

I quaderni

GENE-DRIVE **E RESPONSABILITÀ** **ECOLOGICA**

Parere del Comitato Etico



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

**Componenti del Comitato Etico
della Fondazione Umberto Veronesi**

Carlo Alberto Redi, Presidente
Professore di Zoologia e Biologia della Sviluppo, Università degli Studi di Pavia

Giuseppe Testa, Vicepresidente
Professore di Biologia Molecolare, Università degli Studi di Milano

Guido Bosticco
Giornalista e Professore presso il Dipartimento degli Studi Umanistici,
Università degli Studi di Pavia

Roberto Defez
Responsabile del laboratorio di biotecnologie microbiche,
Istituto di Bioscienze e Biorisorse del CNR di Napoli

Domenico De Masi
Sociologo e Professore emerito di Sociologia del lavoro,
Università La Sapienza Roma

Giorgio Macellari
Chirurgo Senologo e Docente di Bioetica,
Scuola di Specializzazione in Chirurgia di Parma

Telmo Pievani
Professore di Filosofia delle Scienze Biologiche,
Università degli Studi di Padova

Luigi Ripamonti
Medico e Responsabile Corriere Salute, Corriere della Sera

Giuseppe Remuzzi
Direttore dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Alfonso Maria Rossi Brigante
Presidente Onorario della Corte dei Conti

Cinzia Caporale, Presidente Onorario
Responsabile della Sezione di Roma dell'Istituto di Tecnologie Biomediche e
Coordinatore della Commissione per l'Etica della Ricerca e la Bioetica del CNR

Giuliano Amato, Presidente Onorario
Giudice Costituzionale, già Presidente del Consiglio dei ministri

Data di pubblicazione 2020

**Parere del Comitato Etico
a favore della sperimentazione
con popolazioni di zanzare geneticamente
modificate per combattere la malaria**

I Compiti del Comitato Etico di 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 Umberto 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

INTRODUZIONE

Secondo l'ultimo rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel solo 2018 la malaria ha ucciso oltre 400.000 persone, tra cui oltre 250.000 bambini sotto i 5 anni (il 67% dei decessi; un morto ogni 2 minuti).ⁱⁱ Inoltre, l'infezione da malaria comporta gravi conseguenze per la salute umana anche quando non causa direttamente la morte. Nel 2018 la malaria ha colpito oltre 11 milioni di donne in gravidanza, causando la nascita di quasi 900.000 bambini sottopeso, con un maggiore rischio di morire durante il primo anno di vita e di sviluppare patologie croniche e deficit cognitivi. Nello stesso anno, dei 24 milioni di bambini infettati dalla malaria, quasi 2 milioni hanno poi sviluppato forme di anemia moderate (54%) o gravi (9%).

Le prospettive future sono e rimangono drammatiche, nonostante i progressi compiuti negli ultimi anni siano stati considerevoli. Tra il 2000 e il 2015, l'incidenza delle malattie cliniche connesse alla malaria è diminuita del 40%, portando le morti annue da un milione a poco meno di 600.000.ⁱⁱⁱ Tuttavia, i dati più recenti indicano che tali progressi sono ancora precari e che, purtroppo, potrebbero regredire. Secondo l'OMS, infatti, tra il 2014 e il 2018 la tendenza a ridurre l'incidenza di nuovi casi si è progressivamente stabilizzata, tanto che, senza un forte impegno da parte di tutti i portatori di interesse coinvolti, appare difficile rispettare gli obiettivi previsti

per il 2025-30 dalla strategia globale per la lotta alla malaria.^{iv}

Ciò che non bisogna dimenticare, tuttavia, è che larga parte delle morti e sofferenze causate dalla malaria sono in teoria già evitabili e, pertanto, eticamente inaccettabili. Attualmente, infatti, esistono trattamenti farmacologici efficaci contro la malaria, i quali consentono di prevenire l'infezione (attraverso misure adeguate di profilassi) o di curarla (attraverso diverse terapie anti-malariche). Inoltre, il contagio è controllabile anche adottando strategie non strettamente sanitarie. La malaria è causata da un parassita, il *Plasmodium*, che si trasmette attraverso le punture di zanzare *Anopheles*.^v Contenendo la popolazione di *Anopheles* o evitando che queste entrino in contatto con l'uomo è quindi possibile limitare il numero di persone contagiate – ad esempio, attraverso l'utilizzo su larga scala di zanzariere per la notte trattate con insetticida (le *insecticide-treated mosquito nets*, o ITNs), una misura che secondo studi attendibili si è dimostrata particolarmente efficace.^{vi} Attualmente è in sviluppo un vaccino, il Mosquirix, il quale nelle prime sperimentazioni ha dato risultati incoraggianti ma non ottimali (l'efficacia preventiva è, infatti, circa del 40%).^{vii}

