

Il genoma da riparare

The Economist, Regno Unito. Foto di Kevin Van Aelst

Una nuova tecnica permette di modificare il dna in modo semplice e veloce. Potrebbe essere utile per curare non solo le malattie genetiche, ma anche il cancro, l'alzheimer o il diabete. Solleva però preoccupazioni etiche

Nell'estate del 2005 Karen Aiach e il marito ricevettero la notizia che Ornella, la figlia di quattro mesi, aveva una rara malattia nota come sindrome di Sanfilippo. A partire dai tre anni la malattia l'avrebbe privata poco a poco di tutte le facoltà mentali. La bambina avrebbe sofferto di gravi disturbi del sonno e sarebbe diventata iperattiva e aggressiva. E con molte probabilità non avrebbe superato i dieci anni di vita. A Ornella mancava una copia di uno specifico gene che dice al corpo come produrre una particolare proteina adde-
dotta all'eliminazione dei detriti cellulari. Senza quella proteina, le cellule del corpo non sono in grado di spezzare una molecola complessa di zuccheri, l'eparano-N-solfatasi. L'accumulo della molecola nelle cellule cerebrali è la causa dei sintomi della malattia. Se le cellule di Ornella fossero riuscite a fabbricare quella proteina, forse avrebbe potuto salvarsi. Karen Aiach s'imbarcò così in una ricerca, durata dieci anni, per trovare il modo di correggere l'errore nel genoma di sua figlia.

In quasi tutte le cellule del corpo di Ornella, come in quelle di ogni essere umano, esistono due copie del genoma, quella della madre e quella del padre. In ognuno di questi genomi ci sono circa 20mila geni, ciascuno dei quali contiene la ricetta di una specifica proteina sotto forma di una sequenza di "lettere" chimiche. Finora la medicina ha scoperto circa seimila malattie che possono

essere attribuite a un difetto di uno di quei geni: una mancanza o una sequenza sbagliata del dna che impedisce al corpo di fabbricare una particolare proteina o gliela fa produrre in modo anomalo. Alcune di queste malattie dovute a un unico gene sono note: la malattia di Tay Sachs, l'anemia falciforme, l'emofilia. Altre, come la sindrome di Sanfilippo, le conosciamo solo quando scopriamo che un bambino a noi caro è una delle settantamila persone nel mondo colpite dalla malattia.

