

I quaderni

VIRUS INGEGNERIZZATI E DUAL-USE RESEARCH: PROFILI ETICI

Parere del Comitato Etico



**Fondazione
Umberto Veronesi**
– per il progresso
delle scienze

*Componenti del Comitato Etico
della Fondazione Umberto Veronesi*

Cinzia Caporale, Presidente
Elisabetta Belloni
Carla Collicelli
Domenico De Masi
Maurizio De Tilla
Giuseppe Ferraro
Armando Massarenti
Lucio Militerni
Telmo Pievani
Mario Pirani
Carlo Alberto Redi
Alfonso Maria Rossi Brigante
S.E. Monsignor Marcelo Sánchez Sorondo
Paola Severino Di Benedetto
Elena Tremoli

Segreteria scientifica

Annamaria Parola, Coordinatore
Marco Annoni

Data di pubblicazione 2016

Parere del Comitato Etico

Virus ingegnerizzati e dual-use research: profili etici

I Compiti del Comitato Etico della Fondazione Umberto Veronesi

“La scienza è un’attività umana inclusiva, presuppone un percorso cooperativo verso una meta comune ed è nella scienza che gli ideali di libertà e pari dignità di tutti gli individui hanno sempre trovato la loro costante realizzazione. La ricerca scientifica è ricerca della verità, perseguimento di una descrizione imparziale dei fatti e luogo di dialogo con l’altro attraverso critiche e confutazioni. Ha dunque una valenza etica intrinseca e un valore sociale indiscutibile, è un bene umano fondamentale e produce costantemente altri beni umani.

In particolare, la ricerca biomedica promuove beni umani irrinunciabili quale la salute e la vita stessa, e ha un’ispirazione propriamente umana poiché mira alla tutela dei più deboli, le persone ammalate, contrastando talora la natura con la cultura e con la ragione diretta alla piena realizzazione umana.

L’etica ha un ruolo cruciale nella scienza e deve sempre accompagnare il percorso di ricerca piuttosto che precederlo o seguirlo. È uno strumento che un buon ricercatore usa quotidianamente.

La morale è anche l’unico raccordo tra scienziati e persone comuni, è il solo linguaggio condiviso possibile. Ci avvicina: quando si discute di valori, i ricercatori non sono più esperti di noi. Semmai, sono le nostre prime sentinelle per i problemi etici emergenti e, storicamente, è proprio all’interno della comunità scientifica che si forma la consapevolezza delle implicazioni morali delle tecnologie biomediche moderne.

Promuovere la scienza, come fa mirabilmente la Fondazione Veronesi, significa proteggere l’esercizio di un diritto umano fondamentale, la libertà di perseguire la conoscenza e il progresso, ma anche, più profondamente, significa favorire lo sviluppo di condizioni di vita migliori per tutti.

Compiti del Comitato Etico saranno quello di dialogare con la Fondazione e con i ricercatori, favorendo la crescita di una coscienza critica, e insieme quello di porsi responsabilmente quali garanti terzi dei cittadini rispetto alle pratiche scientifiche, guidati dai principi fondamentali condivisi a livello internazionale e tenendo nella massima considerazione le differenze culturali”.

Il Comitato Etico

VIRUS INGEGNERIZZATI **E DUAL-USE RESEARCH: PROFILI ETICI**¹

INTRODUZIONE

Storicamente, il dibattito contemporaneo sui rischi del progresso tecnico-scientifico raggiunge il proprio apice dopo la Seconda Guerra Mondiale, quando si apre la discussione sulle responsabilità morali degli scienziati rispetto allo sviluppo della prima bomba atomica². A differenza di settant'anni fa, però, oggi le domande che erano prima rivolte ai fisici riguardano sempre di più gli scienziati che operano nel campo delle scienze della vita. Grazie alle nuove conoscenze in genomica e biologia molecolare, infatti, i ricercatori hanno ora a disposizione nuove tecniche sperimentali che permettono loro di creare dei “virus potenziati” per fini di ricerca.

La creazione di questi virus ingegnerizzati è utile perché permette ai ricercatori di decifrare la correlazione tra il genoma degli agenti patogeni e il loro fenotipo, e cioè l'insieme delle loro caratteristiche osservabili. Ciò consente di comprendere meglio i meccanismi molecolari attraverso cui un agente patogeno diviene pericoloso per l'uomo o l'ambiente. Tali ricerche offrono quindi la possibilità sia di rispondere più efficacemente alla minaccia di virus finora sconosciuti, sia di anticipare gli effetti che alcune mutazioni spontanee potrebbero avere su virus già noti, aiutando così a predisporre adeguate contromisure a livello di salute pubblica.

D'altro canto, però, tali virus potrebbero comportare danni seri e irreversibili per l'umanità e l'ecosistema qualora fossero accidentalmente o intenzionalmente rilasciati fuori da ambienti controllati. Inoltre, i meccanismi della ricerca scientifica fanno sì che i risultati e le metodologie sperimentali utilizzate per creare tali virus siano poi pubblicati in articoli scientifici cui tutti hanno libero accesso. Ciò significa che le informazioni utili a (ri)costruire tali "super virus" sono poi rese disponibili sia a chi è interessato a sviluppare nuove cure o misure di salute pubblica, sia a chi, invece, è potenzialmente interessato a una loro applicazione bellica o terroristica.

È dunque evidente che, in questi casi, due serie di valori etici fondamentali entrano tra loro in conflitto: da una parte vi è la necessità di proteggere la libertà di ricerca scientifica e i potenziali benefici che possono derivare da questo tipo di ricerche; dall'altra vi è invece la necessità di proteggere la società e l'ambiente da danni potenzialmente severi e irreversibili.

