



UNIVERSITÀ  
DI PAVIA

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA**

**Dipartimento di Studi Umanistici**

Corso di Laurea Magistrale in Filosofia

Selezione genetica e genome editing nel dibattito contemporaneo

Relatore:

*Prof. Sergio Filippo Magni*

Correlatore:

*Prof. Luca Fonnesu*

Tesi di Laurea di  
*Sofia Urbani*  
Matricola n. 525010

Anno Accademico 2023/2024

*Alle generazioni future.*

# INDICE

<b>INTRODUZIONE .....</b>	<b>1</b>
<b>CAPITOLO 1 - Scelte procreative .....</b>	<b>5</b>
1.1 Reproductive genome editing .....	5
1.2 Embryo selection .....	9
1.3 Selezionare o curare? .....	10
<b>CAPITOLO 2 - Analisi valutativa della selezione e della modificazione.....</b>	<b>16</b>
2.1 Benefici e problemi della selezione genetica .....	16
2.2 In favore del genome editing .....	21
2.3 Procedure identity-affecting.....	25
<b>CAPITOLO 3 - Prospettive morali.....</b>	<b>31</b>
3.1 Parental virtues.....	31
3.2 The best embryo .....	36
3.3 Savulescu e McMahan: strong reasons.....	41
<b>CAPITOLO 4 - Il problema della non-identità.....</b>	<b>50</b>
4.1 Pre-embrioni e identità.....	50
4.2 Identity-over-time .....	55
4.3 Identity-over-possible-worlds: il caso di Lulu e Nana .....	58
<b>CAPITOLO 5 - Genitori e figli .....</b>	<b>62</b>
5.1 Asimmetria relazionale .....	62
5.2 Autonomia.....	66
5.3 Playing God e PLAAP .....	71
<b>CONCLUSIONE .....</b>	<b>76</b>
<b>APPENDICE .....</b>	<b>80</b>
1.1 Gli sviluppi di CRISPR/Cas9: base editing e prime editing .....	80
1.2 Applicazioni terapeutiche: i vantaggi del prime editing .....	82
1.3 Il potenziamento del prime editing: intelligenza artificiale e bioinformatica .....	85
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>90</b>

# INTRODUZIONE

Quando una coppia eterogenitoriale oppure omogenitoriale, o ancora un singolo individuo, decidono di mettere al mondo dei figli, possono trasmettere tramite il DNA delle malattie genetiche ereditarie. Per generare un bambino sano, i genitori portatori di una determinata malattia possono ricorrere alla fecondazione in vitro (IVF), alla diagnosi genetica pre-impianto (PGD) e a tecniche di *reproductive genome editing* per evitare di trasmettere una malattia alla propria prole. Tuttavia, gli interventi di *reproductive genome editing* non sono ancora un'opzione disponibile e sono pratiche che vengono condannate poiché ritenute rischiose e dannose per i futuri individui. All'interno di questa trattazione proponiamo argomenti a favore della liceità di interventi di *reproductive genome editing*: la ricerca bio-medica riesce a garantire una maggiore efficacia e sicurezza della modificazione genetica. Per sostenere l'efficacia del *genome editing*, presentiamo un'appendice che costituisce una premessa biologica utile per comprendere come agiscono queste pratiche innovative, per analizzare le possibili applicazioni terapeutiche e quali modifiche potrebbero comportare un'alterazione di identità. Nonostante gli sviluppi e i possibili benefici per l'umanità, preferiamo utilizzare pratiche come l'IVF e la PGD per non trasmettere malattie genetiche ereditarie, tuttavia l'IVF e la PGD non sono immuni da critiche e inoltre sollevano non poche problematiche. E' doveroso sottolineare la disuguaglianza tra la selezione genetica e la modificazione genetica in modo tale da poter analizzare la differenza tra la selezione embrionale e una possibile funzione terapeutica del *genome editing*.

Le scelte dei genitori possono influire su chi verrà messo al mondo sollevando il problema della non-identità come nel caso di Lulu e Nana, le prime bambine nate grazie all'utilizzo di CRISPR/Cas9 nell'esperimento del ricercatore cinese He Jiankui. Secondo il filosofo Derek Parfit, il *non-identity-problem* viene sollevato nel momento in cui consideriamo le scelte procreative dei genitori: se ognuno di noi non fosse stato concepito nel preciso momento in cui è stato effettivamente concepito, oggi non saremmo esistiti e al nostro posto ci sarebbero altri individui, persone diverse da noi. Nella nostra discussione consideriamo la selezione genetica come una pratica *identity-affecting*, ossia una pratica che influisce su chi verrà messo al mondo perché selezioniamo quale embrione generare, d'altra parte

il *genome editing* può essere una procedura *identity-affecting* solamente in alcuni casi, e quando il *reproductive genome editing* non influisce sull'identità del futuro individuo possiamo parlare di scopi terapeutici. Offriamo un'analisi del *genome editing* e della selezione genetica prendendo in considerazione vantaggi e svantaggi applicati a esperimenti mentali e a tematiche come le *sex-linked diseases* e i *savior children*.

Procedendo nella nostra trattazione, presentiamo alcune prospettive morali utili per analizzare le ragioni dei genitori all'interno delle scelte procreative. Innanzitutto, esaminiamo una prospettiva morale basata sull'etica della virtù proposta dalla filosofa Rosalind McDougall per tener conto dei desideri e degli interessi dei genitori. McDougall discute la sua teoria analizzando il caso di *a deaf child*: il caso di Gauvin, un bambino nato da una coppia omogenitoriale e sorda. Successivamente analizziamo le prospettive fondate sull'accettazione del principio di incidenza-personale e le prospettive che invece rifiutano questo principio (*impersonal views*). Le prospettive impersonali individuano degli obblighi nei confronti di individui che sarebbero potuti esistere se le persone avessero scelto diversamente, mentre le prospettive *person-affecting* si concentrano su persone attuali e che esisteranno effettivamente in futuro. Una breve introduzione di queste concezioni è fondamentale per trattare il tema della generazione del figlio migliore (*the best embryo*): il filosofo Julian Savulescu propone il Principio impersonale di Beneficenza Procreativa accompagnato dal Principio del Danno e dal principio di autonomia procreativa, quest'ultimo assicura il diritto di poter decidere liberamente nell'ambito delle scelte procreative. Il Principio del Danno costituisce un vincolo di incidenza personale, di conseguenza Savulescu propone una teoria a due livelli che dà priorità alle ragioni *person-affecting*. Esiste anche una versione *person-affecting* del Principio di Beneficenza Procreativa, ossia il PaPB: è possibile procreare un figlio che ha una condizione di vita al di sotto del figlio migliore. Infine, esaminiamo la proposta di Julian Savulescu e Jeff McMahan sempre in riferimento al *deaf child* in casi di selezione genetica e di modificazione genetica, sia non *identity-affecting* che *identity-affecting*. I due autori propongono una prospettiva mista, ovvero la *Two-Tier View*, nella quale riconoscono ragioni personali e impersonali. Nel momento in cui facciamo riferimento a procedure

*identity-affecting* teniamo conto anche del principio proposto dal filosofo Dan Brock (*Principle N'*) per sostenere l'esistenza di un beneficio nel *pool* genetico grazie a procedure di *reproductive genome editing*.

Maurizio Mori presenta il criterio di reidentificazione per parlare di *early embryos* e di identità, arrivando a sostenere l'impossibilità di far risalire la reidentificazione fino agli *early embryos* perché in quel momento eravamo pre-persone. E' difficile stabilire quale modifica comporta un'alterazione di identità, dunque in questa analisi sosteniamo un concetto multiforme di identità: la nozione base è costituita dall'identità numerica, e quest'ultima può essere compresa grazie all'*identity-over-time* e l'*identity-over-possible-worlds*, approfondiamo anche l'identità narrativa e l'identità qualitativa. L'*identity-over-time* riguarda la continuità di una persona nonostante subisca dei cambiamenti. Calum MacKellar individua un argomento rilevante per la nostra trattazione: la traiettoria di vita è importante nel momento in cui modifichiamo il DNA poiché possiamo domandarci se la modificazione crea una sorta di decesso per la traiettoria di vita di un individuo per creare un nuovo individuo, e dunque una nuova traiettoria: in questo senso una pratica può essere *identity-affecting*. Possiamo parlare di *identity-over-possible-worlds* quando solleviamo il problema della non-identità, di conseguenza riprendiamo all'interno della nostra trattazione il caso di Lulu e Nana. Julian Savulescu e Marcos Alonso, sostengono che il caso delle gemelle sia un caso di PRIA (*Policy-Related Identity Alteration*): il *genome editing* era necessario per generare Lulu e Nana poiché il medico He Jiankui ha effettuato una serie di passaggi e senza di essi le gemelle non sarebbero mai potute esistere. Secondo gli autori il *genome editing* può essere *identity-affecting* poiché genera persone diverse rispetto a quelle che sarebbero potute nascere. Tuttavia, Alonso e Savulescu riconoscono che il dibattito è tutt'ora aperto.

La modificazione genetica amplia le responsabilità genitoriali nei confronti dei figli perché è in grado di garantire un maggiore controllo su chi mettiamo al mondo rispetto alla riproduzione naturale: la *parent-child relationship* è asimmetrica in quanto i figli dipendono dai genitori. Davide Battisti ritiene di dover separare i genitori dai procreatori riprendendo l'argomentazione di Guy Kahane: i procreatori creano un bambino (*creating a child*) mentre i genitori hanno un bambino (*having*

*a child*). Battisti afferma inoltre che solamente il *creating a child* è una pratica *identity-affecting*, tuttavia riteniamo di poter definire anche *l'having a child* come procedura *identity-affecting*. Il *genome editing* garantisce un maggiore controllo sui figli e il prendersi cura dei figli rafforza ulteriormente la relazione genitore-bambino; ma un maggiore controllo solleva problemi legati al consenso, all'autonomia e al futuro aperto della prole. William Ruddick paragona i futuri genitori ai guardiani poiché proteggono i figli, ma allo stesso tempo pone un'analogia tra i genitori e i giardinieri. Sfruttare procedure selettive o di modificazione genetica può portare i genitori a essere solamente giardinieri e il rischio è di giocare a fare Dio (*playing God*) progettando i futuri figli. La preoccupazione principale è che le tecnologie in ambito procreativo possono condurci a discriminare le persone che presentano una forma di disabilità. D'altra parte, Savulescu sottolinea l'importanza di distinguere la disabilità in sé dalle persone con disabilità. Un principio psicologico (PLAAP) evidenzia l'importanza delle innovazioni scientifiche: non mettono in pericolo la relazione genitore-figlio in quanto una buona parte dei genitori amerà il bambino che avrà nonostante questo bambino può non soddisfare i desideri dei genitori.

Arriveremo a sostenere nella conclusione di questa analisi che il *reproductive genome editing* può essere preferibile alla selezione genetica, e che in alcuni casi può preventivamente curare delle malattie genetiche ereditarie o può modificare l'identità di un futuro individuo, inoltre è una pratica che può portare un beneficio all'interno del *pool* genetico; dunque affermiamo la liceità del *reproductive genome editing*.

# CAPITOLO 1

## Scelte procreative

### 1.1 Reproductive genome editing

Il *genome editing* è uno strumento di ingegneria genetica capace di operare delle modifiche del DNA, ovvero è una tecnica in grado di sostituire, eliminare o riparare i geni. Gli sviluppi tecnologici in ambito biologico e medico, tramite la modifica genetica embrionale, offrono l'opportunità di scegliere i tratti genetici delle future persone che esisteranno. Attraverso il *reproductive genome editing* (rGE) è possibile evitare malattie genetiche e anomalie ereditarie.

È doveroso innanzitutto porre una distinzione iniziale tra l'intervento su linea somatica e l'intervento su linea germinale: le modificazioni possono riguardare le cellule somatiche, ossia le cellule già differenziate di una persona adulta, oppure possono riguardare le cellule contenute nei gameti (spermatozoi e ovociti)<sup>1</sup>. Gli interventi su linea somatica persistono fino a quando le cellule sono vive, dunque l'intervento esaurisce il suo effetto nel momento in cui le cellule (o l'individuo) cessano di esistere; d'altra parte, l'operazione su linea germinale non agisce solamente sull'individuo che è stato sottoposto all'intervento ma influenza anche gli individui futuri poiché viene trasmessa alla prole. Il *reproductive genome editing* è un sottoinsieme del *genome editing* in grado di intervenire nei gameti, nelle cellule progenitrici dei gameti e negli embrioni, di conseguenza i cambiamenti genetici possono essere trasmessi alle generazioni future<sup>2</sup> (*human heritable genome editing*, HHGE), in questa trattazione analizziamo casi di *germline genome editing* (GGE).

Nel 2018 il ricercatore cinese He Jiankui, esperto di *genome editing* presso la *Southern University of Science and Technology* (SUSTech) di Shenzhen, ha portato a termine l'esperimento per generare le prime bambine geneticamente modificate utilizzando CRISPR/Cas9: Lulu e Nana. Successivamente gli esperimenti producono una terza gravidanza, tuttavia non abbiamo ancora sufficienti dettagli per quanto

<sup>1</sup> De Caro M., Magni S.F., Vaccarezza M.S., *Le sfide dell'etica*, Milano, Mondadori Education, 2021, p.202.

<sup>2</sup> Palacios-González C., *Reproductive genome editing interventions are therapeutic, sometimes*. *Bioethics*. 2021; 35(6):557–562. <https://doi.org/10.1111/bioe.12846>, p.557.



riguarda il terzo bambino geneticamente modificato, d'altra parte sappiamo che il medico He Jiankui ha trascorso tre anni in carcere per pratiche mediche illegali<sup>3</sup>. La coppia reclutata per l'esperimento era sierodiscordante, in questo caso specifico soltanto l'uomo era *HIV-infected*, ed entrambi i futuri genitori sono stati informati sullo scopo della procedura, ossia rendere le gemelle immuni dal virus HIV. Gli embrioni utilizzati per l'esperimento sono stati creati tramite fecondazione in vitro (IVF - *in vitro fertilization*), alcuni embrioni sono stati modificati tramite CRISPR/Cas9 per cambiare le copie del gene CCR5 in modo tale da rendere i globuli bianchi delle future Lulu e Nana incapaci di contrarre il virus<sup>4</sup>. Questa procedura di modifica del DNA è stata effettuata su linea germinale, dunque le modifiche saranno ereditate dalla possibile prole delle due gemelle. L'esperimento ha suscitato non poche critiche da parte della comunità medico-scientifica, in molti ritengono che Lulu e Nana sono state esposte ai rischi di una tecnica sperimentale, come ad esempio provocare effetti indesiderati (*off-target effects*)<sup>5</sup> e in questo caso particolare la modifica del gene CCR5 aumenta le probabilità di contrarre il virus del Nilo Occidentale (*West Nile virus*), un agente patogeno che può condurre nei casi più gravi a una forma di encefalite fatale<sup>6</sup>. Tuttavia l'intenzione di He Jiankui non era quella di mettere a rischio delle persone future, piuttosto il suo obiettivo<sup>7</sup> è stato offrire ai genitori di Lulu e Nana la possibilità di generare una prole protetta dal virus dell'HIV, inoltre desiderava testare il *genome editing* in modo tale da offrire una tecnologia a livello globale in grado di aiutare i nuclei familiari caratterizzati da malattie ereditarie<sup>8</sup>. Il caso di Lulu e Nana è il caso base di questa trattazione in quanto è la prima applicazione di CRISPR/Cas9 come pratica di rGE per generare degli esseri umani, altri casi riportati nelle pagine seguenti sono esperimenti mentali, tuttavia quest'ultimi sono fondamentali per discutere delle

<sup>3</sup> Alonso M., Savulescu J., *He Jiankui's gene-editing experiment and the non-identity problem*. Bioethics. 2021;35:563–573. <https://doi.org/10.1111/bioe.12878>, pp. 563-564.

<sup>4</sup> Ibidem.

<sup>5</sup> Vedi Appendice § 1.1 e § 1.3.

<sup>6</sup> Glass W. G, McDermott D. H., Lim J. K., et al., *CCR5 deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection*. Journal of Experimental Medicine. 2006; 203 (1): pp. 35–40. Doi: 10.1084/jem.20051970, pp. 35-40.

<sup>7</sup> Cyranoski, D., Ledford, H., *Genome-edited baby claim provokes international outcry*. Nature. 2018; 563, 607–608. Doi: 10.1038/d41586-018-07545-0, pp. 607-608.

<sup>8</sup> Cyranoski, D., *CRISPR-baby scientist fails to satisfy critics*. Nature. 2018; 564, 13–14. Doi: 10.1038/d41586-018-07573-w, pp.13-14.

problematiche sollevate dall'intenzione di utilizzare e preferire tecniche di manipolazione genetica piuttosto che altre procedure già esistenti e testate come la selezione embrionale. Gli esperimenti mentali sono esempi costruiti in modo tale per cui la riflessione critica su di essi avviene in situazioni di certezza perché non sorgono problemi connessi con il calcolo delle probabilità, come accade invece nella nostra quotidianità, questo ci permetterà successivamente di considerare le varie teorie etiche poiché ciascuna teoria propone considerazioni utili per analizzare il modo in cui le nostre scelte influiscono su chi verrà messo al mondo. Quando parliamo di etica del *reproductive genome editing* possiamo distinguere tre tipologie di considerazioni<sup>9</sup>: pragmatiche, socio-politiche e normative. Le prime si basano sulla sicurezza e l'efficacia degli interventi a livello medico, quindi prendono in considerazione il rapporto rischi-benefici; le riflessioni socio-politiche riguardano il possibile impatto sulla comunità, per esempio a livello di disuguaglianza e discriminazione che si potrebbe creare, e inoltre si concentrano su forme di *policy* o *governance*; infine, le osservazioni normative (chiamate anche categoriche)<sup>10</sup> fanno riferimento alle barriere verso alcune scelte per ragioni deontiche, ad esempio, il mancato consenso degli individui futuri alle pratiche che vengono applicate nei loro confronti esclude la possibilità di modificazioni genetiche. Le considerazioni categoriche possono perdurare anche dopo una maggiore sicurezza ed efficacia del *genome editing* e dopo cambiamenti a livello sociale o politico.

Le scelte procreative dei genitori verso i figli sono azioni compiute in un tempo presente che condizioneranno gli individui futuri, inoltre queste azioni possono incidere in vari modi sull'esistenza della futura prole: possono influire sulla qualità della vita che la prole vivrà (*quality-affecting*), sulla quantità dei figli che saranno messi al mondo (*quantity-affecting*) e possono incidere su chi esisterà (*identity-affecting*). Il filosofo Derek Parfit propone una tripartizione<sup>11</sup> per indicare gli effetti delle decisioni dei genitori sulle generazioni future: una decisione può avere degli

<sup>9</sup> Almeida M., Ranisch R., *Beyond safety: mapping the ethical debate on heritable genome editing interventions*. Humanities & Social Sciences Communications. 2022; 9(139) :1-14. <https://doi.org/10.1057/s41599-022-01147-y>, p. 7.

<sup>10</sup> Ibidem.

<sup>11</sup> Magni S.F., *L'etica tra genetica e neuroscienze. Libero arbitrio, responsabilità, generazione*, Roma, Carocci, 2019, p.127.

effetti sulle stesse persone (*Same People Choice*) oppure su persone diverse (*Different People Choice*). Quando parliamo di *Different People Choice*, possono esserci effetti solamente sull'identità (*Same Number Choice*) oppure è possibile rilevare effetti anche sulla loro quantità (*Different Number Choice*). Per comprendere meglio questa tripartizione sottolineiamo come Parfit<sup>12</sup> sostiene che nel momento in cui mettiamo a confronto due azioni possiamo domandarci se in entrambi gli scenari vivranno tutte e solo le medesime persone, se la risposta a questo quesito è affermativa allora è *Same People Choice*, d'altra parte se la risposta è negativa è *Different People Choice*. Rimanendo ora sulla risposta negativa, egli afferma che a questo punto noi possiamo chiederci se vivrebbe lo stesso numero di persone in entrambi gli scenari, e se la risposta a questo interrogativo è positiva allora è *Same Number Choice* mentre se la risposta è negativa è *Different Number Choice*:

Unless we, or some global disaster, destroy the human race, there will be people living later who do not now exist. These are *future people*. Science has given to our generation great ability both to affect these people, and to predict these effects. [...] Different Number Choices affect both the number and the identities of future people. Same Number Choices affect the identities of future people, but do not affect their number. Same People Choices affect neither<sup>13</sup>.

È doveroso tenere a mente la schematizzazione parfitiana poiché la proposta di questa trattazione è analizzare le decisioni riproduttive, dunque *quando* mettere al mondo un bambino, *quale* figlio/a partorire e *se* avere figli biologicamente legati ai genitori nel momento in cui quest'ultimi sono portatori di malattie genetiche ereditarie, sfruttando le tecniche di *reproductive genome editing*. Il dibattito sulla possibilità di utilizzare la modificazione genetica a scopi terapeutici e riproduttivi rimane tutt'ora aperto, d'altra parte nel tentativo di fornire argomentazioni a favore del rGE, possiamo porre la questione nei seguenti termini: il *genome editing* è una procedura in grado di influire sull'identità di chi esisterà? Quando utilizziamo strumenti come CRISPR/Cas9 provochiamo un qualche tipo di danno all'individuo

<sup>12</sup> Parfit D., *Reasons and persons*, New York, Oxford University Press, 1984, p.356.

<sup>13</sup> Ivi, cit., pp.355-356.

che subirà l'intervento? È lecito utilizzare la modificazione del DNA? È possibile preferire il *genome editing* a tecniche già ampiamente testate?

## 1.2 Embryo selection

La riproduzione umana può essere controllata tramite delle tecnologie nel momento in cui una coppia eterogenitoriale o omogenitoriale, oppure una persona singola, decidono di mettere al mondo un figlio sfruttando pratiche mediche in grado di attivare la fecondazione dell'ovulo da parte dello spermatozoo quando questa non riesce ad avvenire in maniera naturale. Un controllo positivo della riproduzione umana è rappresentato dalla fecondazione in vitro (IVF), viene definito "positivo" poiché l'obiettivo della procedura è la stimolazione del processo riproduttivo per generare un essere umano, al contrario del cosiddetto "controllo negativo" il cui scopo è evitare una gravidanza, un esempio di tecnologia riproduttiva con una forma di controllo negativo è la pillola anticoncezionale<sup>14</sup>. Gli embrioni generati tramite IVF hanno possibilità diverse di riuscire ad aderire all'utero materno e dunque hanno possibilità differenti di svilupparsi in un individuo sano, per ovviare tale problema, si generano più embrioni di quanti effettivamente servono per ottenere un figlio (embrioni soprannumerari). I futuri genitori decidono di ricorrere alla fecondazione in vitro poiché possono avere problemi legati all'infertilità, all'età avanzata oppure per evitare di trasmettere malattie alla prole, in quest'ultimo caso è rilevante utilizzare anche la diagnosi genetica pre-impianto (PGD). La PGD serve per analizzare gli embrioni creati tramite IVF, vengono osservati per rilevare la presenza di anomalie genetiche in modo tale da identificare e selezionare un embrione sano da trasferire nella cavità uterina, mentre gli altri embrioni vengono scartati<sup>15</sup>. Possiamo identificare due obiezioni etiche alla PGD<sup>16</sup>: la prima obiezione riguardante l'utilizzo di questa tecnica è il raggiungimento inevitabile della distruzione intenzionale di embrioni,

<sup>14</sup> De Araujo M., *The Ethics of Genetic Cognitive Enhancement: Gene Editing or Embryo Selection?*. *Philosophies*. 2020; 5(3):20. <https://doi.org/10.3390/philosophies5030020>, pp.3-4.

<sup>15</sup> V Hammerstein A.L., Eggel M., Biller-Andorno N., *Is selecting better than modifying? An investigation of arguments against germline gene editing as compared to preimplantation genetic diagnosis*. *BMC Medical Ethics*. 2019; 20(1): 83. <https://doi.org/10.1186/s12910-019-0411-9>, p.2.

<sup>16</sup> Chor J., Watson K., *Reproductive Ethics in Clinical Practice: Preventing, Initiating, and Managing Pregnancy and Delivery*, New York, Oxford University Press, 2021. <https://doi.org/10.1093/med/9780190873028.001.0001>, p. 98.

la seconda obiezione concerne la selezione embrionale sulla base di test genetici. Il *reproductive genome editing* può essere una soluzione alla prima obiezione poiché la modificazione permette di ridurre la produzione di embrioni sovrannumerari. La seconda obiezione è più complessa da analizzare in quanto la selezione embrionale influisce sull'identità di chi sarà messo al mondo, per questo possiamo sostenere che è una scelta *identity-affecting*<sup>17</sup>, d'altra parte nei capitoli seguenti affronteremo alcune problematiche riguardanti il *genome editing* in quanto nel caso in cui si sostiene che una simile procedura sia *identity-affecting* si potrebbe paragonare a una tecnica di selezione embrionale, per questo sarà doveroso chiarire in che modo queste tecnologie possono essere definite terapeutiche o meno, in che modo influiscono sull'identità delle generazioni future e se il *genome editing* possa essere una pratica *identity-affecting* solo in alcuni casi.

### 1.3 Selezionare o curare?

La maggioranza dei ricercatori in bioetica e in medicina sostengono che il *genome editing* implica una serie di rischi che possono essere evitati semplicemente preferendo la selezione embrionale (*embryo selection*) piuttosto che le tecnologie di ingegneria genetica. Secondo Jeff McMahan e Julian Savulescu<sup>18</sup> molti ricercatori non riconoscono una differenza moralmente significativa: l'*editing* genetico effettuato su un embrione X può essere migliore per la futura persona X che si svilupperà da quel particolare embrione X, perché questa tecnica migliora la condizione di quella stessa persona rispetto ad altre alternative; mentre l'*embryo selection* non è sicuramente una procedura migliore per l'embrione che decidiamo di selezionare in quanto la selezione genera un individuo migliore X (se con migliore intendiamo un individuo che vivrà in una condizione di benessere) piuttosto che un individuo Y (ossia diverso) con un livello inferiore di benessere. Per comprendere adeguatamente questa differenza, i due autori propongono il

<sup>17</sup> Magni S.F., *In defence of person-affecting procreative beneficence*. Bioethics. 2021; 00:1-7. <https://doi.org/10.1111/bioe.12872>, p.1.

<sup>18</sup> McMahan J., Savulescu J., *Reasons and Reproduction: Gene Editing and Genetic Selection*. The American Journal of Bioethics. 2023. Doi: 10.1080/15265161.2023.2250288, p.1.

seguinte esempio<sup>19</sup>: nel 2015-16 un'epidemia di virus Zika ha colpito alcune aree del Brasile, le coppie che hanno fatto ritorno dalle zone infestate dal virus e che considerano l'opzione di avere un bambino, dovrebbero aspettare tre mesi per evitare il rischio di generare un embrione affetto dal virus Zika, il quale può causare microcefalia e disabilità cognitiva. Se i futuri genitori decidono di aspettare tre mesi, l'embrione che si svilupperà sarà diverso perché i gameti al momento del concepimento saranno diversi rispetto ai gameti di tre mesi prima e dunque l'effetto che si ottiene è una diversa identità genetica. Se ognuno di noi non fosse stato concepito nell'esatto momento in cui è stato effettivamente concepito, oggi non sarebbe potuto esistere; ritardare o anticipare il momento del concepimento genera un altro individuo. Questo è il problema della non-identità (*The Non-Identity Problem*), il quale dipende dalla tesi della dipendenza temporale dell'identità personale (*Time-Dependance Claim*), in questo caso stiamo accettando l'*Origin View* di Derek Parfit: ogni persona è caratterizzata dalla proprietà distintiva necessaria di essere cresciuta da una particolare coppia di cellule da cui questa persona è effettivamente cresciuta<sup>20</sup>, possiamo affermare di conseguenza che l'identità di un individuo dipende dal momento in cui questo individuo viene concepito<sup>21</sup>.

Torniamo all'esempio proposto dai due autori, possiamo chiamare Dom l'embrione concepito immediatamente dopo il viaggio in Brasile e Hannah l'embrione prodotto aspettando tre mesi. Al contrario di Hannah, Dom potrebbe avere delle conseguenze cognitive causate dal virus Zika, ma se la coppia avesse posticipato il momento del concepimento, Dom non sarebbe mai potuto esistere, tuttavia la non esistenza non implica una condizione *peggiore* per Dom. D'altra parte, la messa al mondo di Hannah sarebbe un bene considerando la sua qualità di vita ma questo non significa che sia *migliore* per Hannah:

Thus the claim that Hannah's coming into existence would have been *better* for her implies that her never coming into existence would have been *worse* for her. But if Hannah had

<sup>19</sup> McMahan J., Savulescu J., *Reasons and Reproduction: Gene Editing and Genetic Selection*. The American Journal of Bioethics. 2023. Doi: 10.1080/15265161.2023.2250288, pp. 1-2.

<sup>20</sup> Parfit D., *Reasons and persons*, New York, Oxford University Press, 1984, p. 352.

<sup>21</sup> Magni S.F., *L'etica tra genetica e neuroscienze. Libero arbitrio, responsabilità, generazione*, Roma, Carocci, 2019, p. 128.

never existed, that could not have been worse for her. There cannot be anyone for whom never existing is worse than existing would have been<sup>22</sup>.

Per specificare queste affermazioni sarà doveroso esaminare nei capitoli seguenti le varie prospettive per quanto riguarda le ragioni che governano le scelte procreative. Assumiamo per ora che ci sono forti ragioni morali per prevenire la comparsa di malattie, i futuri genitori che desiderano evitare di trasmettere ai loro futuri bambini delle malattie genetiche possono utilizzare delle tecnologie (*assisted reproductive technologies*, ARTs) per ridurre il rischio di trasmissione. L'IVF, come già menzionato nel paragrafo precedente, permette di creare degli embrioni e questi possono essere testati grazie alla *pre-implantation genetic diagnosis* (PGD) per individuare anomalie genetiche prima di trasferirli in utero. IVF e PGD sono utilizzate per superare più di 250 malattie genetiche<sup>23</sup> come la fibrosi cistica, l'anemia falciforme, la malattia di Tay-Sachs e la fenilchetonuria<sup>24</sup>. Di conseguenza, il senso comune riconosce la mancanza di ragioni mediche per modificare il DNA in quanto le malattie genetiche ereditarie possono essere evitate utilizzando unicamente IVF e PGD. Tuttavia, per alcune coppie di futuri genitori, il *genome editing* è l'unica alternativa per evitare di trasmettere malattie legate a un singolo gene come la fibrosi cistica (CF), e in questo senso l'applicazione del *germline genome editing* (GGE) è preferibile:

Imagine that two carriers of the gene for cystic fibrosis (CF) wish to have a child together. They have a one in four chance of having a child with CF. They use IVF because they want to avoid this outcome. However, they only produce one embryo and this has two copies of the CF gene and will thus develop CF. In cases such as this, selection is not an option; however, GGE could be used to prevent CF. Even when couples produce more than one embryo, in some cases selection will not avoid disease. In late onset dominant conditions, like Huntington's disease, some patients carry two copies of the disease-causing gene. This means that every embryo produced from their gametes will be predisposed to disease. GGE will be the only way such individuals could have children that are biologically related to

<sup>22</sup> McMahan J., Savulescu J., *Reasons and Reproduction: Gene Editing and Genetic Selection*. The American Journal of Bioethics. 2023. Doi: 10.1080/15265161.2023.2250288, cit., p.2.

<sup>23</sup> Gyngell C., Douglas T., Savulescu J., *The Ethics of Germline Gene Editing*. Journal of applied philosophy. 2017; 34(4): 498-513. 2017. Doi:10.1111/japp.12249, p.499.

<sup>24</sup> Vedi Appendice § 1.2.

them and who are not predisposed to disease. Therefore, a straightforward medical application of GGE is to allow single gene disorders to be avoided in cases where selection is not possible<sup>25</sup>.