Da una generazione all'altra

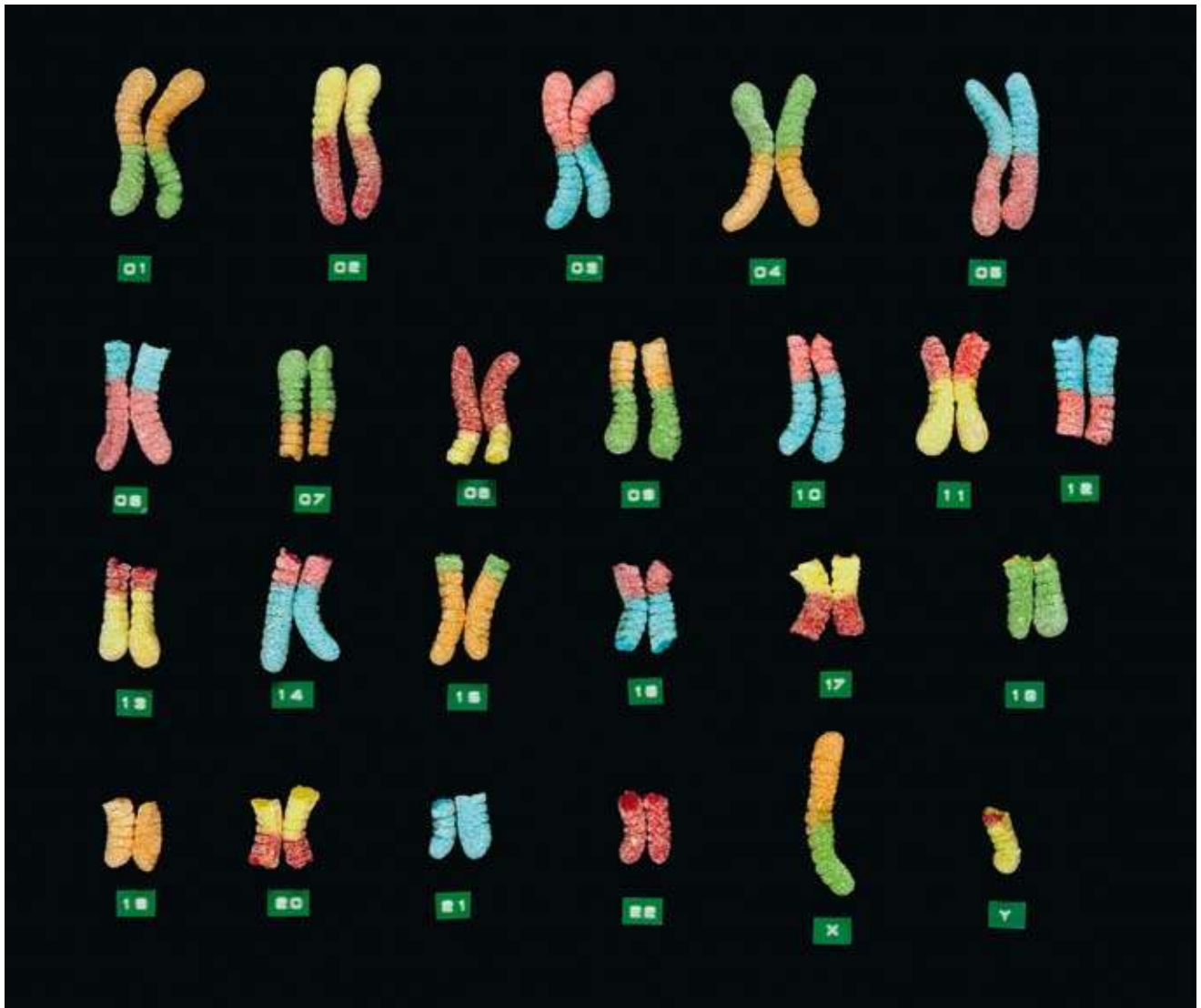
Dagli anni settanta, quando l'ingegneria genetica ha cominciato a mettere a punto i suoi primi strumenti, genitori e ricercatori sognano di poter sfruttare le sue tecniche per riparare i geni difettosi. I primi tentativi clinici di usare la "terapia genica" risalgono agli anni novanta, quando cominciarono a essere usati dei virus per aggiungere i geni necessari alle cellule che ne erano sprovviste. Erano esperimenti rozzi, e non c'era nessuna garanzia che i nuovi geni s'inserissero al posto giusto nel genoma. Questo spesso significava che non producevano molta proteina. E c'era anche il rischio che, disturbando altri geni, provocassero il cancro. Si verificarono casi di tumore in alcuni dei primi esperimenti e un paziente morì a causa della reazione immunitaria al virus usato per trasportare il gene.

Spinti dal desiderio di fare qualcosa per i bambini come Ornella, gli specialisti della terapia genica hanno portato avanti le loro

ricerche. E negli ultimi anni hanno trovato un valido aiuto nel sistema chiamato Crispr-Cas9. Qualche anno fa i biologi hanno scoperto nei genomi di alcuni batteri una strana caratteristica, che hanno descritto come "segmenti di dna procariotico contenenti brevi sequenze ripetute". La sigla abbreviata è Crispr. I batteri usano questi segmenti per fabbricare piccoli frammenti di rna, una molecola in grado d'immagazzinare sequenze di lettere come quelle che costituiscono il dna. Un rna Crispr tende a stabilire un legame con un frammento di dna che ha una sequenza complementare alla sua. La proteina Cas9, una sorta di forbice molecolare, riconosce la struttura che si crea quando un rna Crispr si lega a un frammento di dna e reagisce tagliando il dna proprio in quel punto.