La creazione di virus potenziati per fini di ricerca merita quindi un'analisi bioetica razionale. In particolare, il presente documento si concentra sulle implicazioni etiche delle cosiddette "ricerche duali" (dall'inglese "*dual-use research*"), e cioè di quelle indagini scientifiche ambivalenti perché foriere di applicazioni benefiche ma i cui risultati potrebbero portare anche alla creazione di nuovi armamenti o a danneggiare seriamente la salute pubblica e l'ambiente.

LE RICERCHE "DUAL-USE" E "GAIN-OF FUNCTION"

Nel presente documento definiremo "dual-use researches" tutte quelle ricerche sperimentali da cui è ragionevole aspettarsi che derivino informazioni, prodotti o tecnologie che potrebbero poi essere utilizzate per minacciare la salute pubblica, l'ambiente o altri soggetti legalmente protetti³. Il problema di questa definizione, però, è che qualsiasi ricerca può in teoria essere usata per scopi malevoli⁴. Per questo motivo, il *National Science Advisory Board for Biosecurity* (NSABB) americano ha introdotto la dicitura più specifica di "dual research of concern" (DURC) per indicare quelle ricerche il cui potenziale di rischio "dual use" è particolarmente alto.

Negli ultimi anni il dibattito si è concentrato soprattutto su una classe particolare di DURC, e cioè le ricerche "gain-of-function" (GOF). In una ricerca GOF i ricercatori modificano il genoma di un microorganismo al fine di conferirgli una funzione "nuova" o "potenziata" per fini di studio. Questo processo consente di comprendere meglio la correlazione tra il genoma degli agenti patogeni e i loro fenotipi. In virologia, questo tipo di ricerche è molto utile per capire la natura delle interazioni tra gli agenti patogeni e gli esseri umani, per riuscire a stimare il loro potenziale di pandemicità e infettività e, quindi, per sviluppare contromisure efficaci sia a livello di politiche di salute pubblica, sia a livello di nuove terapie.

Non tutte le ricerche GOF, però, comportano gli stessi rischi⁵. Nel *draft report* pubblicato a maggio 2016 il NSABB rileva come le ricerche GOF con un potenziale di rischio significativo – le cosiddette GOFROC, e cioè le ricerche GOF *of concern* (e cioè che pos-

sono destare preoccupazione) – rappresentano solo un piccolo sottoinsieme di questi studi⁶. Tuttavia, anche se numericamente limitate, le ricerche GOFROC comportano comunque rischi seri per la biosicurezza, e cioè per la salute e la sicurezza pubblica e ambientale⁷.

In particolare, negli ultimi dieci anni, il dibattito circa le GOFROC si è sviluppato a seguito della pubblicazione di una serie di studi che hanno portato alla creazione di agenti patogeni con un alto potenziale pandemico. Tra queste ricerche, i casi più controversi hanno riguardato: (i) la modifica del genoma del virus del vaiolo dei topi, il quale ha portato a produrre un nuovo tipo di virus del vaiolo resistente alle misure di contenimento⁸; (ii) la ricostruzione sintetica del virus della polio a partire da frammenti di DNA ordinati separatamente online⁹; (iii) la ricostruzione con tecniche analoghe del virus dell'influenza Spagnola, il quale si stima che abbia causato tra i 20 e i 100 milioni di morti all'inizio del secolo scorso¹⁰.

Il caso più recente e dibattuto, però, è avvenuto nel giugno 2012, quando il team guidato da Ron Fouchier presso l'Erasmus Medical Center di Rotterdam ha annunciato di aver scoperto che quattro mutazioni sono sufficienti per rendere il virus dell'influenza aviaria H5N1 trasmissibile per via aerea tra i furetti, aumentando così esponenzialmente il potenziale pandemico. La pubblicazione dei risultati di questo studio, unitamente a quelli di un'altra ricerca simile condotta dal gruppo di Yoshihiro Kawaoka presso l'Università Wisconsin-Madison, ha suscitato un ampio dibattito internazionale perché sfruttando queste informazioni si potrebbe in teoria replicare lo stesso risultato anche nel ceppo del virus H5N1 capace di infettare l'uomo, creando così di fatto

| 8

un nuovo agente patogeno altamente infettivo, potenzialmente letale e facilmente diffondibile tra la popolazione¹¹.

| 9

PROFILI BIOETICI DELLE RICERCHE “GAIN OF FUNCTION”

Le ricerche GOF permettono di creare in laboratorio virus potenziati a scopo di ricerca e prevenzione; tuttavia, esse sollevano anche importanti interrogativi di natura etica perché comportano rischi per la biosicurezza. In particolare, il dibattito bioetico ruota intorno alla seguente domanda: È giusto condurre ricerche scientifiche che possono comportare rischi di danni seri e irreversibili per l'umanità e l'ambiente? Per rispondere a questo interrogativo è necessario, in primo luogo, identificare i principali valori morali in gioco. A questo proposito, confrontando la letteratura in bioetica, le linee guida nazionali e internazionali in materia di etica della ricerca e di difesa dei diritti umani, così come i più recenti contributi pubblicati dalle agenzie internazionali su questo tema, emergono almeno cinque valori morali fondamentali, ai quali corrispondono altrettante considerazioni di ordine bioetico¹²:

- i. **Non-maleficenza.** Le ricerche GOF possono provocare danni irreversibili a persone, popolazioni e all'ambiente, tra cui: la perdita di vite umane e animali, l'insorgere di malattie e di conseguenti danni psicofisici anche gravi, la perdita di fiducia da parte della società nei confronti della ricerca e delle sue istituzioni; la diminuzione dei livelli di biosicurezza qualora i risultati o i prodotti della ricerca fossero usati per scopi malevoli o fossero coinvolti in incidenti. Nel condurre una ricerca GOF, i ricercatori, gli sponsor, le agenzie e tutti gli al-

tri *stakeholders* hanno il dovere morale di non causare danni a terzi.