L'adozione congiunta di queste strategie può realisticamente contribuire a debellare la malaria nei prossimi decenni, esattamente come è avvenuto per la poliomielite o il vaiolo. Ciò dipende,

però, dall'investimento di maggiori risorse economiche e dalla cooperazione a livello locale e internazionale. Cosa più importante, anche se tutti gli obiettivi fossero raggiunti, utilizzando gli strumenti oggi disponibili occorrerebbero in ogni caso molti anni per eradicare la malattia. Secondo le migliori previsioni, ciò significa che milioni di persone perderanno comunque la vita, soprattutto bambini nati nelle aree più povere del mondo. Già oggi, infatti, oltre l'85% delle morti per malaria avviene nei paesi dell'Africa sub-sahariana o in altre zone dove la povertà è endemica.^{viii}

In questo scenario, le scienze della vita potrebbero offrire una soluzione inedita per scala ed efficacia. Attualmente, sono in fase avanzata di sperimentazione nuove biotecnologie che utilizzano le più recenti tecniche di *editing* del genoma, come CRISPR-Cas9, e che sfruttano un meccanismo di propagazione genetica chiamato *gene-drive*. I *gene-drive*, (o *driver* genetici), sono sistemi a eredità sbilanciata nei quali viene aumentata l'abilità di un elemento genetico di passare da un genitore alla prole. Grazie a queste biotecnologie è possibile creare in laboratorio delle zanzare geneticamente modificate le quali, liberate nell'ambiente, hanno la capacità di modificare in breve tempo il genoma dell'intera popolazione delle zanzare-vettore, rendendole sterili o incapaci di trasmettere la malaria. Secondo gli studi compiuti, l'utilizzo di queste biotecnologie potrebbe risolvere la piaga della malaria in modo definitivo

e a costi relativamente contenuti, salvando così la vita a milioni di persone.

Le stesse caratteristiche che rendono le biotecnologie a base *gene-drive* un potenziale strumento di salute pubblica così efficace e potente, però, sollevano anche importanti domande etiche, sociali e politiche riguardo i loro potenziali rischi. Primo, perché tali tecnologie non sono mai state adottate in scenari reali e su ampia scala. Secondo, perché una volta rilasciate nell'ambiente le mutazioni propagate attraverso *gene-drive* sono difficili da controllare e di fatto irreversibili, almeno nel breve periodo.

In tale contesto, il Comitato Etico della Fondazione Umberto Veronesi ritiene importante analizzare le diverse ragioni etiche a favore o contrarie allo sviluppo di biotecnologie che utilizzano meccanismi di *gene-drive* da impiegare nella lotta contro la malaria. A questo fine, il presente parere intende assolvere un duplice scopo. Il primo è analizzare una serie di argomentazioni utili per informare un sempre più necessario dibattito pubblico sugli aspetti etici relativi allo sviluppo di queste biotecnologie. Il secondo è quello di fornire una serie di elementi ai decisori politici e agli scienziati attualmente coinvolti nello sviluppo di queste biotecnologie affinché tali ricerche siano condotte nel rispetto di standard etici condivisi e adeguati, capaci di bilanciare tra loro i benefici e i rischi che possono sorgere per le comunità umane e gli ecosistemi.

2. Gene-drive ed editing del genoma per il controllo delle zanzare vettore della malaria

Secondo i meccanismi dell'ereditarietà descritti da Mendel per la prima volta nel 1866, un individuo nato per riproduzione sessuata ha il 50% di possibilità di ereditare un gene dal padre e il 50% di possibilità di ereditare un gene dalla madre. Tuttavia, esistono in natura alcuni sistemi che non seguono le leggi dell'eredità mendeliana, e per i quali un gene può avere una probabilità di essere ereditato superiore al 50% e, a volte, anche del 100%. Tali sistemi possono utilizzare diversi meccanismi già noti agli scienziati, tra cui i trasposoni, enzimi come le endonucleasi da inserimento (*homing endonuclease*) o conflitti intragenomici durante la meiosi (*meiotic drive*). Collettivamente, tutti i sistemi biologici che consentono a un gene di essere ereditato in modo preferenziale si definiscono "driver genetici" o "*gene-drive*".^{ix}

La caratteristica principale dei *gene-drive* consiste dunque nella loro capacità di diffondere progressivamente un elemento genetico (uno o più geni) all'interno di una determinata popolazione o specie. Sfruttando i *gene-drive*, quindi, è possibile partire da un numero limitato di individui con un certo genotipo per arrivare a modificare il genoma della maggior parte, o di tutta, la popolazione o specie di appartenenza.

