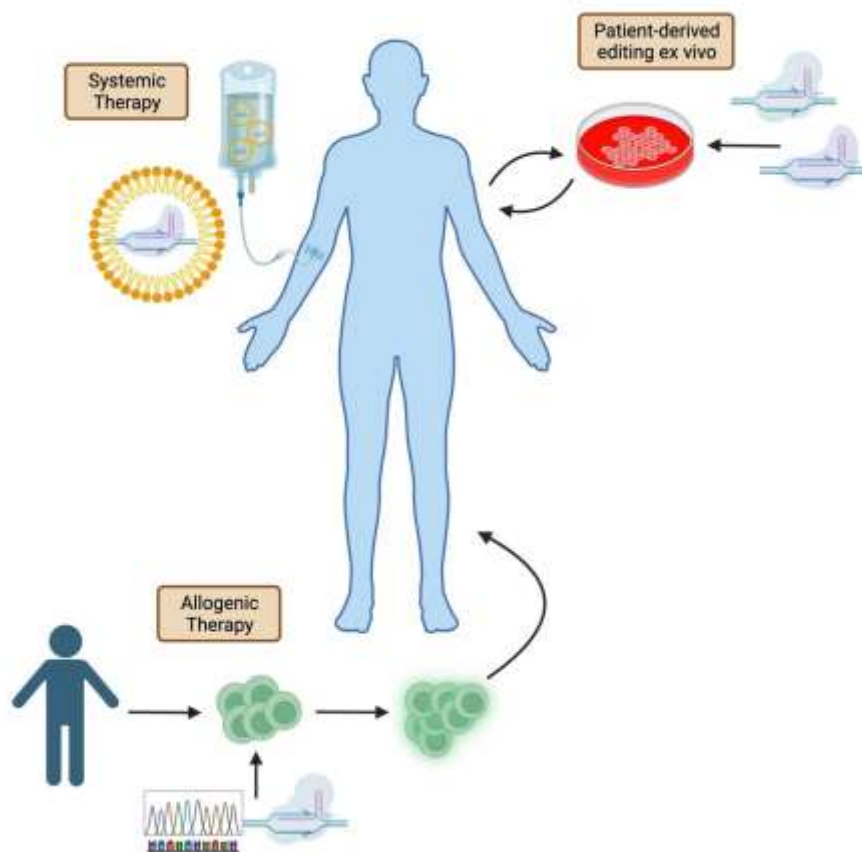
Questi tipi di editing, in particolare CRISPR-Cas9, consentono agli scienziati di prendere di mira più loci di DNA in un singolo essere umano e consentono lo screening e l'alterazione dell'intero genoma umano. Pertanto, gli scienziati stanno cercando sul campo ulteriori implicazioni e applicazioni di queste tecnologie.



Si è scoperto che CRISPR fornisce uno strumento semplice che può indicare qualsiasi sequenza di un genoma semplicemente progettando una semplice sequenza sgRNA. Anche negli ultimi anni, CRISPR è andato oltre l'alterazione del solo DNA, è stato utilizzato per alterare la cromatina e prendere di mira la regolazione epigenetica. CRISPR è diventato così preciso che ora può ottenere screening funzionali su larga scala del genoma utilizzando proteine guidate con migliaia di copie di sgRNA in ogni cellula mirata per riconoscere geni che sono noti per codificare un fenotipo esplicito in un essere umano.

Golkar Z. CRISPR: a journey of gene-editing based medicine. Genes Genomics. 2020 Dec;42(12):1369-1380.

Le applicazioni di CRISPR variano, inclusa la capacità di alterare geni difettosi, come il gene della beta-globina nell'anemia falciforme, per raggiungere livelli terapeutici di globuli rossi normali. CRISPR può anche essere considerato per alterare geni oncogenici al fine di prevenire lo sviluppo del cancro; un esempio è il suo utilizzo nel ripristino di p53 nella carcinogenesi del carcinoma polmonare. Un altro possibile utilizzo di CRISPR è stato osservato nel processo di riduzione dell'attività della telomerasi nell'invecchiamento o nel cancro.



La tecnologia CRISPR è stata studiata con grande successo per diverse malattie immunologiche e genetiche alla ricerca di possibili opzioni terapeutiche. Tuttavia, poiché i limiti di questa tecnologia stanno iniziando a scomparire, si è iniziato a chiedersi fino a che punto spingersi e se si sia oltrepassato il limite dei benefici terapeutici.

El Ouar I, Djekoun A. Therapeutic and diagnostic relevance of Crispr technology. Biomed Pharmacother. 2021 Jun;138:111487.