- ii. **Beneficenza.** La comunità scientifica nel suo complesso, così come la società, ha il dovere morale di promuovere la salute e il benessere comune, adoperandosi per prevenire e rimuovere eventuali danni, così come di perseguire attivamente un miglioramento del benessere dei cittadini. Da questo punto di vista le ricerche GFO hanno un'importanza strategica fondamentale che si riflette in una serie di benefici, tra i quali: la prevenzione di malattie e la salvaguardia della salute pubblica; lo sviluppo di strategie di cura e di politiche di salute pubblica più efficaci; l'avanzamento della conoscenza scientifica; positive ricadute economiche; il rafforzamento delle contromisure in caso di atti di bioterrorismo. Occorre poi rilevare che le ricerche GOF permettono di raggiungere alcuni risultati conoscitivi unici, e cioè non ottenibili tramite altre tecniche sperimentali conosciute¹³.
- iii. **Giustizia.** La creazione di virus ad alto potenziale pandemico solleva diverse questioni di giustizia, e cioè considerazioni su come gli oneri e i benefici di queste ricerche dovrebbero essere distribuiti equamente. Nonostante esistano diverse teorie di giustizia distributiva, due considerazioni generali appaiono però condivise. Primo, gli oneri insiti nel condurre questo tipo di ricerche non dovrebbero ricadere solo su una parte della popolazione. Secondo, anche gli eventuali benefici di questo tipo di ricerche andrebbero distribuiti in modo equo; ad esempio, garantendo l'accesso a eventuali terapie secondo quanto già previsto dai trattati e dalle dichiarazioni internazionali, tra cui la *Dichiarazione Universale dell'UNESCO*

- iv. **Libertà di ricerca.** Difendere la libertà della ricerca significa tutelare un valore morale fondamentale perché equivale a difendere l'idea stessa di scienza intesa come attività umana basata sul confronto, sulla creatività, sulla curiosità e sul desiderio di conoscere, nonché sulla libertà di pensiero e di critica. Tuttavia, difendere la libertà di ricerca non equivale a sostenere che chi fa ricerca può agire libero da vincoli morali: la libertà di ricerca, infatti, deve sempre essere bilanciata e valutata nel contesto degli altri valori morali rilevanti, tra cui quelli di non-maleficenza, di rispetto per l'autonomia personale e di giustizia. In assenza di buone ragioni basate su questi o altri valori, tuttavia, la libertà di ricerca scientifica dovrebbe essere difesa da ogni tipo di interferenza o ingerenza esterna¹⁵.
- v. **Responsabilità nella ricerca.** Il valore morale di agire responsabilmente nella ricerca può essere declinato in senso sia sostanziale sia procedurale. In senso sostanziale esso implica il dovere, da parte di chi conduce una ricerca scientifica, di esercitare un'adeguata attenzione, prendendosi cura degli interessi degli altri soggetti coinvolti, delle generazioni future e dell'ecosistema. In senso procedurale, invece, il principio di responsabilità implica da parte dei ricercatori e degli altri *stakeholders* (finanziatori, istituzioni, gruppi editoriali) una serie di obblighi specifici che ne orientano il comportamento verso la società. In particolare, tra questi obblighi morali, vi è il dovere di assumersi le proprie responsabilità per le scelte compiute e gli eventuali errori (*accountability*), e il dovere di agire secondo trasparenza, cioè l'obbligo morale di

rivelare le motivazioni, le assunzioni e gli interessi in base ai quali sono state prese decisioni le cui implicazioni investono soggetti terzi. Inoltre, agire responsabilmente nei contesti di ricerca è indispensabile per proteggere il vincolo fiduciario alla base del rapporto tra scienza e società.

Identificati questi cinque valori cardine, si tratta quindi di stabilire quali principi etici debbano orientare la decisione rispetto alla liceità morale di una data ricerca. A questo fine, a partire dai valori sopra elencati, emergono due serie di considerazioni:

Proporzionalità tra rischi e benefici. Affinché una ricerca scientifica sia etica è necessario che i suoi rischi siano proporzionati ai suoi benefici. Questo principio generale di etica della ricerca implica che, prima di intraprendere un'indagine scientifica, sia necessario bilanciare tra loro eventuali conflitti tra le diverse considerazioni di beneficenza e non-maleficenza. Da questo principio segue che, esattamente come nel caso di ogni altra ricerca sperimentale, l'eticità di una ricerca GOF può variare in funzione del rapporto tra i benefici e i rischi attesi. Tra due indagini GOF entrambe finalizzate a creare lo stesso agente patogeno, una può essere eticamente giustificabile perché finalizzata a sviluppare una terapia efficace, mentre un'altra può essere moralmente ingiustificabile perché finalizzata a raggiungere solo obiettivi di importanza secondaria. A seconda dei casi, quindi, il giudizio etico su una ricerca può variare considerevolmente, anche se l'agente patogeno creato è lo stesso. Applicare questo principio significa che l'eticità delle ricerche GOF non può essere valutata in assoluto e in astratto, ma occorre invece valutare caso per caso ogni ricerca GOF in riferimento al suo contesto specifico.