Nel corso degli ultimi decenni i ricercatori hanno cercato di comprendere meglio i meccanismi biologici e molecolari alla base di diversi *gene-drive* e il loro possibile impatto. Dopo alcuni successi parziali, nel 2012 è avvenuta una volta decisiva grazie alla scoperta di una nuova tecnica per editare il genoma di qualsiasi essere vivente: CRISPR-Cas9.^x A differenza di altre tecniche di *editing* prima conosciute, infatti, CRISPR-Cas9 permette di inserire, modificare, o rimuovere parti del genoma con un livello di precisione senza precedenti, in modo relativamente facile e a costi contenuti.

La possibilità di combinare queste nuove tecniche così precise e potenti di *editing* del genoma e sistemi di auto-propagazione genetica come i *gene-drive* ha aperto scenari applicativi prima impensabili. Se attraverso le tecniche di *editing* come CRISPR è, infatti, possibile modificare a piacimento il genoma di un individuo, attraverso i sistemi di *gene-drive* è possibile assicurarsi che tali modifiche si propaghino poi da sole in intere popolazioni o specie attraverso i normali meccanismi della riproduzione sessuata.

Dopo la scoperta di CRISPR-Cas9, la ricerca ha in breve tempo compiuto progressi enormi nello studio e nello sviluppo di nuovi sistemi di *gene-drive* realizzati tramite CRISPR, i quali hanno portato ai primi studi di laboratorio sui lieviti,^{xi} i moscerini della frutta^{xii} e le zanzare. Significativamente, gli sforzi sperimentali maggiori per creare i primi

gene-drive ingegnerizzati con CRISPR si sono concentrati proprio sullo sviluppo di strategie per il controllo e l'alterazione delle zanzare vettori di malattie infettive come la malaria.

A questo riguardo occorre distinguere tra strategie che sfruttano sistemi di *gene-drive* per finalità di *soppressione* o *sostituzione*. Le strategie di soppressione mirano a ridurre una popolazione bersaglio (ad es. quella delle zanzare vettore della malaria) sotto una soglia critica affinché non sia più in grado di sostenere la trasmissione della malaria. Ciò può avvenire, per esempio, attraverso l'inattivazione o il *knock-out* di geni coinvolti nella sopravvivenza o riproduzione delle zanzare (per ridurre la fertilità, ottenere solo una popolazione maschile, o alterare la capacità di produrre uova), e possono portare o meno all'estinzione di una specie. Di contro, le strategie di *sostituzione* mirano a sostituire alcuni geni in una popolazione, per esempio al fine di alterare geneticamente la capacità delle zanzare di ospitare, far sopravvivere e trasmettere il *Plasmodium* e dunque la malaria. Inoltre, è possibile distinguere anche tra sistemi di *gene-drive* "auto-propaganti" e "auto-limitanti". I sistemi di *gene-drive* che si "auto-propagano" agiscono fino a quanto l'intera popolazione bersaglio non è stata soppressa o modificata. I sistemi di *gene-drive* che si "auto-limitano", invece, sono programmati in modo tale da perdere i loro effetti nel tempo o rendere comunque reversibili le mutazioni introdotte.^{xiii}

Non tutte le strategie finora sviluppate, però, si sono dimostrate egualmente efficaci o stabili. Nel 2015 un gruppo di ricerca ha dimostrato che attraverso CRISPR è possibile creare un *gene-drive* capace di rendere le zanzare-vettore resistenti al *Plasmodium*, seppure con frequenze di trasmissione mendeliane (Gantz et al., 2015).^{xiv} A dicembre dello stesso anno un altro gruppo di ricerca ha quindi creato con CRISPR un altro *gene-drive* capace di rendere sterile la femmina della zanzara *Anopheles*, riducendo la popolazione di queste zanzare-vettore nel corso del tempo (Hammond et al., 2016).

Uno dei maggiori problemi tecnici riscontrati nello sviluppo di *gene-drive* per il controllo delle zanzare vettore è l'insorgere di contro-mutazioni che possono diminuire nel tempo la capacità dei *driver* di propagarsi fino a farli scomparire.^{xv} In questo ambito, un passo decisivo è stato ottenuto da uno studio del 2018 (Kirou et al., 2018) in cui ricercatori hanno utilizzato CRISPR per creare un *gene-drive* che colpisse il gene *doublesex* (*dsx*). Il gene *doublesex* è cruciale per assicurare la riproduzione della specie ed è quindi particolarmente resistente alle mutazioni. I risultati sperimentali hanno dimostrato che la mutazione creata con CRISPR su *dsx* ha permesso di ottenere maschi di *Anopheles* sani ma femmine sterili; e grazie al *gene-drive*, nel giro di 11 generazioni la mutazione si è propagata al 100% degli individui, portando al collasso completo della popolazione.^{xvi}

In seguito a questo importante successo sperimentale, le ricerche sullo sviluppo di zanzare geneticamente modificate con questa tecnica sono proseguite con l'obiettivo di consolidare le conoscenze ottenute e iniziare le prime sperimentazioni in ambienti controllati, prima in laboratorio e poi in aree confinate. Al momento, questa strategia che sfrutta la mutazione del gene *doublesex* per creare un *gene-drive* finalizzato alla soppressione delle *Anopheles* appare come la tecnica più promettente per realizzare un intervento di salute pubblica da impiegare nella lotta alla malaria.