L'etica è una componente centrale in Medicina.

Una delle principali questioni etiche è la determinazione della natura umana. Si può sostenere che qualsiasi interferenza genetica che potrebbe cambiare la natura umana dovrebbe essere moralmente proibita poiché altera l'essenza stessa della natura umana. Questa pratica correrebbe anche il rischio di designare gli esseri umani a una vita predeterminata, il che di conseguenza aggiunge restrizioni alla libertà di scelta.

In un mondo di bionica e biotecnologia del prossimo futuro, la questione etica e politica principale sarà la definizione di chi siamo. I miglioramenti biomedici potrebbero trasformarci a tal punto da renderci diversi dagli umani?



Habermas sostiene che qualsiasi intervento di miglioramento genetico che potrebbe potenzialmente alterare la "natura umana" dovrebbe essere moralmente proibito poiché altera la natura del bambino o l'essenza stessa che lo rende ciò che è. Questa pratica impegna inoltre il bambino a uno specifico progetto di vita o, in ogni caso, pone specifiche restrizioni alla sua libertà di scegliere una vita propria. In definitiva, il miglioramento genetico mette a repentaglio le fondamenta stesse dell'uguaglianza morale.

Nicola Morar del *Rock Ethics Institute, Penn State University* ritiene che l'argomentazione di Habermas si basa su una serie di presupposti che implicano una grave incomprendenza dell'evoluzione o che le informazioni fattuali rilevanti riguardanti l'azione che stiamo per valutare moralmente non sono supportate empiricamente. Quindi, l'argomentazione della natura umana si basa su una serie di assunzioni false o problematiche e, in quanto tale, non riesce a svolgere il ruolo normativo inteso da Habermas.

Morar N. *An empirically informed critique of Habermas' argument from human nature.* *Sci Eng Ethics.* 2015 Feb;21(1):95-113. doi: 10.1007/s11948-013-9509-5. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24446150.

La prospettiva di eseguire alterazioni della linea germinale su creature viventi prende di mira il campo della medicina riducendo il pool genetico. Ciò può produrre ripercussioni negative: diminuzione dell'eterozigosi e uniformizzazione dei geni coinvolti nella ricombinazione. Inoltre, gli interventi sulla linea germinale potrebbero non essere invertiti o alterati, ogni volta che la necessità lo richiede.

Tuttavia questa argomentazione è messa in discussione da Ionna Petre dell'Università di Budapest per quanto attiene alla sicurezza, dalla popolazione rispetto all'attenzione individuale, dalle mutazioni spontanee, dall'eccezionalismo, dalla ricerca intenzionale della diversità genetica attraverso interventi sulla linea germinale e dal potenziale di riduzione del danno

Petre I. Future Generations and the Justifiability of Germline Engineering. J Med Philos. 2017 Jun 1;42(3):328-341. doi: 10.1093/jmp/jhx003. PMID: 28419342.

Esistono diversi tipi di etica, alcuni dei quali sono culturali, filosofici, incentrati sulla ricerca e teologici.

Ad esempio, le nazioni occidentali hanno opinioni meno favorevoli ai cambiamenti negli embrioni rispetto alle modifiche delle cellule somatiche rispetto alle nazioni non occidentali.

Un'altra divisione della filosofia morale è **l'etica normativa** (vale a dire, cosa dovrebbe essere fatto), mentre **l'etica applicata** affronta temi pratici, come la guerra e la pena di morte.

L'etica nella ricerca medica si occupa prevalentemente dei conflitti di interesse tra enti sanitari, operatori sanitari e pazienti, come autonomia, non maleficenza, beneficenza e giustizia

Rethinking the knowledge-attitudes model and introducing belief in human evolution: examining antecedents of public acceptability of human gene editing

Infine, da una prospettiva teologica, aiutare l'umanità è l'obiettivo fondamentale della scienza e fa parte del desiderio di Dio di cooperare con l'umanità.



Peter Dabrock, titolare della cattedra di Teologia sistemática II (Etica) presso la FAU e presidente del Consiglio etico tedesco avverte che Bisogna fare attenzione quando si raggiungono limiti che potrebbero essere non etici

Dabrock P. Playing God? Synthetic biology as a theological and ethical challenge. Syst Synth Biol. 2009 Dec;3(1-4):47-54.

L'etica in ultima analisi fornisce la base per giustificare o screditare i progressi scientifici, e anche l'editing genetico deve essere esaminato con lo stesso microscopio.

Mentre ci sono un numero enorme di applicazioni relative all'editing genomico, ci sono molti scopi che dovrebbero essere seriamente discussi sia da una prospettiva sociale che morale.