Inoltre, se una precisa valutazione dei rischi e dei benefici è con-

12

dizione necessaria per valutare l'eticità di una ricerca, occorre allora sviluppare, applicare e perfezionare processi di valutazione dei rischi e dei benefici (*risk-and-benefits-assessments*, o RBA) specificatamente pensati per valutare le ricerche GOF¹⁶. Tali processi di RBA sono inoltre necessari anche per valutare periodicamente la sicurezza e l'adeguatezza delle strutture in cui tali ricerche vengono compiute, così da prevenire, mitigare e ridurre gli eventuali rischi connessi a un possibile rilascio accidentale di tali virus potenziali al di fuori di ambienti strettamente controllati.

IL PRINCIPIO DI PRECAUZIONE E LA RICERCA SCIENTIFICA: LIMITI E IMPLICAZIONI.

Dato che il profilo più controverso delle ricerche GOF riguarda la biosicurezza, per valutare la permissibilità di tali ricerche si ricorre spesso al "principio di precauzione". Tale principio è stato introdotto alla fine degli anni '70 nel contesto della protezione ambientale per decidere quali politiche adottare in condizioni di incertezza e trova oggi larga applicazione a livello europeo in diversi ambiti inerenti alla biosicurezza¹⁷.

In generale, il principio di precauzione prevede che si debbano imporre misure restrittive qualora un dato corso di azione (o una tecnologia) possa provocare danni seri e irreversibili a una popolazione o all'ambiente e non sia al momento possibile stimarne i rischi. Secondo una lettura "forte" del principio di precauzione, l'onere di dimostrare che un dato corso di azioni sia privo di rischi significativi spetta a chi lo propone; in assenza di tali rassicurazioni è moralmente lecito proibire tale corso di azioni.

Esistono però diverse ragioni per rifiutare una lettura "forte" del

13

principio di precauzione nel caso della ricerca scientifica. In primo luogo, la ricerca è un'attività intrinsecamente aperta e rischiosa: pretendere dai ricercatori garanzie certe sugli esiti delle proprie ricerche significherebbe, di fatto, impedire ogni tipo di ricerca scientifica e di innovazione, specialmente di quelle con un potenziale DURC. Questo equivarrebbe però ad assegnare un valore assoluto alle ragioni basate sulla non-maleficenza ignorando le altre ragioni basate sulla libertà di ricerca, la giustizia, la responsabilità e la beneficenza. Inoltre, occorre ricordare che a volte è il non-agire, piuttosto che l'azione, a causare danno agli altri: ad esempio, fermare tutte le ricerche GOF esporrebbe la popolazione a rischi maggiori nei confronti degli agenti patogeni presenti in natura. Fermare la ricerca di nuove terapie per ragioni di precauzione appare quindi irragionevole perché significherebbe venire sistematicamente meno agli obblighi di beneficenza propri della scienza.

Un'alternativa consiste allora nell'adottare una lettura "debole" del principio di precauzione. Secondo questa visione, chi intraprende un determinato corso di azioni da cui potrebbero derivare rischi seri e irreversibili per l'uomo e l'ambiente deve prima farsi carico di: (i) tenere conto della proporzionalità tra i rischi e i benefici del corso di azioni proposto; (ii) dimostrare che non esistono modi alternativi per ottenere i benefici desiderati; (iii) prevedere misure adeguate per evitare, mitigare e ridurre i rischi e gli eventuali danni. È in questo senso che si possono leggere le due strategie che, nel corso degli ultimi anni, sono state proposte e utilizzate per ridurre i rischi delle ricerche GOF più controverse: l'adozione di percorsi di "prior-review" e l'imposizione di moratorie.

14

Per quanto riguarda la "prior-review", essa consiste nell'istituire un processo di revisione tra pari (*peer-review*) preventiva delle ricerche DURC (e quindi anche delle ricerche GOFROC) in fase di finanziamento. In linea di principio questa proposta è attuabile per tutte le indagini sperimentali il cui proposito esplicito è di (ri) creare agenti patogeni altamente pericolosi. Tuttavia, la ricerca scientifica è largamente imprevedibile nei suoi risultati, cui spesso perviene per serendipità piuttosto che seguendo una precisa programmazione¹⁸. Per questo motivo, l'implementazione di processi di "prior-review" pare essere uno strumento necessario e complementare ad altre strategie utili per costruire una governance complessiva delle ricerche GOF, ma non una soluzione di per sé sufficiente.

Considerazioni simili valgono anche per le moratorie alla ricerca¹⁹. Nel caso delle ricerche GOF prevedere moratorie assolute sarebbe ingiustificabile perché equivarrebbe a dare valore solo alle ragioni della non-maleficenza dimenticando altri obblighi che la scienza ha nei confronti di se stessa e della società. Diverso è il caso delle moratorie temporanee finalizzate a valutare lo stato delle misure preventive e legislative rispetto a un campo di ricerca in rapida evoluzione. Ad esempio, negli Stati Uniti, a seguito di alcuni incidenti riguardanti la biosicurezza avvenuti nel 2014 (ancorché non inerenti a ricerche GOF), l'amministrazione Obama ha imposto una moratoria di due anni (2014-2016) ai finanziamenti per le ricerche GOF sui virus H5N1, SARS e MERS²⁰. Tale moratoria è servita ad accertare l'adeguatezza delle normative vigenti nel supervisionare tali ricerche ed è stata accompagnata da un'analisi etica, una valutazione dei rischi-benefici indipendente e da un processo deliberativo che ha coinvolto anche la società civile²¹.