I batteri producono frammenti di rna Crispr che riconoscono il dna dei virus che li attaccano e lo marciano affinché venga distrutto dalla Cas9, proteggendosi così dall'infezione. Gli scienziati sono in grado di creare rna che possono prendere di mira qualsiasi sequenza. E quando le cellule riparano il dna spezzato, se inseriscono un nuovo gene nella cellula insieme al sistema Crispr-Cas9, possono ottenere che quel gene sostituisca il vecchio. L'effetto è qualcosa di simile alla funzione taglia/incolla del computer.

Il Crispr, semplice e facile da usare, ha generato entusiasmo nel mondo della biologia molecolare, della ricerca medica, della biotecnologia e della terapia genica. Fi-



nora le varie terapie geniche sono state progettate per curare cellule comuni come quelle del sangue, della retina o del pancreas. Con il Crispr, invece, si può pensare d'intervenire su cellule speciali come quelle degli spermatozoi e degli ovuli, o sul genoma di un embrione in attesa di essere impiantato nell'utero. In entrambi i casi le modifiche verrebbero trasmesse all'infinito da una generazione all'altra.

Questo tipo di modificazione della "linea germinale" è per molti un confine etico che non va superato. Alcuni scienziati e istituti di ricerca chiedono una moratoria su qualsiasi studio che voglia modificare la linea germinale. Altri affermano che la ricerca di base dovrebbe continuare, ma qualsiasi tentativo di usarla a livello clinico dev'essere sottoposto a un dibattito pubblico. La genetica è una scienza che va a fondo nei singoli individui, ma ha anche un aspetto politico. E il Crispr rischia di esasperarlo.

Tre anni fa Jennifer Doudna, dell'università della California a Berkeley, Emmanuelle Charpentier, del centro Helmholtz per la ricerca sulle infezioni in Germania, e i loro colleghi hanno scoperto come trasformare il sistema Crispr dei batteri in un editor del genoma. Esistevano già altre due tecniche per fare modifiche specifiche ai genomi, ma richiedevano tempo ed erano laboriose. La nuova tecnica era altrettanto o forse più efficace, e molto più rapida e facile da usare. Secondo Matthew Porteus, un pioniere dell'ingegneria genetica dell'università di Stanford, le ricerche che tre anni fa richiedevano un sofisticato laboratorio di biologia molecolare oggi possono essere fatte da uno studente delle superiori.

All'inizio del 2015 la Thomson Reuters, che analizza gli studi più citati dagli scienziati, ha inserito tra i primi dieci tre studi sul Crispr. La tecnica è stata applicata a decine di specie, compresi i pesci zebra, i lieviti, le

drosofile, i conigli, i maiali, i ratti, i topi e i macachi, i primi primati a essere stati geneticamente modificati con questa tecnica. Il Crispr è stato sperimentato sui topi per curare la distrofia muscolare e una rara malattia epatica. Sono stati trovati sistemi per renderla più affidabile, più versatile e per evitare che tagli dove non dovrebbe.

Uno degli aspetti più attraenti del Crispr è che può essere usato per introdurre o rimuovere un certo numero di geni alla volta. Molte malattie non sono causate da un unico gene difettoso, per questo la possibilità di modificare vari geni in una linea cellulare, in una pianta o in un animale apre nuove strade allo studio di patologie come il diabete, le malattie cardiache e l'autismo dove, oltre all'ambiente, sono coinvolti vari geni. Inoltre il Crispr permette ai ricercatori di sfruttare meglio altre nuove tecniche, in particolare quella per produrre cellule sta-

CONTINUA A PAGINA 51 »



L'imperativo morale della bioetica

Steven Pinker, *The Boston Globe*, Stati Uniti

È sbagliato rallentare o contrastare la ricerca biomedica con la burocrazia, le moratorie o le minacce di azioni legali, scrive Steven Pinker

Una nuova potente tecnica per modificare i genomi, il sistema Crispr-Cas9, è l'ultima di una serie di scoperte della biotecnologia che hanno sollevato dubbi sull'eticità della ricerca biomedica e hanno suscitato richieste di moratorie

e di nuove regole. In effetti la biotecnologia ha enormi implicazioni morali. Ma non sono le stesse che preoccupano i più apprensivi.

