

LA RICERCA SCIENTIFICA AL SERVIZIO DELL'UOMO

Bruno Dallapiccola, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

L'idea che l'etica possa diventare una forza ispiratrice dello sviluppo scientifico e tecnologico non appare molto popolare in Europa. E' illustrativo l'esempio del progetto ESNATS (*Embryonic Stem cell-based Novel Alternative Testing Strategies*), che "si propone di sviluppare nuove piattaforme per i test di tossicità, basati sulle cellule staminali embrionali, in particolare quelle umane, per accelerare lo sviluppo di farmaci, ridurre i costi della ricerca-sviluppo e proporre un'efficace alternativa ai test che impiegano gli animali". Questo progetto e l'idea che ne sta dietro (meglio sopprimere gli embrioni umani piuttosto che gli animali) riflettono il generale deterioramento del rispetto della persona umana in ogni fase del suo sviluppo, all'insegna della libertà di ricerca e del dilagante utilitarismo che promuove l'eliminazione dei più indifesi, dei meno adatti e dei meno perfetti. La rivoluzione biologica e genetica stanno proponendo scenari senza dubbio stimolanti ma, per altri versi, inquietanti, in quanto deliberatamente aggressivi nei confronti dell'uomo, a partire dalle sue origini, durante il suo sviluppo e la sua vita.

Uno dei primi e principali bersagli è il concepimento che, una volta diventato un evento potenzialmente non più naturale, ha finito per collocare l'embrione nell'unico posto dove non avrebbe mai dovuto stare, cioè fuori dall'utero materno. Le tecniche di fecondazione assistita hanno consegnato nelle mani dei ricercatori popolazioni di embrioni prodotti in sovrannumero, in teoria utilizzabili come dei "qualche cosa", piuttosto che rispettarli come dei "qualcuno". Le tecniche di monitoraggio del "benessere" fetale sono state progressivamente anticipate, dalle tradizionali diagnosi prenatali del primo e del secondo trimestre, alle tecniche di diagnosi preimpianto, effettuate una settantina di ore dopo il concepimento sui singoli blastomeri, con l'obiettivo di analizzare il sesso dell'embrione, il suo assetto cromosomico, specifici geni-malattia e persino la possibilità di utilizzare il concepito come donatore di cellule per un fratello o una sorella affetti da una malattia ereditaria. L'impiego di queste tecniche non dovrebbe mai prescindere dal comunicare e dal fare conoscere ai potenziali genitori tutti gli aspetti collegati a queste tecniche, compreso il successo, gli errori diagnostici, i rischi per la salute del neonato. Relativamente al primo punto, i risultati raccolti dalla *European Society of Human Reproduction and Embriology*

hanno indicato in 2,6% la percentuale degli embrioni che giungono al termine della gravidanza, dopo la diagnosi preimpianto. Gli errori diagnostici, quantizzabili in 1-5% per le malattie mendeliane (il che implica la necessità che ogni embrione sottoposto a questa diagnosi sia successivamente monitorizzato con l'analisi dei villi coriali), salgono al 30-35% per le malattie cromosomiche e addirittura al 70% per quelle genomiche. Queste elevate percentuali di errore sono soprattutto correlate alla fisiologica condizione di mosaicismo presente all'inizio dello sviluppo embrionale, che, di per sé, dovrebbe agire da deterrente nell'offrire questo tipo di diagnosi. E' inoltre noto che il concepimento in vitro è un fattore di rischio per l'embrione, in quanto raddoppia la frequenza dei difetti congeniti, rispetto a quella attesa nei concepimenti naturali, con particolare riguardo alle malattie da alterata regolazione genica (*imprinting*).