15

Tuttavia, ogni moratoria, seppure temporanea, rappresenta sempre una limitazione alla libertà di ricerca e pertanto non può essere giustificata a meno che non esistano rischi oggettivi e di sufficiente entità. Inoltre, l'imposizione di moratorie locali rischia di conferire un vantaggio indebito a chi sceglie di condurre le proprie ricerche in contesti meno regolamentati. Infine, nessuna moratoria locale può mai prevenire rischi globali, come nel caso della creazione di virus potenziati con potenziale pandemico. L'imposizione di moratorie alle ricerche GOF appare quindi giustificabile solo se sono presenti rischi oggettivi di seria portata, ha durata limitata, e viene concepita all'interno di una strategia complessiva più ampia.

Alla luce di queste considerazioni, adottare un approccio basato su una lettura debole del principio di precauzione significa superare una visione basata solo sull'adozione di "prior review" e moratorie, sviluppando, quindi, una visione più generale e capace di integrare tra loro diversi strumenti tecnici, teorici, normativi e regolativi al fine di raggiungere tre obiettivi: (i) stabilire criteri e procedure per isolare tra le ricerche GOF quelle che hanno un alto potenziale "dual-use" (GOFROC); (ii) richiedere, per ogni ricerca GOFROC sia (ii.a) una giustificazione della sua rilevanza dal punto di vista scientifico, valutando quali benefici essa può apportare per l'avanzamento del bene comune e se esistono altri percorsi sperimentali capaci di assicurare uguali benefici, sia (ii.b) una serie di precise e adeguate misure precauzionali volte a identificare, eliminare, prevenire, e mitigare tutti i rischi e i danni che tale ricerca potrebbe ragionevolmente comportare rispetto al particolare contesto nel quale verrà condotta; (iii) prevedere e implementare, per ogni ricerca GOFROC, una serie di procedure di supervisione lungo tutto il suo percorso, dall'elaborazione

del design sperimentale, alla creazione ed eventuale conservazione degli agenti patogeni in ambienti sperimentali controllati, fino alla pubblicazione dei suoi risultati in riviste scientifiche e altri mezzi di informazione.

Tale approccio precauzionale deve necessariamente essere adattivo, perché deve saper tenere conto non solo delle caratteristiche specifiche di ogni ricerca GOF, ma anche delle diverse variabili che connotano il particolare contesto normativo, legislativo, sperimentale e geopolitico in cui tale ricerca verrà condotta, nonché dell'intrinseca imprevedibilità che connota ogni impresa umana e scientifica. Tale requisito di strutturale plasticità emerge con chiarezza rispetto a uno dei problemi che hanno da sempre caratterizzato il dibattito sulle ricerche "dual-use": quello relativo all'opportunità di pubblicare i loro risultati su riviste scientifiche accessibili a tutti o piuttosto in banche dati protette e ad accesso strettamente controllato.

A questo proposito, due ragioni spiegano perché tale tema sia divenuto oggi meno centrale all'interno del dibattito. Una prima ragione è di ordine teorico e consiste nell'evidenziare i limiti di ogni tentativo che mira a controllare dall'alto le informazioni in un contesto come quello odierno, oggi sempre più caratterizzato dalla condivisione delle conoscenze permessa dai nuovi mezzi di comunicazione e dalla possibilità di reperire facilmente gli strumenti e i materiali necessari per produrre agenti patogeni potenzialmente pericolosi. Dati questi fattori, si può argomentare che un buon livello di sicurezza viene fornito proprio dalla condivisione pubblica di tutte le informazioni scientifiche, anche di quelle più sensibili, poiché questo consente alla comunità scientifica nel suo complesso di reagire più prontamente e in modo

più coordinato a possibili minacce.

La seconda ragione è che, negli ultimi anni, il quadro normativo-legislativo è mutato profondamente: a seguito degli episodi precedenti, dei vari dibattiti compiuti fuori e dentro la comunità scientifica e dell'elaborazione di nuove e più efficaci linee guida, oggi è sempre più difficile che il problema circa la pubblicazione dei risultati di una ricerca GOFROC si presenti dopo che tale ricerca sia stata compiuta. Uno degli obiettivi dell'approccio precauzionale sopra descritto, infatti, è proprio quello di includere l'analisi dei rischi relativi alla pubblicazione dei risultati di uno studio GOF già all'interno della valutazione preliminare dei suoi profili etici sensibili. Idealmente, questo dovrebbe far sì che, per ogni ricerca GOFROC condotta perché preventivamente giudicata eticamente ammissibile, siano già state esaminate e stabilite in anticipo anche le modalità secondo cui debba poi avvenire la pubblicazione e la disseminazione dei suoi risultati. L'assenza di una compiuta analisi dei rischi relativi alla divulgazione di tali informazioni sarebbe di per sé già una ragione sufficiente per dichiarare la proposta di condurre uno studio GOFROC eticamente inammissibile in quanto manchevole di uno dei suoi profili essenziali.

Naturalmente, non è sempre possibile anticipare le scoperte e le implicazioni di una data ricerca. Per questo motivo è fondamentale prevedere degli strumenti di supervisione capaci di affrontare nuovi aspetti eticamente sensibili qualora essi si presentino nel corso dello studio o dopo la sua conclusione. In casi eccezionali, questo può comportare la necessità di ri-valutare le misure decise in fase preliminare, concertando nuove soluzioni con gli altri *stakeholder* rilevanti, tra cui: gli editori delle riviste, i bioetici, la comunità scientifica, i decisori politici, gli esperti, oltre

alle agenzie e alle varie istituzioni operanti nel campo della biosicurezza e della biodifesa²².