Avete mai avuto un amico o un parente che è morto prematuramente o ha sofferto per anni a causa di una malattia fisica o psichiatrica come il cancro, l'insufficienza cardiaca, l'alzheimer, il morbo di Huntington, il parkinson o la schizofrenia? Ma certo che l'avete avuto, tutti gli esseri umani pagano il prezzo della malattia. Il Global burden of disease project ha cercato di quantificare questo costo calcolando il numero di anni di vita persi a causa di una morte prematura o di una malattia disabilitante. Nel 2010 è stato di 2,5 miliardi:

significa che è andato perso circa un terzo della potenzialità di vita dell'umanità. Il prezzo che paghiamo per la criminalità, le guerre e i genocidi non si avvicina neanche lontanamente a questa cifra. La sofferenza fisica e la morte prematura sono sempre state considerate componenti ineluttabili della condizione umana. Ma con l'ingegno gli esseri umani stanno cambiando il loro destino. Negli ultimi vent'anni è stata rilevata una riduzione del 35 per cento, specifica per età e corretta per la disabilità, degli anni persi per malattia. Questi miglioramenti, anche se non equamente distribuiti a livello geografico, sono avvenuti in tutti i continenti. In parte sono dovuti allo sviluppo economico. I cittadini dei paesi ricchi sono più sani e vivono più a lungo perché in quei paesi le misure di sanità pubblica e gli interventi medici sono riusciti a debellare quasi del tutto le malattie infettive, materne, neonatali e quelle dovute alle carenze alimentari che continuano ad affliggere (anche se in misura minore) il mondo in via di sviluppo. Non tutte queste conquiste sono state

facili. Ma i progressi compiuti nel campo della farmacologia, della chirurgia e dell'epidemiologia hanno ridotto gli anni persi a causa delle malattie più resistenti in tutte le fasce d'età, sia nei paesi ricchi sia in quelli poveri. Quando le cure diventeranno meno costose e i paesi poveri diventeranno più ricchi questi miglioramenti si diffonderanno.

Anche la ricerca biomedica promette grandi progressi a livello di salute, benessere e durata della vita. Pensate a quanto sareste più felici se una persona a voi cara morta prematuramente fosse ancora viva o se una persona debilitata fosse ancora in forze. Poi moltiplicate quella felicità per diversi miliardi di persone, all'infinito. Se si considera questa possibilità, oggi l'obiettivo morale principale della bioetica potrebbe essere riassunto in un'unica frase: non interferire.

Un'illusione

Una bioetica davvero morale non dovrebbe rallentare il lavoro di ricerca con la burocrazia, le moratorie o le minacce di azioni legali sulla base di principi nebulosi ma assoluti come "dignità", "sacralità" o "giustizia sociale". E non dovrebbe contrastare le ricerche che potrebbero dare risultati in tempi rapidi né seminare il panico sui danni che potrebbero provocare in un lontano futuro. Invece oggi c'è chi traccia perverse analogie con le armi atomiche, le atrocità commesse dai nazisti e le distopie fantascientifiche da *Mondo nuovo* o *Gattaca*, o ipotizza scenari fantastici con eserciti di Hitler clonati, gente che si vende gli occhi su eBay e depositi pieni di zombie per fornire organi di ricambio. Naturalmente le persone vanno protette, ma da mali identificabili, e per questo abbiamo già ampie garanzie di sicurezza e il consenso informato per i pazienti e i soggetti che si prestano agli esperimenti.

Qualcuno sostiene che riflettere sulle possibili conseguenze a lungo termine della ricerca prima che questa possa modificare in modo avventato la condizione umana sia una questione di semplice prudenza. Ma è un'illusione. Prima di tutto, rallentare la ricerca comporta notevoli costi umani. Un anno di ritardo nell'applicazione di un trattamento potrebbe significare la morte, la sofferenza o la disabilità per milioni di persone. In secondo luogo, cercare di anticipare gli sviluppi tecnologici oltre l'orizzonte di qualche anno è così futile che qualsiasi scelta politica basata