Adoperare il GGE per eliminare delle malattie dal DNA degli embrioni significa allo stesso tempo, e su larga scala, ridurre la frequenza di queste malattie all'interno del *pool* genetico e di conseguenza ridurre la loro incidenza nelle generazioni future. La modificazione genomica è uno strumento necessario per prevenire l'insorgenza di varie patologie, in questo senso possiamo considerarlo nel contesto delle applicazioni terapeutiche ma non allo stesso livello delle altre terapie mediche disponibili: non è terapeutico se intendiamo che un individuo attuale è in uno stato di malattia e riceve dunque delle cure; inoltre, non è semplicemente una procedura preventiva poiché il rischio di generare un futuro figlio affetto da una patologia genetica può essere evitato scegliendo di non procreare figli biologicamente legati ai genitori portatori della malattia<sup>26</sup>.

Secondo Tina Rulli il *reproductive genome editing* non è terapeutico dal momento che non salva delle vite, non cura delle persone e non è in grado di essere l'unica alternativa disponibile per prevenire una malattia; i benefici del curare qualcuno consistono nel curare una persona che senza l'intervento di quella terapia avrà una malattia o un disturbo<sup>27</sup>. Rulli propone una definizione di "trattamento o cura" composta da una parte a) e una parte b):

There is a *counterfactual condition*—a consideration of what would otherwise occur—for some intervention to be considered a therapy or treatment. For an intervention X to count as a treatment or cure, in addition to it being the case that (a) if X is administered, it will help soothe, heal, or remedy someone's illness, it is also the case that (b) if X is not administered, a person will suffer more or die earlier than if it had been. (b) is the counterfactual condition<sup>28</sup>.

<sup>25</sup> Gyngell C., Douglas T., Savulescu J., *The Ethics of Germline Gene Editing*. Journal of applied philosophy. 2017; 34(4): 498-513. 2017. Doi:10.1111/japp.12249, cit., p.500.

<sup>26</sup> Gyngell C., Bowman-Smart H., Savulescu J., *Moral reasons to edit the human genome: picking up from the Nuffield report*. Journal of Medical Ethics.45(8):514-523. 2019. doi:10.1136/medethics-2018-105084, p. 516.

<sup>27</sup> Rulli T., *Reproductive CRISPR does not cure disease*. Bioethics. 2019; 33(9):1072–1082. <https://doi.org/10.1111/bioe.12663>, p. 1076.

<sup>28</sup> Ibidem.



Rulli espone inoltre tre alternative<sup>29</sup> per i futuri genitori portatori di una malattia: la prima è quella di creare il bambino tramite l'utilizzo del *genome editing*, la seconda è creare il bambino senza l'utilizzo del *genome editing*, rischiando dunque di trasmettere una malattia, e infine la terza opzione è non generare il bambino. L'esistenza di quest'ultima opzione evidenzia come i futuri genitori non sono costretti a compiere una scelta solamente tra la prima alternativa e la seconda alternativa, inoltre la modificazione del DNA è una procedura che non soddisfa la parte b) della definizione di trattamento o cura proposta da Rulli. Questa argomentazione è utile per coloro che intendono sostenere una posizione contro la visione terapeutica del *genome editing*: non previene una malattia che altrimenti una persona avrà e non è una cura.

D'altra parte, è possibile contestare la prospettiva di Rulli e sostenere che in alcuni casi il *genome editing* è terapeutico. Innanzitutto, secondo César Palacios-González<sup>30</sup> il *genome editing* può influenzare l'identità numerica (esiste un'identità numerica tra A e B solo se A e B sono la stessa persona<sup>31</sup>) o l'identità qualitativa (cambia una qualità dell'embrione A ma la sua identità numerica è la stessa), e decidere di utilizzare questa tecnica può essere *identity-affecting* oppure no. La decisione di utilizzare le tecniche di ingegneria genetica può presentarsi sia prima che dopo la creazione degli embrioni, dunque è possibile tralasciare l'alternativa di non generare un bambino; inoltre, non mettere al mondo un figlio o preferire l'adozione non permettono di generare un bambino biologicamente correlato ai genitori. Palacios-González sottolinea che l'esistenza dell'embrione umano è comparabile all'esistenza di un organismo umano, e tutti gli organismi possono essere pazienti nel momento in cui possono essere sottoposti a un intervento che soddisfa le condizioni presenti nella definizione di cura proposta in precedenza. Il *reproductive genome editing* può condizionare l'identità numerica dell'embrione ed essere dunque non terapeutico secondo la definizione proposta da Rulli: non si

<sup>29</sup> Rulli T., *Reproductive CRISPR does not cure disease*. *Bioethics*. 2019; 33(9):1072–1082. <https://doi.org/10.1111/bioe.12663>, p. 1077.

<sup>30</sup> Palacios-González C., *Reproductive genome editing interventions are therapeutic, sometimes*. *Bioethics*. 2021; 35(6):557–562. <https://doi.org/10.1111/bioe.12846>, pp. 560-561.

<sup>31</sup> Cavaliere G., *Genome editing and assisted reproduction: curing embryos, society or prospective parents?* *Medicine, Health Care and Philosophy*. 2018;21(2):215–225. <https://doi.org/10.1007/s11019-017-9793-y>, p. 219.

cura una malattia ma si crea un individuo diverso. Si ritiene inoltre che alcuni interventi *non identity-affecting* di modifica del DNA possono danneggiare l'embrione e dunque non sono terapeutici, tuttavia gli interventi di correzione genetica riguardanti solamente l'identità qualitativa possono essere considerati terapeutici: correggono una futura malattia e se decidiamo di non utilizzare queste tecnologie allora l'individuo potrebbe soffrire o decedere.

Il *genome editing* può essere un'alternativa alla PGD, un'alternativa migliore, perché lo scopo della PGD non è terapeutico. La PGD seleziona quali embrioni devono essere impiantati, si concentra sul selezionare tralasciando un tratto fondamentale della medicina: la cura. Entrambe sono delle tecnologie a disposizione dei genitori per aumentare le possibilità di generare dei bambini sani, d'altra parte solamente il *genome editing* ha uno scopo terapeutico o preventivamente terapeutico (*pre-emptively therapeutic*)<sup>32</sup>.

<sup>32</sup> Cavaliere G., *Genome editing and assisted reproduction: curing embryos, society or prospective parents?* *Medicine, Health Care and Philosophy*. 2018;21(2):215–225. <https://doi.org/10.1007/s11019-017-9793-y>, p. 219.

## CAPITOLO 2

### Analisi valutativa della selezione e della modificazione

#### 2.1 Benefici e problemi della selezione genetica

La diagnosi genetica pre-impianto (PGD) permette una forma di selezione genetica dal momento che fornisce una serie di informazioni rilevanti per stabilire quale embrione è preferibile. Durante la procedura di IVF più di un embrione è disponibile per il trasferimento, tuttavia l'approccio tradizionale consiste nel trasferire l'embrione "migliore" (*the best embryo*), questo approccio definisce l'embrione X migliore rispetto ad altri embrioni disponibili quell'embrione che ha il più alto potenziale di provocare una gravidanza vitale<sup>1</sup>. L'idea di fondo è che se abbiamo una tecnica a nostra disposizione, che viene già ampiamente utilizzata e che ci permette di far sviluppare l'embrione migliore, l'*human heritable genome editing* (HHGE) non è necessario e potrebbe essere perfino una pratica proibita considerando i possibili rischi della manipolazione del DNA<sup>2</sup>; d'altra parte è rilevante sottolineare la posizione contraria, ovvero accettare e mettere in pratica tecniche di fecondazione assistita e di diagnosi genetica pre-impianto può portarci ad accettare di conseguenza anche l'HHGE, considerando che ha lo scopo di condurci alla creazione di un individuo sano, potremmo sostenere che l'HHGE è preferibile in quanto non si limita a selezionare, piuttosto ha obiettivi preventivamente terapeutici come abbiamo affermato nel capitolo precedente.

Rimaniamo solamente per adesso e per amore dell'argomento su una prospettiva a favore della selezione genetica, e mettiamo a confronto la selezione e la modificazione seguendo la trattazione proposta dal filosofo Christoph Rehmann-Sutter<sup>3</sup>. La selezione e la modificazione genetica sono differenti sul piano ipotetico della creazione di una futura prole. Assumiamo che si svilupperà in futuro una

<sup>1</sup> Polyakov A., Rozen G., Gyngell C., Savulescu J., *Novel embryo selection strategies - finding the right balance*. *Frontiers in Reproductive Health*. 2023; 5:1287621. Doi: 10.3389/frph.2023.1287621, p.1.

<sup>2</sup> Vedi Appendice.

<sup>3</sup> Rehmann-Sutter C., *Why Human Germline Editing is More Problematic than Selecting Between Embryos: Ethically Considering Intergenerational Relationships*. *The New Bioethics*. 2018; 24(1), 9–25. <https://doi.org/10.1080/20502877.2018.1441669>, pp. 18-20.

bambina di nome Ginevra ed esaminiamo due scenari possibili: Ginevra nella primo scenario è nata dopo la PGD mentre nel secondo scenario è nata dopo l'HHGE. I genitori di Ginevra nel primo scenario devono decidere se trasferire in utero Ginevra, embrione non affetto da una malattia genetica ereditaria A, oppure altri embrioni affetti dalla malattia A, i genitori informati tramite PGD scelgono di trasferire Ginevra e prendendo questa decisione non danneggiano nessuno perché gli altri embrioni non verranno mai messi al mondo. Nel secondo scenario i genitori decidono di applicare l'HHGE e devono decidere quali mutazioni modificare su una serie di mutazioni potenzialmente pericolose (1, 2, ... n). Ginevra sarà caratterizzata dalla scelta dei suoi genitori poiché hanno deciso quali anomalie modificare e quali non modificare dunque è impossibile decidere quale mutazione modificare senza prendere la responsabilità di ciò che resterà non modificato; questa situazione è una costruzione di una variante<sup>4</sup> e non una scelta tra più opzioni come nel primo scenario, dunque il DNA delle generazioni future sarà caratterizzato dalle scelte dei genitori, non sarà più "innocente"<sup>5</sup> e nuove responsabilità entreranno nella struttura intergenerazionale. Tuttavia evidenziamo come anche la riproduzione naturale può portare a delle modificazioni indesiderate, certamente l'utilizzo del *reproductive genome editing* implica maggiori responsabilità, d'altra parte l'intenzione dei genitori è in buona parte rivolta agli interessi dei futuri figli<sup>6</sup>, un prendersi cura, ma di questo parleremo più avanti.

La PGD permette di effettuare anche la selezione del sesso (*sex selection*) per evitare che i futuri individui sviluppino malattie genetiche sessuali (*sex-linked diseases*) come per esempio la sindrome dell'X fragile, una condizione genetica ereditaria che comporta un grave ritardo mentale<sup>7</sup>; praticare una *sex selection* è una procedura *identity-affecting* poiché stiamo selezionando il sesso dell'embrione. Una simile pratica può andare incontro a forti critiche se non viene

<sup>4</sup> Rehmann-Sutter C., *Why Human Germline Editing is More Problematic than Selecting Between Embryos: Ethically Considering Intergenerational Relationships*. *The New Bioethics*. 2018; 24(1), 9–25. <https://doi.org/10.1080/20502877.2018.1441669>, p.20.

<sup>5</sup> Ibidem.

<sup>6</sup> Battisti D., *Attitudes, intentions and procreative responsibility in current and future assisted reproduction*. *Bioethics*. 2023; 1–13. <https://doi.org/10.1111/bioe.13150>, pp.11-12.

<sup>7</sup> Tsafir A., Altarescu G., Margalioth E., et al., *PGD for fragile X syndrome: ovarian function is the main determinant of success*. *Human Reproduction* 2010;25(10):2629-2636. Doi:10.1093/humrep/deq203, p.2629.

utilizzata per evitare malattie, ad esempio in Cina e in India<sup>8</sup> per motivi culturali ed economici si tende a preferire la messa al mondo di figli maschi, soprattutto in Cina la politica del figlio unico aveva acuito il problema poiché la maggior parte dei genitori preferiva avere un figlio maschio. Secondo Robert Sparrow<sup>9</sup> se utilizziamo la selezione genetica tramite PGD per effettuare la *sex selection* sugli embrioni per ottenere *the best embryo* il rischio è di ricadere verso una forma di vecchia eugenetica, una forma negativa simile a quella del secolo scorso, che tenta di eliminare dei tratti considerati inadatti a livello sociale e di conseguenza si promuovono caratteristiche ritenute positive a partire dal piano familiare fino a giungere al piano delle generazioni future. Discuteremo successivamente all'interno della nostra trattazione chi possiamo riconoscere come *the best embryo*.

Un'altra applicazione della PGD che solleva delle problematiche etiche coinvolge la *embryo selection* in una procedura finalizzata alla creazione di un donatore compatibile per un fratello maggiore malato<sup>10</sup>. Questa pratica consiste nella creazione dei *savior siblings* o *savior children*: coloro che salvano un bambino esistente e biologicamente correlato perché senza di essi il fratello maggiore potrebbe morire. Le HSCs (*hematopoietic stem cells*) sono cellule staminali ematopoietiche ossia cellule primitive multipotenti che possono svilupparsi in tutti i tipi di cellule del sangue<sup>11</sup>, un trapianto di HSCs è l'unica opzione possibile per salvare un bambino affetto da malattie che colpiscono il sistema ematopoietico e il sistema immunitario, un trapianto non fallimentare necessita la compatibilità tra donatore e ricevente di tipi di antigene leucocitario umano<sup>12</sup> (*human leukocyte*

<sup>8</sup> Green R.M., *Babies by Design: The Ethics of Genetic Choice*, New York, Yale University Press, 2007, p. 262.

<sup>9</sup> Sparrow R., *Procreative Beneficence, Obligation, and Eugenics*. *Genomics, Society and Policy*. 2007;3(3):43-59. Doi:10.1186/1746-5354-3-3-43, p. 51.

<sup>10</sup> Dresser R., *Preimplantation genetic diagnosis as medical innovation: reflections from The President's Council on Bioethics*. *Fertility and Sterility*. 2006;85(6):1633-1637. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.01.013>, p. 1634.

<sup>11</sup> Lee J.Y., Hong S.H., *Hematopoietic Stem Cells and Their Roles in Tissue Regeneration*. *International Journal of Stem Cells*. 2020;13(1):1-12. Doi:10.15283/ijsc19127, p. 1.

<sup>12</sup> Kuek C.Y., Gurmukh Singh S.K.A., Tay P.S., *Conception of Saviour Siblings: Ethical Perceptions of Selected Stakeholders in Malaysia*. *Asian Bioethics Review*. 2021;13(2):167-178. Doi:10.1007/s41649-021-00166-2, p.168.

*antigen*, HLA), ovvero l'insieme di geni che controllano la resistenza immunitaria<sup>13</sup>. Dunque i test di compatibilità (HLA *typing*), l'IVF e la PGD permettono di selezionare un embrione che non è affetto da malattie genetiche ereditarie e che è perfettamente in grado di aiutare il fratello maggiore malato (*ailing sibling*). Presentiamo ora il caso di Molly Nash<sup>14</sup>: una bambina nata da Lisa e Jack Nash nel 1994 con l'anemia di Fanconi (FA), una malattia genetica ereditaria rara che può portare alla leucemia e a un'insufficienza del midollo osseo. Nel 1999 Lisa e Jack scelgono di mettere al mondo un secondo bambino tramite l'utilizzo della PGD per selezionare un embrione senza l'anemia di Fanconi e compatibile con il midollo osseo di Molly, senza sfruttare la PGD le possibilità di una gravidanza non riuscita erano molto alte. La procedura è stata effettuata dal medico John Wagner e nel 2000 è nato Adam Nash. Il bambino ha donato il sangue del cordone ombelicale alla sorella di 6 anni: Molly è viva e soprattutto è una bambina in salute. È stato lecito selezionare un embrione per mettere al mondo un bambino il cui unico obiettivo era salvare la vita di una bambina esistente? Cercheremo di analizzare questa domanda all'interno del capitolo.

Una critica sollevata contro la creazione di *savior siblings* è che questa pratica corrisponde a una strumentalizzazione del *savior sibling*<sup>15</sup>. La strumentalizzazione può avvenire in due modi: il primo modo consiste nell'avere un'intenzione procreativa volta a un unico scopo, ossia essere donatore per un bambino malato; la seconda modalità è l'amore dei genitori come valore condizionato dal riuscire a curare il fratello malato, dunque il *savior sibling* è un mero strumento. Il problema principale della creazione di un *savior child* è che il bambino viene messo al mondo per essere usato, dunque è un mezzo per raggiungere un fine, ossia salvare il bambino esistente<sup>16</sup>. Secondo la filosofa Christine Overall, la relazione tra i fratelli e la loro connessione genetica non sono legami sufficienti per giustificare la scelta

<sup>13</sup> Green R.M., *Babies by Design: The Ethics of Genetic Choice*, New York, Yale University Press, 2007, p. 262.

<sup>14</sup> Sanjay S., Prasath N.H., *Designer Babies: Revealing the Ethical and Social Implications of Genetic Engineering in Human Embryos*. International Journal of Science and Research. 2023; 12(7):688-693. Doi: 10.21275/SR23710130528, p. 692.

<sup>15</sup> Kuek C.Y., Gurmukh Singh S.K.A., Tay P.S., *Conception of Saviour Siblings: Ethical Perceptions of Selected Stakeholders in Malaysia*. Asian Bioethics Review. 2021;13(2):167-178. Doi:10.1007/s41649-021-00166-2, p. 170.

<sup>16</sup> Overall C., *Why Have Children? The Ethical Debate*, London, The MIT Press, 2012, pp.88-91.

di mettere al mondo un bambino per salvare il fratello esistente, di conseguenza il fine non giustifica i mezzi poichè il *savior sibling* viene messo al mondo per essere usato<sup>17</sup>:

If the savior sibling is used for what he was created [...] for, then he is being used, even if he is otherwise loved and well cared for. And if using a savior sibling is morally justified, then many otherwise morally questionable treatments of children would also seem to be morally justified. Bone marrow is a renewable human substance. Consider what we might call nonrenewable resources, such as organs. Imagine choosing to have another child in order to provide a kidney for an existing child. [...] It is difficult for me to see why the fact that one's existing child is terminally ill justifies the choice to have another child as a savior sibling. [...] The end does not in this situation justify the means<sup>18</sup>.

Un'altra problematica consiste nell'evidenziare i possibili danni fisici del *savior child* perché esistono rischi associati alle procedure mediche utilizzate, dunque l'IVF, la biopsia dell'embrione (PGD e HLA *typing*) e la donazione di cellule staminali ematopoietiche<sup>19</sup>, d'altronde ogni procedura medica presenta possibili rischi ma in questo caso rischi minimi; inoltre il *savior child* potrebbe essere danneggiato da una continua richiesta di donazione delle cellule staminali ematopoietiche nel caso in cui il fratello o la sorella hanno delle ricadute causate dalla malattia. In aggiunta, è presente la possibilità di sviluppare danni psicologici causati dalla scoperta da parte del *savior sibling* di essere stato concepito unicamente per essere un donatore, tuttavia potremmo replicare che nel momento in cui il *savior sibling* contribuisce al miglioramento della condizione medica dell'*ailing sibling* (fratello malato), è possibile riscontrare un beneficio psicologico nel bambino messo al mondo per essere un donatore<sup>20</sup>. Infine, dobbiamo sottolineare l'impossibilità di una decisione imparziale presa da tutti i genitori che si trovano in condizioni simili a quelle di Lisa e Jack Nash perché sono scelte spinte dall'urgenza di voler salvare il bambino esistente e malato anche nel momento in cui si compromettono gli

<sup>17</sup> Overall C., *Why Have Children? The Ethical Debate*, London, The MIT Press, 2012, p.91.

<sup>18</sup> Ivi, cit., pp. 89-91.

<sup>19</sup> Kuek C.Y., Gurmukh Singh S.K.A., Tay P.S., *Conception of Saviour Siblings: Ethical Perceptions of Selected Stakeholders in Malaysia*. *Asian Bioethics Review*. 2021;13(2):167-178. Doi:10.1007/s41649-021-00166-2, p. 171.

<sup>20</sup> Ivi, pp.171-172.

interessi del bambino donatore. Overall sostiene l'importanza delle motivazioni procreative e ritiene il caso dei *savior siblings* problematico perché il bambino sarà una fonte primaria di benefici per il fratello maggiore e per i genitori, e decidere di mettere al mondo un bambino non dovrebbe essere "*a mere cost-benefit decision*"<sup>21</sup>.

Certamente non è possibile discutere nello specifico tutti i benefici e gli svantaggi della selezione genetica, così come per la modificazione genetica, ma gli argomenti trattati sono propedeutici alla nostra analisi.

## 2.2 In favore del genome editing

La modifica del DNA è una pratica non ancora moralmente accettata, al contrario la PGD è una procedura stabile nella medicina riproduttiva anche se solleva non pochi problemi. Entrambe queste tecnologie possono essere utilizzate per evitare malattie genetiche ereditarie, ma l'ampio uso della PGD rende superflua la ricerca sul *genome editing* in quanto non c'è alcuna ragione medica per manipolare il DNA poiché è possibile evitare anomalie genetiche tramite le tecniche di *embryo screening*<sup>22</sup>. Questa posizione in realtà non è così forte come può sembrare. Nel primo capitolo<sup>23</sup> abbiamo sottolineato come la PGD non riesce ad evitare la trasmissione di alcune malattie e l'unica alternativa è adoperare il *genome editing*, quest'ultimo dovrebbe essere almeno moralmente consentito poiché la modificazione cerca di curare piuttosto che selezionare. La manipolazione genetica tuttavia non è immune da critiche, anche se possono essere le stesse presentate nei confronti della PGD, ma procediamo con ordine.

Nell'esperimento mentale proposto nel paragrafo precedente (Ginevra e i due possibili scenari), si presentava la scelta di utilizzare l'HHGE non come una scelta tra opzioni disponibili ma come una costruzione di varianti. Assumendo che il *genome editing* può essere utilizzato per trattare molte anomalie genetiche,

<sup>21</sup> Overall C., *Why Have Children? The Ethical Debate*, London, The MIT Press, 2012, cit., p.93.

<sup>22</sup>V Hammerstein A.L., Eggel M., Biller-Andorno N., *Is selecting better than modifying? An investigation of arguments against germline gene editing as compared to preimplantation genetic diagnosis*. BMC Medical Ethics. 2019; 20(1): 83. <https://doi.org/10.1186/s12910-019-0411-9>, p.2.

<sup>23</sup> Vedi § 1.3.



ritengo che Ginevra non sarà il risultato della costruzione di varianti che sorgono nel momento in cui delle anomalie non sono state modificate poiché la scelta dei genitori è sempre tra due opzioni: utilizzare il *genome editing* per modificare il DNA oppure scegliere di non utilizzare questa procedura e dunque non modificare il DNA di Ginevra, come nel caso della PGD: scegliere di selezionare un embrione piuttosto che un altro; inoltre, non si sta “costruendo” Ginevra ma l’intenzione dei genitori è evitare di far nascere la bambina con una malattia, quindi possiamo sostenere un intento preventivamente terapeutico. Nel paragrafo precedente abbiamo seguito l’analisi proposta dal filosofo Rehmann-Sutter, egli definisce il DNA delle future generazioni come “innocente”<sup>24</sup> nel momento in cui non è il frutto di scelte procreative a favore dell’applicazione del *genome editing* sui figli, in questo caso la composizione genetica è il risultato di un *pool* genetico creato dal caso, mentre l’applicazione del *genome editing* comporta che il risultato è un *pool* genetico derivante da ciò che è stato deciso dai genitori in precedenza. Se portiamo l’esperimento nella discussione sulle generazioni future riteniamo di poter sostenere che queste saranno inevitabilmente il frutto di decisioni che i genitori prendono oggi sia che questi genitori procreino tramite una riproduzione naturale sia che decidano di ricorrere alla *embryo selection* o al *genome editing*, è difficile parlare di un *pool* genetico “innocente”.

Il *genome editing* può essere applicato anche sulle *sex-linked diseases*, ad esempio CRISPR/Cas9 è uno strumento per il trattamento della sindrome dell’X fragile<sup>25</sup>. Anche in questo caso è una procedura *identity-affecting*<sup>26</sup>: la PGD nelle malattie genetiche sessuali prevede la selezione genetica, invece il rGE prevede una modificazione a scopi preventivamente terapeutici ma potrebbe comportare conseguenze che possono essere considerate geneticamente selettive; nel paragrafo successivo analizzeremo cosa comporta considerare procedure simili come *identity-affecting*. Il rischio di modificare i geni sessuali potrebbe sollevare la

<sup>24</sup> Rehmann-Sutter C., *Why Human Germline Editing is More Problematic than Selecting Between Embryos: Ethically Considering Intergenerational Relationships*. *The New Bioethics*. 2018; 24(1), 9–25. <https://doi.org/10.1080/20502877.2018.1441669>, p.20

<sup>25</sup> Mani I., *CRISPR-Cas9 for treating hereditary diseases*. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2021;181:165-183. doi:10.1016/bs.pmbts.2021.01.017, pp. 174-175.

<sup>26</sup> McCarthy D., *Why Sex Selection Should Be Legal*. *Journal of Medical Ethics*. 2001; 27(5): 302–307. <http://www.jstor.org/stable/27718753>, p. 304.

critica che Sparrow propone solamente nei confronti della diagnosi genetica pre-impianto<sup>27</sup>: se si utilizzano tecnologie di modificazione del DNA a scopi non genuinamente terapeutici, potremmo ricadere nella vecchia eugenetica. In questa trattazione non approfondiamo l'uso di pratiche selettive genetiche e pratiche di *genome editing* ai fini di potenziare gli individui presenti o futuri, la nostra analisi è volta a scopi terapeutici e a questioni *identity-affecting*, tuttavia sottolineare i punti critici è significativo per discutere la liceità di queste procedure.

Analizziamo ora il caso di Molly Nash in una prospettiva ipotetica di utilizzo del *genome editing*. Si potrebbero creare *savior children* tramite l'utilizzo del *genome editing* ma dobbiamo domandarci se una tale applicazione sia necessaria. Potremmo evitare di porre genitori in condizioni decisionali simili a quelle di Lisa e Jack Nash poiché invece di creare un bambino donatore in grado di salvare la sorella maggiore e malata, applichiamo tecniche terapeutiche come CRISPR/Cas9<sup>28</sup> direttamente sull'*ailing sibling*. Il rischio di una violazione della dignità umana è rappresentato dal concetto di strumentalizzazione. La strumentalizzazione avviene nel momento in cui un agente usa un mezzo in un certo modo per uno scopo<sup>29</sup>, in questo contesto possiamo dire che l'agente è rappresentato dai genitori, il mezzo è il *savior child*, il modo è il *germline genome editing* e identifichiamo il salvare l'*ailing child* come scopo. Se lo scopo finale è solamente l'interesse degli agenti di salvare la figlia malata allora si può sostenere che il *germline genome editing* rappresenta una strumentalizzazione poiché il *savior sibling* è un mero mezzo per il fine degli agenti; possiamo utilizzare questa argomentazione anche nei confronti della PGD (inserendola come modo). Ma se i genitori usano il *germline genome editing* sia come mezzo che come modo, dunque non mettendo al mondo alcun *savior child*, e lo scopo finale è salvare la figlia malata, di conseguenza sarebbe complicato sostenere che questa procedura sia moralmente più problematica della PGD, ricordiamo che la PGD prevede lo scarto degli embrioni sovranumerari. In

<sup>27</sup> Sparrow R., *Procreative Beneficence, Obligation, and Eugenics*. *Genomics, Society and Policy*. 2007;3(3):43-59. Doi:10.1186/1746-5354-3-3-43.

<sup>28</sup> Van de Vrugt H.J., Harmsen T., Riepsaame J., et al., *Effective CRISPR/Cas9-mediated correction of a Fanconi anemia defect by error-prone end joining or templated repair*. *Scientific Reports*. 2019; 9(768), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36506-w>.

<sup>29</sup> V Hammerstein A.L., Eggel M., Biller-Andorno N., *Is selecting better than modifying? An investigation of arguments against germline gene editing as compared to preimplantation genetic diagnosis*. *BMC Medical Ethics*. 2019; 20(1): 83. <https://doi.org/10.1186/s12910-019-0411-9>, p.3.

passato le tecniche di *genome editing* non erano sicure, presentavano molti rischi e non erano disponibili per il caso di Molly. Sicuramente il rGE solleva delle critiche ma possiamo affermare che sostenere la liceità delle procedure di modificazione genetica potrebbe evitare di aprire la questione del mettere o del non mettere al mondo un bambino con l'intenzione e l'obiettivo di utilizzare l'individuo come donatore causandogli molto probabilmente un dolore fisico e/o psicologico: in questo caso la procedura è terapeutica (*non identity-affecting*).

Non possiamo sostenere con certezza che il *genome editing* sia sempre una tecnica preferibile alla selezione genetica, tuttavia abbiamo esaminato delle argomentazioni che evidenziano come sia rilevante portare avanti la ricerca sulla modificazione del DNA perché dovrebbe essere una pratica moralmente consentita o almeno moralmente accettata come la PGD. Il filosofo utilitarista Nicholas Agar sostiene una distinzione tra pratiche essenzialmente moralmente sbagliate e pratiche essenzialmente moralmente problematiche poiché abbiamo la tendenza a trattare il moralmente problematico come sinonimo di moralmente sbagliato<sup>30</sup>. Le pratiche che possiamo identificare come essenzialmente moralmente sbagliate sono sempre moralmente sbagliate e da condannare, ad esempio far esplodere una bomba in una piazza è sempre moralmente sbagliato; mentre le pratiche essenzialmente moralmente problematiche presentano dei problemi che richiedono una soluzione, anche se non arriveremo mai a una soluzione definitiva del problema perché il dibattito sarà sempre aperto. Le pratiche essenzialmente moralmente problematiche sono moralmente problematiche perché comprendono: "*both morally bad and morally good interventions*". Questa distinzione ci permette di ritenere che la PGD e il *genome editing* siano interventi moralmente problematici perché alcune applicazioni sono *morally good*, ad esempio generare individui sani che non presentano malattie genetiche ereditarie oppure intervenire a scopi terapeutici o preventivamente terapeutici, portando benefici nel *pool* genetico.

<sup>30</sup> Agar N., *Why We Should Defend Gene Editing as Eugenics*. Cambridge Quarterly Healthcare Ethics. 2019;28(1):9-19. Doi:10.1017/S0963180118000336, pp. 8-11.

## 2.3 Procedure identity-affecting

Supponiamo che la madre di Ginevra non ha concepito Ginevra nell'esatto momento in cui di fatto l'ha concepita e ha deciso invece di concepire qualche giorno dopo. Il bambino o la bambina che sarà messa al mondo nasce dallo stesso ovulo da cui sarebbe nata Ginevra ma quasi certamente lo spermatozoo è diverso. Il futuro individuo sarebbe potuto essere Ginevra? Derek Parfit sostiene che noi siamo inclini a pensare che ogni domanda sulla nostra identità deve avere una risposta, ma ci sono casi in cui la nostra identità non è determinata e quindi la questione rimane aperta:

Each of us grew from a particular pair of cells: an ovum and the spermatozoon by which, out of millions, it was fertilized. Suppose that my mother had not conceived a child at the time when in fact she conceived me. And suppose that she had conceived a child within a few days of this time. This child would have grown from the same particular ovum from which I grew. But even if this child had been conceived only a few seconds earlier or later, it is almost certain that he would have grown from a different spermatozoon. This child would have had some but not all of my genes. Would this child have been me? We are inclined to believe that any question about our identity must have an answer, which must be either Yes or No. As before, I reject this view. There are cases in which our identity is indeterminate. What I have just described may be such a case. If it is, my question has no answer. It is neither true nor false that, if these events had occurred, I would never have existed. Though I can always ask, 'Would I have existed?', this would here be an empty question. These last claims are controversial<sup>31</sup>.