Un ultimo punto riguarda infine il ruolo e la funzione di garanzia che le istituzioni nazionali e sovra-nazionali devono ricoprire rispetto alla *governance* delle ricerche GOF. In base alle considerazioni precedenti è evidente che le ricerche GOFROC possiedono un alto potenziale di rischio per la biosicurezza, in particolare nel caso in cui tali ricerche siano condotte o replicate in contesti strutturalmente poco sicuri come piccoli laboratori, strutture di ricerca con standard di sicurezza inadeguati, centri di ricerca in paesi privi di normative apposite e/o isolati dalla comunità scientifica internazionale. Inoltre, l'adozione di un approccio basato su una lettura debole del principio di precauzione richiede spese elevate e la necessaria presenza di una molteplicità di normative, professionalità, *best-practices* e procedure di controllo che devono già essere state implementate e collaudate.

Per questi motivi, gli attori istituzionali, come ad esempio l'Istituto Superiore di Sanità, appaiono essere gli unici candidati possibili per condurre e supervisionare ricerche GOFROC. Solo questi soggetti istituzionali, infatti, sono in grado di offrire tutte le garanzie di controllo, imparzialità nella valutazione dei rischi e dei benefici, e standard di sicurezza che sono indispensabili affinché sia possibile massimizzare i benefici e minimizzare i rischi delle ricerche GOFROC. Tali attori istituzionali, inoltre, sono poi unicamente posizionati per coordinare a livello sovra-nazionale una più estesa politica di *governance* per questo tipo di ricerche, promuovendo l'elaborazione di standard etici e di sicurezza condivisi a livello globale con e tramite altre istituzioni, tra cui l'Unione Europea e l'Organizzazione Mondiale della Sanità.

CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI

Condurre ricerche sperimentali creando virus potenziati solleva diversi interrogativi di natura bioetica e biopolitica inerenti ai meccanismi stessi secondo cui la ricerca scientifica deve essere governata su scala globale. Inoltre, il quadro geopolitico attuale è molto più frammentato e multipolare che in passato, mentre le competenze e le barriere tecniche da superare per riuscire a costruire una potenziale minaccia biologica sono sempre più facili da superare. Ciò significa che la *governance* delle ricerche su virus potenziati deve essere pensata in riferimento a scenari nei quali le minacce alla biosicurezza non provengono più solo da realtà nazionali, sovranazionali e istituzionalizzate. Infine, come rilevato nella sezione precedente, le misure preventive che sono state finora identificate, e cioè l'istituzione di percorsi di "*prior-review*" e l'imposizione di varie moratorie nazionali o internazionali, non appaiono di per sé sufficienti a raggiungere tali obiettivi.

Alla luce di queste considerazioni, il Comitato Etico della Fondazione Veronesi propone la seguente lista di raccomandazioni riguardo alla *governance* delle ricerche *dual-use* che implicino la creazione in laboratorio di virus ingegnerizzati:

1. Promuovere una cultura della responsabilità condivisa rispetto al tema delle ricerche *dual-use* in materia di virus potenziati all'interno e all'esterno della comunità scientifica, prevedendo la coordinazione tra ricercatori, editori delle riviste scientifiche e *policy-makers*; la formazione di nuovi attori e di opportuni organismi di controllo a livello locale e soprattutto globale;

2. Promuovere una discussione a livello internazionale per stabilire, secondo le modalità proprie di una bioetica globale declinata in senso procedurale, una serie di linee-guida sovra-nazionali per coordinare i diversi standard riguardo agli aspetti etici delle ricerche "dual use of concern" (DURC) e le ricerche "gain of function of concern" (GOFROC);
3. Promuovere la creazione di linee-guida per istruire il lavoro dei comitati etici a livello nazionale al fine di valutare in modo coordinato e sistematico i protocolli e le misure di prevenzione in materia di biosicurezza previste per le ricerche scientifiche richiedenti un'approvazione etica.

In particolare, in merito alle ricerche scientifiche finalizzate allo studio di virus con un alto rischio per la biosicurezza, il Comitato avanza le seguenti raccomandazioni:

1. Istituire e adottare criteri condivisi per definire e identificare le ricerche DURC e le ricerche GOFROC;
2. Limitare la possibilità di condurre e supervisionare le ricerche GOFROC solo a enti istituzionali quali, ad esempio, l'Istituto Superiore di Sanità;
3. Prevedere specifici percorsi di revisione (*prior-review*) per le ricerche GOFROC condotte da commissioni multidisciplinari per valutare il valore scientifico, i diversi profili di rischio e gli aspetti bioetici relativi a ogni studio;
4. Sviluppare processi di valutazione dei rischi e dei benefici

(*risk-and-benefits-assessments*, o RBA) specifici per le ricerche GOFROC;

5. Prevedere, per ogni ricerca GOFROC giudicata di alto valore scientifico ed eticamente giustificabile, l'obbligo da parte dei ricercatori e sponsor di elaborare e specificare in anticipo misure adeguate e proporzionali per evitare, prevenire e ridurre tutti i ragionevoli rischi e gli eventuali danni che l'esecuzione della ricerca potrebbe causare, anticipando le possibili implicazioni per la biosicurezza relative alla pubblicazione dei risultati e delle metodologie impiegate nello studio;
6. Prevedere, negli articoli scientifici attraverso cui saranno divulgati i risultati e le metodologie di tutte le ricerche GOFROC, una sezione nella quale siano riportate in piena trasparenza le misure di sicurezza adottate prima e durante la conduzione dello studio; una ricostruzione del processo che ha portato al finanziamento, alla esecuzione e pubblicazione dei risultati, con i nomi di tutti i partecipanti a questi processi, compresi i *prior-reviewers*, i *peer-reviewers*, ai finanziatori, gli editori, e tutti coloro che hanno partecipato alla ricerca;
7. Sostenere lo sviluppo, il miglioramento e la sostituzione, ove possibile, delle tecniche sperimentali finalizzate allo studio di possibili mutazioni dei virus, quali gli studi GOF, con altre tecniche sperimentali che non prevedano la creazione di virus attivi o attenuati, in modo da ridurre possibili rischi di biosicurezza nel caso di un loro rilascio accidentale.