su queste ipotesi farebbe più male che bene. Le previsioni che si facevano durante la mia infanzia sono state smentite dall'arrivo del ventunesimo secolo, che non ha portato città protette da cupole di vetro, persone che vanno a lavorare su piccoli aerei, robot che sbrignano le faccende domestiche, cuori meccanici né viaggi regolari sulla Luna. L'ignoranza, ovviamente, funziona in entrambe le direzioni: pochi visionari avevano previsto le rivoluzionarie conseguenze della nascita del web, della musica digitale, degli onnipresenti smartphone, dei social network e del fracking. La ricerca biomedica, in particolare, sfida qualunque previsione. Cure miracolose per il cancro che ieri erano sulle copertine di tutte le riviste, come l'interferone e gli inibitori dell'angiogenesi, hanno deluso molte aspettative. E lo stesso si potrebbe dire di altri elisir come gli antiossidanti, il rofecoxib e la terapia ormonale sostitutiva. Diciannove anni dopo la clonazione della pecora Dolly, siamo lontano dal vedere genitori che impiantano i geni del talento musicale, atletico o intellettuale nei loro futuri figli. Viceversa alcuni trattamenti all'inizio considerati diabolici, come i vaccini, le trasfusioni, l'anestesia, l'inseminazione artificiale, il trapianto di organi e la fecondazione assistita, sono diventati di comune sostegno al benessere umano.

I progressi della biomedicina saranno sempre gradualmente e difficili, e i problemi che è possibile prevedere saranno affrontati a mano a mano che si presenteranno. Il corpo umano è complesso, soggetto all'entropia, plasmato dall'evoluzione in modo da favorire il vigore giovanile a spese della longevità, e governato da complicati strumenti di controllo in grado di garantire che ogni intervento sarà compensato da un'altra parte del sistema. La ricerca biomedica sarà sempre più vicina a Sifiso che a un treno in corsa. E l'ultima cosa di cui abbiamo bisogno è una lobby di cosiddetti moralisti che spinge il masso giù dalla collina. ♦ *bt*

Steven Pinker è uno psicologo cognitivista nato a Montréal nel 1954. Insegna psicologia ad Harvard. I suoi ultimi libri pubblicati in Italia sono *Il declino della violenza (Mondadori 2013)* e *Come funziona la mente (Castelvecchi 2013)*.

minali che possono essere convertite in cellule di qualsiasi tessuto. George Church sta usando il Crispr all'università di Harvard per modificare il genoma delle staminali prima di trasformarle in cellule nervose, in modo da scoprire i meccanismi alla base di alcuni disturbi neurologici. E Feng Zhang, ricercatore del vicino Broad Institute, usa la tecnica per creare un modello della sindrome di Angelman.

Le tecniche d'ingegneria genetica precedenti erano legate a singole specie: potevano modificare l'*Escherichia coli* e i lieviti, ma spesso non si potevano applicare su scala più ampia. Questo è un altro aspetto in cui il Crispr è imbattibile: può essere usato su organismi che hanno resistito a tutti i tentativi di modificazione precedenti. Potrebbe essere un grande aiuto nell'agricoltura, estendendo le tecniche di modificazione a nuovi cereali, radici e tipi di frutta. La Monsanto ha già cominciato a lavorare con il Crispr per progettare piante con nuove caratteristiche utili. In ambito biotecnologico il Crispr può essere usato per costruire una specie di "interruttore" che, per motivi di sicurezza o di difesa della proprietà intellettuale, consente di eliminare qualsiasi modifica effettuata sui batteri dopo il loro uso.

Un'applicazione della tecnica molto interessante, anche se preoccupante, è quella che consente di creare geni in grado di diffondersi con rapidità in una popolazione superando i limiti della selezione naturale. La possibilità di inserire lo stesso sistema Crispr-Cas9 nel genoma di un essere vivente consente a un organismo di correggere i suoi stessi geni, e questa capacità può essere usata per "inserire" un gene in una popolazione. La tecnica potrebbe servire a rendere le zanzare portatrici della malaria o della dengue incapaci di diffondere gli organismi che causano la malattia.