Secondo Parfit, noi siamo interessati alle proprietà distintive necessarie di ciascun individuo (*Origin View*<sup>32</sup> o *Concezione Genetica*<sup>33</sup>), ipotizziamo che Z è una proprietà distintiva necessaria di Ginevra questo significa che Ginevra non può non avere Z e solamente Ginevra ha Z. In che modo possiamo definire l'identità di un individuo sarà analizzato nei capitoli successivi, per adesso ci concentriamo sulle seguenti domande: una procedura può influire sull'identità di un individuo e quindi può essere *identity-affecting*? Se una procedura altera l'identità di un individuo,

<sup>31</sup> Parfit D., *Reasons and persons*, New York, Oxford University Press, 1984, cit., pp. 351-352.

<sup>32</sup> Vedi Capitolo 1 § 1.3.

<sup>33</sup> Parfit D., *Ragioni e persone*, Milano, Il Saggiatore, 1989, p.449.

questa procedura può essere definita terapeutica o diviene una forma di selezione genetica?

È complicato cercare di definire con esattezza quali modificazioni del DNA portano a cambiamenti profondi e quindi definire una tecnica come *identity-affecting* (alcuni filosofi come McMahan e Savulescu utilizzano "*identity-determining*"<sup>34</sup> per indicare le modificazioni *identity-affecting*) e quali alterazioni sono talmente superficiali da non incidere sull'identità dell'individuo e quindi possono essere procedure *non identity-affecting* (McMahan e Savulescu utilizzano "*identity preserving*"<sup>35</sup> come sinonimo di *non identity-affecting*). Tuttavia possiamo provare a definire alcune pratiche come necessarie per lo sviluppo di un individuo A, ossia senza l'applicazione di una serie di passaggi l'individuo A probabilmente non sarebbe stato generato e forse non sarebbe A ma sarebbe B.

Consideriamo il seguente esperimento mentale<sup>36</sup>. *Edited Larry* è un bambino nato tramite *genome editing* per evitare di sviluppare la fibrosi cistica, dunque non svilupperà la fibrosi cistica e non la trasmetterà alla futura prole che potrebbe avere. In questo caso i genitori di *Edited Larry* hanno sfruttato la modificazione del DNA per prevenire una malattia genetica ereditaria nel bambino che desideravano avere, i genitori hanno deciso di eliminare la malattia. *Selected Barry* è un bambino nato da un'altra coppia (diversa dai genitori di *Edited Larry*) che desidera mettere al mondo un figlio non affetto da fibrosi cistica utilizzando la selezione genetica, dunque dopo la diagnosi genetica pre-impianto decidono di trasferire nell'utero l'embrione che si svilupperà senza la malattia, scartando di conseguenza gli altri embrioni. *Selected Barry* non svilupperà la fibrosi cistica e non la trasmetterà ai suoi possibili futuri figli, in questo scenario i genitori selezionano contro la malattia. Si potrebbe sostenere che eliminare la malattia sia più rischioso rispetto al selezionare contro la malattia, d'altra parte il *genome editing* potrebbe avvantaggiare il futuro bambino mentre selezionare contro la malattia non porterebbe allo stesso effetto:

<sup>34</sup> McMahan J., Savulescu J., *Reasons and Reproduction: Gene Editing and Genetic Selection*. The American Journal of Bioethics. 2023. Doi: 10.1080/15265161.2023.2250288, p.3.

<sup>35</sup> Ibidem.

<sup>36</sup> Douglas T., Devolder K., *Gene Editing, Identity and Benefit*. The Philosophical Quarterly. 2021;72(2):305-325. Doi:10.1093/pq/pqab029, p. 305-306.

Furthermore, even when selection can be used to avoid disease, GGE may provide a more desirable option. Selection prevents disease by changing who comes into existence; whereas gene editing ensures those who come into existence have the best shot of living a full life. Using GGE to avoid disease thus seems more analogous to curing a disease than PGD<sup>37</sup>.

Chi sostiene questa posizione<sup>38</sup> ritiene che l'eliminazione della fibrosi cistica in *Edited Larry* avvantaggia Larry in quanto se tale alterazione tramite *genome editing* non fosse stata applicata, Larry sarebbe nato malato e si sarebbe trovato quindi in una condizione di esistenza problematica. Non si potrebbe sostenere la stessa argomentazione nel caso della selezione contro la fibrosi cistica poiché *Selected Barry* non sarebbe esistito con la fibrosi cistica quindi *Selected Barry* non trae nessun vantaggio in senso terapeutico, potremmo dire che i suoi genitori avrebbero preso delle decisioni diverse e Barry non sarebbe mai nato. In questo esperimento mentale possiamo affermare che la selezione contro la malattia è sicuramente una pratica *identity-affecting*, ma possiamo sostenere con certezza che eliminare la malattia in *Edited Larry* non è *identity-affecting*? Alcuni sostengono che modificare un gene non cambia l'identità dell'individuo<sup>39</sup> tuttavia la procedura di *germline genome editing* potrebbe essere una condizione necessaria per l'esistenza dell'individuo, ovvero, senza una serie di passaggi che sono stati effettivamente messi in atto *Edited Larry* non sarebbe mai nato, quindi stiamo parlando di una *Policy-Related Identity Alteration (PRIA)*<sup>40</sup>. Tratteremo successivamente e nello specifico il problema della non-identità in relazione al *germline genome editing*. Per adesso possiamo porre la questione nei seguenti termini: in etica riproduttiva affermare che una tecnica è *identity-affecting* significa che quella tecnica influisce sull'identità del bambino o della bambina che verrà

<sup>37</sup> Gyngell C., Savulescu J., *The Simple Case for Germline Gene Editing*, Genes for Life. 2017. Melbourne. Future Leaders, cit., p. 33.

<sup>38</sup> Douglas T., Devolder K., *Gene Editing, Identity and Benefit*. The Philosophical Quarterly. 2021;72(2):305-325. Doi:10.1093/pq/pqab029, p. 306-307.

<sup>39</sup> V Hammerstein A.L., Eggel M., Biller-Andorno N., *Is selecting better than modifying? An investigation of arguments against germline gene editing as compared to preimplantation genetic diagnosis*. BMC Medical Ethics. 2019; 20(1): 83. <https://doi.org/10.1186/s12910-019-0411-9>, p.6.

<sup>40</sup> Alonso M., Savulescu J., *He Jiankui's gene-editing experiment and the non-identity problem*. Bioethics. 2021;35:563–573. <https://doi.org/10.1111/bioe.12878>, p.566.

messa al mondo, dunque per essere *identity-affecting* non deve essere presente la stessa identità numerica, ossia esiste un'identità numerica tra A e B solamente nel momento in cui A e B sono la stessa persona<sup>41</sup>. Il problema della non-identità afferma che nessuno può essere danneggiato se l'alternativa è la non esistenza<sup>42</sup>, una tecnica dunque non danneggia l'individuo perché quell'identità numerica che costituisce quel particolare individuo non sarebbe potuta esistere senza l'utilizzo di quella procedura (PRIA).

Ma se affermiamo che una tecnica è in qualche modo *identity-affecting*, può ancora essere definita terapeutica? Non diventa una tecnica di selezione genetica? Come affermato in precedenza, la selezione genetica e la modificazione genetica sono due procedure distinte, entrambe scelgono tra due opzioni: nel primo caso la scelta è selezionare un embrione X oppure selezionare un altro embrione da trasferire nell'utero, nel secondo caso la decisione è modificare o non modificare l'embrione. Qualunque sia tra le due la procedura che preferiamo sfruttare per procreare un individuo sano, bisogna ricordare di tenerle separate in quanto hanno intenti diversi (selezionare e modificare) e presentano anche risultati differenti dal momento che la selezione non ha fini terapeutici, al contrario il *genome editing* ha uno scopo terapeutico. Possiamo parlare ancora di scopi terapeutici se modifichiamo l'identità dell'individuo durante l'applicazione di una procedura di HHGE? Sarebbe preferibile parlare di scopi preventivamente terapeutici indipendentemente dall'alterazione dell'identità: lo scopo del HHGE è preventivamente terapeutico<sup>43</sup>. Esistono interventi finalizzati a scopi che difficilmente potremmo definire come una forma di cura eppure sono descritti come terapeutici, ad esempio i vaccini<sup>44</sup>, questi non curano nessuna malattia ma sono in grado di prevenire la comparsa di malattie e non tutelano solamente l'individuo ma anche la collettività. L'HHGE ha dunque scopi preventivamente

<sup>41</sup> Vedi Capitolo 1 § 1.3.

<sup>42</sup> V Hammerstein A.L., Eggel M., Biller-Andorno N., *Is selecting better than modifying? An investigation of arguments against germline gene editing as compared to preimplantation genetic diagnosis*. BMC Medical Ethics. 2019; 20(1): 83. <https://doi.org/10.1186/s12910-019-0411-9>, p.5.

<sup>43</sup> Cavaliere G., *Genome editing and assisted reproduction: curing embryos, society or prospective parents?* Medicine, Health Care and Philosophy. 2018;21(2):215–225. <https://doi.org/10.1007/s11019-017-9793-y>, pp. 219-220.

<sup>44</sup> De Miguel Beriain I., Ishii T., *Comment on "Should gene editing replace embryo selection following PGD? Some comments on the debate held by the International Society for Prenatal Diagnosis"*. Prenatal Diagnosis. 2019; 39(12): 1170 – 1172. Doi: 10.1002/pd.5542, p.1171.

terapeutici e presenta allo stesso tempo una forma di tutela verso le generazioni future. Quando parliamo di scopi preventivamente terapeutici intendiamo che CRISPR/Cas9 è terapeutico in quanto, tramite rGE, cura preventivamente un embrione che si svilupperà in un individuo numericamente identico che non presenterà una malattia genetica ereditaria, analizzeremo questa proposta in maniera più dettagliata nei capitoli successivi:

Those who do not subscribe to the embryos as persons view can view the technology in two different ways. The contentious matter is whether applying CRISPR on embryo X creates a numerically different entity (call it embryo Z, that will eventually develop into person Z) or it just leads to a numerically identical entity (call it embryo X\*, that will eventually develop into person X\*) in the same sense that applying gene therapy on adult X does not create a different adult Z, but only leads to a numerically identical adult X\*. While in the first case genome editing would be considered an identity-affecting technology (i.e. a technology that by virtue of its use creates an entirely new entity), in the second case it would amount to a non-identity-affecting technology. Following the first interpretation, CRISPR cannot be considered a therapy as, by virtue of its use on an embryo, it determines the kind of person that is brought into being rather than pre-emptively curing the same pre-person. On the contrary, if we are inclined to follow the second interpretation, then CRISPR is therapeutic as it pre-emptively cures an embryo that will develop into a numerically identical child that does not have the genetic condition that is consciously avoided<sup>45</sup>.

Tuttavia, nel momento in cui una procedura risulta modificare l'identità di un futuro individuo X sarebbe difficile sostenere uno scopo terapeutico, possiamo ritenere che la procedura in sé è preventivamente terapeutica e se la procedura risulta essere *identity-affecting*, ossia mettiamo al mondo un individuo diverso Y, non abbiamo curato l'individuo X ma abbiamo comunque generato un individuo Y sano e questo porterà un beneficio all'interno del *pool* genetico.

Abbiamo esposto casi in cui l'HHGE può essere consentito, casi in cui può addirittura essere preferibile a procedure come l'IVF e la PGD: già ampiamente utilizzate e moralmente accettate nonostante sollevino delle critiche, di conseguenza il *reproductive genome editing* può essere moralmente giustificato

<sup>45</sup> Cavaliere G., *Genome editing and assisted reproduction: curing embryos, society or prospective parents?* *Medicine, Health Care and Philosophy*. 2018;21(2):215–225. <https://doi.org/10.1007/s11019-017-9793-y>, cit., p. 220.



nell'ambito della ricerca bio-medica e dovrebbe essere lecito utilizzare questa tecnica tramite l'applicazione di CRISPR/Cas9 per generare individui sani, indipendentemente da una possibile alterazione di identità.

# CAPITOLO 3

## Prospettive morali

### 3.1 Parental virtues

La filosofa Rosalind McDougall sostiene di poter esaminare la moralità nell'ambito dell'etica riproduttiva riferendosi al concetto di virtù genitoriale<sup>1</sup>. Il problema della non-identità solleva una complicazione nel momento in cui non si può danneggiare qualcuno che mettiamo al mondo poiché se avessimo preso decisioni differenti quel qualcuno non sarebbe mai esistito e al suo posto ci sarebbe un altro individuo; di conseguenza, se l'esistenza dell'individuo è preferibile alla sua non-esistenza, generare quell'individuo è "*morally permissible*"<sup>2</sup>, anche se questo stabilisce un livello estremamente basso per una riproduzione *morally permissible*, secondo l'autrice<sup>3</sup>. McDougall propone dunque un approccio diverso seguendo l'etica della virtù<sup>4</sup> e sostenendo la priorità della virtù rispetto alla definizione di azione giusta, l'autrice riprende inoltre alcune idee dalla *neo-Aristotelian virtue ethics*<sup>5</sup>. Per definire quando una vita umana è un'esistenza positiva, pone una serie di tratti caratteriali analizzando la posizione proposta dalla filosofa Rosalind Hursthouse:

As human beings, we naturally have certain emotions and tendencies [...] we can only flourish/ be happy/successful by developing those character traits that are called the virtues — courage, justice, benevolence and so on. [...] Consider one of the simplest cases — generosity. Here are some of the relevant facts. We are naturally sociable creatures who like to have friends and want to be loved by friends and family. We also like and love people who do things for us rather than always putting themselves first<sup>6</sup>.

<sup>1</sup> McDougall R., *Parental virtue: a new way of thinking about the morality of reproductive actions*. Bioethics. 2007;21(4):181-190. Doi:10.1111/j.1467-8519.2007.00544.x, p. 181.

<sup>2</sup> McDougall R., *Acting parentally: An argument against sex selection*. Journal of Medical Ethics. 2005;31(10): 601–605. Doi: 10.1136/jme.2004.008813, cit., p. 602.

<sup>3</sup> Ibidem.

<sup>4</sup> Fonnese L., *Storia dell'etica contemporanea. Da Kant alla filosofia analitica*, Roma, Carocci, 2018, p. 296-298.

<sup>5</sup> McDougall R., *Parental virtue: a new way of thinking about the morality of reproductive actions*. Bioethics. 2007;21(4):181-190. Doi:10.1111/j.1467-8519.2007.00544.x, p.181; Hursthouse R., *Beginning lives*, Oxford, Basil Blackwell, 1987, pp.218-259.

<sup>6</sup> Hursthouse R., *Beginning lives*, Oxford, Basil Blackwell, 1987, cit., p.226.

Alla base di questa prospettiva identifichiamo la questione di definire come sia possibile vivere un'esistenza buona e Hursthouse pone l'esempio della generosità come una delle caratteristiche che fanno prosperare l'essere umano (*human flourishing*)<sup>7</sup> perché gli uomini sono socievoli, oppure il coraggio in quanto siamo tutti legati dalla paura della morte e dalla paura di provare dolore. Questi tratti sono le virtù e ci permettono di prosperare, avere successo ed essere felici, inoltre noi dovremmo agire rispettando queste virtù. Un'azione dunque è giusta solamente se è ciò che farebbe una persona virtuosa in quella situazione e le virtù sono dei tratti caratteriali che conducono gli uomini a prosperare; da questa visione segue che le azioni dei futuri genitori sono giuste solamente se sono azioni che farebbe un genitore virtuoso nelle medesime condizioni e le virtù genitoriali quindi sono dei tratti caratteriali che conducono i futuri bambini a prosperare<sup>8</sup>. Questa prospettiva viene definita da McDougall: "*the parental virtues approach*"<sup>9</sup>, e delinea il genitore virtuoso come colui o colei che esercita le *parental virtues*. È doveroso inoltre sottolineare che i desideri e gli interessi dei genitori futuri non vengono esclusi dal progetto di dare un'esistenza positiva ai possibili figli. L'essere genitori significa, secondo la concezione di McDougall, avere il compito di far prosperare la prole ma questo non implica il mettere da parte i desideri e gli interessi dei procreatori; inoltre, la responsabilità genitoriale inizia prima dell'esistenza di un figlio in quanto le scelte dei genitori influiscono sul benessere dei futuri figli, dunque i desideri dei procreatori non devono essere esclusi dal progetto di generare un nucleo familiare. McDougall propone tre *parental virtues* per avere dei *flourishing children*: accettazione, impegno e un'attenzione sull'agente futuro. La prima virtù è l'accettazione (*acceptingness*) dei propri figli indipendentemente dalle caratteristiche che sembra presentare, la seconda virtù (*committedness*) consiste nell'impegnarsi a soddisfare i bisogni dei propri figli poiché quest'ultimi non sono autosufficienti, infine la terza virtù corrisponde al *future-agent-focus* ovvero il comprendere che i procreatori stanno generando

<sup>7</sup> Hursthouse R., *Beginning lives*, Oxford, Basil Blackwell, 1987, pp.226-228; McDougall R., *Acting parentally: An argument against sex selection*. *Journal of Medical Ethics*. 2005;31(10): 601–605. Doi: 10.1136/jme.2004.008813, p. 602.

<sup>8</sup> Ibidem.

<sup>9</sup> Ivi, p.603.

futuri agenti morali e dunque devono promuovere la loro futura indipendenza e autonomia<sup>10</sup>.

La filosofa discute anche il caso di Gauvin<sup>11</sup> per dimostrare l'applicazione della sua prospettiva. Negli Stati Uniti Sharon Duchesneau e Candy McCullough, una coppia omogenitoriale e sorda, hanno deciso di mettere al mondo un bambino sordo (*a deaf child*) utilizzando come donatore di sperma un loro amico sordo appartenente a un nucleo familiare con cinque generazioni di persone non udenti. Come molte persone appartenenti alla comunità sorda, i genitori del *deaf child* non vedono la sordità come una disabilità ma come un'identità culturale; la coppia dunque ha deciso di mettere al mondo Gauvin. L'intenzione delle due donne è stata rivelata soltanto con la nascita di Gauvin, in realtà avevano già concepito Jehanne (*a deaf child*) con lo stesso donatore di sperma. Ci sono tre modalità per avere *a deaf child*<sup>12</sup>: tramite la selezione (IVF), rifiutare dispositivi come l'impianto cocleare e di conseguenza rifiutare il trattamento della malattia, oppure utilizzare il *genome editing*. Gauvin non è profondamente sordo come la sorella Jehanne, dunque i medici hanno proposto l'utilizzo di dispositivi elettronici per mettere il bambino nelle condizioni di sentire oppure per aiutarlo nel momento in cui sarà in grado di imparare la lettura labiale, tuttavia la coppia ha deciso di evitare un supporto tecnologico sostenendo che Gauvin potrà usarlo se esprimerà la volontà di voler sentire in futuro; ci concentriamo dunque sulla modalità selettiva e sulla modalità del *genome editing* per avere *a deaf child*. Innanzitutto, selezionare *a deaf child* non risulta essere problematico in termini di impegno poiché la coppia omogenitoriale ha dimostrato l'intenzione di soddisfare i bisogni di Gauvin. D'altra parte la scelta della coppia sembra entrare in conflitto con la virtù dell'accettazione in quanto la caratteristica che stanno rifiutando, ossia avere un bambino udente, sembra essere compatibile con un futuro prospero; tuttavia, bisogna riconoscere che la coppia avrebbe accettato anche un bambino non sordo ma la loro preferenza era rivolta a generare *a deaf child*. McDougall insiste nell'affermare che

<sup>10</sup> McDougall R., *Parental virtue: a new way of thinking about the morality of reproductive actions*. *Bioethics*. 2007;21(4):181-190. Doi:10.1111/j.1467-8519.2007.00544.x, pp.185-186.

<sup>11</sup> Spriggs M., *Lesbian couple create a child who is deaf like them*. *Journal of Medical Ethics*. 2002;28(5):283. Doi:10.1136/jme.28.5.283.

<sup>12</sup> McMahan J., Savulescu J., *Reasons and Reproduction: Gene Editing and Genetic Selection*. *The American Journal of Bioethics*. 2023. Doi: 10.1080/15265161.2023.2250288, p.3.

l'intenzione della coppia non è in linea con la virtù dell'accettazione, ed è anche contraria alla virtù del *future-agent-focus* dal momento che la coppia ha inciso significativamente sulla vita di Gauvin, eppure riconosce che crescere un bambino sordo in un nucleo familiare e in una comunità sorda potrebbe generare in Gauvin un forte senso di identità, utile per sviluppare un'autonomia in età adulta. Nonostante non sia ben definibile se la scelta della coppia è totalmente contraria al *future-agent-focus*, secondo l'autrice<sup>13</sup> il *parental virtues approach* suggerisce che l'azione delle due donne di generare *a deaf child* è sbagliata poiché è sufficiente l'incompatibilità con la virtù dell'accettazione. La prospettiva proposta da McDougall è in grado di considerare una riduzione dell'opportunità legata al vivere in un mondo dove alcune esperienze non sono accessibili alle persone sorde, dunque solleva dei possibili danni per *a deaf child*. Precedentemente abbiamo sottolineato che l'esistenza di Gauvin dipende dalla scelta dei genitori di avere *a deaf child*, dunque se avessero deciso diversamente oggi esisterebbe un altro individuo al posto di Gauvin, quindi non si può sostenere che sia stato danneggiato, tuttavia la riduzione delle opportunità legate alla sordità viene riconosciuta come una problematica rilevante all'interno della prospettiva proposta da McDougall. La prospettiva è comunque limitata poiché non riconosce il *non-identity problem*. Alcuni autori, come Rosemarie Garland-Thomson<sup>14</sup>, sostengono che le riduzioni di opportunità per le persone disabili in realtà non derivano dalla disabilità stessa, piuttosto sono il risultato di una struttura sociale discriminatoria. La società dovrebbe favorire l'inclusione in modo tale da permettere un adeguato sviluppo delle singole individualità, ma questo è un tema che affronteremo successivamente.

La virtù dell'accettazione può essere un'argomentazione contro la *sex selection*<sup>15</sup>. Richiamando sempre il problema della non-identità, un bambino generato tramite *sex selection* non è danneggiato dalla scelta dei genitori poiché la sua esistenza dipende da quella scelta. Tuttavia l'*acceptingness* non permette una simile

<sup>13</sup>McDougall R., *Parental virtue: a new way of thinking about the morality of reproductive actions*. *Bioethics*. 2007;21(4):181-190. Doi:10.1111/j.1467-8519.2007.00544.x, p.190.

<sup>14</sup> Garland-Thomson R., *Disability Bioethics: From Theory to Practice*. *Kennedy Institute of Ethics Journal*.2017;27(2):323-339. Doi:10.1353/ken.2017.0020, p.328.

<sup>15</sup> Vedi Capitolo 2.

procedura, certamente i genitori possono avere delle preferenze ma non possono agire seguendo le preferenze per selezionare un embrione perché secondo la prospettiva proposta da McDougall sarebbero delle scelte sbagliate<sup>16</sup>. L'autrice riconosce però che l'utilizzo della *sex selection* per evitare le *sex-linked diseases* è lecito poiché la sua argomentazione contro la *sex selection* è solamente un obbligo *prima facie*<sup>17</sup>, ossia un principio generale, di conseguenza è un dovere potenziale e condizionale che conosciamo intuitivamente<sup>18</sup>. In situazioni legate a malattie genetiche ereditarie un genitore virtuoso potrebbe decidere di interrompere la gravidanza oppure potrebbe preferire l'utilizzo di pratiche di *genome editing*. Il *parental virtue approach* solleva alcune riflessioni critiche<sup>19</sup>. Innanzitutto non è facile stabilire cosa sia *l'human flourishing*, e di conseguenza l'argomentazione proposta da McDougall non sembra fornire una guida chiara nell'ambito delle scelte procreative, inoltre, decidere di selezione o modificare delle caratteristiche di possibili individui futuri non significa necessariamente entrare in contraddizione con la virtù dell'accettazione, avere delle preferenze non implica rifiutare i propri figli nel momento in cui quelle preferenze non vengono soddisfatte. In aggiunta, la virtù dell'*acceptingness* e la virtù del *future-agent-focus* sono problematiche poiché è difficile prescrivere ai futuri procreatori di agire secondo queste virtù quando l'identità del futuro bambino potrebbe dipendere da queste stesse virtù<sup>20</sup>. Avere delle *parental virtues* in etica riproduttiva può essere un approccio *identity-affecting* in quanto può condurre i genitori a concepire in un altro momento e a sfruttare tecnologie differenti, mettendo al mondo dunque individui diversi. Esamineremo successivamente questa proposta.

<sup>16</sup> McDougall R., *Acting parentally: An argument against sex selection*. *Journal of Medical Ethics*. 2005;31(10): 601–605. Doi: 10.1136/jme.2004.008813, p.604.

<sup>17</sup> Ibidem.

<sup>18</sup> Fonnesu L., *Storia dell'etica contemporanea. Da Kant alla filosofia analitica*, Roma, Carocci, 2018, pp. 234-235.

<sup>19</sup> Battisti D., *Attitudes, intentions and procreative responsibility in current and future assisted reproduction*. *Bioethics*. 2023; 1–13. <https://doi.org/10.1111/bioe.13150>, pp.5-6.

<sup>20</sup> Ibidem.

### 3.2 The best embryo

Tramite la *embryo selection* e il *reproductive genome editing* i futuri genitori hanno la possibilità di scegliere quale figlio mettere al mondo e la teoria più tradizionale per trattare questi casi consiste nell'adozione del *person-affecting principle* (principio di incidenza-personale)<sup>21</sup>. Secondo questo principio, noi abbiamo una responsabilità solamente nei confronti di persone attuali e di persone future che effettivamente esisteranno. Le concezioni che si basano su questo principio sono le *person-affecting views*<sup>22</sup>, queste concezioni affermano che si può causare un danno solamente se esiste un individuo che viene danneggiato, di conseguenza un'azione è sbagliata solo nel momento in cui questa azione peggiora la situazione di un individuo. Queste prospettive ritengono che non beneficiamo un individuo quando lo mettiamo al mondo poiché non possiamo paragonare uno stato di esistenza con la non-esistenza<sup>23</sup>, tuttavia possiamo causare un danno mettendo al mondo un individuo con una vita non degna di essere vissuta poiché procuriamo una sofferenza a quell'individuo.

D'altra parte, esistono le concezioni impersonali (*impersonal views*) ossia quelle concezioni che rifiutano il *person-affecting principle* e sostengono che noi abbiamo degli obblighi nei confronti di individui meramente possibili: individui che sarebbero potuti esistere se non avessimo preso delle decisioni differenti. Una concezione impersonale sostiene un danno o un beneficio impersonale, questo significa che un danno può peggiorare il mondo e un beneficio può migliorare il mondo<sup>24</sup>.

Per orientarci nelle decisioni procreative possiamo fare riferimento a un principio impersonale proposto da Savulescu, ossia il Principio di Beneficenza Procreativa (PB, *Procreative Beneficence*):

Se le coppie (o singoli riproduttori) hanno deciso di avere un figlio e la selezione è possibile, allora hanno una ragione morale significativa per selezionare il figlio, dei possibili figli che

<sup>21</sup> Magni S.F., *L'etica tra genetica e neuroscienze. Libero arbitrio, responsabilità, generazione*, Roma, Carocci, 2019, p. 135.

<sup>22</sup> Ibidem.

<sup>23</sup> Ivi, p.147.

<sup>24</sup> Ivi, p.136-137.

potrebbero avere, la cui vita si può attendere, alla luce dell'informazione rilevante disponibile, essere migliore, o almeno non peggiore rispetto a quella degli altri<sup>25</sup>.

Secondo il PB, i genitori sono moralmente obbligati ad avere il figlio migliore (*the most advantaged child*) tra tutti i figli ipotetici che la coppia potrebbe avere e il figlio migliore è colui che avrà la vita migliore in termini di *well-being*<sup>26</sup>. È complicato stabilire cosa sia il *well-being* ma Savulescu ritiene possibile indicare una serie di stati mentali soggettivi e requisiti oggettivi che possono descrivere il benessere, dunque non soltanto una vita libera dalle sofferenze ma un'esistenza di empatia e intelligenza<sup>27</sup>, per esempio; il PB è quindi un principio consequenzialista massimizzante in quanto obbliga i futuri genitori a mettere al mondo il figlio con il *well-being* maggiore. Inoltre, è un criterio comparativo poiché fa riferimento al figlio dei possibili figli che i genitori potrebbero generare<sup>28</sup>.

Un problema riguardante il Principio di Beneficenza Procreativa viene sollevato da Sparrow<sup>29</sup>. Il filosofo sostiene che Savulescu confonde la ragione (*reason*) con l'obbligo (*obligation*) dal momento che Savulescu pone a fondamento degli obblighi dei genitori l'insieme dei loro desideri, quest'ultimi possono dunque modificare il contenuto dell'obbligo proposto dal PB; ma secondo Sparrow, i bisogni dei figli non sono protetti dall'intenzione dei genitori di compiere azioni che ritengono essere giuste perché *the best child* richiede ai propri genitori di compiere azioni indipendentemente dai loro desideri. Nel paragrafo precedente abbiamo evidenziato come il *parental virtues approach* non esclude i desideri e gli interessi dei genitori per la creazione di un'esistenza positiva per i propri figli; la visione di McDougall in questo senso è in linea con il Principio di Beneficenza Procreativa proposto da Savulescu. Se Savulescu crede nell'esistenza di un obbligo che porta i futuri genitori a generare *the best child*, questo obbligo deve essere un

<sup>25</sup> Magni S.F., *L'etica tra genetica e neuroscienze. Libero arbitrio, responsabilità, generazione*, Roma, Carocci, 2019, cit., p. 143.

<sup>26</sup> Savulescu J., Kahane G., *The moral obligation to create children with the best chance of the best life*. *Bioethics*. 2009;23(5):274-290. Doi:10.1111/j.1467-8519.2008.00687.x, p.275.

<sup>27</sup> Savulescu J., Kahane G., *Understanding Procreative Beneficence*, in Francis L. (eds.), *The Oxford Handbook of Reproductive Ethics*, Oxford University Press, Oxford, 2017; 592 – 622. Doi: 10.1093/oxfordhb/9780199981878.013.26, pp. 594 – 596.

<sup>28</sup> Savulescu J., Kahane G., *The moral obligation to create children with the best chance of the best life*. *Bioethics*. 2009;23(5):274-290. Doi:10.1111/j.1467-8519.2008.00687.x, p.275.

<sup>29</sup> Sparrow R., *Procreative Beneficence, Obligation, and Eugenics*. *Genomics, Society and Policy*. 2007;3(3):43-59. Doi:10.1186/1746-5354-3-3-43, p. 46.



imperativo morale e non *a mere reason*<sup>30</sup>, un imperativo che comanda indipendentemente dalle condizioni specifiche di un soggetto empirico o dalle sue inclinazioni<sup>31</sup>. Sparrow dunque pensa che Savulescu stia proponendo di riconoscere come sbagliata un'azione quando questa azione non conduce alla creazione del figlio migliore.

Savulescu definisce il PB come un principio-guida per le nostre scelte procreative, egli inoltre tende a specificare il significato di un simile obbligo morale proposto dal principio: è un obbligo morale *prima facie*. Egli ritiene "assurdo"<sup>32</sup> considerare l'obbligo di procreare *the best child* come un imperativo morale, piuttosto è paragonabile all'obbligo morale di dare ai propri figli cibo nutriente, e non dare ai figli cibo nutriente sarebbe un'azione sbagliata; dunque stiamo parlando di un obbligo *prima facie* che deve essere ponderato considerando altri obblighi *prima facie* per essere un obbligo *all-things-considered*, ovvero effettivo<sup>33</sup>.

Il PB, d'altra parte, deve essere accompagnato dal Principio del Danno (*Principle of Harm*) che consiste nel non danneggiare altri individui, e dal principio di autonomia procreativa<sup>34</sup>, il quale assicura ai futuri genitori il diritto di scegliere liberamente senza essere condizionati da altre persone. Precedentemente abbiamo analizzato la prospettiva di McDougall: questa prospettiva è in grado di sollevare dei possibili danni per un bambino sordo, per esempio legati alla riduzione delle opportunità, che prospettive legate al principio del danno non possono sollevare<sup>35</sup>.