¹ Il gruppo di lavoro è stato coordinato da Telmo Pievani e comprende Carlo Alberto Redi, membro del Comitato Etico, e Marco Annoni, bioeticista e segretario scientifico del Comitato Etico. Si ringraziano gli esperti esterni Ilaria Capua e Cesare Montecucco per aver contribuito con le proprie osservazioni allo sviluppo del presente documento.

² Herrlich, P. (2013), "The Responsibility of the Scientist", in *EMBO Reports*, 14(9): 759-764.

³ Nel 2005 gli Stati Uniti hanno istituito il *National Science Advisory Board for Biosecurity* (NSABB), un ente preposto alla regolamentazione in materia di biosicurezza. Nel 2007 il NSAAB ha pubblicato il report "Proposed Framework for the Oversight of Dual Use Life Science Research: Strategies for Minimizing the Potential Misuse of Research Information". In questo documento si definiscono le *dual-use research* "research that, based on current understanding, can be reasonably anticipated to provide knowledge, products, or technologies that could be directly misapplied by others to pose a threat to public health and safety, agricultural crops and other plants, animals, the environment, or materiel". Nel 2015, è seguito un se-

condo report dedicato alle ricerche gain-of-function: "Framework for Guiding the Conduct of Risk and Benefit Assessments of Gain-of-Function Research". Infine, nel 2016, il NSAAB ha presentato un *draft report* su questo tema nel quale vengono integrate le precedenti raccomandazioni unitamente a un'analisi dei rischi e dei benefici (*risk and benefit assessment* o RBA) e a considerazioni di carattere bioetico.

⁴ Il NSABB (2007) ha identificato sette tipologie di ricerche DURC: (i) ricerche che permettono l'uso di agenti biologici o tossine con conseguenze dannose; (ii) ricerche che ostacolano l'immunità o l'efficacia dell'immunità senza alcun tipo di giustificazione clinica o ambientale; (iii) ricerche che conferiscono ad agenti biologici e tossine resistenza contro le misure profilattiche o terapeutiche contro gli agenti stessi o che migliorano la loro abilità nell'evadere le metodologie di detenzione; (iv) ricerche che aumentano la stabilità, la trasmissibilità o l'abilità di dispersione di agenti biologici o tossine; (v) ricerche che alterano il *range* ospite specifico o il tropismo di un agente biologico o di una tossina; (vi) ricerche che aumentano la suscettibilità di una popolazione ospite; (vii) ricerche che producono nuovi agenti patogeni o tossine o che ricostruiscono agenti biologici eradicati o estinti.

⁵ Le ricerche GOF, unitamente alla loro controparte, cioè alle ricerche “loss-of-function”, sono molto utilizzate nella biologia di base; pertanto, molte ricerche GOF non riguardano solo patogeni pericolosi.

⁶ Nello specifico, il report *Biotechnology research in an age of terrorism* pubblicato nel 2004 dalle *National Academies of Sciences* negli Stati Uniti, identifica sette classi di GOFROC, le quali includono tutti gli esperimenti che: (i) dimostrerebbero come rendere un vaccino inefficace; (ii) conferirebbero una resistenza ad antibiotici o agenti virali terapeuticamente utili; (iii) incrementerebbero la virulenza di un patogeno o rendano virulento un non-patogeno; (iv) incrementerebbero la trasmissibilità di un patogeno; (v) modificherebbero il *range* dell'ospite del patogeno; (vi) consentirebbero di evitare modalità di rilevamento/diagnostiche; (vii) consentirebbero di trasformare un agente biologico o una tossina in un'arma. L'ultimo report del NSABB, invece, prevede solo due criteri per identificare le GOFROC, e cioè che esse siano ricerche: “that could generate a pathogen that is: 1) highly transmissible and likely capable of wide and uncontrollable spread in human populations; and 2) highly virulent and likely to cause significant morbidity and/or mortality in humans” (NSABB

2016, p 4).

⁷ Nel dibattito internazionale il problema etico e regolativo inerente alle ricerche “dual use” sorge rispetto a due profili distinti ma strettamente collegati, quelli della “biosafety” e della “biosecurity”. Con il termine “bio-safety” ci si riferisce a tutte quelle misure e protocolli di sicurezza finalizzati a prevenire la diffusione incontrollata e accidentale di patogeni al di fuori dei laboratori e di altri ambienti sperimentali. Per “*bio-security*”, invece, ci si riferisce a quelle misure di prevenzione e sicurezza finalizzate a impedire il trafugamento, la preparazione e l'utilizzo di tecniche e prodotti biologici per funzioni malevoli come ad esempio atti di guerra e/o atti di bioterrorismo. In questo documento useremo il termine “biosicurezza” per riferirci ai profili di rischio che una ricerca sperimentale GOF può avere sia rispetto alla *biosafety* sia rispetto alla *biosecurity*, distinguendo le due accezioni ove opportuno.

⁸ xxxx

⁹ Cello, J., Paul, A. V. and Wimmer, E. 2002, ‘Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template’, *Science*, vol. 297, pp. 1016–18.

24

¹⁰ Tumpey, T. M. et al. 2005, ‘Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus’, *Science*, vol. 310, no. 5745, pp. 77–80.