L'unico limite alle applicazioni del Crispr è la fantasia. Secondo Zhang, la tecnica ha potenzialità enormi per la cura di malattie fino a oggi incurabili. Per esempio l'editing del genoma potrebbe permettere di eliminare le infezioni virali all'interno del corpo, creando una nuova serie di trattamenti antivirali. Secondo Zhang potrebbe consentire di produrre carni rosse meno dannose o di modificare gli organi dei maiali per renderli idonei a essere trapiantati negli esseri umani diminuendo il rischio di rigetto. George Church, invece, parla della possibilità teorica di modificare i geni per trasformare gli elefanti in mammut o per far rivivere l'uomo di Neandertal.

Il Crispr ha dato il via a una serie di ini-

zative commerciali e d'investimenti. Alcune grandi case farmaceutiche vorrebbero usarlo per fare ricerca. L'AstraZeneca vuole impiegarlo nelle colture cellulari per studiare le funzioni di tutti i geni del genoma umano. Tra le startup, la Caribou, fondata da Doudna nel 2011, ha già raccolto undici milioni di dollari e intende concentrarsi sulla biotecnologia industriale e agricola, e sulla sperimentazione dei farmaci. La Caribou, in collaborazione con la Novartis, ha anche creato una società d'investimenti chiamata Intellia che nel 2014 ha raccolto 15 milioni di dollari. Intellia intende lavorare soprattutto sulle terapie geniche dove le cellule sono prelevate dai pazienti, modificate e reintrodotte.

La Crispr Therapeutics, fondata tra gli altri da Charpentier in Svizzera, ha raccolto 25 milioni di dollari e punta allo stesso mercato, così come la Editas Medicine, fondata da Zhang e da altri scienziati. All'inizio di agosto l'Editas aveva raccolto 120 milioni di dollari da un gruppo d'investitori tra cui Bill Gates, da aggiungere ai 43 milioni accumulati nel 2013. Doudna e Charpentier hanno presentato per primi la richiesta di brevetto per usare il Crispr nella modificazione dei geni, ma Zhang, dopo che il suo istituto ha pagato per accelerare i tempi di concessione, ha ottenuto il brevetto per usarlo su piante e animali. Questo sembra dare a lui e al Broad Institute il controllo sui principali usi commerciali del Crispr nella ricerca sugli animali e sugli esseri umani.

Campanello d'allarme

La terapia genica più facile sarà quella che si può fare fuori del corpo, *ex vivo*. In genere gli studi *ex vivo* sono preferibili perché garantiscono un controllo maggiore: è possibile estrarre le cellule, modificare i geni e testarli prima di reinserirli. Per capire le possibilità che si aprono, basta vedere cosa sta facendo la Sangamo Biosciences a Richmond, in California. Da dieci anni la Sangamo lavora su un sistema di modificazione dei geni più vecchio e scomodo che usa le cosiddette "dita di zinco". Cerca di applicare questa tecnica alla beta talassemia, all'anemia falciforme e all'hiv. Nei test clinici del suo trattamento per l'hiv, la Sangamo estrae dal sangue del paziente le cellule immunitarie che di solito il virus infetta e le modifica per renderle piuttosto resistenti all'infezione. Poi coltiva molte cellule modificate e le reinserisce nel sangue del paziente, dove spera che si riprodurranno.

Un sistema simile può essere usato anche per malattie ematiche, come la beta talassemia e l'anemia falciforme, causate da

mutazioni del gene della globina. L'idea è quella di estrarre le cellule staminali del sangue dal midollo osseo, modificarle per attivare la produzione dell'emoglobina fetale (che il corpo smette di produrre poco dopo la nascita) e reinserirle nell'organismo. Un'operazione simile al trapianto di midollo, ma visto che le nuove cellule geneticamente migliorate provengono dal corpo del paziente non ci sarebbe il rischio di rigetto. Un simile approccio *ex vivo* potrebbe rendere le modificazioni genetiche un potente strumento contro il cancro.

