

L'esperimento di Jiankui He e gli sviluppi della vicenda

Il genetic editing o gene targeting è una tecnica di terapia genica in cui una specifica sequenza del DNA cellulare, definita “target”, è direttamente modificata.

Ad oltrepassare il confine del gene editing germinale a scopo di ricerca, facendo nascere i primi esseri umani geneticamente modificati, è stato Jiankui He484. Il suo esperimento, destinato ad essere ricordato negli annali della ricerca scientifica e biotecnologica come caso paradigmatico di “cattiva scienza”, ha indubbiamente segnato un punto di non ritorno nel campo del germline gene editing. Con l’annuncio della nascita delle gemelle Lulu e Nana, infatti, il ricercatore cinese ha catapultato il mondo intero in una dimensione nuova e inquietante, in cui, quasi improvvisamente, questa realtà biotecnologica di frontiera – fino a quel momento percepita come remota e speculativa, a tratti fantascientifica – ha assunto dei contorni concreti.

Secondo quanto dichiarato dal ricercatore cinese, al trial clinico avrebbero preso parte otto coppie, selezionate sulla base di criteri omogenei, tra i quali il fatto che l’aspirante padre fosse HIV486 positivo, e l’aspirante madre HIV negativa; una delle coppie arruolate si sarebbe ritirata nel corso della sperimentazione. Innanzitutto, lo sperma sarebbe stato sottoposto ad un apposito procedimento di lavaggio, per evitare la trasmissione del virus dal padre sieropositivo ai (futuri) embrioni. In seguito, sarebbero stati prodotti in vitro 30 zigoti, il cui genoma, in 22 casi, sarebbe stato editato con la tecnica CRISPR/Cas9. Per l’intervento di editing, in particolare, si sarebbe scelto come bersaglio il gene CCR5, che controlla un recettore situato sulla superficie di alcune cellule immunitarie (i linfociti T) e che rappresenta una sorta di “porta d’ingresso” mediante la quale l’HIV s’introduce nell’organismo. Più precisamente, l’obiettivo del ricercatore cinese consisteva nel rendere gli embrioni resistenti al virus in questione tramite la disattivazione del gene CCR5, riproducendo, così, una sua variante naturalmente presente in una ridotta percentuale della popolazione (soprattutto nordeuropea). Nei portatori omozigoti di tale mutazione, il gene CCR5 risulta disattivato, e ciò conferisce a questi soggetti una particolare protezione rispetto all’HIV.

Gli zigoti geneticamente editati sarebbero stati coltivati in vitro fino allo stadio di blastocisti, raggiunto, solo da quattro di essi. A questo punto, da ciascuna blastocisti sarebbero state prelevate tra le tre e le cinque cellule, e il DNA da queste estratto sarebbe stato sottoposto a due diversi tipi di sequenziamento: quello del locus del gene CCR5, e quello dell’intero genoma.

In due delle quattro blastocisti, formate coi gameti della stessa coppia, il gene CCR5 sarebbe risultato modificato da CRISPR. Più specificamente, in una di esse (Nana) sarebbero state editate entrambe le copie del gene CCR5, mentre nell’altra (Lulu) soltanto una.

on problematica. Nessun episodio di mosaicismo, poi, è stato segnalato dallo scienziato cinese.

Informati dell’esito delle operazioni di sequenziamento genetico, gli aspiranti genitori avrebbero optato per il trasferimento in utero di entrambi gli embrioni. La gravidanza sarebbe stata portata a termine senza complicazioni, concludendosi, per l’appunto, con la nascita di Lulu e Nana.

Jiankui He è stato investito da un'enorme mole di critiche, provenienti da più fronti, salvo pochissime eccezioni la comunità scientifica ha duramente condannato l'esperimento, qualificandolo come irresponsabile, prematuro e avventato.

Dal canto suo, il Governo cinese ha subito ordinato la sospensione del trial clinico, e ha avviato un'indagine per far luce sull'operato del ricercatore e dei suoi collaboratori (CHEUNG E SHEN 2018). Secondo quanto riportato, gli esiti preliminari dell'indagine hanno confermato che la sperimentazione si è effettivamente svolta secondo le modalità descritte dallo scienziato cinese. Gli ispettori del Governo provinciale del Guangdong hanno qualificato l'esperimento in discorso come una seria violazione dell'etica e dell'integrità della ricerca scientifica, oltre che di importanti regolamentazioni nazionali in materia di ricerca biotecnologica e di procreazione medicalmente assistita.