Qualora le sperimentazioni in corso confermino tali risultati, a breve potrebbe essere concretamente possibile prendere una decisione cruciale: se rilasciare le zanzare geneticamente modificate nell'ambiente - e cioè nelle zone più colpite dalla malaria -, eliminando la specie *Anopheles* responsabile del contagio, oppure evitare di utilizzare tale misura, continuando la lotta alla malaria secondo strategie più convenzionali nonostante l'alto costo di vite umane e le gravi sofferenze che tale decisione potrebbe comportare.

3. Argomentazioni bioetiche a favore dello sviluppo di zanzare geneticamente modificate

Esistono almeno quattro ragioni per argomentare a favore dello sviluppo, sperimentazione ed eventuali utilizzi

di zanzare geneticamente modificate come strumento di lotta alla malaria.

(1) La prima e più importante di queste ragioni riguarda, ovviamente, i potenziali benefici che tali biotecnologie potrebbero avere per la salute umana. L'uso contro la malaria di zanzare geneticamente modificate potrebbe salvare milioni di vite e avere un impatto positivo sulla salute di centinaia di milioni di persone. Nessuna delle strategie convenzionali di lotta alla malaria previste dalle istituzioni internazionali e locali permette di ipotizzare risultati paragonabili per scala, rapidità, efficacia e costi. Qualora tali biotecnologie divenissero disponibili si potrebbe persino argomentare che esisterebbe un dovere morale di utilizzarle per salvare la vita di quelle persone che altrimenti morirebbero. In simili condizioni, sarebbe infatti difficile giustificare la scelta di *non* agire, sapendo che la posta in gioco consiste nella vita di milioni di persone.

(2) In secondo luogo, l'eliminazione della malaria potrebbe liberare risorse ingenti da dedicare ad altre emergenze sanitarie e alla lotta contro la principale causa di sofferenza per l'uomo oggi nel mondo, e cioè la povertà estrema o altre pandemie.^{vii}

(3) In terzo luogo, esistono molteplici benefici indiretti che derivano dallo sviluppo di altre biotecnologie basate su tecniche di *gene-drive* ed *editing* del genoma. Seppure lo sviluppo di queste

biotecnologie segua percorsi di ricerca in parte indipendenti, la sperimentazione con zanzare geneticamente modificate contro la malaria avrebbe alte probabilità di rappresentare un caso decisivo a favore o contro lo sviluppo di ulteriori interventi basati su sistemi di *gene-drive*. Va cioè valutato anche l'impatto complessivo positivo di una simile azione riguardo all'applicazione generale di una simile tecnologia.

Le possibili applicazioni di altre biotecnologie in sviluppo che sfruttano il *gene-drive* sono infatti molteplici e tutte potenzialmente rivoluzionarie. In primo luogo, vi è la possibilità di sviluppare altri *gene-drive* per combattere patologie infettive che riguardano l'uomo. Esistono invero molte altre malattie trasmesse da zanzare vettore, tra cui la febbre gialla, la zika, la chikungunya e la dengue.^{xviii} In tutto, si stima che ogni anno muoiano per l'effetto combinato di queste patologie veicolate dalle zanzare oltre 725.000 persone.^{xix} Inoltre, le stesse biotecnologie che sfruttano i *gene-drive* modificati con CRISPR potrebbero consentire di controllare e/o modificare (i) altri organismi portatori di malattie infettive, come la malattia di Lyme trasmessa dalle zecche; (ii) altri organismi responsabili di infezioni o malattie, come la Schistosomiasi, causata da Platyelminti del genere *Schistosoma*;^{xx} (iii) e alcune popolazioni di animali che agiscono come serbatoi di malattie infettive, come i roditori e i pipistrelli.

Altresì, le biotecnologie a base *gene-drive* possono essere impiegate per la conservazione degli ecosistemi e per l'agricoltura. Nel campo della protezione degli ecosistemi, le possibili applicazioni riguardano (i) il controllo o la modifica di organismi che possono infettare e minacciare la sopravvivenza di altre specie (ad es. alcuni parassiti di piante e animali); (ii) l'alterazione di organismi attualmente minacciati al fine di aumentarne la sopravvivenza (ad. es. conferendo resistenza ad alcuni parassiti); e (iii) l'eliminazione di specie invasive che minacciano la bio-diversità degli ecosistemi senza ricorrere a pesticidi o rimedi simili.^{xxi} In particolare, esistono oggi diverse linee di ricerca impegnate nello sviluppo di soluzioni basate su *gene-drive* nelle popolazioni di roditori invasive che rischiano di distruggere gli ecosistemi isolani.^{xxii} Attualmente, le uniche soluzioni previste per il contenimento di popolazioni invasive sono la caccia o l'utilizzo di veleno e pesticidi: misure spesso non risolutive e che comportano costi, rischi e danni ingenti per l'uomo, le altre specie e gli ecosistemi. Nel campo dell'agricoltura alcune delle possibili applicazioni riguardano (iv) il controllo e/o la modifica di organismi vettori di malattie o che intaccano i raccolti e (v) il controllo e/o la modifica di piante infestanti che competono con i raccolti. Anche in questi ambiti, dunque, le possibili implicazioni delle biotecnologie basate su *editing* del genoma e *gene-drive* potrebbero con-