Il Principio di Beneficenza Procreativa è un principio impersonale: sarebbe meglio generare un figlio senza disabilità piuttosto che uno figlio con una disabilità perché si genera a sua volta un mondo migliore<sup>36</sup>, e questa è una ragione impersonale;

<sup>30</sup> Sparrow R., *Procreative Beneficence, Obligation, and Eugenics*. *Genomics, Society and Policy*. 2007;3(3):43-59. Doi:10.1186/1746-5354-3-3-43, p.47.

<sup>31</sup> Fonnesu L., *Storia dell'etica contemporanea. Da Kant alla filosofia analitica*, Roma, Carocci, 2018, p. 23.

<sup>32</sup> Savulescu J., Kahane G., *Understanding Procreative Beneficence*, in Francis L. (eds.), *The Oxford Handbook of Reproductive Ethics*, Oxford University Press, Oxford, 2017; 592 – 622. Doi: 10.1093/oxfordhb/9780199981878.013.26, pp. 594 – 595.

<sup>33</sup> Magni S.F., *L'etica tra genetica e neuroscienze. Libero arbitrio, responsabilità, generazione*, Roma, Carocci, 2019, p. 145.

<sup>34</sup> Magni S.F., *In defence of person-affecting procreative beneficence*. *Bioethics*. 2021; 00:1-7. <https://doi.org/10.1111/bioe.12872>, p.2-3.

<sup>35</sup> Vedi § 3.1.

<sup>36</sup> Savulescu J., Kahane G., *Understanding Procreative Beneficence*, in Francis L. (eds.), *The Oxford Handbook of Reproductive Ethics*, Oxford University Press, Oxford, 2017; 592 – 622. Doi: 10.1093/oxfordhb/9780199981878.013.26, p. 610.

tuttavia, *the Principle of Harm* costituisce un vincolo di incidenza personale<sup>37</sup>, quindi possiamo parlare di una posizione mista, cioè a due livelli. Nel momento in cui si propone una teoria mista è doveroso riconoscere una gerarchia per evitare che le diverse ragioni e i diversi principi entrino in conflitto, dunque le ragioni *person-affecting* hanno la priorità poiché sono delle ragioni più forti (*stronger reasons*)<sup>38</sup>.

Abbiamo definito il PB come un principio impersonale, esiste anche una visione *person-affecting* del PB: *Person-affecting Procreative Beneficence* (PaPB), questa teoria non prende in considerazione gli individui meramente possibili ma solamente le persone che attualmente esistono e persone future che effettivamente esisteranno, è una prospettiva che cerca di aumentare il *well-being* e diminuire il *ill-being*:

(PaPB): If reproducers have decided to have a child, and selection is possible, they should not select a child, of the possible children they could have, whose life can be expected, in light of the relevant available information, to be *for her* not worth living. [...] PaPB allows several selective actions to be morally permitted: for example, to select in favour of a deaf child instead of a possible hearing child. But it does not allow other selective actions: for example, to select in favour of a child affected by serious and incurable diseases that seem to be incompatible with having a worth-living life<sup>39</sup>.

PaPB è una prospettiva etica secondo la quale i futuri genitori sono liberi di selezionare *the best embryo*, ma sono anche liberi di mettere al mondo un figlio che ha una condizione di esistenza al di sotto del *best embryo*. Tuttavia, i futuri genitori non devono generare *the worst embryo*, significa evitare di procreare un individuo con una vita non degna di essere vissuta, ad esempio un bambino affetto dalla malattia di Tay-Sachs<sup>40</sup>, una simile situazione può essere equivalente a un principio di non-maleficenza oppure a un obbligo negativo<sup>41</sup>. In questo caso (PaPB)

<sup>37</sup> Magni S.F., *L'etica tra genetica e neuroscienze. Libero arbitrio, responsabilità, generazione*, Roma, Carocci, 2019, p. 147.

<sup>38</sup> Ivi, p.148.

<sup>39</sup> Magni S.F., *In defence of person-affecting procreative beneficence*. *Bioethics*. 2021; 00:1-7. <https://doi.org/10.1111/bioe.12872>, cit., p.4.

<sup>40</sup> Vedi Appendice § 1.2.

<sup>41</sup> Magni S.F., *In defence of person-affecting procreative beneficence*. *Bioethics*. 2021; 00:1-7. <https://doi.org/10.1111/bioe.12872>, p.6.

non c'è l'obbligo morale di selezionare *the best embryo* ma solamente *a moral permission*<sup>42</sup>, d'altra parte è presente un obbligo positivo di creare un beneficio per l'individuo<sup>43</sup>. Il Principio di Beneficenza Procreativa nella versione *person-affecting* riconosce una ragione morale per salvaguardare un embrione da possibili malattie tramite il *germline genome editing* solamente nel momento in cui la procedura è sicura, poiché se è presente il rischio di danneggiare un individuo allora potremmo mettere al mondo un individuo con un'esistenza non ottimale, persino peggiore. È lecito<sup>44</sup> inoltre usare la modifica genetica a scopo terapeutico in un embrione per aiutare un bambino affetto da una malattia, altrimenti non daremmo alcun beneficio all'individuo che sarà messo al mondo. Il PaPB in procedure *identity-affecting* permette di utilizzare le tecniche di *genome editing* per avere un figlio non sano piuttosto che un figlio sano ma diverso, invece non permette di ridurre la qualità di vita di un possibile figlio per avere un figlio sordo (ricordiamo che un esempio di tecniche applicate per generare un bambino sordo è il caso di Gauvin, esposto nel paragrafo precedente).

Tutte le prospettive e i principi esposti in questo paragrafo possono essere utili per comprendere chi sia *the best embryo* oppure *the best child*, non è sempre chiaro quale sia l'embrione più avvantaggiato rispetto ad altri embrioni tuttavia la consulenza genetica può aiutare i genitori ad orientarsi nelle decisioni procreative, come vedremo nei capitoli successivi:

Difficult ethical issues arise for patients and professionals in medical genetics, and often relate to the patient's family or their social context. Tackling these issues requires sensitivity to nuances of communication and a commitment to clarity and consistency. It also benefits from an awareness of different approaches to ethical theory. Many of the ethical problems encountered in genetics relate to tensions between the wishes or interests of different people, sometimes even people who do not (yet) exist or exist as embryos, either in an established pregnancy or in vitro. Concern for the long-term welfare of a child or young

<sup>42</sup> Magni S.F., *In defence of person-affecting procreative beneficence*. Bioethics. 2021; 00:1-7. <https://doi.org/10.1111/bioe.12872>, p.4.

<sup>43</sup> Ivi, p.6.

<sup>44</sup> Ibidem.

person, or possible future children, or for other members of the family, may lead to tensions felt by the patient (client) in genetic counselling<sup>45</sup>.

### 3.3 Savulescu e McMahan: strong reasons

I filosofi Julian Savulescu e Jeff McMahan propongono tre prospettive per quanto riguarda il benessere (*well-being*) e il malessere (*ill-being*) in modo tale da indagare le ragioni che portano i futuri genitori alla decisione di causare o meno l'esistenza del loro futuro bambino<sup>46</sup>. La prima prospettiva sull'indagine delle ragioni che spingono a evitare *ill-being* e a favorire *well-being* è la *Comparative View*, una prospettiva di incidenza personale (*person-affecting*) e comparativa poiché sostiene che beneficiare/danneggiare sono comparativi: fare un beneficio a un individuo X significa fare ciò che è meglio per X, allo stesso modo fare un danno a X vuol dire fare ciò che è peggio per X. Inoltre, la *Comparative View* afferma che nessuno può fare un beneficio o danneggiare un individuo X causando l'esistenza di X.

La seconda prospettiva proposta dai due autori è la *Impersonal View*. La visione impersonale ritiene che le ragioni riguardanti le decisioni procreative sono impersonali nel momento in cui i risultati delle scelte delle coppie generano più benessere e/o il benessere è meglio distribuito rispetto ad altri effetti possibili. Da questo punto di vista non è significativo che il migliore risultato sia migliore per qualcuno.

Infine, Savulescu e McMahan riconoscono ragioni di incidenza personale e impersonale all'interno di una sola prospettiva: *The Two-Tier View*. Possiamo definire questa visione a due livelli come gerarchica perché le ragioni di incidenza personale sono più forti delle ragioni impersonali, di conseguenza è possibile ritenere che le ragioni non hanno una forza equivalente:

<sup>45</sup> Clarke A.J., Wallgren-Pettersson C., *Ethics in genetic counselling*. Journal of Community Genetics. 2019;10(1):3-33. Doi:10.1007/s12687-018-0371-7, cit., p.3.

<sup>46</sup> McMahan J., Savulescu J., *Reasons and Reproduction: Gene Editing and Genetic Selection*. The American Journal of Bioethics. 2023. Doi: 10.1080/15265161.2023.2250288, pp.2-10.

(1) a reason to do what would be better for a person, (2) a reason not to do what would be worse for a person, (3) a reason to cause a better-off person to exist rather than cause or allow a different, less well-off person to exist, (4) a reason not to cause a miserable person—that is, a person whose life is overall bad for her or below the neutral level for well-being—to exist, and (5) a reason to cause a well-off person to exist rather than not cause anyone to exist. [...] Thus, a reason of type 1 is stronger than a reason of type 3, even if the difference in well-being is the same in each case. And the reason to do what is better for a person—for example, by saving that person’s life—is stronger than the reason to cause a well-off person to exist, even if the net well-being one enables the beneficiary to have would be the same in both cases<sup>47</sup>.

Possiamo definire la *Two-Tier View* di Savulescu e McMahan come una riformulazione della posizione che Savulescu ha proposto con il Principio del Danno e il PB perché il Principio del Danno, essendo un principio che crea un vincolo di incidenza personale, è prioritario rispetto al Principio impersonale di Beneficenza Procreativa.

Altri autori propongono delle versioni delle prospettive *person-affecting*. Una strategia per analizzare il *reproductive genome editing* è adottare una *consequentialist person-affecting morality* ossia ritenere che un’azione o un’omissione è moralmente sbagliata soltanto nel caso in cui gli effetti sono peggiori oppure danneggiano una persona<sup>48</sup>. Derek Parfit propone due versioni della prospettiva *person-affecting*: una concezione di incidenza personale stretta (*narrow person-affecting*) e una concezione monista di incidenza personale ampia (*wide person-affecting*). Per quanto riguarda le ragioni in termini *narrow person-affecting*, Parfit presuppone l’esistenza di due esiti ossia l’esito X e l’esito Y, inoltre chiama “persone-X” quelle persone che esisteranno in X e “persone-Y” quelle che esisteranno in Y. Egli sostiene che tra i due esiti, X è peggiore per gli individui in senso stretto se il ricorrere di X piuttosto che Y è peggiore o negativo per le persone-X<sup>49</sup>. D’altra parte Parfit afferma che l’esito X è peggiore per gli individui in senso ampio (*wide person-affecting*) se il verificarsi di X per le persone-X è meno

<sup>47</sup> McMahan J., Savulescu J., *Reasons and Reproduction: Gene Editing and Genetic Selection*. The American Journal of Bioethics. 2023. Doi: 10.1080/15265161.2023.2250288, cit., p.2.

<sup>48</sup> Battisti D., *Attitudes, intentions and procreative responsibility in current and future assisted reproduction*. Bioethics. 2023. <https://doi.org/10.1111/bioe.13150>, p.3.

<sup>49</sup> Parfit D., *Reasons and persons*, New York, Oxford University Press, 1984, pp.394-395.

positivo di quanto sarebbe per le persone-Y il verificarsi di Y<sup>50</sup>. Secondo la concezione di incidenza personale ampia il beneficio/danno è personale poiché ricade sulla persona che esisterà ma si paragona all'individuo che sarebbe potuto esistere<sup>51</sup>, in questo senso Parfit riprende la concezione impersonale.

Nonostante sia possibile individuare delle concezioni ampie, bisogna sottolineare una differenza tra le concezioni personali e quelle impersonali per tenerle distinte. Generalmente le prospettive impersonali riconoscono degli obblighi morali nei confronti di individui che non esisteranno, tuttavia se noi avessimo compiuto scelte alternative, questi individui sarebbero potuti esistere. Al contrario, riprendendo quando già affermato, le prospettive personali individuano una responsabilità soltanto nei confronti di individui che esistono o che esisteranno effettivamente in futuro. Quando parliamo di ragioni per causare o meno la messa al mondo di un individuo è plausibile fare riferimento a prospettive che comprendono ragioni *person-affecting* e ragioni impersonali: McMahan e Savulescu identificare questa proposta con la *Two-Tier View*<sup>52</sup>.

Analizziamo nel dettaglio le prospettive morali proposte da McMahan e Savulescu per comprendere se esistono delle ragioni morali significative per preferire il *genome editing* rispetto alla selezione. I due autori prendono come base per la discussione il Caso di Gauvin<sup>53</sup>. McMahan e Savulescu assumono che il *genome editing* per generare la sordità non sia una procedura *identity-affecting* e che la sordità sia sconveniente. La *Comparative View*<sup>54</sup> ritiene che causare la sordità tramite il *genome editing* potrebbe essere sbagliato perché probabilmente sarebbe una condizione peggiore per la persona che esisterà, d'altra parte selezione un embrione sordo non dovrebbe essere un'azione sbagliata in quanto non sarebbe una condizione peggiore per la persona che esisterà; tuttavia, generare una persona piuttosto che non generarla non potrà mai essere una condizione migliore o peggiore per quella persona. Questa è una prospettiva che i

<sup>50</sup> Parfit D., *Reasons and persons*, New York, Oxford University Press, 1984, p.396.

<sup>51</sup> Magni S.F., *L'etica tra genetica e neuroscienze. Libero arbitrio, responsabilità, generazione*, Roma, Carocci, 2019, p. 137.

<sup>52</sup> McMahan J., Savulescu J., *Reasons and Reproduction: Gene Editing and Genetic Selection*. The American Journal of Bioethics. 2023. Doi: 10.1080/15265161.2023.2250288, p.2.

<sup>53</sup> Vedi § 3.1.

<sup>54</sup> McMahan J., Savulescu J., *Reasons and Reproduction: Gene Editing and Genetic Selection*. The American Journal of Bioethics. 2023. Doi: 10.1080/15265161.2023.2250288, p.4.

due autori rifiutano poiché implica che non è un'azione sbagliata mettere al mondo una persona A che vive in una condizione di esistenza non ottimale oppure una persona B con una vita appena degna di essere vissuta piuttosto che generare una persona diversa C che vive in una condizione migliore di A o B. La *Comparative View* mette in rilievo una forte differenza tra la modificazione e la selezione genetica affermando che creare *a deaf child* tramite *genome editing* è sbagliato mentre non è sbagliato selezionare *a deaf child*; al contrario la *Impersonal View*<sup>55</sup> ritiene sbagliato sia selezionare *a deaf child* sia utilizzare il *genome editing* per rendere sordo un bambino. D'altra parte, affermare che entrambe le modalità sono ugualmente sbagliate sembra essere inaccettabile dal momento che selezionare una embrione sordo sarebbe una scelta giusta per quell'embrione mentre utilizzare il *genome editing* porterebbe quell'embrione a stare in una condizione peggiore poiché poteva non essere sordo. Per la prospettiva impersonale esiste una ragione per generare la vita di una persona X piuttosto che generare la vita di una persona Y che ha un'esistenza peggiore di X, ed esiste anche una ragione per non causare un'esistenza Z non degna di essere vissuta perché sarebbe dannoso per Z. Tuttavia, la *Impersonal View* afferma che esiste una ragione per creare una persona e questa ragione è più forte rispetto alla motivazione che ci porta a salvare una vita perché creare un'intera esistenza totalmente ottimale porterà a un benessere maggiore rispetto al salvare una vita solamente in parte buona, un'implicazione sufficiente per scartare anche questa prospettiva, secondo Savulescu e McMahan. La terza prospettiva che gli autori prendono in considerazione è la *Two-Tier View*: esiste una ragione impersonale per selezionare un embrione non sordo e una ragione *person-affecting* per non utilizzare il *genome editing* per causare la sordità, dal momento che sarebbe peggiore per la persona che verrà messa al mondo. Ricordiamo che secondo questa prospettiva le ragioni di incidenza personale sono più forti rispetto alle ragioni impersonali, dunque la *Two-Tier View* evita l'implicazione dell'*Impersonal View*, ossia, generare una persona è una ragione più forte della ragione che ci porta a salvare una vita attuale. Accettare una posizione mista come quella appena proposta implica che esiste una

<sup>55</sup> McMahan J., Savulescu J., *Reasons and Reproduction: Gene Editing and Genetic Selection*. The American Journal of Bioethics. 2023. Doi: 10.1080/15265161.2023.2250288, p.4.

ragione per generare una persona in una condizione di esistenza ottimale piuttosto che non generare nessuno. Tra le ragioni che riguardano il benessere e il malessere è presente un'asimmetria morale<sup>56</sup>: le ragioni per non generare un individuo con una vita non degna di essere vissuta sono più forti delle ragioni che portano alla procreazione di un individuo con una vita ottimale. Abbiamo analizzato le tre prospettive in riferimento al causare una malattia, ora prendiamo in considerazione le stesse prospettive per evitare la malattia.

Secondo la *Comparative View* esiste una ragione forte per modificare un gene che causa la sordità tuttavia non esiste alcuna ragione per selezionare un embrione sano, d'altra parte l'*Impersonal View* riconosce delle ragioni ugualmente forti per utilizzare il *genome editing* per prevenire la sordità e per selezionare un embrione sano, ma questo significa che non c'è alcuna differenza morale. La *No-Difference View* è la prospettiva proposta da Derek Parfit<sup>57</sup> per sottolineare che non esiste alcuna differenza morale tra un effetto negativo che peggiora la situazione di un individuo e un effetto positivo che migliora la situazione di una persona, questa teoria è ben rappresentata dall'esempio dei due programmi medici:

Il primo programma comporta che vengono sottoposte ad esami medici milioni di donne incinte per vedere quali tra di esse abbiano una certa malattia, tale per cui se una donna rimane incinta mentre ne è affetta, il figlio che metterà al mondo sarà affetto da un certo handicap. Tutte le donne trovate affette da tale malattia vengono curate e tutte metteranno al mondo dei figli sani. Il secondo programma medico comporta invece sottoporre ad analisi milioni di donne al fine di individuare quelle di esse che hanno un'altra malattia, la quale però produce lo stesso handicap ma, a differenza della prima, non è curabile bensì scompare sempre nel giro di due mesi. A tutte le donne trovate affette da tale malattia viene consigliato di aspettare ad aver figli almeno due mesi, ed esse seguono questo consiglio. Si suppone inoltre che, indipendentemente da quale dei due programmi medici venga adottato, lo stesso numero di donne sarà trovato affetto dall'una o dall'altra malattia ragion per cui, in tutti e due i casi, lo stesso numero di bambini nascerà sano invece che handicappato: quale sia il programma scelto, ogni anno mille coppie avranno un bambino sano invece che un bambino affetto dall'handicap in questione<sup>58</sup>.

<sup>56</sup> McMahan J., Savulescu J., *Reasons and Reproduction: Gene Editing and Genetic Selection*. The American Journal of Bioethics. 2023. Doi: 10.1080/15265161.2023.2250288, p.5.

<sup>57</sup> Parfit D., *Reasons and persons*, New York, Oxford University Press, 1984, pp. 366-371.

<sup>58</sup> Pontara G., *Etica e generazioni future*, Roma, Mincione Edizioni, 2021, cit., pp. 165-166.



Secondo la *Two-Tier View*, selezionare un embrione non sano piuttosto che uno sano non sarebbe necessariamente una situazione peggiore per qualcuno, al contrario qualora il *genome editing* dovesse fallire nella modificazione di un gene l'individuo si troverebbe in una situazione peggiore, e questa differenza è moralmente significativa. Esiste una forte ragione impersonale per selezionare un embrione sano però esiste una ragione più forte e *person-affecting* per applicare il *genome editing*. La modificazione genetica permette di evitare dei danni seri e può essere giustificata quando i danni che vogliamo prevenire superano i possibili danni che potrebbe causare, ed è paragonabile ai trattamenti medici che promettono benefici ma presentano anche dei rischi<sup>59</sup>; di conseguenza prevenire malattie tramite *genome editing* potrebbe essere moralmente richiesto nel momento in cui diamo priorità a ragioni di incidenza personale.

Se una pratica di modificazione genetica poteva essere applicata ma i genitori per qualsiasi motivo decidono di non effettuare la procedura, allora esisterà una persona malata e questa non è una condizione ottimale per quella persona, dunque sarebbe stato ottimale se il *genome editing* fosse stato applicato. D'altra parte, se i genitori decidono di applicare la selezione per far nascere un individuo senza la malattia, questa procedura non sarà mai sicuramente migliore per quella persona<sup>60</sup>. La *Two-Tier View* riconosce<sup>61</sup> una ragione per non usare il *genome editing* per causare una malattia in un individuo quando quello stesso individuo altrimenti non sarebbe stato malato, questa ragione è più forte rispetto alla ragione di non selezionare un embrione malato. L'utilizzo del *genome editing* è lecito per prevenire una malattia che altrimenti un individuo avrebbe sviluppato, questa ragione è più forte della ragione di selezionare un embrione sano. La *Two-Tier View* riconosce<sup>62</sup> ragioni per proseguire la ricerca bio-medica nel campo della modificazione genetica in quanto lo sviluppo delle procedure porterà alla rimozione di malattie nel *pool* genetico, dunque le generazioni future vivranno un'esistenza migliore della nostra in termini di *well-being*.

<sup>59</sup> McMahan J., Savulescu J., *Reasons and Reproduction: Gene Editing and Genetic Selection*. The American Journal of Bioethics. 2023. Doi: 10.1080/15265161.2023.2250288, p.6.

<sup>60</sup> Ivi, p.8.

<sup>61</sup> Ivi, p.10.

<sup>62</sup> Ibidem.

McMahan e Savulescu prendono in considerazione il *genome editing* come pratica *identity-affecting*<sup>63</sup> per rispondere alla proposta del filosofo Robert Sparrow. Sparrow sostiene<sup>64</sup> che una procedura di modifica genetica per avere successo deve creare degli embrioni, modificare ogni singolo embrione creato, successivamente utilizzare la PGD per verificare in quale embrione la modifica ha avuto risultati migliori e infine impiantare *the best embryo*. Il bambino che si svilupperà a partire dal *best embryo* non potrà affermare che la modificazione ricevuta ha creato una condizione di vita migliore per se stesso poiché l'alternativa sarebbe stata il trasferimento in utero di un altro embrione, di conseguenza l'attuale bambino non sarebbe esistito. L'obiezione di Savulescu e McMahan a Sparrow<sup>65</sup> consiste nel considerare una coppia che desidera generare un figlio con una malattia procedendo con i passaggi descritti da Sparrow, ma al momento del trasferimento in utero, scelgono di generare l'embrione X con la malattia più grave. Se ci fosse stato un embrione Y con una malattia ancora più grave, la coppia avrebbe preferito *the worst embryo* Y. Questo non significa che la coppia ha creato una situazione di vita ottimale nel bambino malato X, quest'ultimo potrebbe lamentarsi in quanto i genitori avrebbero potuto scegliere diversamente e percorrere opzioni differenti; possiamo ipotizzare che questo sia un caso di PRIA, anche se McMahan e Savulescu non sollevano questo interrogativo. Considerare questa possibilità significa ritenere che i genitori hanno messo al mondo il figlio X grazie alla procedura di *genome editing*: le loro intenzioni hanno permesso di generare X e non possono affermare di aver agito per far del bene al bambino X poiché se la modificazione genetica non avesse generato i risultati sperati dalla coppia, quest'ultimi avrebbero molto probabilmente selezionato l'embrione Y, dunque questo bambino X non sarebbe mai stato messo al mondo e al suo posto ci sarebbe un individuo Y diverso. Considerando il figlio X, possiamo affermare che X potrebbe lamentarsi con i suoi genitori poiché essi hanno provocato in X una

<sup>63</sup> McMahan J., Savulescu J., *Reasons and Reproduction: Gene Editing and Genetic Selection*. The American Journal of Bioethics. 2023. Doi: 10.1080/15265161.2023.2250288, p.8.

<sup>64</sup> Sparrow R., *Human Germline Genome Editing: On the Nature of Our Reasons to Genome Edit*. The American Journal of Bioethics. 2022; 22(9): 4-15, Doi: 10.1080/15265161.2021.1907480, pp.5-8.

<sup>65</sup> McMahan J., Savulescu J., *Reasons and Reproduction: Gene Editing and Genetic Selection*. The American Journal of Bioethics. 2023. Doi: 10.1080/15265161.2023.2250288, pp.8-9.

malattia e questo non sarebbe successo se i genitori avessero avuto intenzioni procreative differenti, invece hanno deciso di far vivere un'esistenza segnata dalla malattia al proprio figlio per interessi personali. Se una simile applicazione del *genome editing* genera una condizione di vita difficile per il bambino che ha subito la modificazione genetica poiché vivrà con una malattia terribile ma la procedura è *identity-affecting*, allora potremmo parlare di un caso di *harmless wrongdoing*<sup>66</sup>. La filosofa Mianna Lotz riprende<sup>67</sup> l'argomento del filosofo Dan Brock, quest'ultimo propone un principio (*Principle N'*)<sup>68</sup> che tiene conto del problema della non-identità e allo stesso tempo è in grado di considerare degli illeciti procreativi senza dunque fare riferimento a una condizione nella quale l'individuo è in una situazione peggiore. L'analisi di Brock consiste nel proporre un "*impersonal account of wrongdoing*"<sup>69</sup> che prende in analisi la violazione del dovere di prevenire la creazione di sofferenza o la limitazione delle opportunità<sup>70</sup>, il vantaggio del Principio N' è che non implica un torto nei confronti di un individuo:

N': It is morally good to act in a way that results in less suffering and less limited opportunity in the world<sup>71</sup>.

Di conseguenza, l'utilizzo del *genome editing* in condizioni analoghe a quelle proposte da Savulescu e McMahan (ossia seguendo i passaggi descritti da Sparrow) ma per prevenire un'esistenza segnata dalla malattia, genera una condizione di esistenza sana, libera dalla malattia, per la persona che non svilupperà l'anomalia genetica<sup>72</sup> e porterà un beneficio nel *pool* genetico in termini di *well-being* poiché è un caso di HHGE. Dunque, nel momento in cui la procedura risulta essere

<sup>66</sup> Savulescu J., Alonso M., *Is Gene Editing Harmless? Two Arguments for Gene Editing*. The American Journal of Bioethics, 2022; 22(9), 23–28. <https://doi.org/10.1080/15265161.2022.2105432>, p.24.

<sup>67</sup> Lotz M., *Rethinking Procreation: Why it Matters Why We Have Children*. Journal of Applied Philosophy. 2011; 28(2): 105–121. <http://www.jstor.org/stable/24355910>, p.109.

<sup>68</sup> Brock D.W., *The non-identity problem and genetic harms - the case of wrongful handicaps*. Bioethics. 1995;9(3-4):269-275. Doi:10.1111/j.1467-8519.1995.tb00361.x, pp.273-275.

<sup>69</sup> Lotz M., *Rethinking Procreation: Why it Matters Why We Have Children*. Journal of Applied Philosophy. 2011; 28(2): 105–121. <http://www.jstor.org/stable/24355910>, p.109.

<sup>70</sup> Ibidem.

<sup>71</sup> Brock D.W., *The non-identity problem and genetic harms - the case of wrongful handicaps*. Bioethics. 1995;9(3-4):269-275. Doi:10.1111/j.1467-8519.1995.tb00361.x, cit., p.273.

<sup>72</sup> McMahan J., Savulescu J., *Reasons and Reproduction: Gene Editing and Genetic Selection*. The American Journal of Bioethics. 2023. Doi: 10.1080/15265161.2023.2250288, p.9.

*identity-affecting*, potremmo parlare di un caso in cui esiste una forte ragione impersonale per generare un bambino sano poiché il Principio N' stabilisce che, in casi *identity-affecting*, è una scelta giusta generare per un futuro individuo una condizione di vita priva di sofferenza o comunque una forma di sofferenza limitata, e senza ostacolare le sue opportunità future; inoltre è un'azione che non danneggia nessuno, essendo un caso *identity-affecting*<sup>73</sup>. Questa argomentazione è utile per sostenere la liceità dell'applicazione del *reproductive genome editing* in casi *identity-affecting* poiché creiamo un individuo sano e un *pool* genetico sano. Per superare il problema della non-identità possiamo fare riferimento alle *acceptance solutions*<sup>74</sup>: non dobbiamo riconoscere il problema della non-identità come un problema ma semplicemente dobbiamo accettare la sua argomentazione.

<sup>73</sup> Lotz M., *Rethinking Procreation: Why it Matters Why We Have Children*. *Journal of Applied Philosophy*. 2011; 28(2): 105–121. <http://www.jstor.org/stable/24355910>, p.109.

<sup>74</sup> Alonso M., Savulescu J., *He Jiankui's gene-editing experiment and the non-identity problem*. *Bioethics*. 2021;35:563–573. <https://doi.org/10.1111/bioe.12878>, pp. 569-570.

## CAPITOLO 4

### Il problema della non-identità

#### 4.1 Pre-embrioni e identità

Il *reproductive genome editing* potrebbe rendere possibile la modificazione del DNA in un *early embryo*<sup>1</sup> *in vitro* prima dell'impianto in utero e potrebbe essere una procedura *non identity-affecting*, se riteniamo di poter affermare che il futuro individuo può subire un danno o un beneficio dall'utilizzo di questa pratica. Quest'analisi tuttavia solleva un problema metafisico: un *early embryo* è lo stesso individuo della persona che in futuro potrebbe svilupparsi da quel particolare *early embryo*? Questo interrogativo porta con sé la difficoltà di stabilire quando noi come persone iniziamo ad esistere. Se il pre-embrione continua a essere la stessa persona che si svilupperà a partire da quel determinato pre-embrione durante il processo di modificazione del DNA, allora quella persona esisterà a prescindere dalla modificazione; ma se noi non siamo mai stati pre-embrioni e non abbiamo un'esistenza prima dell'applicazione del *genome editing*? Consideriamo ad esempio lo sviluppo di Dom come individuo, Dom si svilupperà a partire da Dom-*early embryo* se e soltanto se Dom-*early embryo* viene impiantato in utero senza subire delle alterazioni genomiche, ma se i geni di Dom-*early embryo* subiscono una modificazione profonda tramite *genome editing* si svilupperà Hannah. L'esempio può essere utile per comprendere come cambiamenti genetici profondi sono *identity-affecting* (o *identity-determining*) e possono causare la messa al mondo di una persona totalmente diversa; tuttavia cambiamenti superficiali, come ad esempio modificare l'iride per passare da occhi di colore verde a occhi di colore azzurro, sono definiti *non identity-affecting* (o *identity-preserving*).

