

Prima il bene della persona. Il tentativo in California di modificare il Dna difettoso

Non sono nuovi i progressi verso una terapia di correzione dei difetti del genoma umano causa di gravi malattie ereditarie, cui si associano nel paziente forti sofferenze e pesanti disabilità – in non pochi casi, il decesso sopravviene in età pediatrica o entro le prime decadi di vita – e, nei suoi familiari, l'onerosa fatica della cura quotidiana, dei ripetuti accertamenti clinici e delle condizioni ambientali, nutrizionali e sanitarie eccezionali che devono essere predisposte a domicilio o presso strutture di degenza specializzate. Se è vero che, quasi sempre, queste malattie sono rare o rarissime (colpiscono meno di 5 persone ogni 10mila nati), essendo il loro numero elevato (circa 4.800 distinti fenotipi clinici), l'incidenza complessiva è pari a oltre il 2% della popolazione europea. In ogni caso, il bene della vita di un essere umano è in sé fondamentale allo sguardo provvidente di Dio, per ciascun soggetto e per la società.

E non sono le statistiche epidemiologiche a dettare ultimamente il valore umano delle ricerche biomediche per alleviare la sofferenza e migliorare le condizioni di vita di questi pazienti, ciascuno dei quali è «un fine in se stesso», «ha un valore intrinseco», come direbbe Kant. È di ieri la notizia di una sperimentazione clinica in corso presso il Benioff Children's Hospital di Oakland (California), dove un paziente di 44 anni, affetto dalla Sindrome di Hunter, è stato sottoposto a un tentativo di riparazione del danno metabolico provocato in lui da una mutazione nel gene *Ids*, localizzato sul braccio q28 del cromosoma X. Si tratta di una grave malattia metabolica, ben nota a chi – come chi scrive – si occupa di genetica medica. Colpisce quasi esclusivamente i maschi (circa uno su 130mila bambini) e determina un accumulo di grosse molecole chiamate glicosamminoglicani o mucopolisaccaridi in molte cellule che compongono i tessuti e gli organi del corpo.

Ne risultano particolarmente danneggiati il cuore, i polmoni, le ossa e il sistema neuromuscolare. Sinora l'unica speranza terapeutica è legata al trapianto precoce (generalmente prima dei tre anni) di cellule staminali ematopoietiche e, nel resto della vita, alla terapia enzimatica sostitutiva con il farmaco Laronidasi, costituito dalla proteina deficitaria in questi pazienti, l'enzima alfa-levoiduronidasi. Ma in molti pazienti questo trattamento non riesce ad arrestare il progressivo deterioramento del quadro clinico, con la conseguente mortalità. Serve dunque un approccio terapeutico innovativo, più efficace e duraturo nel tempo. [La tecnologia genomica adottata in questo caso si differenzia dalla Crispr-Cas9 \(nota al pubblico per i recenti esperimenti, criticati scientificamente ed eticamente, di editing genetico su embrioni umani\) e anche da un'altra alternativa per la riparazione del Dna, chiamata Talen, in quanto fa ricorso a enzimi chiamati 'nucleasi a dito di zinco' \(Zfn\) in grado intervenire specificamente sulle sequenze genomiche insieme a un enzima di restrizione, denominato FokI.](#)

Dal 1996 la procedura Zfn è ampiamente applicata con un certo successo per manipolare il genoma di piante, animali e cellule umane in vitro, ma siamo ora di fronte ai primi interventi clinici sul corpo di pazienti attraverso le cellule del fegato, che costituiscono il

'bersaglio' elettivo di questo tipo di correzione genomica di difetti ereditari (altri due protocolli sono in corso negli Usa su pazienti affetti da mucopolisaccaridosi di tipo 1 e da emofilia di tipo B). Le riserve cliniche ed etiche su queste sperimentazioni sono dovute al fatto che, nonostante la tecnologia Zfn presenti alcuni vantaggi rispetto alla Crispr-Cas9 e al Talen, non è attualmente possibile escludere quello che viene chiamato «starget» – un effetto 'fuori bersaglio' (target) –, e cioè che il 'taglia e cuci' riparativo del Dna possa in realtà intervenire non solo dove è necessario ma anche in altre regioni del genoma non obiettivo dell'operazione, creando potenziali rischi per la salute del paziente.

Questo esige una rigorosa e concertata riflessione scientifica, clinica ed etica prima di procedere all'applicazione della 'chirurgia genetica' *in vivo* su pazienti affetti da malattie ereditarie. Il bene della persona soggetta a sperimentazione viene sempre prima di qualunque interesse, pur legittimo, della scienza, della medicina e della società.

Roberto Colombo

Avvenire.it, 16 novembre 2017