Oggi uno degli approcci più promettenti è quello di inserire nelle cellule T del sistema immunitario il cosiddetto recettore chimerico per l'antigene (Car), una proteina che riconosce i tumori. Questo metodo probabilmente subirà un'evoluzione perché il Crispr consente di effettuare più modifiche, o modifiche più sofisticate, sulle cellule T. Data la facilità e la rapidità con cui possono essere progettate e testate le guide rna, sembra solo una questione di tempo riuscire a fare modifiche sulle cellule T studiate su misura per il tumore di un particolare paziente. I sistemi *ex vivo* funzionano bene con le cellule ematiche e po-

Da sapere Glossario

Dna (acido deossiribonucleico) Molecola che contiene l'informazione genetica necessaria per la produzione di rna e proteine. In genere è organizzata in due catene complementari avvolte a doppia elica.

Rna (acido ribonucleico) Molecola simile al dna. L'rna ha molte funzioni: può contenere l'informazione genetica, svolge un ruolo cruciale nel suo trasferimento al di fuori del nucleo, nella sintesi proteica e nella regolazione dell'espressione genica. Ci sono diverse forme di rna (messaggero, ribosomale, transfer) ognuno con una funzione specifica.

Gene Segmento di dna. È l'unità di base dell'ereditarietà ed è localizzato in una precisa posizione di un particolare cromosoma. La maggior parte dei geni codifica proteine.

Proteina Composto organico complesso presente negli organismi viventi. Svolge una vasta gamma di funzioni nella cellula. Le istruzioni per la sintesi (la formazione) delle proteine sono contenute nei geni.

Cromosoma Struttura formata da un lungo filamento di dna. Ogni cromosoma contiene migliaia di geni.

Genoma o patrimonio genetico Il corredo genetico, inclusi tutti i geni, di un organismo vivente.

Linea germinale Insieme di cellule destinate alla riproduzione, che diventeranno spermatozoi e cellule uovo.

trebbero essere applicati anche ad altre malattie. Però quando si tratta di malattie cerebrali non c'è modo di estrarre le cellule, modificarle e rimetterle al loro posto. Bisogna far arrivare gli strumenti necessari alle modifiche dove si trovano le cellule, cioè operare *in vivo*. Finora i tentativi di terapia genica *in vivo* sono stati limitati. La Sangamo ha fatto qualche esperimento sul cervello dei topi ed è riuscita a bloccare l'espressione del gene che provoca la malattia di Huntington. L'Intellia progetta di trovare applicazioni *in vivo* per le malattie degli occhi e dei nervi, per l'emofilia e per alcune malattie infettive.

Le modificazioni genetiche *in vivo* si potranno applicare più facilmente alle malattie dov'è più semplice arrivare alle cellule danneggiate, per esempio quelle dell'occhio. Ma le aziende che si occupano di terapia genica hanno sviluppato anche delle tecniche per raggiungere le cellule più difficili, e ora potrebbero applicarle alla produzione di pacchetti di editing genetico. La Lysogene, l'azienda fondata da Karen Aiach dopo la diagnosi della sindrome di Sanfilippo alla figlia, ha creato un vettore virale che, iniettato nel sistema nervoso centrale, inserisce nelle cellule cerebrali copie del gene che manca ai bambini come Ornella.

Infine c'è la forma di modificazione più discussa, quella del genoma di un embrione appena formato o delle cellule che producono gli spermatozoi e gli ovuli. Se questo si potesse fare senza correre rischi, consentirebbe di risolvere il problema una volta per tutte. Modificando un gene dell'embrione allo stadio iniziale o della cellula che produce un ovulo, il cambiamento si estenderebbe a tutte le cellule del corpo adulto, compresi gli spermatozoi e gli ovuli, che lo trasmetterebbero alle generazioni successive. Nessuno sta facendo esperimenti clinici del genere. Ma ad aprile, quando un'équipe cinese ha annunciato di aver modificato embrioni umani non vitali nell'ambito di una ricerca sulla beta talassemia, è scattato un campanello d'allarme. Ancora prima di quest'annuncio un gruppo di scienziati, tra cui il presidente della Sangamo, aveva pubblicato sulla rivista Nature un articolo per chiedere una moratoria volontaria su tutti gli esperimenti che implicano una modificazione della linea germinale. Il Centre for genetics and society, un'organizzazione non profit con sede a Berkeley che promuove l'uso responsabile delle tecnologie genetiche, è contrario a usare il Crispr per condurre ricerche sugli embrioni, anche le più basilari.