La vicenda di Jiankui He ha trovato il suo epilogo nel dicembre 2019, quando ha dichiarato il ricercatore cinese e due suoi collaboratori responsabili del crimine di pratica medica illegale.

I nodi problematici dell'esperimento di Jiankui He

Dal trial clinico di Jiankui He e dalla vicenda che vi fa da contorno emerge un coacervo di aspetti fortemente problematici, che si concentrano soprattutto sul piano tecnico-scientifico e su quello etico.

Pare opportuno cominciare a addentrarsi nella relativa analisi richiamando ed approfondendo un profilo già accennato, ossia, quello relativo all'obiettivo dell'esperimento, che, secondo quanto dichiarato dallo stesso He, consisterebbe nel rendere le gemelle resistenti all'HIV mediante la disattivazione del gene CCR5, facendo così fronte ad una "unmet medical need, not just for this case but for millions of children, because an HIV vaccine isn't available".

Per avvalorare la giustificazione del suo esperimento, in particolare, il ricercatore ha sottolineato il fatto che, in Cina, l'HIV rappresenta un problema non solo di salute individuale, ma anche sociale: le persone sieropositive sono spesso oggetto di pesanti discriminazioni, ed incontrano gravi ostacoli nella vita personale, sociale e lavorativa.

Il quadro tratteggiato da Jiankui He nel tentativo di legittimare il suo trial clinico sul piano medico, Il suo vero obiettivo, cioè, sarebbe stato quello di far nascere degli esseri umani geneticamente modificati, per primo, e ad ogni costo – anche a scapito della salute delle gemelle.

La condizione patologica prescelta come *target* dal ricercatore cinese, infatti, non solo non è genetica, ma è anche prevenibile, e, ove contratta, gestibile, grazie ai farmaci antiretrovirali. Questa scelta, pertanto, sembra difficilmente giustificabile, sia sul piano etico che su quello medico.

In secondo luogo, sembra che l'intervento posto in essere da Jiankui He si avvicini maggiormente all'ipotesi del potenziamento genetico. Tale intervento, in effetti, non mira a correggere un gene difettoso, prevenendo, così, la futura insorgenza della patologia ad esso connessa, bensì, "to instill a trait that would endow the

embryo and the adult child resistance to HIV infection”. Sembra trattarsi, dunque, di un potenziamento, seppur connesso alla sfera della salute⁴⁹⁷.

Alla luce di alcuni recenti studi, infatti, sembra esservi la possibilità che l'intervento di *gene editing* in esso implementato abbia prodotto effetti potenzianti anche sulle funzioni cognitive delle gemelle. Segnatamente, pochi anni prima del *trial* di Jiankui He, alcuni esperimenti sui topi avevano suggerito l'esistenza di un nesso tra la disattivazione del gene CCR5 e il potenziamento della memoria e delle funzioni cognitive. Pare difficile credere che Jiankui He fosse all'oscuro della recente letteratura scientifica in materia.

Ciò che invece è certo è che, con il suo esperimento, Jiankui He ha violato una serie di regole e principi basilari in materia di sperimentazione clinica ed etica medica. In particolare, sembra opportuno soffermarsi su alcuni dei fondamentali pilastri dei *trials* clinici – quali bilanciamento rischi-benefici, criteri di selezione dei soggetti partecipanti, consenso informato, controllo sui profili etici dello studio, competenza e qualificazione degli sperimentatori – per chiarire in che termini, precisamente, essi siano stati disattesi nell'ambito dell'esperimento in discorso.

Innanzitutto, è assolutamente evidente che Jiankui He e il suo team non hanno effettuato un corretto bilanciamento tra i prevedibili rischi e i potenziali benefici della sperimentazione: in assenza di solide esigenze mediche, essi hanno condotto un *trial* clinico prematuro e avventato, riducendo le due gemelle a meri oggetti di ricerca. I benefici suscettibili di derivare a Lulu e Nana dalla sperimentazione, in effetti, sono pressoché nulli. Più precisamente, l'unico potenziale beneficio sarebbe per loro rappresentato dalla resistenza all'HIV.