Come già menzionato nei capitoli precedenti, secondo la morale comune la selezione embrionale (*embryo selection*) è moralmente preferibile alle procedure di *genome editing* in quanto quest'ultime implicano un numero elevato di rischi

<sup>1</sup> Jones D.G., Telfer B., *Before I was an embryo, I was a pre-embryo: or was I?*. *Bioethics*. 1995;9(1):32-49. Doi:10.1111/j.1467-8519.1995.tb00299.x, p.47.

rispetto alla selezione. Eppure è rilevante segnalare che gli sviluppi delle tecniche di ingegneria genetica, per esempio il *prime editing*, permettono di ridurre notevolmente i rischi associati alle operazioni di modificazione del DNA, come mutazioni impreviste e dannose<sup>2</sup>. Assumiamo per un momento che il *genome editing* sia troppo rischioso perché causa delle mutazioni dannose, di conseguenza scegliamo di adottare l'*embryo selection* poiché non rischia di danneggiare un individuo, in quanto questo individuo si svilupperà dall'embrione che è stato selezionato e si tratta semplicemente di fare esistere un individuo X piuttosto che un individuo Y. Assumiamo anche che gli *early embryos* non sono identici alle future persone, allora non procuriamo nessun tipo di danno a coloro che non sono stati selezionati; dunque l'*embryo selection* sembra essere moralmente preferibile rispetto al *genome editing* e possiamo definire questa prospettiva come *Popular Position*<sup>3</sup>. D'altra parte se noi abbiamo un'esistenza prima che il *genome editing* sia effettuato e decidiamo di proseguire tramite l'utilizzo di questa tecnica allora possiamo dire che la modifica è meglio/peggio per la persona futura, e scartare un *early embryo* implica procurare la morte di un individuo quando era molto giovane<sup>4</sup>. La *Two-Tier view* è incompatibile con la *Popular Position* poiché permette di giustificare l'utilizzo del *genome editing* nel momento in cui i danni che può prevenire superano i possibili danni che potrebbe causare, inoltre può essere moralmente lecito sfruttare questa procedura per prevenire malattie ereditarie o per curare gli individui in quanto la *Two-Tier view*, come già evidenziato in precedenza, dà priorità alle ragioni *person-affecting*; infine, la visione a due livelli sostiene che il *genome editing* promette benefici e porta con sé la probabilità di causare danni come effetti collaterali e in questo è simile a tutte le cure o terapie messe a disposizione dalla medicina<sup>5</sup>. Anche la *Comparative View* è in conflitto con la *Popular Position* poiché, nel capitolo precedente, abbiamo evidenziato come la *Comparative View* sostiene che ci sono forti ragioni per modificare il DNA di un individuo per eliminare una malattia ma non ci sono ragioni per selezione un

<sup>2</sup> Vedi Appendice § 1.1 e 1.3.

<sup>3</sup> McMahan J., Savulescu J., *Reasons and Reproduction: Gene Editing and Genetic Selection*. The American Journal of Bioethics. 2023. Doi: 10.1080/15265161.2023.2250288, p.5.

<sup>4</sup> Ivi, p.3.

<sup>5</sup> Ivi, p.6.

embrione sano piuttosto che un embrione malato; tuttavia, l'*Impersonal View* sostiene la *Popular Position*. Secondo la teoria impersonale, non c'è alcuna differenza morale<sup>6</sup> tra prevenire lo sviluppo di una malattia tramite *genome editing* e selezionare un embrione sano, per entrambe le procedure esistono ragioni impersonali ugualmente forti per evitare la malattia, di conseguenza i possibili rischi del *genome editing* portano la teoria impersonale a sostenere la *Popular Position* in quanto il *genome editing* ha dei rischi che la selezione genetica non presenta.

Ma quando un bambino inizia a esistere? Prima o dopo la modificazione o la selezione genetica? Riprendiamo l'esperimento mentale di *Edited Larry* e *Selected Barry*<sup>7</sup>. Assumiamo che l'embrione in *Selected Barry* è già Barry, dunque selezionare contro la malattia potrebbe generare un beneficio per Barry poiché estende la sua esistenza. Ipotizziamo ora che l'embrione in *Edited Larry* non è ancora Larry ma piuttosto è un suo precursore, in questo caso la modificazione genetica non crea alcun beneficio per Larry: se nel momento in cui applichiamo il *genome editing* il bambino futuro non esiste ancora, allora la procedura determina chi verrà messo al mondo (è *identity-affecting*). Possiamo sostenere che un embrione non è ancora il bambino futuro che esisterà<sup>8</sup> e che i cambiamenti genetici in fasi precoci possono non generare l'alterazione dell'identità di un futuro individuo (non sono *identity-affecting*). È plausibile che non tutti i cambiamenti genetici effettuati prima dell'esistenza di un individuo siano *identity-affecting*, per esempio se un medico decide di somministrare una medicina a un *early embryo* per evitare una malattia genetica ereditaria che probabilmente l'*early embryo* svilupperà, potrebbe essere difficile sostenere che sia una pratica *identity-affecting*<sup>9</sup>. Se i genitori di Larry non avessero modificato il suo DNA avrebbero probabilmente scelto opzioni differenti, come preferire la selezione genetica, tuttavia senza il *genome editing* Larry non sarebbe mai esistito, e potremmo definire questa situazione come PRIA. Possono esistere casi in cui eliminare la

<sup>6</sup> Vedi Capitolo 3 § 3.1.

<sup>7</sup> Vedi Capitolo 2 § 2.3.

<sup>8</sup> Persson I., *Genetic therapy, identity and the person-regarding reasons*. *Bioethics*. 1995;9(1):16-31. Doi:10.1111/j.1467-8519.1995.tb00298.x, p.20.

<sup>9</sup> Douglas T., Devolder K., *Gene Editing, Identity and Benefit*. *The Philosophical Quarterly*. 2021;72(2):305-325. Doi:10.1093/pq/pqab029, pp. 312-313.

malattia tramite modificazione genetica crea un beneficio per il bambino che nascerà poiché altrimenti sarebbe nato malato, d'altra parte possono sussistere casi in cui il *genome editing* non crea un beneficio al bambino modificato. Potremmo affermare che più una malattia è grave maggiore è la probabilità che i genitori preferiscano scartare un embrione piuttosto che applicare il *genome editing* poiché quest'ultimo viene considerato più problematico e meno sicuro rispetto alla selezione<sup>10</sup>, seguendo dunque la *Popular Position*, ma recenti sviluppi bio-medici<sup>11</sup> garantiscono una maggiore sicurezza e precisione, dunque potrebbe essere preferibile utilizzare il *genome editing*. Alcuni filosofi come Julian Savulescu e Peter Singer ritengono che cambiamenti cerebrali profondi potrebbero essere *identity-affecting* come nel caso della malattia di Tay-Sachs: dovrebbe essere la malattia ideale per i *genome editing trials* dal momento che non prevede danni sull'individuo, essendo considerata da questi autori come *identity-affecting*<sup>12</sup>.

Il filosofo David DeGrazia ha proposto uno studio<sup>13</sup> riguardante quando gli esseri umani iniziano a esistere, trattando anche il tema degli *early embryos*. Secondo DeGrazia, noi siamo tutti organismi identificati in modo univoco, tuttavia l'identificazione potrebbe verificarsi dopo diverse divisioni cellulari. L'*early embryo* in quanto tale prevede la possibilità di gemellaggio e di fusione poiché, dopo circa due settimane dal concepimento, l'embrione può dividersi in più parti (*twinning*) e può aggregarsi a un altro embrione (*fusion*) e svilupparsi quindi in un unico individuo, formando una chimera. Gli embrioni che creano gemelli identici, ad esempio, presentano un medesimo DNA, le chimere presentano due DNA che cooperano nella determinazione delle caratteristiche future come il colore degli occhi o l'altezza<sup>14</sup>. Dal momento che gli *early embryos* possono dividersi o aggregarsi non è possibile avere un'unica identificazione di un possibile individuo, nel senso di essere ciò che unicamente quell'individuo sarà in maniera univoca.

<sup>10</sup> Douglas T., Devolder K., *Gene Editing, Identity and Benefit*. The Philosophical Quarterly. 2021;72(2):305-325. Doi:10.1093/pq/pqab029, p. 316.

<sup>11</sup> Vedi Appendice § 1.1.

<sup>12</sup> Savulescu J., Singer P., *An ethical pathway for gene editing*. Bioethics. 2019;33(2):221-222. Doi:10.1111/bioe.12570, pp.221-222.

<sup>13</sup> DeGrazia D., *Moral status, human identity, and early embryos: a critique of the President's approach*. Journal of Law, Medicine & Ethics. 2006;34(1):49-57. Doi:10.1111/j.1748-720X.2006.00008.x, pp.49-57.

<sup>14</sup> Ivi, p.51.



Seguendo questa argomentazione, possiamo ritenere che gli *early embryos* non sono organismi umani come siamo noi attualmente e non hanno neanche il potenziale per diventare ciò che noi siamo, piuttosto sono precursori di organismi umani e sono numericamente distinti da ogni altro individuo che potrebbe generarsi<sup>15</sup>.

For about two weeks after conception, the embryo can divide into two or more parts that go on to develop into human beings, and it can merge with another embryo and develop into a single human being. Let's call this case of division monozygotic *twinning* (although division into triplets or even quadruplets, while rare, is possible). The resulting embryos, from which identical twins derive, have virtually identical DNA. By contrast, "fraternal" twins, resulting from the fertilization of two eggs in one cycle, are likely to have no more genetic similarity than ordinary siblings. Let's call *fusion* the unusual occurrence in which two embryos, the result of fraternal twinning, merge into one, a chimera. The chimera has two complete sets of DNA, which somehow compete, or perhaps cooperate, in determining (along with prenatal and postnatal environment) the individual's phenotype – actual characteristics, such as height, eye color, and talents. [...] The very nature of the early embryo entails the possibility of twinning and fusion and arguably, with this possibility, lack of unique individuation. [...] The early embryo is akin to a set of single-cell zygotes and is not uniquely individuated. Yet twinning and fusion remain possible through the first two weeks<sup>16</sup>.

Il filosofo Maurizio Mori pone un importante interrogativo, ossia, fino a quando possiamo regredire dicendo: "ero ancora io"?<sup>17</sup> e definisce tale questione come il criterio di reidentificazione<sup>18</sup>. Bisogna riconoscere che l'individuo non è definibile semplicemente come un'identità numerica perché quando parliamo dell'esistenza di una persona stiamo ragionando sull'individualità caratterizzata da un'identità. Esistono tante modalità con le quali possiamo provare a spiegare cosa sia l'identità e dunque quali procedure potrebbero modificare tale identità (*identity-affecting/identity-determining*) oppure preservarla (*non identity-affecting/identity*

<sup>15</sup> DeGrazia D., *Moral status, human identity, and early embryos: a critique of the President's approach*. *Journal of Law, Medicine & Ethics*. 2006;34(1):49-57. Doi:10.1111/j.1748-720X.2006.00008.x, p.53.

<sup>16</sup> Ivi, cit., pp.51-53.

<sup>17</sup> Mori M., *Come, quanto e perché tutelare il pre-embrione formato in vitro*, in *Diritto penale e processo*, 1997, pp. 397.

<sup>18</sup> Ibidem.

*preserving*), di conseguenza la risposta non sarà definitiva poiché è un dibattito tutt'ora aperto. Per adesso e per quanto affrontato fin ora, possiamo sostenere che non è possibile far risalire la reidentificazione fino agli *early embryos* poiché in quel periodo eravamo pre-persone.

È doveroso affrontare adesso il tema dell'identità e della sua alterazione per provare a comprendere se l'applicazione di procedure di *genome editing* siano *identity-affecting* oppure *non identity-affecting* e se è sufficiente parlare di identità numerica per trattare il problema della non-identità.

## 4.2 Identity-over-time

La possibilità di modificare il DNA solleva alcune questioni riguardanti l'identità degli individui che verranno messi al mondo, in particolar modo se la pratica di *genome editing* produce dei cambiamenti genetici che possono essere trasmessi alle generazioni future (HHGE). Il *reproductive genome editing* è in grado di modificare l'identità di un individuo, questa procedura porta con sé il cercare di comprendere come sia possibile definire l'identità e quando l'identità viene alterata. Innanzitutto, la nozione base di identità è costituita dall'identità numerica<sup>19</sup> e quest'ultima può essere compresa tramite l'*identity-over-possible-worlds* oppure l'*identity-over-time*. In questo paragrafo analizziamo l'*identity-over-time* mentre nel paragrafo successivo riprenderemo l'*identity-over-possible-worlds*.

L'*identity-over-time* concerne la continuità dell'esistenza di un individuo nonostante i cambiamenti<sup>20</sup>, possiamo ad esempio pensare a una persona che deve affrontare il trapianto di un organo: la persona in questione manterrà la stessa identità numerica nonostante l'intervento subito. Il filosofo Matthew Liao propone un articolo<sup>21</sup> nel quale tratta il tema della continuità dell'organismo (*Organismic*

<sup>19</sup> Vedi Capitolo 1 § 1.3.

<sup>20</sup> Liaw Y.Q., *An analysis of different concepts of "identity" in the heritable genome editing debate*. *Medicine, Health Care and Philosophy*. 2024;27(1):121-131. Doi:10.1007/s11019-023-10189-1, p. 125.

<sup>21</sup> Liao S.M., *Twinning, inorganic replacement, and the organism view*. *Ratio*. 2010;23 (1):59-72, p.60.

*Continuity*), ossia l'abilità di regolare i processi metabolici e altri processi vitali come la respirazione e la digestione, potremmo applicare questo criterio alla modificazione del DNA in quanto un'alterazione condotta sugli *early embryos* non genera, secondo Liao, un nuovo individuo dal momento che non si interrompe la continuità dell'organismo in questione e la sua funzionalità rimane integra; secondo questa analisi, l'HHGE non influenza l'identità numerica<sup>22</sup>, dunque l'HHGE non dovrebbe essere considerata una pratica *identity-affecting*. Tuttavia, questa affermazione potrebbe non essere corretta se consideriamo due prospettive dell'identità numerica: biologica e psicologica<sup>23</sup>. La prospettiva biologica consiste nell'affermare l'unicità della continuità di un individuo nel tempo nonostante cambiamenti come la divisione cellulare, mentre la prospettiva psicologica consiste nel sostenere l'unicità della continuità di un individuo nel tempo nonostante, ad esempio, cambiamenti mnemonici. Queste prospettive possono essere considerate congiuntamente oppure è possibile considerarle separatamente:

These two numerical identity perspectives can, moreover, be considered separately or together as when a psychosomatic unity is seen as important. For example, it is possible to suggest that psychological continuity is necessary and sufficient for numerical identity to remain over time or, instead, that biological continuity is necessary and sufficient. Alternatively, it is possible to indicate that both are necessary, but neither is itself sufficient<sup>24</sup>.

Una prospettiva biologica e psicologica è l'*embodied mind account* di Jeff McMahan<sup>25</sup>. Il filosofo afferma che gli esseri umani sono essenzialmente menti e che le menti sono cervelli, dunque siamo *embodied minds*; il criterio per definire l'identità è una continua esistenza data dalle regioni cerebrali che generano coscienza<sup>26</sup>. Basandosi sulla teoria di McMahan, David DeGrazia afferma che

<sup>22</sup> Liaw Y.Q., *An analysis of different concepts of "identity" in the heritable genome editing debate*. *Medicine, Health Care and Philosophy*. 2024;27(1):121-131. Doi:10.1007/s11019-023-10189-1, p. 126.

<sup>23</sup> MacKellar C., *Genome Modifying Reproductive Procedures and their Effects on Numerical Identity*. *The New Bioethics*. 2019;25(2):121-136. Doi:10.1080/20502877.2019.1606150, p.123.

<sup>24</sup> Ibidem.

<sup>25</sup> McMahan J., *The Ethics of Killing: Problems at the Margins of Life*, New York, Oxford University Press, 2002, <https://doi.org/10.1093/0195079981.001.0001>, pp. 66-69.

<sup>26</sup> Ivi, p. 68.

l'esistenza di un individuo inizia nel momento in cui il feto acquisisce la capacità di coscienza, intorno dunque al quinto mese<sup>27</sup>, tuttavia DeGrazia preferisce sostenere una prospettiva biologica<sup>28</sup>. Abbiamo affermato nel paragrafo precedente che nel momento in cui consideriamo gli *early embryos* non è possibile sostenere il criterio di reidentificazione dunque tralasciamo la prospettiva psicologica, poiché i pre-embrioni non presentano una continuità all'interno dei processi mentali, per analizzare la questione dal punto di vista biologico.

Seguendo l'*Origin View* proposta da Parfit<sup>29</sup>, è possibile sostenere che ciascun individuo ha una propria traiettoria di vita (*life trajectory*)<sup>30</sup>, il momento in cui ciascuna traiettoria inizia è rilevante per tracciare la traiettoria di vita di un particolare individuo X poiché da quella traiettoria potrà emergere solamente quell'individuo X e non potrà mai emergere un individuo Y diverso. Nel momento della *fusion*<sup>31</sup> è possibile affermare che, quando due pre-embrioni si fondono, esistono due alternative possibili: entrambi concludono le loro personali traiettorie e un nuovo futuro individuo inizia il proprio percorso di formazione, oppure, un pre-embrione conclude la sua traiettoria nel momento in cui viene incorporato nella traiettoria dell'altro *early embryo* e di conseguenza soltanto questa seconda traiettoria di vita procede nel suo percorso. Similmente nello svolgimento della gemellazione (*twinning*) è possibile ritenere che l'embrione originale continua la sua traiettoria insieme a una nuova che si divide in *a new embryo*, oppure, è possibile iniziare due nuove traiettorie di vita partendo dall'embrione originale, il quale poi terminerà la sua traiettoria come una forma di morte dell'*early embryo*<sup>32</sup>. Dobbiamo domandarci se nel momento in cui modifichiamo un possibile futuro individuo prima della sua nascita questo individuo rimane lo stesso oppure se la modificazione genetica può essere considerata come la fine della traiettoria di vita di un possibile individuo, dunque una sorta di decesso, per la creazione di una

<sup>27</sup> DeGrazia D., *Human Identity and Bioethics*, Cambridge University Press, New York, 2005, p.69.

<sup>28</sup> DeGrazia D., *Moral status, human identity, and early embryos: a critique of the President's approach*. *Journal of Law, Medicine & Ethics*. 2006;34(1):49-57. Doi:10.1111/j.1748-720X.2006.00008.x, p.50.

<sup>29</sup> Parfit D., *Reasons and persons*, New York, Oxford University Press, 1984, p. 352

<sup>30</sup> MacKellar C., *Genome Modifying Reproductive Procedures and their Effects on Numerical Identity*. *The New Bioethics*. 2019;25(2):121-136. Doi:10.1080/20502877.2019.1606150, p.24.

<sup>31</sup> Ivi, p. 125, nota 10.

<sup>32</sup> Ibidem.

nuova traiettoria di vita, e di conseguenza per la generazione di un futuro individuo diverso.

Una procedura di *reproductive genome editing* risulta essere non *identity-affecting* se la modificazione non crea alcun cambiamento significativo nel pre-embrione, quest'ultimo infatti manterrà la propria identità numerica; tuttavia, se la procedura altera l'*early embryo* è una situazione *identity-affecting* poiché possiamo considerarla come la morte di un pre-embrione per creare una nuova traiettoria di vita. D'altra parte, è ancora complicato distinguere quali siano le modificazioni significative: possiamo considerare profonda e significativa un'alterazione solamente se è un grande cambiamento rispetto al contesto dell'entità che prendiamo in considerazione e che vogliamo generare.

Bisogna sottolineare che l'identità di un bambino raggiunge un significato nella società solamente nel momento in cui quel bambino viene messo al mondo<sup>33</sup>, di conseguenza dobbiamo analizzare il concetto di identità in una prospettiva che non può prendere in considerazione unicamente l'identità numerica (*multi-faceted concept of identity*<sup>34</sup>). Comprendere l'identità numerica è necessario per capire se l'HHGE è una procedura *identity-affecting* oppure se è *non identity-affecting*, e probabilmente è l'unico concetto che possiamo prendere in considerazione quando parliamo di pre-embrioni e di embrioni. Tuttavia, volendo sostenere la liceità del *reproductive genome editing*, l'identità numerica non è sufficiente quindi è doveroso fare riferimento a casi reali come quello di Lulu e Nana per conoscere come un'alterazione modifica l'identità e la vita di un individuo, questo implica indagare un concetto più ampio di identità.

### 4.3 Identity-over-possible-worlds: il caso di Lulu e Nana

Possiamo parlare di *identity-over-possible-worlds* quando assumiamo la *Time-Dependance Claim* di Parfit<sup>35</sup>, dunque l'esistenza di una persona è legata al

<sup>33</sup> Liaw Y.Q., *An analysis of different concepts of "identity" in the heritable genome editing debate*. *Medicine, Health Care and Philosophy*. 2024;27(1):121-131. Doi:10.1007/s11019-023-10189-1, p. 126.

<sup>34</sup> Ivi, p.123.

<sup>35</sup> Vedi Capitolo 1 § 1.3.

momento in cui questa persona viene concepita e questa affermazione è correlata al *Non-identity Problem* (NIP). I casi di non-identità sono legati sia all'utilizzo di pratiche di selezione genetica sia a procedure di HHGE: influiamo su *chi* verrà messo al mondo. Abbiamo sostenuto precedentemente che cambiamenti profondi nello sviluppo cerebrale, come nel caso della *Tay-Sachs disease*, sono *identity-affecting*, modificazioni simili possono cambiare la traiettoria psicologica di vita di un individuo in termini di continuità e di capacità cerebrali. Nel caso di Lulu e Nana, il medico He Jiankui ha modificato il gene CCR5, implicato nello sviluppo cerebrale, tramite l'utilizzo di CRISPR/Cas9 con lo scopo di eliminare la vulnerabilità dei globuli bianchi delle future bambine, evitando di conseguenza di essere infettate dal virus dell'HIV:

C–C chemokine receptor 5 (CCR5) has been implicated in the regulation of multiple forms of learning and memory via its regulation on learning-related cell signaling and neuronal plasticity. As a chemokine receptor and a co-receptor for HIV, CCR5's role in immune response and HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) has been widely studied<sup>36</sup>.

Nello specifico, in Nana sono state alterate entrambe le copie del gene CCR5 mentre in Lulu solamente una, ma secondo He Jiankui non è una situazione problematica<sup>37</sup>. Il medico inoltre ha selezionato una coppia di genitori sierodiscordante, ossia solamente l'uomo era *HIV-infected*, ha utilizzato il lavaggio seminale per ottenere spermatozoi privi di virus e ha creato gli embrioni tramite IVF. La creazione delle gemelle è un caso di PRIA poiché non sarebbero potute esistere senza le azioni svolte dal medico<sup>38</sup> in quanto la coppia non poteva accedere alla fecondazione assistita per problemi economici e non potevano concepire naturalmente perché il padre era *HIV-infected*. Se i genitori di Lulu e Nana avessero concepito naturalmente sarebbe nato un individuo differente con il rischio di contrarre la malattia. Savulescu e Alonso considerano questa situazione

<sup>36</sup> Necula D., Riviere-Cazaux C., Shen Y., et al., *Insight into the roles of CCR5 in learning and memory in normal and disordered states*. *Brain Behavior and Immunity*. 2021;92:1-9. Doi:10.1016/j.bbi.2020.11.037, cit., p.1.

<sup>37</sup> Bonomelli S., *L'editing genetico germinale umano, tra problemi etici e questioni di governance*, Milano, Giuffrè, 2023, p.215.

<sup>38</sup> Alonso M., Savulescu J., *He Jiankui's gene-editing experiment and the non-identity problem*. *Bioethics*. 2021;35:563–573. <https://doi.org/10.1111/bioe.12878>, p.566.

come un caso di PRIA<sup>39</sup> e di conseguenza, secondo gli autori, è possibile affermare che le gemelle non sono state danneggiate in quanto non sarebbero potute esistere se i genitori avessero scelto diversamente e se He Jiankui non avesse applicato le procedure per generare gli embrioni e per modificarli tramite *genome editing*.

Esistono altre modalità per analizzare questa situazione poiché esistono altre forme di identità, ad esempio la *qualitative identity* e la *narrative identity*. Si può essere qualitativamente identici anche se numericamente diversi, pensiamo a un clone A e un clone B, questi sono qualitativamente identici ma numericamente diversi<sup>40</sup> perché la *qualitative identity* prende in esame delle proprietà o caratteristiche che uno stesso individuo può avere in momenti diversi oppure delle proprietà o caratteristiche tra due individui distinti: i gemelli identici sono qualitativamente identici ma numericamente distinti<sup>41</sup>. Mettiamo da parte la *qualitative identity* riguardante lo stesso individuo poiché in questo caso non sarebbe una procedura *identity-affecting* per quanto abbiamo discusso fin ora, prendiamo quindi in analisi le caratteristiche delle gemelle modificate dal ricercatore. Il *reproductive genome editing* ha scopi preventivamente terapeutici che possono influire sulla *qualitative identity* ed è una pratica *identity-affecting* se si tratta di modifiche non superficiali come cambiare il colore degli occhi, dunque possiamo affermare che Lulu e Nana sono entrambe numericamente distinte perché la modificazione del gene CCR5 è *identity-affecting*. Le bambine hanno un'identità qualitativa poiché vivono una vita degna di essere vissuta qualitativamente identica, sono amate dai loro genitori e quest'ultimi si impegnano per soddisfare i loro bisogni<sup>42</sup> in una modalità qualitativamente identica, la procedura effettuata dal medico dunque influisce sull'identità qualitativa poiché è una situazione di PRIA: senza i passaggi effettuati da He Jiankui

<sup>39</sup> Alonso M., Savulescu J., *He Jiankui's gene-editing experiment and the non-identity problem*. *Bioethics*. 2021;35:563–573. <https://doi.org/10.1111/bioe.12878>, p.566.

<sup>40</sup> Liaw Y.Q., *An analysis of different concepts of "identity" in the heritable genome editing debate*. *Medicine, Health Care and Philosophy*. 2024;27(1):121-131. Doi:10.1007/s11019-023-10189-1, p. 126.

<sup>41</sup> MacKellar C., *Genome Modifying Reproductive Procedures and their Effects on Numerical Identity*. *The New Bioethics*. 2019;25(2):121-136. Doi:10.1080/20502877.2019.1606150, p.123.

<sup>42</sup> Alonso M., Savulescu J., *He Jiankui's gene-editing experiment and the non-identity problem*. *Bioethics*. 2021;35:563–573. <https://doi.org/10.1111/bioe.12878>, p.568.

le gemelle avrebbero potuto non avere una identità qualitativa, garantita in questo caso dall'applicazione di CRISPR/Cas9; dunque è una pratica *identity-affecting*.

L'identità narrativa consiste in come noi ci raccontiamo, quindi un'interpretazione della nostra traiettoria di vita e in come gli altri ci percepiscono, dunque un'interpretazione fornita dalla società. Questa tipologia di identità è strettamente connessa alle esperienze che viviamo, alla nostra costituzione biologica o genetica e alla nostra qualità di vita<sup>43</sup>. La *narrative identity* potrebbe rivelarsi utile per comprendere in futuro come Lulu e Nana hanno vissuto il loro processo di generazione in modo tale da rendere il *reproductive genome editing* lecito, permettendo dunque di applicare la procedura anche in situazioni simili.

Abbiamo cercato di proporre una definizione ampia di identità per trattare l'HHGE, e quanto affermato nei capitoli precedenti ci conduce a sostenere che: se una procedura di modificazione genetica è *identity-affecting* allora nascerà un individuo diverso, ma se la procedura non implica un'alterazione di identità allora è una tecnica terapeutica o preventivamente terapeutica. Abbiamo individuato anche una terza via per considerare il *genome editing* ossia parlare di *Policy-Related Identity Alteration* (PRIA). Innanzitutto era presente una buona ragione per mettere in atto la procedura effettuata da He Jiankui: far nascere le bambine senza il virus HIV e permettere ai genitori delle gemelle di generare una prole sana e biologicamente correlata, inoltre ha permesso alla coppia di usufruire di una possibilità che non potevano permettersi economicamente; infine, i rischi di contrarre il virus sono maggiori rispetto ai rischi che la procedura di *genome editing* presenta (*off-target effects*). Il caso di Lulu e Nana secondo Alonso e Savulescu è un caso lecito di PRIA, il *genome editing* era necessario per la loro esistenza ed essendo un caso di alterazione di identità possiamo affermare che le gemelle non sono state danneggiate. Tuttavia, il caso di Lulu e Nana come caso di PRIA è una questione controversa, gli stessi autori considerano il dibattito tutt'ora aperto<sup>44</sup>.

<sup>43</sup> Liaw Y.Q., *An analysis of different concepts of "identity" in the heritable genome editing debate*. *Medicine, Health Care and Philosophy*. 2024;27(1):121-131. Doi:10.1007/s11019-023-10189-1, p. 127.

<sup>44</sup> Savulescu J., Alonso M., *Is Gene Editing Harmless? Two Arguments for Gene Editing*. *The American Journal of Bioethics*, 2022; 22(9), 23–28. <https://doi.org/10.1080/15265161.2022.2105432>.



# CAPITOLO 5

## Genitori e figli

### 5.1 Asimmetria relazionale

Per comprendere le scelte procreative è rilevante trattare la relazione tra i genitori e la loro futura prole biologicamente correlata dal momento che, decidendo di generare nuovi individui, si instaura un nuovo rapporto ovvero la relazione tra i genitori e i loro bambini. Scegliere di mettere al mondo un figlio implica delle responsabilità genitoriali, soprattutto se i genitori decidono di modificare il DNA del proprio futuro figlio, per fini terapeutici o preventivamente terapeutici nel caso in cui il *genome editing* non altera l'identità, oppure scegliendo direttamente *chi* generare se l'alterazione genetica è *identity-affecting*. In questa trattazione stiamo considerando casi di *reproductive genome editing* e di HHGE, questo comporta una maggiore responsabilità all'interno delle scelte procreative poiché sono modificazioni di *germline genome editing* e saranno dunque ereditate dalle generazioni future: la prole dei figli originariamente modificati.

La relazione genitore-figlio (*parent-child relationship*) è asimmetrica<sup>1</sup> poiché i genitori decidono di creare un nuovo rapporto e inoltre creano il figlio, dunque il bambino sarà inizialmente dipendente dai genitori perché è indifeso e ha dei bisogni che devono essere soddisfatti, di conseguenza non ha un'autonomia per restare in vita:

The parent–child relationship is structurally asymmetrical since the parents not only decide to create a relationship but to create the person with whom they will enter a relationship. Furthermore, the child will initially be vulnerable, totally dependent and needy. Without parents or other responsible adults, the child cannot survive. From this, it is reasonable to understand that deciding to be in a parent–child relationship commits the parent to have some intention or attitude towards their child, namely, at the very least, a willingness to care for and protect them<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Battisti D., *Attitudes, intentions and procreative responsibility in current and future assisted reproduction*. *Bioethics*. 2023; 1–13. <https://doi.org/10.1111/bioe.13150>, p.6.

<sup>2</sup> *Ibidem*.

Battisti propone il *parent-child relationship argument* per superare i limiti del *parental virtue approach* proposto da McDougall e analizzato nel terzo capitolo di questa trattazione<sup>3</sup>. Innanzitutto, la relazione tra i futuri figli e i genitori richiede non soltanto di prendere in considerazione il bene del futuro individuo poiché le scelte procreative in un contesto di alterazione di identità portano a decisioni che sollevano questioni problematiche, anche se il futuro bambino non viene danneggiato. Battisti separa le ragioni dei procreatori da quelle dei genitori perché individua due tipologie di atteggiamenti (*attitudes*)<sup>4</sup>: atteggiamenti riproduttivi e atteggiamenti genitoriali, riprendendo la distinzione tra creare un bambino (*creating a child*) e avere un bambino (*having a child*) del filosofo Guy Kahane:

Must it be self-defeating to intentionally create a child who is deaf if one would have to correct the deafness once it is born? It need not be self-defeating if the aim is simply to *create* a deaf child just as it is not self-defeating for Sisyphus to intend to roll the stone up the hill as opposed to intending to get it to the top. The choice that is self-defeating is that of intentionally creating a deaf child with the aim of *having* a deaf child—the intention to create and *raise* a deaf child—if one knows that one will have to correct the deafness once the child comes into existence. We’ve assumed, for the sake of argument, that such a choice is morally permissible. But, assuming that one is a moral being, it would be an irrational choice given one’s knowledge of the moral obligations one will have once the child is born. And the choice will be even less rational if the correction of deafness in an existing child would be required despite involving genuine costs or risks. The distinction – between creating and having – will play a crucial part in what follows<sup>5</sup>.