¹¹ I risultati di questi studi sono stati pubblicati sulle riviste *Science* e *Nature* solo dopo diverso tempo e tra le polemiche. Inoltre, in seguito al dibattito che ne è derivato, alcune agenzie, come ad esempio lo *US Department of Health and Human Services* (HHS), hanno elaborato regole e procedure più stringenti per regolare questo tipo di ricerche. La stessa comunità dei ricercatori impegnati in ricerche riguardanti i virus H5N1 e H7N9 si è volontariamente imposta una moratoria di un anno riguardo a questi studi per consentire di affrontare potenziali questioni di biosicurezza (scaduta nel 2014).

¹² La seguente analisi dei valori morali sostanziali segue quella proposta nell'ultimo report pubblicato dal NSABB a fine maggio 2016. A differenza del quadro teorico riportato in quel documento, qui si è però scelto di omettere le trattazioni di alcuni valori morali (*respect for persons; public participation & democratic deliberation*) e di accorparne altri, perché giudicati secondari ai fini del presente documento.

¹³ Per esempio, queste ricerche sono es-

senziali per contenere i virus dell'influenza stagionale i quali sono responsabili ogni anno di decine di migliaia di morti, in particolare nella popolazione oltre i 65 anni di età.

¹⁴ L'articolo 15 della *Dichiarazione* è dedicato alla condivisione dei benefici prodotti dalla ricerca scientifica e recita: “Benefits resulting from any scientific research and its applications should be shared with society as a whole and within the international community, in particular with developing countries. In giving effect to this principle, benefits may take any of the following forms: (a) special and sustainable assistance to, and acknowledgement of, the persons and groups that have taken part in the research; (b) access to quality health care; (c) provision of new diagnostic and therapeutic modalities or products stemming from research; (d) support for health services; (e) access to scientific and technological knowledge” (art 15).

¹⁵ Il diritto alla libertà di ricerca è da concepirsi come un diritto negativo *prima facie*, cioè un diritto a non vedere la propria libertà limitata in assenza di buone ragioni.

¹⁶ Esistono limitazioni importanti all'utilizzo di RBA nel caso in questione, come evidenziato da Rath, Ischi e Per-

25

king 2014 (Evolution of different dual-use concepts in international and national law and its implications on research ethics and governance). Nello specifico, i dati circa i benefici e i rischi possono non essere disponibili; inoltre, spesso i valori morali tra loro in gioco sono incommensurabili, per cui occorre in ogni caso procedere poi a un bilanciamento bioetico (ad esempio tra i valori di libertà della ricerca e di beneficenza) piuttosto che a un mero calcolo numerico, il quale risulta appropriato solo a catturare alcuni aspetti del problema, e cioè quelli relativi alla stima dei rischi e dei benefici attesi.

¹⁷ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=URISERV%3A132042>

¹⁸ È questo, ad esempio, il caso di uno studio pubblicato da un gruppo di ricercatori in Australia tramite la quale il gene IL-4 del topo è stato inserito all'interno del genoma del vaiolo del topo, nella speranza che il virus alterato avrebbe così sterilizzato i topi e quindi fornito un nuovo metodo di derattizzazione. Tuttavia, la ricerca diede un esito inaspettato, in quanto i ricercatori scoprirono di aver accidentalmente creato un super-ceppo del vaiolo del topo naturalmente resistente alle misure di contenimento. Potenzialmente, la stessa tecni-

ca potrebbe essere utilizzata per sviluppare un ceppo del vaiolo potenziato anche nell'uomo. Dato che i risultati sono stati ottenuti da questi scienziati in modo accidentale, in questo e in altri casi simili nessun processo di *prior-review* avrebbe potuto impedire la conduzione dello studio, i cui risultati sono stati poi pubblicati sul *Journal of Virology* nel 2001. Jackson RJ, Ramsay AJ, Christensen CD, Beaton S, Hall DF, Ramshaw IA.

Expression of mouse interleukin-4 by a recombinant ectromelia virus suppresses cytolytic lymphocyte responses and overcomes genetic resistance to mousepox. *J Virol* 2001;75:1205-10. La decisione finale del NSABB su questo caso è attesa entro il 2016.

¹⁹ La prima moratoria, della durata di un anno, è stata imposta dal governo olandese dopo l'annuncio della scoperta da parte del gruppo di Fouchier; a questa ne è seguita una seconda, sempre della durata di un anno, proposta in maniera spontanea da alcuni gruppi di ricerca impegnati nello studio del virus dell'influenza. L'ultima moratoria è stata poi imposta negli Stati Uniti dall'amministrazione Obama nel biennio 2014-2016 e ha coinvolto i finanziamenti per le ricerche GOF sui virus H5N1, SARS e MERS.

²⁰ La moratoria sui finanziamenti è stata applicata a quei progetti di ricerca GOF da cui ci si può ragionevolmente attendere che possano conferire attributi ai virus dell'influenza, SARS, e MERS in modo tale che tali virus possano avere un'aumentata patogenicità e/o trasmissibilità nei mammiferi per via respiratoria: <https://www.whitehouse.gov/blog/2014/10/17/doing-diligence-assess-risks-and-benefits-life-sciences-gain-function-research>

²¹ Cfr nota 3.

²² In tali casi, una parte della comunità scientifica specializzata ritiene che l'immissione dei dati più sensibili in archivi digitali protetti, ad accesso strettamente controllato, possa essere in ogni caso raccomandabile.



Fondazione Umberto Veronesi
piazza Velasca 5, 20122 Milano
telefono +39.02.76.01.81.87
fax +39.02.76.40.69.66
info@fondazioneveronesi.it
www.fondazioneveronesi.it



**Fondazione
Umberto Veronesi**
– per il progresso
delle scienze