La decodificazione genomica e la comprensione di una parte significativa dei meccanismi attraverso i quali il genoma dirige la vita delle cellule e degli organismi ha permesso di sviluppare quella che, nel gergo corrente, viene definita "vita artificiale" o "cellula sintetica", e che più correttamente dovremmo etichettare come "sintesi chimica di un genoma e trapianto in una cellula vivente". Questo, di fatto, è il risultato di una serie di ricerche condotte in particolare dal gruppo di Craig Venter che, nell'arco di una quindicina di anni e con un investimento di 40 milioni di dollari, sono riusciti dapprima a dimostrare quale fosse il numero minimo di informazioni e di sequenze genomiche necessarie a sviluppare e a trasmettere la vita più elementare e, successivamente, attraverso esperimenti sempre più arditi, a sintetizzare un cromosoma di artificiale di oltre un milione di basi, che codifica per circa 500 proteine, in parte corrispondente a quello di un *Mycoplasma* presente in natura, che è stato poi trapiantato in una cellula di *Mycoplasma* svuotata del suo DNA, che è capace di replicarsi e di esprimere le funzioni che un batterio svolge in natura. Questo risultato, annunciato nel 2010, ha suscitato una serie di reazioni contrastanti, improntate, da un lato, alla paura che questa linea di ricerche porti in prospettiva alla creazione in laboratorio della vita umana (un qualcosa del tutto inimmaginabile e fuori dalla portata della scienza) e, dall'altro lato, all'ammirazione per un tipo di ricerche potenzialmente destinate a sviluppare cellule in grado di detossificare l'ambiente, produrre farmaci o molecole di interesse per la vita umana, compresi prodotti agro-alimentari. Questo avveniristico progetto dovrà comunque fare i conti con quella parte dell'opinione pubblica e della politica che - ad un altro livello - oggi demonizzano i prodotti OGM enfatizzando i potenziali e mai dimostrati rischi per la

salute, a fronte dell'impatto che essi avrebbero nella soluzione dei problemi collegati alla fame del mondo.

L'esplosione di curiosità attorno alla ricerche della biologia sintetica è seconda solo a quella che negli ultimi lustri ha destato la clonazione mediante riprogrammazione del nucleo delle cellule adulte, dopo il suo trasferimento in un ovocita precedentemente privato del suo nucleo. Gli esperimenti effettuati dal gruppo di Jan Wilmut negli anni '90 hanno creato una serie di aspettative, soprattutto in vista della possibilità di utilizzare le cellule clonate per la terapia delle malattie non ancora curabili, ma hanno anche animato due tipi di dibattito: quello relativo all'uso della clonazione come tecnica di riproduzione umana e quello relativo alla liceità dell'uso degli embrioni come fonte di cellule staminali. La riproduzione umana mediante clonazione, per quanto è noto, non ha mai avuto nessun riscontro e il ricercatore coreano Woo Suk Hwang, che aveva annunciato attraverso una prestigiosa rivista scientifica di avere clonato l'uomo (un risultato ampiamente enfatizzato nel 2005 da certa stampa italiana in piena campagna referendaria per l'abrogazione della legge 40), dopo essere stato costretto a smentire questo falso scientifico, ha trasferito il suo laboratorio in Libia, al servizio del dittatore Gheddafi. Più articolato e tuttora attuale è il dibattito sull'impiego terapeutico delle cellule staminali embrionali che, per definizione, possono essere ottenute solo attraverso la distruzione dell'embrione. Non va certamente ignorato l'interesse dello studio di queste cellule e il loro contributo alla conoscenza di una serie di meccanismi biologici. Tuttavia, in considerazione delle implicazioni etiche di queste ricerche (sopprimere la vita umana con l'obiettivo di cercare soluzioni terapeutiche tutte da dimostrare per le malattie oggi non curabili), non si può non essere d'accordo sia con chi promuove lo studio delle cellule staminali embrionali non-umane, sia con chi lavora allo sviluppo di protocolli di terapia con le cellule staminali umane adulte. Un'altra tappa significativa, all'interno di questo dibattito, è stata segnata dalla riprogrammazione delle cellule adulte e dalla loro trasformazione in *induced Pluripotent Stem cells* (cosiddette cellule iPS), cellule con caratteristiche simil-embrionali (di fatto embrionali perchè da esse è stato possibile ottenere dei topini utilizzando la tecnica della complementazione tetraploide). A fronte delle aspettative che si sono manifestate all'indomani della divulgazione dei primi risultati sulle iPS, esse rappresentano oggi un poderoso strumento per lo studio dei modelli di malattia, ma che non ha avuto nessun impatto traslazionale sulla terapia. D'altra parte, questo è in linea con le stesse problematiche che hanno fino ad oggi reso impossibile l'uso delle cellule staminali embrionali nella cura delle malattie umane, a fronte dei concreti risultati terapeutici ottenuti con le cellule staminali adulte,

soprattutto nell'ambito onco-ematologico, in alcune patologie cutanee, oculari, ortopediche, in alcuni esperimenti di ingegneria tissutale e in altri settori dove attendono di essere validati.