Gli atteggiamenti dei procreatori riguardando solamente la volontà di creare un futuro individuo mentre gli atteggiamenti genuinamente genitoriali implicano la volontà di essere genitore del futuro bambino, dunque accudirlo e rispondere ai suoi bisogni, ovvero crescere quel bambino. Possiamo pensare, ad esempio, a una donna che decide di portare avanti una gravidanza e poi sceglie di dare in adozione il bambino, in questa situazione la madre è una procreatrice. Se il bambino verrà adottato da una coppia allora i genitori avranno atteggiamenti e intenzioni nei

<sup>3</sup> Vedi Capitolo 3 § 3.3.

<sup>4</sup> Battisti D., *Attitudes, intentions and procreative responsibility in current and future assisted reproduction*. *Bioethics*. 2023; 1–13. <https://doi.org/10.1111/bioe.13150>, p.7.

<sup>5</sup> Kahane G., *Non-identity, self-defeat, and attitudes to future children*. *Philosophical Studies*. 2009; 145: 193–214. <https://doi.org/10.1007/s11098-008-9219-z>, cit., p.198.

confronti di quel bambino che la madre biologica non può sviluppare. Battisti ritiene che esiste un primo desiderio di creare un bambino: *creating a child* ed è una procedura *identity-affecting* poiché l'identità del bambino dipenderà dalle *attitudes* dei procreatori, d'altra parte individua un secondo desiderio, ossia di avere un embrione che si svilupperà nel bambino agognato: *having a child*, è un desiderio rivolto verso una persona determinata, anche se non sappiamo ancora chi diventerà, e di conseguenza non è una procedura *identity-affecting*<sup>6</sup>. Tuttavia, il teologo Ronald Michael Green nella sua trattazione<sup>7</sup> riprende una distinzione proposta dalla filosofa Frances Myrna Kamm<sup>8</sup>, ossia tra *caring about* e *caring to have*. Secondo Green, Kamm evidenzia una differenza significativa tra prendersi cura di avere un figlio (*caring to have a child*) con una caratteristica e prendersi cura (*caring about*) del bambino. Possiamo paragonare il *caring to have a child* al *having a child* e il *caring about* al *creating a child* poiché, seguendo l'argomentazione di Kamm, è possibile ritenere che dovremmo preoccuparci (*care about*) delle persone con le quali stiamo creando una relazione ma quando creiamo questa relazione possiamo prenderci cura del fatto che presentino le caratteristiche che in quanto genitori stiamo cercando (*caring to have*) e questo implica essere a un livello di determinazione di una caratteristica, nel nostro caso si può ottenere tramite *genome editing*. In questo senso il *caring to have* di Kamm e l'*having a child* di Battisti non sono poi così diversi: sono entrambi *identity-affecting* poiché un genitore in quanto genitore può desiderare di avere un bambino e prendersene cura quando presenta delle caratteristiche ottenute tramite HHGE, di conseguenza il desiderio dei genitori influisce sull'identità di quel futuro individuo. Il secondo desiderio proposto da Battisti sembra in realtà dipendere proprio dalla scelta procreativa, ossia senza l'intenzione di utilizzare il *genome editing* quell'embrione in particolare non potrebbe svilupparsi secondo la modalità scelta. Il bambino agognato è quel bambino che dipende dall'attuazione

<sup>6</sup> Battisti D., *Attitudes, intentions and procreative responsibility in current and future assisted reproduction*. Bioethics. 2023; 1–13. <https://doi.org/10.1111/bioe.13150>, p.8.

<sup>7</sup> Green R. M., *Babies by Design: The Ethics of Genetic Choice*, New York, Yale University Press, 2007, pp.131-132.

<sup>8</sup> Kamm F. M., *Is There a Problem With Enhancement?*, The American Journal of Bioethics, 2005; 5(3): 5-14. Doi: 10.1080/15265160590945101, p.11.

della modificazione e la sua identità dipende dunque da questa procedura, altrimenti sarebbe stato un bambino diverso. Inoltre, *having a child* in un contesto di HHGE è una pratica *identity-affecting* nei confronti delle generazioni future. Battisti ha definito il *creating a child* come pratica *identity-affecting* tuttavia, per continuare la nostra analogia, possiamo paragonarlo al *caring about* di Kamm in quanto un procreatore può prendersi cura dell'embrione con il quale sta instaurando una relazione. E' possibile sostenere che anche nel momento in cui la relazione procreatore-figlio si interrompere, come nel caso della madre che decide di dare il bambino in adozione, la madre biologica può prendersi cura (*caring about*) del futuro bambino durante la gravidanza, per esempio evitando di fumare o assumere alcolici.

Il *parent-child relationship argument* non afferma che tutti i desideri dei futuri genitori devono essere necessariamente di amare la futura prole ma solamente le attitudini o i desideri che direzionano i comportamenti dei futuri genitori, come il prendersi cura dei figli:

A parent may in fact feel envy or have the desire to wrong the child for many reasons or to prevent them from leaving the family house or country to pursue a great career for the sake of enjoying a greater closeness with them. However, as long as the parent feels those desires as out of line with 'proper parenting' and then decides to act informed by other attitudes and intentions that are instead in line with childcare, they do not undermine the parent-child relationship and cannot be considered a 'bad parent'<sup>9</sup>.

Tuttavia, la visione di Battisti sembra essere troppo ottimistica in quanto alcuni genitori possono manifestare dei desideri che direzionano la loro condotta in maniera opposta rispetto all'amare o proteggere i propri figli, ad esempio nel caso della creazione dei *savior children*<sup>10</sup>. Inoltre, anche alcuni procreatori possono desiderare di avere un comportamento negligente nei confronti dei propri figli, come nel caso del bambino-schiavo (*The Case of the Slave Child*) proposto dal filosofo Gregory Kavka: una coppia vive in una società dove la schiavitù è legale e non desidera avere figli. Uno schiavista propone alla coppia un contratto nel quale

<sup>9</sup> Battisti D., *Attitudes, intentions and procreative responsibility in current and future assisted reproduction*. *Bioethics*. 2023; 1–13. <https://doi.org/10.1111/bioe.13150>, cit., p.9.

<sup>10</sup> Vedi Capitolo 2 § 2.2 e 2.3.

offre la possibilità di ricevere 50.000 dollari in cambio di un bambino che diventerà schiavo. La coppia desidera i soldi per comprare uno yacht, dunque mette al mondo il bambino-schiavo<sup>11</sup>.

Battisti ritiene che l'utilizzo del *reproductive genome editing* comporta una maggiore responsabilità genitoriale rispetto alla riproduzione naturale in quanto quest'ultima presenta un limitato controllo delle caratteristiche dei futuri individui<sup>12</sup>. La prole geneticamente modificata subisce un'influenza maggiore da parte dei genitori ma, secondo Battisti, questo comporta anche un interesse maggiore verso i propri figli: un prendersi cura che rafforza la *parent-child relationship*<sup>13</sup>; potenziare la relazione implica che il *reproductive genome editing* e l'IVF potrebbero essere preferibili alla riproduzione naturale poiché abbiamo un maggiore controllo sui futuri individui nonostante i rischi di queste procedure. Tuttavia, una forma di controllo potrebbe precludere l'autonomia della prole e delle generazioni future. Analizzeremo questa critica nel paragrafo successivo.

## 5.2 Autonomia

Abbiamo definito la relazione genitore-figlio come asimmetrica, questa affermazione solleva varie problematiche che concernono l'importanza di non far pesare le scelte procreative dei genitori sui figli. Un problema rilevante consiste nel non poter avere il consenso<sup>14</sup> delle generazioni future per quanto riguarda gli interventi effettuati sul DNA degli embrioni. I futuri bambini non possono essere coinvolti nelle decisioni e questo può limitare la loro autonomia, tuttavia neanche i bambini generati tramite riproduzione naturale acconsentono all'essere messi al mondo o di dover sottostare alle decisioni procreative dei loro genitori. D'altra parte, il filosofo Robert Ranisch ritiene che il mancato consenso della prole non

<sup>11</sup> Kavka G. S., *The Paradox of Future Individuals*. Philosophy & Public Affairs. 1982; 11(2): 93–112. <http://www.jstor.org/stable/2264924>, pp. 100-103.

<sup>12</sup> Battisti D., *Attitudes, intentions and procreative responsibility in current and future assisted reproduction*. Bioethics. 2023; 1–13. <https://doi.org/10.1111/bioe.13150>, p.11.

<sup>13</sup> Ibidem.

<sup>14</sup> Almeida M., Ranisch R., *Beyond safety: mapping the ethical debate on heritable genome editing interventions*. Humanities & Social Sciences Communications. 2022; 9(139) :1-14. <https://doi.org/10.1057/s41599-022-01147-y>, pp. 9-10.

rende questa problematica meno significativa<sup>15</sup>, inoltre può essere un argomento contrario agli interventi terapeutici sugli embrioni. Le coppie che decidono di sottoporsi a determinate procedure selettive o di modificazione genetica vengono informati sulla natura e sugli scopi degli interventi, e anche se non sono colpiti direttamente dalle conseguenze delle tecniche applicate, essi sono “*a primary concerned party*”<sup>16</sup>. I futuri bambini hanno il diritto all’autonomia e potrebbero non condividere le decisioni dei propri genitori, soprattutto se le decisioni riguardano la modificazione genetica. Di conseguenza, il Principio di Beneficenza Procreativa e l’autonomia procreativa possono essere moderati dal principio del diritto del nascituro ad avere un futuro aperto (*the unborn’s right to an open future*) e dunque non condizionato<sup>17</sup>. Il filosofo Joel Feinberg propone la teoria del futuro aperto (*open future right*)<sup>18</sup> e individua un conflitto tra l’autonomia dei genitori e la potenziale autonomia di un futuro individuo nella relazione genitore-figlio. Innanzitutto, possiamo intendere l’autonomia come: “una forma di autogoverno al servizio di obiettivi o impegni, verso persone, relazioni, valori, tipologie di esperienze o cose”<sup>19</sup>. L’autonomia è una capacità che si sviluppa nel tempo e l’embrione non presenta l’autonomia di un bambino o di una persona adulta, tuttavia la sua potenziale autonomia deve essere rispettata<sup>20</sup>. I genitori esercitano la loro autonomia scegliendo di adoperare la selezione genetica oppure esercitano la loro autonomia permettendo per esempio l’applicazione del *germline genome editing*<sup>21</sup>. Feinberg distingue tre classi di diritti<sup>22</sup>: la prima concerne i diritti sia degli adulti che dei bambini (*A-C-rights*), ad esempio il diritto di non essere

<sup>15</sup> Ranisch R., *Germline Genome Editing and the Functions of Consent*. The American Journal of Bioethics. 2017; 17(12), 27–29. <https://doi.org/10.1080/15265161.2017.1388875>, pp.27-29.

<sup>16</sup> Ibidem.

<sup>17</sup> Lavazza A., *Parental Selective Reproduction: Genome-Editing and Maternal Behavior as a Potential Concern*. Frontiers in Genetic. 2019; 10:532. Doi: 10.3389/fgene.2019.00532, p.3.

<sup>18</sup> Feinberg J., *The child’s right to an open future*. In Aiken W., LaFollette H. (Eds.), *Whose child?: Children’s Rights, Parental Authority, and State Power*, Totowa, Rowman & Littlefield, 1980, pp. 124–153.

<sup>19</sup> Mullin A., *Children, Paternalism and the Development of Autonomy*. Ethical Theory and Moral Practice. 2014; 17 (3):413-426. Doi:10.1007/s10677-013-9453-0, p.413.

<sup>20</sup> Mintz R.L., Loike J.D., Fischbach R.L., *Will CRISPR Germline Engineering Close the Door to an Open Future?*, Science and Engineering Ethics. 2019;25(5):1409-1423. Doi:10.1007/s11948-018-0069-6, p.1416.

<sup>21</sup> Ibidem.

<sup>22</sup> Feinberg J., *The child’s right to an open future*. In Aiken W., LaFollette H. (Eds.), *Whose child?: Children’s Rights, Parental Authority, and State Power*, Totowa, Rowman & Littlefield, 1980, pp. 124–128.

maltrattati, la seconda classe di diritti riguarda unicamente i diritti degli adulti (*A-rights*) come il diritto di voto, e una sottocategoria è rappresentata dai diritti di autonomia (*autonomy-rights*) come il libero esercizio della religione, infine, Feinberg propone la classe dei diritti dei bambini (*C-rights*). I *C-rights* sono divisi in due sottoclassi dove possiamo individuare i diritti di dipendenza (*dependency-rights*) ossia quei diritti strettamente legati alla dipendenza dei bambini nei confronti degli adulti, ad esempio il diritto di avere protezione e cibo; tuttavia sono *rights* che possono appartenere anche agli adulti nel caso di gravi disabilità. La seconda sottoclasse è rappresentata dai *rights-in-trust*, sono diritti simili ai diritti di autonomia degli adulti, tuttavia devono essere preservati fino a quando il bambino non sarà in grado di esercitarli e possono essere violati prima che il bambino sia nella posizione di esercitarli. I *right-in-trust* consistono dunque nel diritto ad avere un futuro aperto. Feinberg sostiene che per ogni diritto di autonomia appartenente agli adulti esiste un corrispondente diritto di fiducia appartenente ai bambini:

The adults' right to exercise his religious beliefs, for example, is a class A right, but the right of the same name when applied to a small child is a right-in-trust, squarely in class C. One can avoid confusing the two by referring to the latter simply as part of the child's right to an open future (in respect to religious affiliation). In that general category it sits side by side with the right to walk freely down the public sidewalk as held by an infant of two months, still incapable of self-locomotion. One would violate that right in trust now, before it can even be exercised, by cutting off the child's legs<sup>23</sup>.

I *rights-in-trust* sono dunque "*anticipatory autonomy rights*"<sup>24</sup>, tuttavia Feinberg non sembra fornire un parametro per definire quali scelte possono "aprire" o "chiudere" il futuro dei bambini<sup>25</sup>, un'alternativa potrebbe aprire il futuro di un individuo X ma chiudere il futuro di un individuo Y in termini di possibilità. In aggiunta, nessuna persona concepita tramite riproduzione naturale può scegliere

<sup>23</sup> Feinberg J., *The child's right to an open future*. In Aiken W., LaFollette H. (Eds.), *Whose child?: Children's Rights, Parental Authority, and State Power*, Totowa, Rowman & Littlefield, 1980, cit., p. 128.

<sup>24</sup> Ivi, p.126.

<sup>25</sup> Mintz R.L., Loike J.D., Fischbach R.L., *Will CRISPR Germline Engineering Close the Door to an Open Future?*, *Science and Engineering Ethics*. 2019;25(5):1409-1423. Doi:10.1007/s11948-018-0069-6, p.1419.

il proprio DNA, eppure il nostro futuro non sembra essere chiuso. Il *genome editing* amplia le scelte dei genitori nei confronti dei figli e questo implica una maggiore responsabilità, come sostenuto in precedenza, d'altra parte una pratica come CRISPR/Cas9 sembra essere un'opportunità per gli individui futuri in termini di *well-being* o in termini *identity-affecting*: mettiamo al mondo individui sani se operiamo a scopi terapeutici o preventivamente terapeutici e influiamo sull'identità dei futuri individui per garantire un *pool* genetico sano, sfruttando procedure di *germline genome editing*.

Rispettare l'autonomia riproduttiva significa permettere ai futuri genitori di scegliere se e quando avere un figlio e quale figlio mettere al mondo, questo implica rispettare un principio di consulenza genetica ossia la non direttività della consulenza<sup>26</sup>: bisogna spiegare solamente le varie alternative che i futuri genitori hanno e permettere loro di scegliere in autonomia. Secondo McMahan e Savulescu l'insistenza di una consulenza genetica non direttiva è compatibile con la *Comparative View* se lo screening embrionale tramite PGD e la selezione vengono effettuate prima della formazione di un individuo, dunque prima che l'embrione sia identico alla persona futura:

According to the Comparative View, the only moral reasons to cause or not to cause people to exist are those concerned with effects on people other than those who might be caused to exist—which, of course, is highly implausible<sup>27</sup>.

Tuttavia, se screening e selezione vengono effettuate dopo che l'embrione diventa identico all'individuo futuro allora arriviamo a una incompatibilità tra la consulenza non direttiva e la *Comparative View*: sarebbe implausibile invocare una libertà riproduttiva per generare un bambino malato quando quel bambino poteva non essere malato tramite una forma di prevenzione (*pre-emptively therapeutic*). Savulescu e McMahan individuano dunque una ragione per respingere questa prospettiva dal momento che non pone alcuna obiezione alla selezione di un embrione malato prima che inizia a sviluppare un'identità, d'altra parte esiste una

<sup>26</sup> McMahan J., Savulescu J., *Reasons and Reproduction: Gene Editing and Genetic Selection*. The American Journal of Bioethics. 2023. Doi: 10.1080/15265161.2023.2250288, p.6.

<sup>27</sup> Ivi, cit., p.7.



*strong reason* per applicare il *genome editing* al fine di eliminare l'anomalia dopo che l'individuo inizia a sviluppare la sua identità<sup>28</sup>. La *Impersonal View* si dimostra incompatibile con il principio di non direttività della consulenza genetica<sup>29</sup> poiché, seguendo la *No-Difference View*, non riconosce alcuna differenza tra selezionare un bambino malato, il quale non si troverà in una situazione peggiore, e modificare geneticamente un bambino per causare una malattia che causerà dunque un'esistenza peggiore per quel bambino, e questo sembra essere controintuitivo. Tuttavia, individua una forte ragione per selezionare un embrione per evitare malattie e una ragione altrettanto forte per curare un bambino già esistente, e una ragione simile difficilmente può essere superata da un richiamo all'autonomia riproduttiva. La *Two-Tier View* presenta "la stessa desiderabile implicazione"<sup>30</sup> della *Impersonal View* poiché la prospettiva a due livelli affronta l'insistenza sulla non direttività della consulenza genetica. D'altra parte e diversamente dalla *Impersonal View*, la prospettiva a due livelli riconosce una ragione più forte per non provocare una malattia tramite *genome editing* rispetto alla ragione di non selezionare un embrione malato, e individua una ragione più forte per prevenire un'anomalia rispetto al selezionare un embrione senza l'anomalia<sup>31</sup>. Il dogma secondo cui la consulenza genetica deve essere non direttiva viene messo in discussione poiché un approccio psicosociale che guida il processo deliberativo all'interno delle scelte procreative sembra essere preferibile<sup>32</sup>. La consulenza non è coercitiva, serve per informare i genitori e per aiutarli a comprendere le varie malattie genetiche in modo tale da affrontare i possibili risultati della gravidanza. All'interno della relazione genitore-figlio intromissioni paternalistiche nei confronti dei futuri bambini possono essere giustificabili. Per paternalismo<sup>33</sup> nella relazione asimmetrica intendiamo l'intervento del futuro genitore nella vita del futuro figlio

<sup>28</sup> McMahan J., Savulescu J., *Reasons and Reproduction: Gene Editing and Genetic Selection*. The American Journal of Bioethics. 2023. Doi: 10.1080/15265161.2023.2250288, p.7.

<sup>29</sup> Ivi, p.6-7.

<sup>30</sup> Ivi, cit., p.7.

<sup>31</sup> Ivi, p.10.

<sup>32</sup> Bennett R.L., Hampel H.L., Mandell J.B., Marks J.H., *Genetic counselors: translating genomic science into clinical practice*. The Journal of Clinical Investigation. 2003;112(9):1274-1279. Doi:10.1172/JCI20113, p.1275.

<sup>33</sup> Mullin A., *Children, Paternalism and the Development of Autonomy*. Ethical Theory and Moral Practice. 2014; 17 (3):413-426. Doi: 10.1007/s10677-013-9453-0, p.414.

con il fine di ottenere *well-being* ed evitare *ill-being*. Intervenire negli interessi dei figli è giustificabile nel momento in cui il figlio non è nelle condizioni di decidere autonomamente e non è in grado di perseguire il proprio bene, inoltre i genitori dovrebbero agire informati dei rischi delle malattie genetiche ereditarie e dei rischi delle procedure selettive o di *genome editing*. L'intervento genitoriale non dovrebbe ostacolare l'autonomia del futuro bambino, a meno che l'intervento non sia volto a garantire un maggiore *well-being* oppure a conservare la vita del futuro bambino. Tuttavia, anche se le intenzioni dei genitori sono proteggere i futuri figli e hanno attitudini relative al migliorare le future condizioni dei figli pensando di agire negli interessi del bambino, i genitori potrebbero essere in errore su cosa promuoverà gli interessi della futura persona<sup>34</sup>. Nel paragrafo successivo analizziamo ulteriormente la relazione genitore-bambino riprendendo i concetti di autonomia e di futuro aperto.

### 5.3 Playing God e PLAAP

Il filosofo William Ruddick propone un'analogia per definire i futuri genitori. I genitori sono sia guardiani che giardinieri<sup>35</sup>: sono guardiani poiché i futuri figli diventeranno persone autonome e di conseguenza i genitori devono proteggere i bisogni e gli interessi dei loro bambini, d'altra parte sono giardinieri dal momento che coltivano un campo non soltanto per il bene delle piante (i loro figli) ma anche per il loro proprio interesse<sup>36</sup>. Le coppie che desiderano generare un individuo devono cercare di garantire un futuro aperto ai propri figli ma hanno anche il diritto di formare il figlio secondo i loro desideri, almeno fino a quando il bambino non inizierà a essere autonomo e in grado di decidere per se stesso. Per queste motivazioni sono guardiani e allo stesso tempo giardinieri, inoltre come guardiani

<sup>34</sup> Mullin A., *Children, Paternalism and the Development of Autonomy*. Ethical Theory and Moral Practice. 2014; 17 (3):413-426. Doi: 10.1007/s10677-013-9453-0, p.420.

<sup>35</sup> Ruddick W, *Parents and Life Prospects*, in O'Neill O., Ruddick W. (Eds.), *Having Children: Philosophical and Legal Reflections on Parenthood*, New York, Oxford University Press, 1979, 124–137.

<sup>36</sup> Green R. M., *Babies by Design: The Ethics of Genetic Choice*, New York, Yale University Press, 2007, pp. 125-126.

hanno il compito di proteggere i propri figli da possibili danni e come giardinieri devono trasmettere i loro valori<sup>37</sup>.

Nel momento in cui decidiamo di utilizzare delle procedure che implicano la modificazione dell'identità (*identity-affecting*) tramite *reproductive genome editing* oppure la selezione, o ancora decidiamo di sfruttare la modificazione a scopi preventivamente terapeutici, il rischio è di non essere guardiani ma solamente giardinieri e comportarci come se fossimo Dio (*playing God*). In questo caso esercitare le capacità divine implica l'abilità di progettare i bambini e il giocare comporta l' esporre i bambini e le generazioni future a dei rischi che la riproduzione naturale non prevede<sup>38</sup>. Tuttavia, abbiamo sottolineato precedentemente come il *reproductive genome editing*, l'IVF e la PGD permettono di potenziare le attitudini di protezione nei confronti dei figli nel momento in cui forniscono la possibilità di prevenire la trasmissione di malattie genetiche ereditarie garantendo un maggiore controllo sulle caratteristiche delle generazioni future, dunque sono procedure che possono essere preferibili alla riproduzione naturale<sup>39</sup>. Se utilizziamo la modificazione o la selezione genetica come tecniche che hanno il potenziale per migliorare il *pool* genetico (sia nel senso *identity-affecting* sia *non identity-affecting*), allora esercitare capacità analoghe a quelle divine ci conduce a sostenere i benefici di queste procedure<sup>40</sup>. La preoccupazione di *playing God* tramite selezione e HHGE<sup>41</sup> potrebbe implicare definire quali caratteristiche sono accettabili all'interno della società e portarci verso forme di discriminazione nei confronti delle persone con disabilità.

Gli sviluppi tecnologici permettono di prevenire malattie genetiche ereditarie e disabilità gravi, d'altra parte argomenti come quello espressivista (*the expressivist argument*) sostengono che l'utilizzo di queste tecniche sia una forma di

<sup>37</sup> Green R. M., *Babies by Design: The Ethics of Genetic Choice*, New York, Yale University Press, 2007, p.117.

<sup>38</sup> Locke L.G., *The Promise of CRISPR for Human Germline Editing and the Perils of "Playing God"*. *The CRISPR Journal*. 2020;3(1):27-31. Doi:10.1089/crispr.2019.0033, pp.28-29.

<sup>39</sup> Battisti D., *Attitudes, intentions and procreative responsibility in current and future assisted reproduction*. *Bioethics*. 2023; 1–13. <https://doi.org/10.1111/bioe.13150>, p.11.

<sup>40</sup>Peters T., *Should CRISPR Scientists Play God?*. *Religions*. 2017;8(4):61. <https://doi.org/10.3390/rel8040061>, p. 2.

<sup>41</sup> Ormond K.E., Mortlock D.P., Scholes D.T., et al., *Human Germline Genome Editing*. *The American Journal of Human Genetics*. 2017;101(2):167-176. Doi:10.1016/j.ajhg.2017.06.012, p.

discriminazione nei confronti di persone che convivono con una disabilità<sup>42</sup>. *The expressivist argument* ritiene che la PGD, l'IVF e l'utilizzo del *genome editing* discriminano bambini e adulti che presentano una disabilità fino ad arrivare a una posizione estrema: sostenere che l'utilizzo di queste pratiche implica affermare che persone disabili non dovrebbero essere messe al mondo<sup>43</sup>. L'argomento espressivista inoltre si basa sul riconoscere una relazione tra disabilità e identità per affermare che la disabilità definisce l'identità di un individuo<sup>44</sup>, tuttavia questo significa sostenere che una persona con una disabilità è la sua disabilità. La disabilità può contribuire a definire l'identità di un individuo, per esempio da un punto di vista genetico, ma nel capitolo precedente abbiamo definito l'identità come un concetto multiforme<sup>45</sup> e per ogni individuo identificarsi con la propria disabilità o meno è un processo personale e complesso<sup>46</sup>. D'altra parte anche se si sostiene che la disabilità forma l'identità di una persona, l'argomento espressivista non sembra essere convincente<sup>47</sup> poiché riconoscere le procedure di selezione o modificazione genetica come pratiche che discriminano persone esistenti non sembra essere un argomento talmente forte da proibire il diritto a un'autonomia riproduttiva. Inoltre, decidere di non trasmettere una malattia alla propria prole può essere giustificato nel momento in cui causa danni alla famiglia che dovrà crescere il bambino malato. *L'expressivist argument* sembra ritenere che ridurre la presenza di una malattia nel *pool* genetico può comportare a sua volta la riduzione del numero di persone che presentano quella malattia e questo è un atto discriminatorio, dunque dovrebbe essere anche un atto discriminatorio cercare di curare una malattia tramite interventi, ad esempio un intervento per collocare un impianto cocleare, e questa è una conseguenza implausibile<sup>48</sup>. Utilizzare le

<sup>42</sup> Almeida M., Ranisch R., *Beyond safety: mapping the ethical debate on heritable genome editing interventions*. Humanities & Social Sciences Communications. 2022; 9(139) :1-14. <https://doi.org/10.1057/s41599-022-01147-y>, p.10.

<sup>43</sup> Shakespeare T., *Disability rights and wrongs*, London, Routledge, 2014, p.118.

<sup>44</sup> Edwards S.D., *Disability, identity and the 'expressivist objection'*, Journal of Medical Ethics, 2004; 30: 418–420. Doi: 10.1136/jme.2002.002634, p.418.

<sup>45</sup> Vedi Capitolo 4 § 4.1.

<sup>46</sup> Wickenden M., *Disability and other identities?—how do they intersect?* Frontiers in Rehabilitation Sciences. 2023 ;4 :1200386. Doi: 10.3389/fresc.2023.1200386, pp.2-3.

<sup>47</sup> Edwards S.D., *Disability, identity and the 'expressivist objection'*, Journal of Medical Ethics, 2004; 30(4): 418–420. Doi: 10.1136/jme.2002.002634, p.419-420.

<sup>48</sup> Ibidem.

tecnologie a disposizione per ridurre la trasmissione di malattie genetiche ereditarie non fornisce una valutazione negativa sulle persone che presentano una condizione di disabilità. Savulescu ad esempio non condivide l'idea di promuovere l'uguaglianza sociale obbligando una coppia a generare un figlio con una disabilità quando la coppia non desidera mettere al mondo questo bambino, il filosofo sottolinea l'importanza di separare la disabilità in sé dalle persone che convivono con una forma di disabilità:

The reason is that it is bad that blind and deaf children are born when sighted and hearing children could have been born in their place. This does not necessarily imply that the lives of those who now live with disability are less deserving of respect and are less valuable. To attempt to prevent accidents which cause paraplegia is not to say that paraplegics are less deserving of respect. It is important to distinguish between disability and persons with disability<sup>49</sup>.

Inoltre, l'HHGE sembra essere una procedura migliore per eliminare malattie genetiche ereditarie rispetto ad altre tecniche in quanto permette di effettuare delle modifiche garantendo la sopravvivenza dell'embrione. Dunque, l'argomento espressivista non sembra essere sufficientemente forte per proibire tecniche come la selezione o la modificazione genetica e la diagnosi genetica pre-impianto<sup>50</sup>. Riprendiamo ora la posizione della filosofa Garland-Thomson esposta nel terzo capitolo di questa trattazione<sup>51</sup>. La disabilità è concepita come un prodotto sociale discriminatorio e la medicina cerca di eliminare la diversità<sup>52</sup>, tuttavia Balistreri ritiene che Garland-Thomson non prevede alcuna liceità per l'HHGE dal momento che non considera la disabilità come uno svantaggio, piuttosto è una differenza, e quindi non deve essere modificata. D'altra parte, secondo Balistreri, prevenire una disabilità è apprezzabile per le condizioni del futuro bambino<sup>53</sup>, quindi in termini

<sup>49</sup> Savulescu J., *Procreative beneficence: why we should select the best children*. *Bioethics*. 2001;15(5-6):413-426. Doi:10.1111/1467-8519.00251, cit., p.423.

<sup>50</sup> Almeida M., Ranisch R., *Beyond safety: mapping the ethical debate on heritable genome editing interventions*. *Humanities & Social Sciences Communications*. 2022; 9(139)1-14. <https://doi.org/10.1057/s41599-022-01147-y>, p.10.

<sup>51</sup> Vedi Capitolo 3 § 3.3.

<sup>52</sup> Garland-Thomson R., *Disability Bioethics: From Theory to Practice*. *Kennedy Institute of Ethics Journal*.2017;27(2):323-339. Doi:10.1353/ken.2017.0020, p.333.

<sup>53</sup> Balistreri M. *Il bambino migliore? Che cosa significa essere genitori responsabili al tempo del genome editing*, Roma, Fandango Libri, 2022, pp.89-98.

*non identity-affecting*. Anche quando consideriamo procedure *identity-affecting* possiamo evidenziare un beneficio all'interno del *pool* genetico poiché generiamo individui che non presentano anomalie genetiche.

Il filosofo Green propone un principio psicologico che definisce PLAAP ossia *Parental Love Almost Always Prevails*, significa che una buona parte delle persone che diventano genitori finiscono per amare qualsiasi bambino avranno, nonostante le loro aspettative e i loro desideri prima della nascita del figlio<sup>54</sup>. Prospettive come l'argomento espressivista sollevano preoccupazioni e critiche circa l'impatto di pratiche come la IVF, la PGD e il *reproductive genome editing* sulla disabilità poiché riconoscono che tecniche di questo tipo possono condurre a una non accettazione delle persona con disabilità. Green invece ritiene che le innovazioni scientifiche non mettono in pericolo la relazione genitore-figlio poiché il PLAAP è un principio forte: i genitori cercano di generare secondo i loro desideri ma spesso ameranno il loro figlio indipendentemente dalle caratteristiche che presentano<sup>55</sup>; riprendendo l'analogia di Ruddick, i genitori sono guardiani e allo stesso tempo giardinieri. Per concludere, accettare e utilizzare pratiche *identity-affecting* o *non identity-affecting* non implica una forma di discriminazione nei confronti di individui esistenti o futuri che presentano una qualsiasi disabilità:

Parents almost always bond to children as they are. Even children with the most severe disabilities are usually accepted and loved. Parents will frequently say that they can't imagine the child without his or her special needs and that these needs enter into their love for the child<sup>56</sup>.