sentire di intervenire sull'ambiente e gli ecosistemi con un grado di efficacia e precisione che non ha precedenti nella storia dell'umanità. Tutte soluzioni che consentirebbero una significativa riduzione degli agrofarmaci sintetici e biologici.

(4) Infine, l'ultima serie di benefici riguarda il generale avanzamento della conoscenza scientifica associato a una maggiore ricerca empirica su queste biotecnologie. Come si è già dimostrato nel caso dello sviluppo di sistemi di *gene-drive* per la lotta alla malaria, la ricerca sperimentale ha permesso di comprendere meglio non solo i meccanismi biologici di propagazione dei *gene-drive*, ma anche il genoma e il comportamento delle *Anopheles*. In generale, l'ulteriore ricerca e lo sviluppo di biotecnologie a base *gene-drive* potrebbe aggiungere nuove e importanti conoscenze riguardo alla biologia di base, alle similarità e differenze genetiche esistenti tra le specie, ai meccanismi delle malattie, nonché rispetto alle dinamiche complesse che riguardano i diversi ecosistemi.

4. Argomentazioni bioetiche critiche nei confronti dello sviluppo di zanzare geneticamente modificate e possibili contro-argomentazioni

La proposta di realizzare zanzare geneticamente modificate con lo scopo di alterare o eliminare la specie *Anophe-*

les per debellare la malaria ha sollevato diverse critiche riguardo ai rischi per l'ecosistema associati a questa strategia, la sua legittimità morale, e gli standard etici che riguardano l'ottenimento del consenso e il coinvolgimento delle popolazioni locali e di altri portatori di interesse e istituzioni.

Per quanto riguarda il primo aspetto, è chiaro che l'utilizzo di *driver* genetici presenta alcuni profili di rischio ambientale. Finora, infatti, tali tecnologie non sono mai state sperimentate fuori da ambienti strettamente controllati.^{xxiii} Secondo i critici, i rischi che sarebbero associati allo sviluppo e impiego di queste biotecnologie sarebbero tali da giustificare un approccio fortemente precauzionale, fino all'imposizione di moratorie riguardo all'uso di tali tecnologie e di ulteriori ricerche.^{xxiv} Queste preoccupazioni sono legittime; tuttavia, a parere del Comitato Etico, non possono e non devono tradursi in un limite pregiudiziale alla ricerca scientifica e allo sviluppo di queste biotecnologie. Come già notato nel parere "Virus ingegnerizzati e *dual use*" (CE, 2016), nell'affrontare questioni di biosicurezza nell'Europa continentale si ricorre spesso al "principio di precauzione".^{xxv} Tale principio prevede che se una nuova tecnologia è in grado di provocare danni seri e irreversibili all'ambiente, e ci si trovi in uno stato di incertezza scientifica, questa non può essere motivo per ritardare l'adozione di misure effettive e proporzio-

nate dirette a prevenire il rischio di tali danni.^{xxvi}

Nella sua applicazione concreta, il principio di precauzione ha condotto a misure talora assai restrittive e arbitrarie, spesso non revisionate alla luce dei progressi delle conoscenze. È infatti prevalsa una lettura stringente del principio, secondo la quale in assenza di una dimostrazione certa dell'assenza di rischio occorre prevedere delle moratorie o dei veri e propri blocchi alla prosecuzione di alcune ricerche e allo sviluppo di alcune tecnologie. Tale lettura, però, è altamente problematica per due ragioni. La prima è che, di fatto, può essere invocata per fermare qualsiasi attività di ricerca scientifica e sviluppo tecnologico, dato che la scienza è un'attività aperta e in parte sempre dagli esiti incerti, soprattutto nelle scienze della vita. La seconda ragione è che tale lettura identifica come primario solo il dovere negativo di non causare dei danni, dimenticando, però, che la scienza ha anche il dovere positivo di apportare dei benefici e di provare a cambiare in meglio lo *status quo*, qualora ciò fosse possibile.