Esiste un altro ambito della ricerca scientifica di largo impatto sull'umanità, che è quello collegato al progresso della genetica e della genomica, intesa come capacità di conoscere le basi biologiche individuali, compresa la suscettibilità e resistenza nei confronti delle malattie. E' proprio in questo ambito che il progresso scientifico ha avuto alcune delle sue espressioni più rivoluzionarie negli ultimi 50 anni, nel passaggio dalla genetica formale, basata sullo studio degli alberi genealogici, dei meccanismi di trasmissione delle malattie semplici e sulla consulenza genetica, alla genetica molecolare, esplosa nella seconda metà degli anni '80 con la mappatura ed il clonaggio dei geni malattia e lo sviluppo dei test genetici, fino alla medicina genomica, inaugurata dal sequenziamento del genoma umano e dalla promessa, per ora solo in minima parte mantenuta, di decodificare le basi biologiche delle malattie complesse e di sviluppare la medicina personalizzata.

Uno dei problemi generali, relativi alla ricerca scientifica, che viene confermato dagli sviluppi postgenomici, riguarda l'uso e la divulgazione dei risultati della ricerca. Non ho dubbi che una parte sostanziale delle ricerche che hanno per oggetto l'uomo possano essere orientate al suo servizio. Tuttavia una cattiva comunicazione, quella che spesso viene mediata da un giornalismo scientifico poco professionale, centrato sul sensazionalismo piuttosto che sulla volgarizzazione della verità, finisce per trasmettere falsi messaggi, creare aspettative irrealistiche e fomentare un uso improprio del progresso scientifico.

Uno degli esempi più attuali è rappresentato dalle modalità con le quali è stato comunicato e recepito il progresso della medicina genomica, intesa come potenziale strumento per il controllo individualizzato della salute umana, in termini di risposta ai farmaci e suscettibilità ad ammalare. Di fatto, le analisi *Genome Wide* (GWA), ovvero quelle che studiano l'intero genoma, promettono di sviluppare la medicina predittiva e perciò di identificare le caratteristiche genetiche alla base della resistenza e della predisposizione alle malattie comuni, nonché dei meccanismi che regolano la risposta individuale ai farmaci in termini di efficacia e di reazioni avverse. E' verosimile che questi caratteri complessi siano regolati in parte dall'ambiente e in parte da variazioni genetiche comuni (presenti in centinaia di migliaia di copie nel genoma di ogni persona), solo in minima parte note nei loro effetti patogenetici. La "rivoluzione

genetica” non ha avuto solo connotazioni biologiche, ma è stata anche, e forse soprattutto, “rivoluzione tecnologica”. Infatti, il progressivo sviluppo e l’impatto delle GWA negli ultimi 10 anni è largamente dovuto all’abbattimento di oltre 50.000 volte dei costi delle analisi e di oltre 1.700 volte dei tempi necessari alla loro realizzazione. Si è praticamente raggiunto l’obiettivo di riuscire a studiare il genoma di una persona ad un costo di circa 1.000 dollari, nello spazio di poche settimane. La grande pubblicità che è stata data alla sequenza genomica di alcuni personaggi celebri, come James Watson (uno dei due scopritori della doppia elica del DNA) e di Craig Venter (uno dei due coordinatori del sequenziamento del genoma umano), ha in parte giocato a favore dei “deterministi”, che identificano la molecola del DNA come una sorta di cartella clinica nella quale è scritta la parte più sostanziale del nostro destino biologico. Di fatto, questa visione ignora l’impatto fondamentale dell’ambiente come causa (in certi casi) e concausa (in molti altri casi) di malattia, anche per l’azione, ancora largamente non-decodificata, che svolge nella modulazione della funzione dei geni. Per queste ragioni, a fronte degli oltre 1.500 studi GWA che hanno riguardato circa 250 caratteri o malattie complesse, oggi conosciamo mediamente, e con poche eccezioni, solo il 10% della loro ereditabilità (per l’appunto la componente genetica). Queste ricerche hanno prodotto una serie di informazioni, che possono essere riassunte in alcuni punti fondamentali: il potere predittivo delle singole variazioni genetiche associate alle malattie comuni è molto basso; le variazioni oggi note spiegano solo una piccola parte dell’ereditabilità dei caratteri complessi (*missing heritability*); diverse variazioni sono condivise da patologie spesso molto diverse; le variazioni si distribuiscono diversamente nelle popolazioni ed il loro uso clinico deve fare riferimento alla loro frequenza nell’area geografica dalla quale proviene la persona analizzata. Per tutte queste ragioni, la gestione delle informazioni prodotte dalle GWA è altamente problematica. Non va poi ignorato un aspetto già emerso dopo il sequenziamento dei primi genomi umani, cioè la presenza, in ogni persona, di una serie di variazioni associate ai disturbi del comportamento, ai tumori, alle malattie complesse, alle malattie mendeliane, alle patologie metaboliche, all’alterata risposta ai farmaci e ad altro ancora: in sintesi, la condivisione da parte di tutti di un genoma interindividualmente “imperfetto”. Tale imperfezione solo raramente consiste in una mutazione che da sola darà origine ad una grave malattia destinata a condizionare la vita di quella persona; più spesso è rappresentata da un insieme di variazioni che modificano il rischio di malattia, ma solo nel contesto di un particolare ambiente o stile di vita. Ne consegue la complessità della comunicazione dei risultati di una GWA, concetto efficacemente sintetizzato in un’intervista rilasciata da James Watson:

“Ho avuto un grande beneficio pubblicitario dall’essere stato il primo uomo ad avere il genoma sequenziato e divulgato sul web. Al momento, la conoscenza dei miei rischi non mi è costata un’ora di sonno. Dubito che mi sentirei allo stesso modo se questi dati mi fossero stati comunicati quando ero ancora giovane.”

Se da un lato la ricerca fa il suo corso e il percorso della medicina personalizzata può considerarsi ancora in uno stadio embrionale, dall’altro lato le pressioni commerciali rischiano di sminuire e ridicolizzare una scienza che, in prospettiva, è destinata ad impattare sulla vita dell’umanità. La *FDA* degli Stati Uniti ha identificato oltre 75 siti informatici che in quel Paese reclamizzano analisi genetiche che promettono di identificare le basi biologiche delle malattie comuni, di personalizzare la medicina, di predire la risposta ai farmaci e addirittura di stabilire la possibilità di eccellere nello sport, sviluppare diete personalizzate o creme di bellezza e persino identificare il partner più adatto, in base al profilo genomico individuale. Alcune indagini scientifiche e uno studio del *Government Accountability Office* degli Stati Uniti hanno dimostrato la totale infondatezza delle promesse fatte dai laboratori che offrono test genomici. Parallelamente, alcuni organi governativi e scientifici, ad esempio in Italia il Gruppo Misto CNB-CNBBSV e in Europa l’*European Society of Human Genetics*, hanno prodotto raccomandazioni sull’uso dei test genetici predittivi rivolti direttamente ai consumatori senza la mediazione del medico. Tale uso non può ignorare una serie di conoscenze, oggi del tutto frammentarie, ma fortemente intercorrelate con l’analisi genetica, quelle relative al trascrittoma, al proteoma, al metaboloma, al regulatoroma, al metagenoma di ogni uomo.

Quanto è avvenuto nel campo della medicina riproduttiva e si sta riproponendo nella cosiddetta medicina personalizzata riflette una tendenza generale, quella di affrettare la traslazione e la fruibilità di ciò che la ricerca ha solo in parte decrittato e portato a compimento. Ha scritto Francis Collins, in occasione del decimo anniversario del sequenziamento del genoma umano: *“Chi si aspettava risultati rivoluzionari nello spazio di una notte è rimasto probabilmente deluso, ma si dovrebbe ricordare che la genomica obbedisce alla prima legge della tecnologia: sovrastimiamo sempre le conseguenze immediate delle nuove tecnologie e siamo incapaci di prevedere il loro impatto nel lungo periodo”*. Un monito che ci ricorda come la ricerca, per essere veramente al servizio dell’uomo, necessita di essere compresa e condivisa in tutte le sue implicazioni ed applicazioni, e perciò come i suoi effetti e le sue ricadute richiedano una riflessione profonda, guidata dalla conoscenza e ispirata dalla prudenza.