<sup>54</sup> Green R. M., *Babies by Design: The Ethics of Genetic Choice*, New York, Yale University Press, 2007, p. 114.

<sup>55</sup>Ivi, p. 116.

<sup>56</sup> Ibidem.

## CONCLUSIONE

Le malattie genetiche ereditarie possono procurare una morte precoce o generare condizioni di vita segnate dalla sofferenza e da forme severe di disabilità. Il *reproductive genome editing* è una procedura che permette di curare preventivamente l'individuo che verrà messo al mondo nel momento in cui è una procedura *non identity-affecting*, garantendo di conseguenza una vita in salute. Alcuni autori ritengono che la modificazione genetica può comportare un'alterazione dell'identità del futuro individuo, dunque è una pratica *identity-affecting* e solleva il *non identity-problem*; tuttavia seguendo un principio impersonale come il *Principle N'* possiamo sostenere la presenza di una forte ragione per mettere al mondo un individuo sano anche se diverso. Essendo una procedura di *human heritable genome editing*, è possibile garantire un beneficio all'interno del *pool* genetico in termini di salute. Utilizzare tecnologie evolute che sfruttano CRISPR/Cas9 (come *base editing* e *prime editing*) migliorerà le condizioni di vita delle generazioni future perché queste tecniche quando non influiscono sull'identità sono preventivamente terapeutiche, e quando invece influiscono sull'identità creano individui diversi che non presentano anomalie genetiche. Le tecniche come il *prime editing* comportano una maggiore efficacia e un numero ridotto di rischi (ad esempio *off-target effects*), tuttavia sono ancora considerate dalla morale comune come pericolose e dunque moralmente condannate.

La fecondazione in vitro e la diagnosi genetica pre-impianto sono procedure selettive permissibili e moralmente accettate nonostante sollevino non poche problematiche. Innanzitutto, sono pratiche che modificano l'identità dei futuri individui quindi non producono un danno *person-affecting* ma utilizzare queste procedure implica la produzione di embrioni sovranumerari, la distruzione intenzionale degli embrioni e la selezione di chi verrà messo al mondo. D'altra parte, il *reproductive genome editing* non seleziona ma modifica geneticamente un embrione, permette di ridurre la produzione di embrioni sovranumerari ed è una pratica che ha scopi preventivamente terapeutici. Nel momento in cui solleviamo il problema della non-identità è difficile sostenere uno scopo preventivamente terapeutico sull'individuo poiché mettiamo al mondo un individuo differente, tuttavia possiamo sostenere un miglioramento all'interno del

*pool* genetico generato da un individuo diverso, in quanto porterà un beneficio dal momento che non presenta malattie genetiche ereditarie; dunque possiamo riconoscere che il problema della non-identità non è in realtà un problema. Una funzione preventivamente terapeutica è necessaria e sufficiente per garantire la permissibilità del *reproductive genome editing*.

La *Two-Tier view* è una concezione mista che permette di individuare una ragione per utilizzare la modificazione genetica per prevenire una malattia in un individuo, e questa ragione è più forte della ragione di selezionare geneticamente un embrione che non presenta un'anomalia genetica. Dunque, secondo questa prospettiva è lecito proseguire la ricerca bio-medica nell'ambito del *reproductive genome editing* in modo tale da garantire un'esistenza migliore in termini di *well-being*. Una visione *person-affecting* del Principio di Beneficenza Procreativa presenta un obbligo positivo di generare un beneficio per un individuo. Il PaPB permette l'utilizzo della modificazione genetica per scopi preventivamente terapeutici e in procedure *identity-affecting* permette di generare un figlio non sano piuttosto che un figlio in salute ma diverso, di conseguenza sarebbe difficile sostenere che il *genome editing* è una procedura che favorisce forme di discriminazione verso persone con disabilità. Anche se in questo caso non si mette al mondo un individuo sano, i genitori possono formare il figlio secondo i loro desideri grazie a una non direttività della consulenza genetica, tranne nel caso in cui desiderano mettere al mondo un figlio con una malattia grave e incurabile. I genitori tuttavia oltre a essere giardinieri sono guardiani all'interno della relazione genitore-figlio, tendono di conseguenza a proteggere i figli nella maggior parte dei casi. D'altra parte, il *Parental Love Almost Always Prevails* implica che buona parte dei genitori ameranno qualsiasi bambino avranno dunque anche nei casi di *savior children*, come ad esempio Adam Nash, ma non in un caso particolare come quello del bambino-schiavo.

Alonso e Savulescu hanno definito il caso di Lulu e Nana come PRIA, dunque la bambine non sarebbero mai esistite se He Jiankui non avesse pagato la procedura per i genitori delle gemelle, effettuato il lavaggio seminale, creato gli embrioni grazie alla IVF e modificato il gene CCR5; eppure la questione rimane controversa. Per quanto riguarda lo studio dell'identità negli *early embryos* sosteniamo



l'impossibilità di una reidentificazione fino ai pre-embrioni dal momento che quest'ultimi possono dividersi o aggregarsi, dunque in quel periodo eravamo pre-persone. Potremmo considerare la questione dell'identità utilizzando il concetto di traiettoria di vita: nel momento in cui applichiamo una modificazione genetica, se possiamo ritenere che la tecnica applicata ha portato al decesso della pre-persona e ha creato una nuova traiettoria di vita che si svilupperà in un futuro individuo, allora la procedura è *identity-affecting*. L'identità numerica può essere considerata da un punto di vista biologico e/o psicologico, tuttavia questa concezione dell'identità solleva delle problematiche: dal punto di vista psicologico il feto acquisisce la capacità di coscienza intorno al quinto mese e dal punto di vista biologico è possibile sostenere una continuità dell'organismo in questione. Sarebbe meglio considerare la traiettoria di vita piuttosto che l'identità biologica e/o psicologica, ad esempio filosofi come Julian Savulescu e Peter Singer sostengono che cambiamenti cerebrali profondi potrebbero essere *identity-affecting* come nel caso della malattia di Tay-Sachs. Quindi possiamo ampliare il concetto di identità riferendoci a una concezione multiforme: quando parliamo di vite non ancora formate potremmo basarci solamente su un'identità numerica, tuttavia sfruttando la traiettoria di vita possiamo ipotizzare come sarà la vita di un futuro individuo con o senza l'applicazione del *germline genome editing*. Per ipotizzare una futura traiettoria di vita possiamo sfruttare l'identità narrativa e l'identità qualitativa tra individui distinti in riferimento alla società nella quale i bambini verranno messi al mondo, tenendo presente inoltre casi come quelli di Lulu e Nana, di Molly e Adam Nash o di Gauvin, poiché sarebbe semplicistico ridurre il concetto di identità a una prospettiva genetica. L'identità numerica è dunque necessaria ma non sufficiente per analizzare l'HHGE. Quali modifiche genetiche costituiscono effettivamente un'alterazione di identità è un dibattito tutt'ora aperto, e non è possibile proporre un elenco di malattie genetiche ereditarie che rientrerebbero all'interno di cambiamenti di identità qualora venissero modificate. Tuttavia, riferendoci sempre a una traiettoria di vita, possiamo analizzare di volta in volta i casi che in futuro si presenteranno e adattare le riflessioni proposte per fare chiarezza su quale individuo mettere al mondo. Casi come quello di Lulu e Nana possono essere utili dal momento che, secondo alcuni

autori, è una situazione di PRIA. Esaminiamo per esempio il caso della fenilchetonuria (PKU) presentato nell'appendice della nostra analisi<sup>1</sup>. La PKU se non adeguatamente trattata può causare danni cerebrali, tuttavia possiamo diagnosticare tempestivamente (tramite PGD) tale condizione genetica ereditaria. Basandoci sul concetto di traiettoria di vita, una modificazione genetica potrebbe essere *non identity-affecting* poiché, riferendoci all'identità narrativa e all'identità qualitativa, sappiamo che persone affette da PKU seguono un trattamento che consiste nel seguire un regime alimentare per tutta la vita. Di conseguenza, un'alterazione genetica probabilmente non modificherà in maniera significativa la traiettoria di vita del futuro individuo, piuttosto potremmo definirla come una modificazione preventivamente terapeutica, e dunque potrebbe essere una pratica *non identity-affecting*. D'altra parte, casi che presentano la malattia di Tay-Sachs possono incidere in maniera significativa sulla traiettoria di vita poiché la malattia causa una morte prematura e non esiste attualmente una cura, i trattamenti farmacologici servono solamente a ridurre i sintomi della malattia. Per concludere, la modificazione genetica può essere preferibile alla selezione genetica, può evitare le problematiche sollevate dalla selezione embrionale (come nel caso dei *savior sibilings* o nelle *sex-linked diseases*), può preventivamente curare delle malattie genetiche ereditarie, modificando l'identità di un futuro individuo riesce a non danneggiare quell'individuo e potrebbe al tempo stesso migliorare il *pool* genetico, dunque arriviamo a sostenere la liceità del *reproductive genome editing*. Per garantire una maggiore efficacia e sicurezza del *genome editing* evidenziamo l'importanza di proseguire nell'ambito della ricerca biomedica.

<sup>1</sup> Vedi Appendice § 1.2.

# APPENDICE

## 1.1 Gli sviluppi di CRISPR/Cas9: base editing e prime editing

Le tecnologie di *genome editing* permettono di operare delle modificazioni del DNA, la ricerca biologica e medica ha portato allo sviluppo di CRISPR/Cas9 (*clustered regulary interspaced short palindromic repeats*), un sistema composto da una nucleasi (Cas9) e da un RNA guida (gRNA) che ha il compito di condurre l'enzima Cas9 nel luogo in cui avverrà la modificazione genomica. Cas9 realizza una *double-strand break* (DSB), una rottura a doppio filamento del DNA, questa lesione può essere riparata da due meccanismi: *non-homologous end joining* (NHEJ) e *homology-directed repair* (HDR); tuttavia, i meccanismi di riparazione generano errori e possono di conseguenza risultare inefficaci<sup>1</sup>. Per ottenere una maggiore precisione e sicurezza nelle procedure di modificazione del DNA, tra il 2016 e il 2019, David Ruchien Liu e i suoi collaboratori sviluppano delle tecnologie innovative di *genome editing: base editing e prime editing*<sup>2</sup>. Questi nuovi sistemi non utilizzano delle rotture a doppio filamento, dunque aumenta la possibilità di evitare riparazioni non richieste e di produrre errori; è possibile affermare quindi che *base editing* e *prime editing* sono delle evoluzioni di CRISPR/Cas9 che hanno il vantaggio di consentire delle modificazioni migliori in termini di accuratezza.

I *base editors* (BEs) sono composti da due elementi chiave: un enzima Cas (D10A ncas9) e un enzima che modifica il DNA a filamento singolo per l'alterazione dei nucleotidi. *Cytosine base editors* e *adenine base editors* sono due classi di BEs in grado di realizzare solamente quattro mutazioni per transizione: C → T, G → A, A → G e T → C<sup>3</sup>; anche i *prime editors* (PEs) utilizzano l'enzima Cas (Cas9 H840A nickase), inoltre sfruttano la trascrittasi inversa (RT) e hanno un RNA guida specifico per il *prime editing* (pegRNA). A differenza del *base editing*, il *prime editing* è in grado di riparare un maggior numero di mutazioni.

<sup>1</sup> Zhao Z., Shang P., Mohanraju P., Geijsen N., *Prime editing: advances and therapeutic applications*. Trends in Biotechnology. 2023;41(8):1000-1012. Doi: 10.1016/j.tibtech.2023.03.004. Epub 2023 Mar 30. PMID: 37002157, p.1000.

<sup>2</sup> Bonomelli S., *L'editing genetico germinale umano, tra problemi etici e questioni di governance*, Milano, Giuffrè, 2023, pp. 102-107.

<sup>3</sup> Kantor A., McClements M.E., MacLaren R.E., *CRISPR-Cas9 DNA Base-Editing and Prime-Editing*. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(17):6240. Doi: 10.3390/ijms21176240. PMID: 32872311, p.3.

Individuiamo tre tipologie principali di *prime editors*. PE1 è costituito da Cas9 H840A nickase e dalla trascrittasi inversa del virus della leucemia murina di Moloney, PE1 riesce a incrementare la lunghezza del pegRNA ma causa delle modifiche genomiche. PE2 è il risultato della combinazione di PE1 con un *pentamutant RT enzyme* che aumenta di cinque volte l'efficienza della mutazione, per esempio in termini di termostabilità. L'aggiunta di un gRNA al pegRNA costituisce il PE3 garantendo di conseguenza un'efficienza superiore. E' stato dimostrato che il *prime editing* produce minori effetti *off-target*<sup>4</sup>, è una tecnica accurata di *genome editing* capace di correggere fino a circa l'89% delle 75.122 varianti genetiche umane patogene annotate in ClinVar<sup>5</sup>.

D'altra parte alcuni ricercatori sostengono una maggiore efficienza del *base editing*<sup>6</sup>: riesce a generare in maniera specifica solamente la mutazione desiderata, dunque è possibile affermare che l'*adenine base editing* sia più sicuro rispetto al *prime editing*. Tuttavia questi stessi ricercatori concludono la loro trattazione evidenziando come, nel caso in cui non fosse possibile creare la mutazione desiderata tramite *base editing*, la tecnica alternativa più valida risulta essere il *prime editing*, anche se necessita di ulteriori miglioramenti per essere applicata in ambito clinico:

The current version of adenine base editing is superior to prime editing in both safety and efficiency if the mutation is targetable by adenine base editing and no additional editable residues reside within the editing window. However, if a mutation is not repairable by base editing, prime editing may be a suitable technique. [...] Thus, prime editing is a versatile tool that can be used for disease modeling and clinical repair of most types of disease-causing mutations in human adult stem cells. Yet, it will require further improvement to allow widespread use as a technique for mutational modeling and for gene repair<sup>7</sup>.

<sup>4</sup> Matsoukas I.G., *Prime Editing: Genome Editing for Rare Genetic Diseases Without Double-Strand Breaks or Donor DNA*. *Frontiers in Genetics*. 2020;11:528. Doi: 10.3389/fgene.2020.00528. pp. 3-4.

<sup>5</sup> Anzalone A.V., Randolph P.B., Davis J.R., et al., *Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA*. *Nature*. 2019;576: 149–157. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1711-4>, p.156.

<sup>6</sup> Geurts M.H., De Poel E., Pleguezuelos-Manzano C., et al., *Prime editing for cancer modeling and functional CFTR repair in organoids*. *Life Science Alliance*. 2021; 4 (10) e202000940. Doi: 10.26508/lsa.202000940, pp. 4-8.

<sup>7</sup> Ivi, cit., pp. 6-8.

Non esiste ancora una tecnica perfetta di *genome editing* perché ciascuna tecnica presenta vantaggi e debolezze, eppure è plausibile presumere che il *prime editing* conquisterà una maggiore rilevanza nell'ambito terapeutico.

## 1.2 Applicazioni terapeutiche: i vantaggi del *prime editing*

Il *prime editing*, tramite l'utilizzo di PE3, ha la capacità di correggere delle mutazioni patogene come quelle che causano l'anemia falciforme (SCD, *sickle cell disease*), una malattia genetica ed ereditaria che colpisce i globuli rossi. È doveroso sottolineare nuovamente il limite del *base editing* poiché, a differenza dei *prime editors*, i *base editors* non sono in grado di realizzare le otto mutazioni per transversione: C→A, C→G, G→C, G→T, A→C, A→T, T→A e T→G, quindi nel caso dell'anemia falciforme è richiesta la mutazione T→A per correggere A→T<sup>8</sup>.

PE3 è implicato anche nella correzione della mutazione che causa la malattia di Tay-Sachs<sup>9</sup>, una malattia neurodegenerativa progressiva che può manifestarsi già a partire dai primi mesi di vita. La malattia di Tay-Sachs genera un progressivo deterioramento motorio e cognitivo, conduce alla perdita della vista e a una morte prematura; attualmente non esiste una cura e i trattamenti farmacologici sono volti a moderare la sintomatologia<sup>10</sup>. Il *prime editing* è stato testato sui topi per studiare diverse malattie del fegato come ad esempio la fenilchetonuria (PKU)<sup>11</sup>, una malattia metabolica ereditaria che produce danni cerebrali, il trattamento terapeutico si basa su un regime alimentare da seguire per tutta la vita<sup>12</sup>. I *prime editors* sono stati testati inoltre su organoidi ovvero costruzioni che riproducono

<sup>8</sup> Matsoukas I.G., *Prime Editing: Genome Editing for Rare Genetic Diseases Without Double-Strand Breaks or Donor DNA*. *Frontiers in Genetics*. 2020;11:528. Doi: 10.3389/fgene.2020.00528. pp. 3-4.

<sup>9</sup> Anzalone A.V., Randolph P.B., Davis J.R., et al., *Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA*. *Nature*. 2019;576: 149–157. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1711-4>, p.155.

<sup>10</sup> Vu M., Li R., Baskfield A., et al., *Neural stem cells for disease modeling and evaluation of therapeutics for Tay-Sachs disease*. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018;13(1):152. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0886-3>, pp.1-2.

<sup>11</sup> Godbout K., Tremblay J.P., *Prime Editing for Human Gene Therapy: Where Are We Now?*. *Cells*. 2023;12(4):536. Doi:10.3390/cells12040536, pp. 7-8.

<sup>12</sup> MacDonald A., Van Wegberg A.M.J., Ahring K., et al., *PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines*. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020;15(1):171. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01391-y>, p.1.

gli organi umani, di conseguenza si rivelano utili per la ricerca clinica poiché fungono da modelli, come nel caso in cui i ricercatori utilizzano il *prime editing* per indurre la mutazione che causa la fibrosi cistica ottenendo così un organoide mutato<sup>13</sup>. La fibrosi cistica, la PKU, la malattia di Tay-Sachs e la SCD sono tutte malattie autosomiche recessive in quanto sono malattie monogeniche (derivate dalla mutazione di un singolo gene) e il gene responsabile di una determinata malattia è situato sui cromosomi non sessuali (autosomi). Le malattie autosomiche sono recessive nel momento in cui un soggetto eredita due coppie di un allele mutato:

dal punto di vista statistico, quindi, se entrambi i genitori sono portatori della mutazione, il 25% dei figli svilupperà la malattia (omozigote malato), il 50% sarà portatore sano (eterozigote portatore sano) e il 25% sarà sano (omozigote sano). Se, invece, soltanto uno dei due genitori è portatore sano della mutazione, statisticamente il 50% dei figli risulterà sano e il 50% portatore sano. [...] Possono saltare alcune generazioni: di conseguenza, è possibile che una persona malata nasca da genitori fenotipicamente sani<sup>14</sup>.

Le nuove tecnologie di *genome editing* sono vantaggiose per gli studi sulle distrofie ereditarie della retina (IRD<sub>s</sub>) ossia la mutazione di diversi geni che conducono a una progressiva e irreversibile perdita della vista. *Base* e *prime editors* possono essere sfruttati per correggere in maniera definitiva una mutazione, tuttavia la procedura di modifica è limitata dalla grande dimensione di questi sistemi: 4.8-5.6 kb per i *base editors* e 6.4 kb per i *prime editors*<sup>15</sup>. Per ovviare a questa mancanza, è possibile sfruttare i virus e la loro naturale capacità di trasportare DNA e RNA; i vettori virali sono fondamentali per la somministrazione di terapie geniche *in vivo*. I virus adeno-associati (AAV), per esempio, sono dei vettori virali per il trasporto delle componenti di *gene editing* all'interno del *target*, dal momento che *base* e *prime editors* sono caratterizzati da un'estensione importante, sarebbe complicato

<sup>13</sup>Godbout K., Tremblay J.P., *Prime Editing for Human Gene Therapy: Where Are We Now?*. Cells. 2023;12(4):536. Doi:10.3390/cells12040536, pp. 15-16.

<sup>14</sup> Bonomelli S., *L'editing genetico germinale umano, tra problemi etici e questioni di governance*, Milano, Giuffrè, 2023, cit., p. 44.

<sup>15</sup> Newby G.A, Liu D.R., *In vivo somatic cell base editing and prime editing*. Molecular Therapy. 2021;29(11):3107-3124. Doi: 10.1016/j.ymthe.2021.09.002, p.3112.

utilizzare un singolo AAV per il trasporto (4.7 kb)<sup>16</sup>, dunque è proficuo adottare un approccio *dual-AAV*<sup>17</sup>. Nel momento in cui si decide di adoperare la potenzialità dei vettori virali per ottimizzare l'efficienza dell'*editing*, bisogna considerare i possibili effetti negativi tra cui il rischio di immunogenicità e di genotossicità: rispettivamente il rischio di stimolare una risposta immunitaria e di danneggiare il DNA. D'altra parte la possibilità di incorrere in questi effetti negativi nell'occhio è ridotta poiché è un organo complesso ma allo stesso tempo piccolo, dunque è richiesto un numero minore di modifiche di *genome editing* e il rischio di attivare una risposta infiammatoria o una dispersione di alterazioni geniche è minima. Una maggiore sicurezza deriva dalla precisione dei sistemi utilizzati nei processi terapeutici, i *base editors* sono limitati da questo punto di vista perché la probabilità di causare *off-target effects* e *bystander edits* è elevata rispetto al *prime editing*:

Like with all genome editing technologies, the potential for off-target effects is a challenge that remains to be addressed in therapeutic contexts. Off-target effects are mutations resulting from aberrant cleavage at unintended target sites, as well as disruptions resulting from the intended edit. Off-target effects can lead to genomic instability and disruptions in other genes that are otherwise functional. For instance, a limiting factor of base editors is the potential for “bystander” edits. Nearby adenines or cytosines could be deaminated and affect the precision of the targeted editing outcome. In designing base editors, it is crucial for the variant to be able to discriminate between the desired edit and an undesired one<sup>18</sup>.

Il *prime editing* può essere un approccio alternativo alle terapie anticancro convenzionali come la chemioterapia e la radioterapia. Esistono più di 100 tipologie di cancro e diversi geni sono responsabili della sua progressione all'interno dell'organismo<sup>19</sup>. I modelli basati su organoidi sono utili per studiare l'applicazione del *prime editing* nella correzione di mutazioni, il potenziale

<sup>16</sup> Yee T., Wert K.J., *Base and Prime Editing in the Retina—From Preclinical Research toward Human Clinical Trials*. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(20):12375. <https://doi.org/10.3390/ijms232012375>, p. 5.

<sup>17</sup> Ivi, p.6.

<sup>18</sup> Ivi, cit., pp.8-9.

<sup>19</sup> Sen D., Sarkar S., Mukhopadhyay P., *Prime Editing: An Emerging Tool in Cancer Treatment*. Molecular Biotechnology. 2023; 65(4): 509–520. <https://doi.org/10.1007/s12033-022-00580-3>, p.511.

terapeutico di questa tecnica di *editing* non risiede soltanto nella produzione di mutazioni ma è anche fondamentale nella ricerca sull'inversione delle mutazioni maligne. L'efficienza della terapia dipende dalla tipologia di tessuto che è stato modificato: il pericolo di possibili *off-target effects* potrebbe essere minimo se paragonato all'efficienza del *prime editing* e al beneficio che i pazienti possono trarre da questo strumento per ottenere una buona qualità di vita. In futuro il *prime editing* potrebbe essere adoperato come alternativa o come terapia complementare a quelle già esistenti per il trattamento del cancro, è una tecnologia che evita gli effetti collaterali provocati dalla somministrazione di sostanze e di radiazioni.

I *prime editors* hanno un potenziale applicativo anche nel controllo di malattie infettive ad alto rischio perché hanno la capacità di modellare i fattori dell'ospite (*host factors*), ovvero tratti in grado di influenzare la sensibilità verso le malattie, per contrastare l'attività virale. Questa potenzialità è adoperata per combattere il COVID-19, una malattia causata dal ceppo di coronavirus SARS-CoV-2. Il virus sfrutta dei recettori per entrare nelle cellule, in questo caso specifico stiamo parlando dell'enzima 2 di conversione dell'angiotensina (ACE2): la modifica di ACE2 tramite *prime editing* riesce a conferire un'efficiente inibizione dell'ingresso virale<sup>20</sup>. Gli studi sul rimodellamento degli *host factors* tramite *prime editing* sono fondamentali per analizzare le possibili applicazioni future nel controllo di malattie infettive; inoltre per una maggiore sicurezza e precisione, l'*editing* può essere ottimizzato grazie all'intelligenza artificiale<sup>21</sup>.

### **1.3 Il potenziamento del *prime editing*: intelligenza artificiale e bioinformatica**

L'intelligenza artificiale (AI) offre nuove opportunità per la comprensione e la manipolazione del DNA, possiamo migliorare la previsione di possibili effetti *off-*

<sup>20</sup> Zhao W., Li J., Wang X, et al., *Prime editor-mediated functional reshaping of ACE2 prevents the entry of multiple human coronaviruses, including SARS-CoV-2 variants*. MedComm. 2023; 4(5):e356. Doi:10.1002/mco2.356, pp.2-3.

<sup>21</sup> Ivi, p. 11.



*target* ed è necessaria per analizzare e custodire una serie di informazioni mediche. Innanzitutto per sviluppare dei modelli di AI per il *genome editing* bisogna raccogliere i dati genetici dei pazienti, per esaminare questi dati complessi è possibile impiegare modelli di *machine learning* (ML) e di *deep learning* (DL): il ML è un settore dell'intelligenza artificiale che si occupa della creazione di sistemi in grado di apprendere e migliorare autonomamente, il DL è un sottoinsieme del ML ed è un campo più complesso poiché imita l'attività del cervello umano. Dopo aver raccolto ed esaminato i vari dati, è fondamentale rimuovere le informazioni irrilevanti per permettere ai modelli di AI di focalizzarsi solamente sulle caratteristiche significative. Possiamo affidarci all'intelligenza artificiale per scegliere quale sistema di *editing* adottare e per identificare la strategia di *delivery* più adatta, per esempio quale vettore virale adottare tra virus adeno-associati (AVV) o lentivirus.

Uno strumento per ottimizzare i *prime editors* basato su ML è *Easy-Prime*, una soluzione capace di fornire una previsione sull'efficienza della modifica tenendo conto di una serie di dati forniti in precedenza:

we developed a machine learning–based framework, Easy-Prime, to systematically evaluate how position and sequence features affect PE2 and PE3 activity. We further integrated different PE-associated features and quantitatively predicted the editing efficiency using models trained from multiple published PE data. [...] Using Easy-Prime, we further optimized the PE design targeting 136,365 variants associated with healthy traits or disorders and validated 7 blood traits associated variants experimentally<sup>22</sup>.

Alcuni ricercatori si focalizzano sui fattori che caratterizzano l'efficienza del *prime editing*, la precisione della tecnica è garantita dalla brevità delle sequenze geniche prese in considerazione e dunque la lunghezza di queste influenza i tassi di inserzione; i ricercatori hanno scoperto che le nucleasi del lembo 3' TREX1 e TREX2 sopprimono l'inserimento di sequenze più lunghe ed è possibile prevedere la frequenza degli inserimenti utilizzando il ML<sup>23</sup>. La lunghezza delle sequenze

<sup>22</sup> Li Y., Chen J., Tsai S.Q., et al., *Easy-Prime: a machine learning–based prime editor design tool*. Genome Biology. 2021; 22(235):1-11. <https://doi.org/10.1186/s13059-021-02458-0>, cit., p.2.

<sup>23</sup> Koeppl J., Weller J., Peets E.M., et al., *Prediction of prime editing insertion efficiencies using sequence features and DNA repair determinants*. Nature Biotechnology. 2023; 41(10): 1446–1456.2023. <https://doi.org/10.1038/s41587-023-01678-y>, p.1446.

insieme ai percorsi di riparazione del DNA, come il *mismatch repair* (MMR), sono significativi per addestrare il modello di ML a prevedere i possibili risultati di modifica in modo tale da ottenere un inserimento ottimale durante l'applicazione dei *prime editors*.

Il ML non è l'unico modello significativo per migliorare la precisione delle modificazioni richieste, anche i modelli di DL come PRIDICT (*prime editing guide prediction*)<sup>24</sup> sono fondamentali. Nel caso specifico di PRIDICT non stiamo considerando solamente la previsione dell'efficacia della modifica richiesta, è un sistema capace di prevedere le percentuali di modifica involontaria che possono verificarsi.

Un settore distinto dall'intelligenza artificiale è la bioinformatica ossia una disciplina che integra la biologia, l'informatica e la statistica; tuttavia entrambe svolgono analisi *in silico* che consistono nel simulare i processi biologici nei computer tramite algoritmi e librerie di dati. D'altra parte, per dare una prova concreta delle analisi *in silico*, la bioinformatica propone delle tecniche anche *in vivo* e *in vitro* in modo tale da identificare quali sono i siti *off-target* ed evitare di conseguenza il rischio di genotossicità<sup>25</sup>. Gli algoritmi creano una lista di possibili effetti *off-target* ma è sempre presente una preoccupazione per quanto riguarda la reazione delle cellule a determinate procedure. Recentemente i ricercatori hanno sviluppato metodi *in vivo* e *in vitro* come PEAC-seq (*prime editor assisted off-target characterization sequencing*) per identificare eventuali effetti *off-target* e il rischio di genotossicità derivati in particolare dalle traslocazioni del DNA, quindi dalle alterazioni cromosomiche, impiegando i *prime editors*:

we develop PEAC-seq, in which we adopt the Prime Editor to insert a sequence-optimized tag to the editing sites and enrich the tagged regions with site-specific primers for high throughput sequencing. Moreover, we demonstrate that PEAC-seq could identify DNA translocations, which are more genotoxic but usually overlooked by other off-target

<sup>24</sup> Mathis N., Allam A., Kissling L., et al., *Predicting prime editing efficiency and product purity by deep learning*. Nature Biotechnology. 2023; 41(8): 1151–1159. <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01613-7>, p.2.

<sup>25</sup> Yu Z., Lu Z., Li J., et al., *PEAC-seq adopts Prime Editor to detect CRISPR off-target and DNA translocation*. Nature Communication. 2022; 13(1):7545. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35086-8>, pp.1-2.

detection methods. This technique further diversified the toolkit to evaluate the genotoxicity of CRISPR applications in research and clinics<sup>26</sup>.

Un altro metodo per rilevare le conseguenze del *prime editing* è TAPE-seq (*tagmentation of prime editore sequencing*). Il vantaggio della procedura TAPE-seq rispetto alla procedura PEAC-seq è che quest'ultima analizza soltanto gli effetti *off-target* nelle attività svolte dai *prime editors*, mentre TAPE-seq è in grado di analizzare gli *off-target effects* e rileva con precisione anche gli *on-target effects*. Nelle indagini TAPE-seq viene coinvolto PE2 poiché è caratterizzato da un alto tasso di efficienza. Esistono versioni ulteriormente ottimizzate di *prime editors*, ad esempio PE4 e PE5, derivati rispettivamente da PE2 e PE3, ma a differenza di queste due versioni meno recenti, PE4 e PE5 presentano in aggiunta la proteina MLH1dn capace di inibire parzialmente la MMR, garantendo di conseguenza una maggiore efficienza di modifica<sup>27</sup>. Nella speranza di ottenere un'ampia validazione del metodo, i ricercatori applicano le analisi TAPE-seq anche a PE4; tuttavia TAPE-seq ha un efficace valore predittivo con un tasso di riuscita migliore soltanto per PE2:

later versions of PEs have been developed and have been reported to show higher prime editing efficiencies than earlier versions. We reasoned that TAPE-seq could be further optimized by using Prime Editor 4 (PE4), which is a modified version of PE2 that exhibits higher prime editing efficiencies due to the inclusion of a plasmid that encodes dominant negative MLH1 to inhibit mismatch repair. It is possible that the higher efficiency of PE4 would also lead to a higher number of off-target candidates compared to that seen with PE2. [...] We validated the predicted off-target locus via targeted deep sequencing. Venn diagrams show that PE4 missed more validated off-target sites than PE2. [...] Therefore, we excluded PE4<sup>28</sup>.