D'altra parte, secondo una lettura sostenibile del principio di precauzione, prima di procedere allo sviluppo o introduzione di una nuova biotecnologia da cui potrebbero derivare rischi seri e irreversibili per l'uomo e l'ambiente, occorrerebbe: "(i) dimostrare che non esistano metodi alternativi per ottene-

re i benefici desiderati; (ii) prevedere misure adeguate per evitare, mitigare e ridurre i rischi e gli eventuali danni che siano non discriminatorie nella loro applicazione e coerenti con provvedimenti simili adottati; (iii) tenere conto della proporzionalità tra i rischi e i benefici del corso di azioni proposto, che deve essere comunque oggetto di revisione alla luce dei nuovi dati scientifici e basato su un esame dei costi e dei benefici potenziali dell'azione o dell'assenza di azione. Seguendo questa lettura, dunque, nel caso dello sviluppo di zanzare geneticamente modificate per combattere la malaria occorre procedere seguendo un processo di anticipazione, prevenzione e gestione dei possibili rischi e danni ispirato ai criteri summenzionati, il quale deve riguardare ogni fase della sperimentazione.

Per quanto riguarda la prima condizione (i), come è stato osservato, esistono più strategie che utilizzano sistemi combinati di *editing* e *gene-drive*, le quali differiscono per modalità, implicazioni, efficacia e probabilità di successo. Pertanto, occorre valutare con attenzione ogni tecnica e strategia nella propria specificità. Inoltre, è necessario continuare ad investire nella ricerca scientifica in modo da perfezionare le tecniche esistenti, aumentandone l'efficacia e riducendone l'impatto e i potenziali rischi.^{xxvii} Da ciò seguono due implicazioni importanti. In primo luogo, chi propone la

sperimentazione e l'eventuale utilizzo di una tra queste strategie deve essere in grado di argomentare perché, tra tutte le alternative, quella scelta sia la migliore in base alle evidenze scientifiche disponibili (o ad altre considerazioni). In secondo luogo, anche qualora una tecnica non abbia successo o abbia un rapporto rischi-benefici sfavorevole, ciò non significa che altre tecniche basate su sistemi di *gene-drive* non siano, invece, legittime a parità di condizioni e parametri.^{xxviii}

Una volta selezionata l'alternativa migliore, occorre poi predisporre misure efficaci "per evitare, mitigare e gestire i rischi e gli eventuali danni che siano non discriminatorie nella loro applicazione e coerenti con provvedimenti simili adottati" (II).^{xxix} In questo senso, nel 2014 la OMS ha pubblicato un dettagliato documento nel quale venivano specificati i diversi passaggi, *end-point* e procedure da rispettare per una sperimentazione responsabile con zanzare geneticamente modificate.^{xxx} Tale percorso prevede diverse fasi – a partire dal design sperimentale e dalle misure di biosicurezza in laboratorio, fino alla fase di eventuale rilascio e successivo monitoraggio –, oltre a precisi criteri per la formazione dei team scientifici, la costruzione delle strutture sperimentali e le procedure di sorveglianza e controllo. Sebbene un'analisi dettagliata di questi aspetti ecceda i propositi del presente parere, occorre qui sottolineare la possibilità di condurre in modo progressivo, re-

sponsabile e controllato anche sperimentazioni potenzialmente rischiose come quelle che implicano lo sviluppo di zanzare geneticamente modificate, esattamente come già avviene nel caso di agenti patogeni studiati in ambienti controllati per ragioni scientifiche o di salute pubblica.

Una volta soddisfatta anche la seconda condizione, è infine necessario (III) condurre una valutazione finale dei costi, rischi e benefici relativi a un intervento prima di utilizzarlo (tenendo sempre presente il coinvolgimento delle comunità locali, come spiegheremo alla fine di questa sezione). Al momento, dato che le sperimentazioni non si sono ancora concluse, appare prematuro esprimere un giudizio finale in questo senso in merito all'utilizzo di una specifica tecnica basata su *driver* genetici. Nonostante ciò, a parere del Comitato Etico della Fondazione Veronesi, i rilevanti benefici in termini di vite umane salvate e di sofferenze che si potrebbero ottenere impongono, considerate le evidenze fin qui raccolte, un dovere morale di proseguire le attuali sperimentazioni, a patto che tali ricerche siano condotte, come osservato in precedenza, adottando tutte le necessarie misure di biosicurezza, valutazione e controllo.

A prescindere da tali considerazioni relative al rapporto rischi-benefici, una seconda argomentazione possibile contro lo sviluppo di zanzare

geneticamente modificate consiste nel sostenere l'immortalità dell'idea stessa di alterare o estinguere un'altra specie. Secondo una prospettiva "bioconservativa", non spetta all'uomo decidere il destino di altre specie, nemmeno di quelle che ricoprono un ruolo di vettori di malattie infettive. A parere del Comitato Etico, però, questa seconda argomentazione risulta assai poco convincente. Da sempre l'uomo ha modificato le specie vegetali e animali con cui è venuto a contatto per sopravvivere e migliorare le proprie condizioni di vita. Inoltre, la perdita di biodiversità potrebbe essere, in questo caso, contenuta: le *Anopheles* sono una tra le oltre 3500 specie di zanzare conosciute e, secondo gli studi, e non ci sono evidenze che un'altra specie dipenda per la sua sopravvivenza dalla predazione della *Anopheles Gambiae*.^{xxxii} Cosa più importante, sebbene la biodiversità sia, da un punto vista bioetico, un valore importante da tenere in debita considerazione, non bisogna però dimenticare che tale valore deve poi essere rapportato ai milioni di vite umane che andrebbero perse qualora non si agisse per fermare il contagio.