Secondo il centro, la possibilità di creare esseri umani modificati in modo da trasmettere certe caratteristiche ai figli solleva seri problemi etici, sociali e di sicurezza, perché si corre il rischio non solo di far nascere bambini con difficoltà imprevedibili dovute ai possibili effetti collaterali della mutazione, ma anche di aprire la porta a nuove forme di disuguaglianza e di discriminazione.

Doudna e alcuni importanti biologi molecolari, come David Baltimore del Caltech, hanno chiesto agli scienziati di sospendere ogni tentativo di modificare la linea germinale umana finché non saranno discusse tutte le eventuali implicazioni. Questo non escluderebbe la possibilità di usare questa tecnica a scopo di ricerca su

embrioni non destinati all'impianto e creati nell'ambito di un programma di fecondazione assistita. Nel 1975 Baltimore e altri scienziati chiesero ai loro colleghi di non usare alcuni dei primi strumenti d'ingegneria genetica fino a quando non fossero state stabilite delle regole. Questa moratoria è spesso considerata un buon esempio del fatto che gli scienziati cominciano a pensare alle possibili implicazioni di una nuova tecnologia prima d'incorrere in problemi etici e pratici.

Ad aprile Francis Collins, direttore dei National Institutes of Health, l'agenzia per la ricerca del dipartimento della salute statunitense, ha dichiarato che la modifica del genoma umano a scopi clinici è considerata "quasi da tutti un confine da non oltrepas-

sare". In realtà non è così. Di recente nel Regno Unito è diventata legale la donazione di dna mitocondriale, una tecnica di fecondazione assistita che sostituisce una specifica forma di dna difettoso della madre con il dna equivalente di un'altra donna. Come per i cambiamenti prodotti dalla modificazione dell'ovulo o dell'embrione in fase iniziale, gli effetti di questa donazione saranno trasmessi alle generazioni successive. Nel Regno Unito si è discusso molto della donazione di dna mitocondriale e alla fine il parlamento ha approvato la procedura. La maggior parte dei deputati pensa che i rischi sono minimi e che la possibilità di aiutare i portatori di alcune malattie ad avere figli sani è più importante dei vaghi timori di "volersi sostituire a dio".

Le necessità dei malati

Un dibattito sui vantaggi dell'uso del Crispr per modificare la linea germinale in assenza di alternative potrebbe arrivare alla stessa conclusione. Il Crispr è un ottimo metodo, ma non è perfetto, perché c'è il rischio che faccia più tagli di quelli che si vogliono ottenere. Nella ricerca si lavora con le cellule e gli animali modificati che sono riusciti bene, ma nella pratica clinica il tasso di errore deve essere più basso. Nel caso dell'editing della linea germinale, dove qualsiasi errore si ripercuote su tutte le cellule del corpo, il problema è ancora più serio. Inoltre, nella maggior parte dei casi in cui c'è il rischio di una malattia genetica, se si usa la fecondazione assistita è più prudente scegliere un embrione non difettoso invece di modificarne uno difettoso. L'editing sembra accettabile solo quando bisogna intervenire su più di un gene.

Le preoccupazioni sulla manipolazione della linea germinale sono comprensibili e scatenano un dibattito che potrebbe dimostrarsi utile, creare divisioni o tutte e due le cose. Ma sono molto lontane dalla realtà di oggi, in cui il Crispr potrebbe aiutare tanti genitori che lottano per salvare la vita dei figli. La terapia genica trovata dalla Lysogene per Ornella è arrivata troppo tardi per impedire il suo declino cognitivo. Ma oggi la bambina sorride, non è aggressiva e di notte dorme quasi normalmente, un miglioramento che Aiach attribuisce alla terapia. È quasi certo che nei prossimi decenni la prognosi delle persone come Ornella sarà migliore.

Per quanto chi sta bene si preoccupi delle conseguenze della modificazione dei geni, le necessità dei malati continueranno a spingere la scienza e la medicina ad andare avanti, com'è giusto che facciano. ♦ *bt*