<sup>26</sup> Yu Z., Lu Z., Li J., et al., *PEAC-seq adopts Prime Editor to detect CRISPR off-target and DNA translocation*. Nature Communication. 2022; 13(1): 7545. 2022. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35086-8>, cit., p.1.

<sup>27</sup>Petrova I.O., Smirnikhina S.A., *The Development, Optimization and Future of Prime Editing*. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(23):17045. <https://doi.org/10.3390/ijms242317045>, p.3.

<sup>28</sup> Kwon J., Kim M., Bae S., et al., *TAPE-seq is a cell-based method for predicting genome-wide off-target effects of prime editor*. Nature Communication. 2022;13(1):7975. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35743-y>, p.4.

È fondamentale quindi adoperare strumenti di intelligenza artificiale e di bioinformatica per potenziare il *prime editing* perché operando in questa direzione è possibile migliorare la precisione e la sicurezza di questa particolare procedura di *genome editing*. Il *prime editing* genera *off-target effects* ma è doveroso sottolineare come questi possono essere ridotti. Stiamo prendendo in esame una tecnica innovativa poiché evita i limiti di altre procedure che utilizzano CRISPR/Cas9, come ad esempio il *base editing*, e riesce a correggere un maggior numero di mutazioni; è necessario proseguire gli studi sul *prime editing* per garantire un tasso di efficienza ancora più elevato.

## BIBLIOGRAFIA

Agar N., *Why We Should Defend Gene Editing as Eugenics*. Cambridge Quarterly Healthcare Ethics. 2019;28(1):9-19. Doi:10.1017/S0963180118000336.

Almeida M., Ranisch R., *Beyond safety: mapping the ethical debate on heritable genome editing interventions*. Humanities & Social Sciences Communications. 2022; 9 (139): 1-14. <https://doi.org/10.1057/s41599-022-01147-y>.

Alonso M., Savulescu J., *He Jiankui's gene-editing experiment and the non-identity problem*. Bioethics. 2021;35:563–573. <https://doi.org/10.1111/bioe.12878>.

Anzalone A.V., Randolph P.B., Davis J.R., et al., *Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA*. Nature. 2019; 576: 149–157. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1711-4>.

Asplund K., *Use of in vitro fertilization-ethical issues*. Upsala Journal of Medical Sciences. 2020;125(2):192-199. Doi:10.1080/03009734.2019.1684405.

Balistreri M. *Il bambino migliore? Che cosa significa essere genitori responsabili al tempo del genome editing*, Roma, Fandango Libri, 2022.

Battisti D., *Attitudes, intentions and procreative responsibility in current and future assisted reproduction*. Bioethics. 2023; 1-13. <https://doi.org/10.1111/bioe.13150>.

Bennett R.L., Hampel H.L, Mandell J.B., et al., *Genetic counselors: translating genomic science into clinical practice*. The Journal of Clinical Investigation. 2003;112(9):1274-1279. Doi:10.1172/JCI20113.

Boardman F., *Human genome editing and the identity politics of genetic disability*. Journal of Community Genetics. 2020;11(2):125-127. Doi:10.1007/s12687-019-00437-4.

Bonomelli S., *L'editing genetico germinale umano, tra problemi etici e questioni di governance*, Milano, Giuffrè, 2023.

Brock D.W., *The non-identity problem and genetic harms - the case of wrongful handicaps*. Bioethics. 1995;9(3-4):269-275. Doi:10.1111/j.1467-8519.1995.tb00361.x.

Cavaliere G., *Genome editing and assisted reproduction: curing embryos, society or prospective parents?*. *Medicine, Health Care and Philosophy*. 2018; 21(2): 215–225. <https://doi.org/10.1007/s11019-017-9793-y>.

Chen P.J., Hussmann J.A., Yan J., et al., *Enhanced prime editing systems by manipulating cellular determinants of editing outcomes*. *Cell*. 2021;184, 5635 - 5652.e29. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.09.018>.

Chor J., Watson K., *Reproductive Ethics in Clinical Practice: Preventing, Initiating, and Managing Pregnancy and Delivery*, New York, Oxford University Press, 2021. <https://doi.org/10.1093/med/9780190873028.001.000>, pp.98-109.

Clarke A.J., Wallgren-Pettersson C., *Ethics in genetic counselling*. *Journal of Community Genetics*. 2019;10(1):3-33. Doi:10.1007/s12687-018-0371-7.

Cyranoski, D., *CRISPR-baby scientist fails to satisfy critics*. *Nature*. 2018; 564(7734): 13–14. Doi: 10.1038/d41586-018-07573-w.

Cyranoski, D., Ledford, H., *Genome-edited baby claim provokes international outcry*. *Nature*. 2018; 563(7733): 607–608. Doi: 10.1038/d41586-018-07545-0.

Da Costa B.L., Levi S.R., Eulau E., et al., *Prime Editing for Inherited Retinal Diseases*. *Frontiers in Genome Editing*. 2021; 3:775330. Doi:10.3389/fgeed.2021.775330.

De Araujo M., *The Ethics of Genetic Cognitive Enhancement: Gene Editing or Embryo Selection?*. *Philosophies*. 2020; 5(3):20. <https://doi.org/10.3390/philosophies5030020>, pp.1-5.

De Caro M., Magni S.F., Vaccarezza M.S., *Le sfide dell'etica*, Milano, Mondadori Education, 2021.

DeGrazia D., *Human Identity and Bioethics*, Cambridge University Press, New York, 2005, pp. 1-76.

DeGrazia D., *Moral status, human identity, and early embryos: a critique of the President's approach*. *Journal of Law, Medicine & Ethics*. 2006;34(1):49-57. Doi:10.1111/j.1748-720X.2006.00008.x.

De Miguel Beriain I., Ishii T., *Comment on “Should gene editing replace embryo selection following PGD? Some comments on the debate held by the International Society for Prenatal Diagnosis”*. *Prenatal Diagnosis*. 2019; 39(12): 1170 – 1172. Doi: 10.1002/pd.5542.

Dixit S., Kumar A., Srinivasan K., et al., *Advancing genome editing with artificial intelligence: opportunities, challenges, and future directions*. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2024; 11: 1335901. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1335901>.

Douglas T., Devolder K., *Gene Editing, Identity and Benefit*. *The Philosophical Quarterly*. 2021;72(2):305-325. Doi:10.1093/pq/pqab029.

Dresser R., *Preimplantation genetic diagnosis as medical innovation: reflections from The President’s Council on Bioethics*. *Fertility and Sterility*. 2006;85(6):1633-1637. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.01.013>.

Edwards S.D., *Disability, identity and the ‘expressivist objection’*, *Journal of Medical Ethics*, 2004; 30(4): 418–420. Doi: 10.1136/jme.2002.002634.

Feinberg J., *The child’s right to an open future*, in Aiken W., LaFollette H. (Eds.), *Whose child?: Children’s Rights, Parental Authority, and State Power*, Totowa, Rowman & Littlefield, 1980, pp. 124–153.

Feeney O., Rakić V., *Genome editing and ‘disenhancement’: Considerations on issues of non-identity and genetic pluralism*. *Humanities and Social Sciences Communications*. 2021; 8 (116): 1-7. <https://doi.org/10.1057/s41599-021-00795-w>.

Fonnesu L., *Storia dell’etica contemporanea. Da Kant alla filosofia analitica*, Roma, Carocci, 2018, pp. 21-28, 234-235, 296-298.

Garland-Thomson R., *Disability Bioethics: From Theory to Practice*. *Kennedy Institute of Ethics Journal*.2017;27(2):323-339. Doi:10.1353/ken.2017.0020.

Geurts M.H., De Poel E., Pleguezuelos-Manzano C., et al., *Prime editing for cancer modeling and functional CFTR repair in organoids*. *Life Science Alliance*. 2021; 4 (10) e202000940. Doi: 10.26508/lsa.202000940.

Glass W. G., McDermott D. H., Lim J. K., et al., *CCR5 deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection*. *Journal of Experimental Medicine*. 2006; 203 (1): 35–40. Doi: 10.1084/jem.20051970.

Godbout K., Tremblay J.P., *Prime Editing for Human Gene Therapy: Where Are We Now?*. *Cells*. 2023;12(4):536. Doi:10.3390/cells12040536.

Green R. M., *Babies by Design: The Ethics of Genetic Choice*, New York, Yale University Press, 2007.

Gregg B., *The Person-Affecting/Identity-Affecting Distinction between Forms of Human Germline Genome Editing Is Useless in Practical Ethics*. *The American Journal of Bioethics*. 2022;22(9):49-51. Doi:10.1080/15265161.2022.2105423.

Gyngell C., Bowman-Smart H., Savulescu J., *Moral reasons to edit the human genome: picking up from the Nuffield report*. *Journal of Medical Ethics*. 45(8):514-523. 2019. doi:10.1136/medethics-2018-105084.

Gyngell C., Douglas T., Savulescu J., *The Ethics of Germline Gene Editing*. *Journal of Applied Philosophy*. 2017;34(4):498-513. Doi:10.1111/japp.12249.

Hansen S., McClements M.E, Corydon T.J., MacLaren R.E., *Future Perspectives of Prime Editing for the Treatment of Inherited Retinal Diseases*. *Cells*. 2023;12(3):440. <https://doi.org/10.3390/cells12030440>.

Harris J., *Germline Modification and the Burden of Human Existence*. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*. 2016;25(1):6-18. Doi:10.1017/S0963180115000237.

Hursthouse R., *Beginning lives*, Oxford, Basil Blackwell, 1987, pp. 218-237.

Jones D.G., Telfer B., *Before I was an embryo, I was a pre-embryo: or was I?*. *Bioethics*. 1995;9(1):32-49. Doi:10.1111/j.1467-8519.1995.tb00299.x.

Kahane G., *Non-identity, self-defeat, and attitudes to future children*. *Philosophical Studies*. 2009; 145: 193–214. <https://doi.org/10.1007/s11098-008-9219-z>.

Kantor A., McClements M.E., MacLaren R.E, *CRISPR-Cas9 DNA Base-Editing and Prime-Editing*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(17):6240. Doi: 10.3390/ijms21176240.

Kamm F. M., *Is There a Problem With Enhancement?*. *The American Journal of Bioethics*. 2005; 5(3): 5-14. Doi: 10.1080/15265160590945101.

Kavka G. S., *The Paradox of Future Individuals*. *Philosophy & Public Affairs*. 1982; 11(2): 93–112. <http://www.jstor.org/stable/2264924>.



Kaye D.K., *Addressing ethical issues related to prenatal diagnostic procedures*. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*. 2023;9(1):1-9. Doi:10.1186/s40748-023-00146-4.

Kim H.K., Yu G., Park J., et al. *Predicting the efficiency of prime editing guide RNAs in human cells*. *Nature Biotechnology*. 2021;39(2):198-206. Doi:10.1038/s41587-020-0677-y.

Koeppel J., Weller J., Peets E.M., et al., *Prediction of prime editing insertion efficiencies using sequence features and DNA repair determinants*. *Nature Biotechnology*. 2023; 41(10): 1446–1456. <https://doi.org/10.1038/s41587-023-01678-y>.

Kragh M.F., Karstoft H., *Embryo selection with artificial intelligence: how to evaluate and compare methods?*. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021;38(7):1675-1689. Doi:10.1007/s10815-021-02254-6.

Kuek C.Y., Gurmukh Singh S.K.A., Tay P.S., *Conception of Saviour Siblings: Ethical Perceptions of Selected Stakeholders in Malaysia*. *Asian Bioethics Review*. 2021;13(2):167-178. Doi:10.1007/s41649-021-00166-2.

Kwon J., Kim M., Bae S., et al., *TAPE-seq is a cell-based method for predicting genome-wide off-target effects of prime editor*. *Nature Communication*. 2022; 13 (1): 7975. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35743-y>.

Lavazza A., *Parental Selective Reproduction: Genome-Editing and Maternal Behavior as a Potential Concern*. *Frontiers in Genetic*. 2019; 10:532. Doi: 10.3389/fgene.2019.00532.

Liao S.M., *The ethics of using genetic engineering for sex selection*. *Journal of Medical Ethics*. 2005;31(2):116-118. Doi:10.1136/jme.2003.005983.

Liao S.M., *Twinning, inorganic replacement, and the organism view*. *Ratio*. 2010;23 (1):59-72. Doi: 10.1111/j.1467-9329.2009.00450.x.

Liaw Y.Q., *An analysis of different concepts of "identity" in the heritable genome editing debate*. *Medicine, Health Care and Philosophy*. 2024;27(1):121-131. Doi:10.1007/s11019-023-10189-1.

Liaw Y.Q., Turkmendag I., Hollingsworth K., *Reinterpreting "genetic identity" in the regulatory and ethical context of heritable genome editing*. *New*

Genetics and Society. 2021; 40(4): 406–424.  
<https://doi.org/10.1080/14636778.2021.1941829>.

Li Y., Chen J., Tsai S.Q., et al., *Easy-Prime: a machine learning–based prime editor design tool*. Genome Biology. 2021;22(235):1-11.  
<https://doi.org/10.1186/s13059-021-02458-0>.

Li Z.H., Wang J., Xu J.P., et al., *Recent advances in CRISPR-based genome editing technology and its applications in cardiovascular research*. Military Medical Research. 2023;10(1):12. Doi:10.1186/s40779-023-00447-x.

Locke L.G., *The Promise of CRISPR for Human Germline Editing and the Perils of "Playing God"*. The CRISPR Journal. 2020;3(1):27-31. Doi:10.1089/crispr.2019.0033.

Lotz M., *Rethinking Procreation: Why it Matters Why We Have Children*. Journal of Applied Philosophy. 2011;28(2):105–121.  
<http://www.jstor.org/stable/24355910>.

MacDonald A., Van Wegberg A.M.J., Ahring K., et al., *PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines*. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2020;15(1):171. Doi:10.1186/s13023-020-01391-y.

MacKellar C., *Genome Modifying Reproductive Procedures and their Effects on Numerical Identity*. The New Bioethics. 2019;25(2):121-136. Doi:10.1080/20502877.2019.1606150.

Magni S.F., *In defence of person-affecting procreative beneficence*. Bioethics. 2021; 00:1-7. <https://doi.org/10.1111/bioe.12872>.

Magni S.F., *L'etica tra genetica e neuroscienze. Libero arbitrio, responsabilità, generazione*, Roma, Carocci, 2019.

Magni S.F., *Person-affecting procreative beneficence*. Phenomenology and Mind. 2020; 19: 124-134. Doi: <https://doi.org/10.17454/pam-1909>.

Mani I., *CRISPR-Cas9 for treating hereditary diseases*. Progress in Molecular Biology and Translational Science. 2021;181:165-183. Doi:10.1016/bs.pmbts.2021.01.017.

Mathis N., Allam A., Kissling L., et al., *Predicting prime editing efficiency and product purity by deep learning*. *Nature Biotechnology*. 2023; 41 (8): 1151–1159. <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01613-7>.

Matsoukas I.G., *Prime Editing: Genome Editing for Rare Genetic Diseases Without Double-Strand Breaks or Donor DNA*. *Frontiers in Genetics*. 2020; 11:528. Doi: 10.3389/fgene.2020.00528.

McCarthy D., *Why Sex Selection Should Be Legal*. *Journal of Medical Ethics*. 2001; 27(5): 302–307. <http://www.jstor.org/stable/27718753>.

McDougall R., *Acting parentally: An argument against sex selection*. *Journal of Medical Ethics*. 2005;31(10): 601–605. Doi: 10.1136/jme.2004.008813.

McDougall R., *Parental virtue: a new way of thinking about the morality of reproductive actions*. *Bioethics*. 2007;21(4):181-190. Doi:10.1111/j.1467-8519.2007.00544.x.

McMahan J., Savulescu J., *Reasons and Reproduction: Gene Editing and Genetic Selection*. *The American Journal of Bioethics*. 2023. Doi: 10.1080/15265161.2023.2250288.

McMahan J., *The Ethics of Killing: Problems at the Margins of Life*, New York, Oxford University Press, 2002. <https://doi.org/10.1093/0195079981.001.0001>, pp.66-70.

Millum J., *The foundation of the child's right to an open future*. *Journal of Social Philosophy*. 2014;45(4):522-538. Doi:10.1111/josp.12076.

Mintz R.L., Loike J.D., Fischbach R.L., *Will CRISPR Germline Engineering Close the Door to an Open Future?*, *Science and Engineering Ethics*. 2019;25(5):1409-1423. Doi:10.1007/s11948-018-0069-6.

Mori M., *Come, quanto e perché tutelare il pre-embrione formato in vitro*, in *Diritto penale e processo*, 1997.

Mullin A., *Children, Paternalism and the Development of Autonomy*. *Ethical Theory and Moral Practice*. 2014; 17 (3):413-426. Doi: 10.1007/s10677-013-9453-0.

Naeem M., Alkhnbashi O.S., *Current Bioinformatics Tools to Optimize CRISPR/Cas9 Experiments to Reduce Off-Target Effects*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(7):6261. Doi: 10.3390/ijms24076261.

Necula D., Riviere-Cazaux C., Shen Y., et al., *Insight into the roles of CCR5 in learning and memory in normal and disordered states*. *Brain Behavior and Immunity*. 2021;92:1-9. Doi:10.1016/j.bbi.2020.11.037.

Newby G.A, Liu D.R., *In vivo somatic cell base editing and prime editing*. *Molecular Therapy*. 2021;29(11):3107-3124. Doi:10.1016/j.ymthe.2021.09.002.

Ormond K.E., Mortlock D.P., Scholes D.T., et al., *Human Germline Genome Editing*. *The American Journal of Human Genetics*. 2017;101(2):167-176. Doi:10.1016/j.ajhg.2017.06.012.

Overall C., *Why Have Children? The Ethical Debate*, London, The MIT Press, 2012, pp. 81-93.

Palacios-González C., *Reproductive genome editing interventions are therapeutic, sometimes*. *Bioethics*. 2021;35(6):557–562. <https://doi.org/10.1111/bioe.12846>.

Parfit D., *Reasons and persons*, New York, Oxford University Press, 1984.

Parfit D., *Ragioni e persone*, Milano, Il Saggiatore, 1989.

Persson I., *Genetic therapy, identity and the person-regarding reasons*. *Bioethics*. 1995;9(1):16-31. Doi:10.1111/j.1467-8519.1995.tb00298.x.

Peters T., *Should CRISPR Scientists Play God?*. *Religions*. 2017;8(4):61. <https://doi.org/10.3390/rel8040061>.

Petri K., Grünewald J., *An update on prime editing: recent advances and Applications*. *Cell and Gene Therapy Insights*. 2023; 9(9):1359-1365. Doi: 10.18609/cgti.2023.174.

Petrova I.O., Smirnikhina S.A., *The Development, Optimization and Future of Prime Editing*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(23):17045. <https://doi.org/10.3390/ijms242317045>.

Picache J.A, Zheng W., Chen C.Z., *Therapeutic Strategies For Tay-Sachs Disease*. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:906647. Doi: 10.3389/fphar.2022.906647.

Polyakov A., Rozen G., Gyngell C., Savulescu J., *Novel embryo selection strategies - finding the right balance*. *Frontiers in Reproductive Health*. 2023;5:1287621. Doi: 10.3389/frph.2023.1287621.

Pontara G., *Etica e generazioni future*, Roma, Mincione Edizioni, 2021.

Qian Y., Zhao D., Sui T., et al., *Efficient and precise generation of Tay–Sachs disease model in rabbit by prime editing system*. *Cell Discovery*. 2021; 7 (1): 50. <https://doi.org/10.1038/s41421-021-00276-z>.

Ranisch R., *Germline Genome Editing and the Functions of Consent*. *The American Journal of Bioethics*. 2017; 17(12): 27–29. <https://doi.org/10.1080/15265161.2017.1388875>.

Ranisch R., *Germline genome editing versus preimplantation genetic diagnosis: Is there a case in favour of germline interventions?*. *Bioethics*. 2020;34(1):60-69. Doi:10.1111/bioe.12635.

Rehmann-Sutter C., *Why Human Germline Editing is More Problematic than Selecting Between Embryos: Ethically Considering Intergenerational Relationships*. *The New Bioethics*. 2018; 24(1): 9–25. <https://doi.org/10.1080/20502877.2018.1441669>.

Rothschild J., *Ethical considerations of gene editing and genetic selection*. *Journal of General and Family Medicine*. 2020;21(3):37-47. Doi:10.1002/jgf2.321.

Ruddick W., *Parents and Life Prospects*, in O'Neill O., Ruddick W. (Eds.), *Having Children: Philosophical and Legal Reflections on Parenthood*, New York, Oxford University Press, 1979; 124–137.

Rulli T., *Reproductive CRISPR does not cure disease*. *Bioethics*. 2019; 33 (9):1072–1082. <https://doi.org/10.1111/bioe.12663>.

Rusnac D., *Practical Ethics Issues in Gene Therapy and Genetic Testing*, in Mihailov E., Wangmo T., Federiuc V., Elger B., (eds.), *Contemporary Debates in Bioethics: European Perspectives*, Berlin, Sciendo, 2018, pp. 49-57.

Sanjay S., Prasath N.H., *Designer Babies: Revealing the Ethical and Social Implications of Genetic Engineering in Human Embryos*. *International Journal of Science and Research*. 2023; 12(7):688-693. Doi: 10.21275/SR23710130528.

Savulescu J., Alonso M., *Is Gene Editing Harmless?. Two Arguments for Gene Editing*. *The American Journal of Bioethics*. 2022; 22(9), 23–28. <https://doi.org/10.1080/15265161.2022.2105432>.

Savulescu J., *Deaf lesbians, "designer disability," and the future of medicine*. *British Medical Journal*. 2002;325(7367):771-773. Doi:10.1136/bmj.325.7367.771.

Savulescu J., Kahane G., *The moral obligation to create children with the best chance of the best life*. *Bioethics*. 2009;23(5):274-290. Doi:10.1111/j.1467-8519.2008.00687.x.

Savulescu J., Kahane G., *Understanding Procreative Beneficence*, in Francis L. (eds.), *The Oxford Handbook of Reproductive Ethics*, Oxford University Press, Oxford, 2017; 592 – 622. Doi: 10.1093/oxfordhb/9780199981878.013.26.

Savulescu J, Labude M., Barcellona C., et al., *Two kinds of embryo research: four case examples*. *Journal of Medical Ethics*. 2022;48(9):590-596. Doi:10.1136/medethics-2021-108038.

Savulescu J., *Procreative beneficence: why we should select the best children*. *Bioethics*. 2001;15(5-6):413-426. Doi:10.1111/1467-8519.00251.

Savulescu J., Pugh J., Douglas T., Gyngell C., *The moral imperative to continue gene editing research on human embryos*. *Protein Cell*. 2015;6(7):476-479. Doi:10.1007/s13238-015-0184-y.

Savulescu J., Singer P., *An ethical pathway for gene editing*. *Bioethics*. 2019;33(2):221-222. Doi:10.1111/bioe.12570.

Schene I.F., Joore I.P., Oka R., et al., *Prime editing for functional repair in patient-derived disease models*. *Nature Communications*. 2020; 11 (1): 5352. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19136-7>.

Sen D., Sarkar S., Mukhopadhyay P., *Prime Editing: An Emerging Tool in Cancer Treatment*. *Molecular Biotechnology*. 2023; 65 (4): 509–520. <https://doi.org/10.1007/s12033-022-00580-3>.

Seppe Segers, *Heritable genome editing: ethical aspects of a developing domain*. *Human Reproduction*. 2023; 38 (11): 2055–2061. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead167>.

Shakespeare T., *Disability rights and wrongs*, London, Routledge, 2014, pp.118-121.

Sparrow R., *Human Germline Genome Editing: On the Nature of Our Reasons to Genome Edit*. *The American Journal of Bioethics*. 2022; 22(9): 4-15. Doi: 10.1080/15265161.2021.1907480.

Sparrow R., *Procreative Beneficence, Obligation, and Eugenics*. *Genomics, Society and Policy*. 2007;3(3):43-59. Doi:10.1186/1746-5354-3-3-43.

Spriggs M., *Lesbian couple create a child who is deaf like them*. *Journal of Medical Ethics*. 2002;28(5):283. Doi:10.1136/jme.28.5.283.

Tsafrir A., Altarescu G., Margalioth E., et al., *PGD for fragile X syndrome: ovarian function is the main determinant of success*. *Human Reproduction* 2010;25(10):2629-2636. Doi:10.1093/humrep/deq203.

Turocy J., Adashi E.Y., Egli D., *Heritable human genome editing: Research progress, ethical considerations, and hurdles to clinical practice*. *Cell*. 2021;184(6):1561-1574. Doi:10.1016/j.cell.2021.02.036.

Van de Vrugt H.J., Harmsen T., Riepsaame J., et al., *Effective CRISPR/Cas9-mediated correction of a Fanconi anemia defect by error-prone end joining or templated repair*. *Scientific Reports*. 2019;9(1):768. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36506-w>.

V Hammerstein A.L., Eggel M., Biller-Andorno N., *Is selecting better than modifying? An investigation of arguments against germline gene editing as compared to preimplantation genetic diagnosis*. *BMC Medical Ethics*. 2019; 20(1): 83. <https://doi.org/10.1186/s12910-019-0411-9>.

Von Schondorf-Gleicher A., Mochizuki L., Orvieto R., et al., *Revisiting selected ethical aspects of current clinical in vitro fertilization (IVF) practice*. *Journal of Assisted Reproduction Genetics*. 2022;39(3):591-604. Doi:10.1007/s10815-022-02439-7.

Vu M., Li R., Baskfield A., et al., *Neural stem cells for disease modeling and evaluation of therapeutics for Tay-Sachs disease*. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018; 13(1): 152. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0886-3>.

Wahlberg A., Dong D., Priscilla Song P., Jianfeng Z., *The platforming of human embryo editing: prospecting "disease free" futures*. *New Genetics and Society*. 2021; 40(4): 367-383, Doi: 10.1080/14636778.2021.1997578.

Wickenden M., *Disability and other identities?—how do they intersect?* *Frontiers in Rehabilitation Sciences*. 2023;4:1200386. Doi: 10.3389/fresc.2023.1200386.

Yee T., Wert K.J., *Base and Prime Editing in the Retina—From Preclinical Research toward Human Clinical Trials*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(20):12375. <https://doi.org/10.3390/ijms232012375>.

Yu Z., Lu Z., Li J., et al., *PEAC-seq adopts Prime Editor to detect CRISPR off-target and DNA translocation*. *Nature Communication*. 2022; 13 (1): 7545. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35086-8>.

Zhao W., Li J., Wang X., et al., *Prime editor-mediated functional reshaping of ACE2 prevents the entry of multiple human coronaviruses, including SARS-CoV-2 variants*. *MedComm*. 2023;4(5):e356. Doi:10.1002/mco2.356.

Zhao Z., Shang P., Mohanraju P., et al., *Prime editing: advances and therapeutic applications*. *Trends in Biotechnology*. 2023;41(8):1000-1012. Doi: 10.1016/j.tibtech.2023.03.004.

Zhi S., Chen Y., Wu G., et al., *Dual-AAV delivering split prime editor system for in vivo genome editing*. *Molecular Therapy*. 2022;30(1):283-294. Doi:10.1016/j.ymthe.2021.07.011.



## RINGRAZIAMENTI

*Ho il piacere di ringraziare innanzitutto il Professore Sergio Filippo Magni per avermi accompagnata in questi anni universitari e nella stesura di questa tesi, per aver approfondito insieme una questione complessa e innovativa. Ringrazio inoltre il Professore Luca Fannesu per le conoscenze fornitemi durante il percorso triennale e magistrale.*

*Affrontare un percorso universitario è impegnativo poiché dona molte soddisfazioni ma anche tante difficoltà. Per queste ragioni intendo ringraziare la mia famiglia per il supporto sempre presente a qualsiasi ora del giorno e non solo...considerando la mia preferenza verso lo studio notturno. Grazie per avermi permesso di studiare, sostenendomi emotivamente ed economicamente. Ringrazio mio padre Walter per una lettura attenta di ogni singolo capitolo nonostante la difficoltà dell'argomento e per avermi ascoltata ogni volta che avevo bisogno di un confronto. Ringrazio mia madre Margherita per il conforto e il sostegno, per non dubitare mai delle mie capacità anche quando io stessa non riesco a riconoscerle. Rivolgo un sentito ringraziamento a mia sorella (e collega) Alice, una figura forte e sempre presente per aiutarmi, soprattutto nell'analisi biologica di questa trattazione.*

*Grazie nonna Anna, per essere una sincera amica e per i tuoi consigli. Grazie per avermi assicurata quando ne avevo bisogno e per ricordarmi di vivere con una maggiore serenità perché sono fortunata. Ti ringrazio per aver celebrato insieme ogni esame superato, tanti piccoli traguardi per raggiungere la laurea, questo mi fa capire quanto sei orgogliosa di me.*

*Non esiste parola più grande di un semplice grazie rivolto a tutta la Famiglia Urbani-Giammattei, una certezza solida e variegata che in questi anni mi ha regalato calore.*

*Sono immensamente grata di aver incontrato Beatrice: un'amica trasparente e leale, un'amica che si presenta sotto casa tua ogni volta che hai bisogno, un'amica che ha portato più volte colore nei miei momenti neri, un'amica eccentrica che riesce sempre a farti ridere senza alcuno sforzo. La migliore amica che potessi mai desiderare.*

*Un grazie speciale a Stefano, un amico divertente, gentile e un compagno di avventure universitarie. Grazie per credere sempre in me, per spingermi a non mollare mai e per essere fiero dei miei risultati. Mi ricordo ancora la prima volta che ci siamo conosciuti in aula e non potrò mai dimenticare il mio ultimo esame*

*affrontato insieme... ti ringrazio perché non ho mai conosciuto una persona genuina come te.*

*E' doveroso ringraziare una persona buona e disponibile, un'amica che riesce a trovare sempre una soluzione, con la quale ho celebrato tanti traguardi raggiunti e affrontato tante ore di lezione; un grazie alla mia amica, compagna di banco e di sbobine: Sofia V.*

*Negli ultimi mesi ho incontrato una persona amorevole e sensibile che fin dai primi giorni ha mostrato interesse verso la mia persona e verso il mio percorso universitario. Grazie William, per avermi ascoltata e accompagnata verso la fine di questo progetto. Ti ringrazio per essere paziente e per aver portato un po' di leggerezza in questo periodo per me delicato e importante. Inoltre voglio ringraziarti per avermi insegnato il: "cerca di fare il meglio che puoi con quello che hai".*

*Ringrazio Diana, Francesca, Alice e Sofia G., per essere autentiche, per essermi state vicine in questi anni, per le risate, per i vocali su WhatsApp tra novità e lamentele, e per i nostri aperitivi. Ringrazio inoltre i miei compagni di corso (non molti ma ottimi) per le discussioni e le chiacchiere dopo ogni lezione e per gli appunti sempre ben scritti quando avevo troppe sovrapposizioni.*

*Gentile Dott.ssa Ligurgo, la ringrazio per ogni volta che mi ha teso la mano con gentilezza e professionalità, per avermi ascoltata e compresa. Sono grata per i nostri incontri poiché mi permettono di migliorare per imparare a stare bene.*

*Professoressa Fisauli, dopo tanti anni ricordo con grande emozione le sue lezioni di Filosofia. Grazie per avermi fatto conoscere un modo diverso di comprendere e analizzare il mondo.*

*Un grazie a **tutti** i miei amici per aver alleggerito questi anni di studio donandomi spensieratezza e gioia.*

*Sono grata in particolar modo di poter contare sempre su Francesca e Alessandro. Thanks to my friends: Minja, Amir and Rago for accepting me as I am...*

*Per concludere, mi sembra giusto ringraziare me stessa perché ho pensato più volte di lasciar perdere tutto quando ero nei miei momenti neri ma sono grata di aver continuato poiché, nonostante le difficoltà, ho una grande passione e mi emozionano ancora quando studio...come se fosse la prima lezione di Filosofia.*