5. Adozione e rispetto di adeguati standard di etica della ricerca e di processi deliberativi

Per le ragioni esposte nelle due sezioni precedenti, a parere del Comitato Etico

della Fondazione Umberto Veronesi esistono fondate ragioni per sostenere con decisione la sperimentazione e l'uso di zanzare geneticamente modificate da impiegare nella lotta alla malaria. Tuttavia, lo sviluppo ed eventuale impiego di queste biotecnologie deve sempre avvenire in modo trasparente e responsabile, predisponendo un sistema adeguato di supervisione etica e scientifica, nonché adeguati processi volti al coinvolgimento delle popolazioni locali e di tutti gli altri portatori di interesse.

Per quanto riguarda il primo aspetto, la necessità di ottenere dei risultati sperimentali non può giustificare il mancato rispetto di alcuni standard etici universali, tra cui l'approvazione dei protocolli sperimentali da parte di comitati etici indipendenti nonché di processi per l'ottenimento di un consenso informato valido da parte dei soggetti e delle comunità coinvolti in prima persona nelle varie fasi sperimentali. Ciò deve avvenire tenendo presente sia la complessità di una sperimentazione che interessa più aree geografiche, paesi e legislazioni, sia le diversità socio-culturali che caratterizzano le differenti popolazioni umane presenti nelle aree dalle sperimentazioni. In particolare, è importante predisporre adeguati meccanismi di partecipazione anche nella fase di progettazione di tali sperimentazioni, affinché sia possibile tenere in debita considerazione le possibili paure, cre-

denze e cifre valoriali delle popolazioni coinvolte.

L'ultimo profilo critico relativo alla questione del se sia moralmente lecito e giusto utilizzare queste biotecnologie riguarda l'identificazione di coloro che dovranno essere chiamati a deliberare su questa scelta. Ammesso che un giorno le sperimentazioni si concludano con successo, sarà necessario definire attraverso un percorso trasparente e argomentato chi dovrà decidere concretamente se "premere il bottone" o meno, e procedere all'impiego delle zanzare modificate. A questo fine, è indispensabile adottare apposite strategie per la costruzione di un rapporto fiduciario tra i ricercatori, le istituzioni politiche e scientifiche e le comunità locali, in assenza del quale non sarebbe giustificabile proseguire nella sperimentazione. In ultima analisi, infatti, la scelta che riguarda se utilizzare zanzare geneticamente modificate, o se di proseguire invece con strategie più tradizionali di prevenzione e contenimento, non può che spettare proprio a quelle popolazioni su cui ricadranno gli effetti di tale decisione.

6. Conclusioni e raccomandazioni

Per la prima volta nella storia, l'umanità dispone di una biotecnologia capace di alterare geneticamente o estinguere altre specie in modo mirato, rapido, efficace e quasi automatico. Grazie alle nuove tecniche di *editing* del genoma

come CRISPR, è infatti divenuto possibile sfruttare alcuni particolari sistemi di accelerazione molecolare – i *gene-drive* – per propagare una modifica genetica in un'intera specie a partire da un numero contenuto di individui. Questa possibilità di intervento apre a scenari che non hanno precedenti e pone domande profonde in merito alla permmissibilità etica di utilizzare queste biotecnologie.

Da una parte si tratta di esercitare una piena e matura responsabilità ecologica, riconoscendo valore alla biodiversità e adottando tutte le misure necessarie per assicurare che l'ulteriore ricerca, sviluppo e adozione di tali biotecnologie non comporti rischi e danni inutili per le altre specie, le stesse comunità umane, gli ecosistemi e l'ambiente. Dall'altra parte, invece, si tratta di raggiungere obiettivi della massima rilevanza per le persone e l'umanità intera ovvero di riconoscere il valore morale che l'impresa scientifica e il progresso tecnologico possono acquisire nel momento in cui i loro fine primario non è né il profitto, né la conoscenza fine a se stessa, ma la riduzione delle sofferenze umane.