La genesi di nuove, semplicistiche e facili da usare applicazioni per l'editing genomico umano, come CRISPR-Cas9, TALEN, cellule CAR T e altre, ha aperto le porte a una gamma ancora più ampia di applicazioni

Shinwari ZK et al Ethical Issues Regarding CRISPR Mediated Genome Editing. Curr Issues Mol Biol. 2018;26:103-110.

Prima del 2015, qualsiasi utilizzo dell'editing genomico per gli esseri umani era riservato esclusivamente alle linee cellulari somatiche

Tuttavia, **CRISPR-Cas9** ha reso possibile modificare per la prima volta la linea germinale degli esseri umani. Con questa nuova generazione di modalità di editing genetico, disturbi come l'anemia falciforme, l'immunodeficienza primaria, disturbi retinici o dermatologici e molti altri possono essere gestiti e potenzialmente trattati. Nonostante le infinite possibilità di progressi che la nuova generazione di modalità di editing genetico porta con sé, sono emerse **nuove questioni bioetiche**, morali e socio-etiche che possono fornire un avvertimento riguardo al loro utilizzo

Ayanoğlu FB et al. Bioethical issues in genome editing by CRISPR-Cas9 technology. Turk J Biol. 2020 Apr 2;44(2):110-120.

La modifica genetica umana non è una novità nel dibattito etico. Come per altri aspetti della scienza, deve esserci un equilibrio tra benefici e rischi.

È importante ricordare che queste nuove tecniche di modifica genetica umana non sono state perfezionate e come tali devono essere attentamente analizzate.

Plaza Reyes A et al. Towards a CRISPR view of early human development: applications, limitations and ethical concerns of genome editing in human embryos. Development. 2017 Jan 1;144(1):3-7

La domanda sorge spontanea:

**come si può definire la sua efficacia
se non è una pratica di base?**

Per rispondere a questa domanda, la legittimità terapeutica deve essere identificata a partire dai casi individuali. Il consenso informato e il consenso autodeterminato del paziente sono spesso i punti focali della legittimazione di un protocollo di trattamento. Tuttavia, se deve essere utilizzato su un embrione, il paradigma si sposta dalla legittimità terapeutica al beneficio terapeutico. È fondamentale distinguere tra misure preventive e terapeutiche poiché ciò può travisare la vera applicazione di un piano di gestione.

Schleiden S et al. Human germline editing in the era of CRISPR-Cas: risk and uncertainty, inter-generational responsibility, therapeutic legitimacy. BMC Med Ethics. 2020 Sep 11;21(1):87.

Nel complesso, la letteratura attuale riguardante l'etica dell'editing genomico umano si riduce ai seguenti quattro temi distinti: filosofia, teologia, prospettive culturali e pubbliche ed etica generale nella ricerca. Da una prospettiva filosofica, l'obiettivo primario dei progressi biomedici è migliorare la condizione umana. Che ciò significhi spingere i confini e i limiti dell'umanità o promuovere il miglioramento della "versione attuale" degli esseri umani, deve essere fatto con il massimo rispetto e delicata precisione.

Almeida M et al. Human enhancement: Genetic engineering and evolution. Evol Med Public Health. 2019 Sep 28;2019(1):183-189.

Da una prospettiva teologica, i bioeticisti laici e religiosi hanno descritto l'editing genomico e le sue applicazioni come "giocare a fare Dio". In varie religioni, come il cristianesimo e l'Islam, l'umanità è stata creata a immagine di Dio; pertanto, la questione è sempre stata se gli esseri umani siano chiamati a giocare a fare Dio o meno.

La vasta gamma di prospettive culturali e pubbliche sull'editing genomico può essere attribuita a molti fattori. Tra i fattori che dividono le prospettive rientrano la nazionalità, la religione, l'affiliazione politica e il disturbo o la malattia in questione.

Aiyegbusi OL et al. Patient and public perspectives on cell and gene therapies: a systematic review. Nat Commun. 2020 Dec 8;11(1):6265.

Nonostante tutta la letteratura attualmente disponibile sul tema dell'etica e dell'editing genomico, nessuna ricerca ha esaminato lo stato attuale della scienza riguardo alla nuova generazione di modalità di editing genomico umano terapeutico come CRISPR-Cas9, TALEN, cellule T CAR e simili rispetto a ciascun tema principale identificato.

L'augurio che questo 2025 che va ad iniziare in piena tempesta etica planetaria affronti l'editing genomico umano terapeutico in relazione a filosofia, teologia, prospettiva pubblica ed etica della ricerca.