Oggi, però, a differenza del passato, un beneficio di questo tipo risulta sostanzialmente irrilevante, posto che le terapie antiretrovirali attualmente disponibili consentono di frenare in maniera efficace l'avanzamento della malattia.

Nel caso specifico di Nana, tra l'altro – e quasi paradossalmente – l'intervento di *gene editing* avrebbe generato dei rischi aggiuntivi rispetto a quelli cui risulterebbe esposta la sorella gemella. Ciò, in particolare, dipende dal fatto che, la variante $\Delta 32$ del gene CCR5, nella versione omozigote, rappresenta un caso paradigmatico di mutazione genica bifronte, ossia, dotata di effetti al tempo stesso positivi e negativi per la salute del soggetto che ne è portatore. Se è vero, infatti, che tale mutazione conferisce una significativa protezione dall'HIV, è altrettanto vero che essa determina, al contempo, un'incrementata suscettibilità ad infezioni causate da altri virus, come quello del Nilo Occidentale, quello dell'encefalite da zecche e i virus influenzali. Com'è intuitivo, le probabilità che Nana possa contrarre un virus influenzale nel corso della sua vita sono di gran lunga superiori a quelle (che avrebbe avuto) di contrarre l'HIV⁵⁰³.

Risulta evidente, quindi, che Lulu e Nana sono state esposte a rischi enormi, a fronte di un beneficio, rispettivamente, nullo e – nella migliore delle ipotesi – assai contenuto. In primo luogo, bisogna tener conto del fatto che, sebbene un *trial* clinico altamente sperimentale come quello in esame comporti dei rischi (limitati) anche per gli aspiranti genitori. In secondo luogo, non va dimenticato che gli effetti dell'intervento

di *gene editing* – essendo questo stato praticato allo stadio di zigote – non risultano limitati a Lulu e Nana, ma sono destinati a trasmettersi anche ai loro potenziali discendenti.

È del tutto evidente, infatti, che, nel caso di specie, non sussistevano ragioni mediche idonee a giustificare siffatta restrizione, poiché, come già precisato, il fatto che l'aspirante padre fosse sottoposto a trattamento antiretrovirale, unito alla procedura di lavaggio dello sperma attuata in sede di fecondazione assistita, rendevano assolutamente trascurabili le probabilità che gli embrioni potessero contrarre l'HIV dal padre sieropositivo, a prescindere dall'intervento di editing genetico – che, come si è visto, era comunque rivolto ad altro scopo, ossia, non era finalizzato a porre gli embrioni al riparo dal rischio di contrarre l'HIV dal padre.

La sperimentazione, dunque, presta il fianco all'accusa di sfruttamento di un gruppo di soggetti vulnerabili.

Con riferimento specifico all'intervento di *gene editing*, è degno di nota il fatto che in nessuna delle 23 pagine nelle quali si articola il modulo del consenso informato si chiarisca che queste tecniche non sono mai state impiegate prima nell'uomo a scopo riproduttivo; ci si limita ad affermare che il principale rischio legato al loro utilizzo è costituito dalle mutazioni *off-target*, senza, però, spiegare quali potrebbero essere le implicazioni di siffatte mutazioni per la salute del nascituro.

Infine, criticità rilevanti emergono altresì sul versante della volontarietà del consenso prestato dai soggetti arruolati. In particolare, in base a quanto riportato nel modulo in discorso, il diritto di ritirarsi dalla sperimentazione risulta soggetto a limiti: una volta effettuato con successo l'impianto dell'embrione, la decisione di abbandonare il *trial* clinico avrebbe comportato il rimborso di tutte le spese sostenute dal gruppo di ricerca e il pagamento di una somma considerevole, pari, all'incirca, a 15.000 dollari⁵²². Questa previsione si pone in netta antitesi coi principi internazionalmente condivisi al riguardo, secondo i quali il diritto di ritirarsi dalla sperimentazione dev'essere garantito a ciascun soggetto arruolato in qualsiasi momento, senza condizionamenti o vincoli di sorta⁵²³.