In particolare, le sperimentazioni che sono già in corso potrebbero realisticamente permettere nei prossimi anni di creare delle zanzare geneticamente modificate che, se rilasciate nell'ambiente, porterebbe al rapido collasso della popolazione delle *Anopheles*, la

specie di zanzare-vettore che trasmette la malaria. Estinguere o alterare le *Anopheles* sfruttando i *gene-drive* consentirebbe, a costi contenuti, di salvare milioni di vite umane e di ridurre le sofferenze di centinaia di milioni di altre persone, sconfiggendo in modo definitivo il *Plasmodium* – il parassita che ha probabilmente causato il maggior numero di morti nella storia dell'umanità.

A fronte di tali benefici, e dei possibili rischi connessi all'uso di queste biotecnologie, il Comitato Etico della Fondazione Umberto Veronesi avanza la seguente serie di conclusioni e raccomandazioni indirizzate agli scienziati attualmente coinvolti nello sviluppo di queste tecnologie, alle istituzioni e ai decisori politici:

I. Sì, a un maggiore impegno da parte di tutte le istituzioni nazionali e internazionali, affinché siano rispettati gli obiettivi di medio e lungo termine individuati per il 2025 e il 2030 da parte della strategia globale per la lotta alla malaria promossa dall'OMS;

II. Sì, a maggiori investimenti alla ricerca scientifica finalizzati allo sviluppo di nuove strategie di prevenzione e contenimento della malaria, tra cui un possibile vaccino;

III. Sì, a maggiori investimenti alla ricerca scientifica di base nei diversi campi delle scienze della vita impe-

gnati nella comprensione e sviluppo di nuovi sistemi di *editing* del genoma e *gene-drive*, tenendo presenti le raccomandazioni già avanzate nei due precedenti pareri realizzati dal Comitato Etico “Virus ingegnerizzati e dual use research” e “Editing del genoma tra etica e democrazia”;

IV. Sì, alla ricerca di base in ambienti controllati per sviluppare sistemi di *gene-drive*, tramite CRISPR o tecniche di *editing* del genoma analoghe, finalizzati alla futura

i. sperimentazione per la soppressione o sostituzione della popolazione di zanzare vettore di malattie infettive come la malaria, la dengue o la zika; e/o al controllo e alterazione di altri parassiti e organismi che sono portatori di malattie infettive o causa diretta di infezioni;

ii. sperimentazione e applicazione di tali biotecnologie per propositi di conservazione ambientale e di protezione di specie ed ecosistemi;

iii. sperimentazione e applicazione di tali biotecnologie nell'ambito dell'agricoltura e di altre possibili applicazioni industriali;

V. Sì alla sperimentazione scientifica per sviluppare sistemi di *gene-drive*, tramite CRISPR o tecniche analoghe di *editing* del genoma, finalizzati alla

soppressione o sostituzione della popolazione delle zanzare vettore della malaria della specie *Anopheles*, a condizione di:

i. adottare procedure trasparenti e integrate di previsione, mitigazione e gestione dei rischi seguendo gli standard previsti dall'OMS per tali sperimentazioni nel 2014 e poi aggiornati nel 2018, con particolare riferimento alle caratteristiche delle diverse fasi sperimentali da prevedere; agli *end-point* previsti; ai tipi di strutture di contenimento necessari e all'implementazione di processi di controllo e monitoraggio prima, durante e dopo lo svolgimento delle diverse fasi sperimentali previste;

ii. adottare adeguati standard etici per lo svolgimento delle eventuali sperimentazioni sul campo, prestando particolare attenzione ai processi che devono portare al coinvolgimento e al consenso da parte delle popolazioni locali coinvolte negli studi e/o negli ulteriori effetti delle sperimentazioni;

iii. adottare adeguati processi di coinvolgimento deliberativo delle popolazioni locali e delle istituzioni sovranazionali.

VI. Si a all'implementazione di progetti pilota di rilascio in ambiente naturalmente confinato (ad esempio, isole, vallate chiuse, etc.) di zanzare

Anopheles geneticamente modificate capaci di estinguere o sopprimere le popolazioni locali.

Note al testo

i Il documento è stato redatto dal gruppo di lavoro coordinato da Telmo Pievani ed è stato approvato all'unanimità il 30.04.2020 tramite votazione telematica. Alla stesura del documento hanno collaborato Carlo Alberto Redi, Cinzia Caporale, Giorgio Macellari, Roberto Defez, Guido Bosticco e Marco Annoni.

ii WHO, World Malaria Report 2019, <https://www.who.int/publications-detail/world-malaria-report-2019>

iii World Malaria Report 2005, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43213/9241593199_eng.pdf?sequence=1 Tra il 2010 e il 2018 il numero di nazioni con meno di 100 casi di contagio annui (e cioè, di fatto libere dalla malattia) è salito da 17 a 27.

iv "Between 2015 and 2018, only 31 countries, where malaria is still endemic, reduced case incidence significantly and were on track to reduce incidence by 40% or more by 2020. Without accelerated change, the Global technical strategy for malaria 2016–2030 (GTS) milestones for morbidity in 2025 and 2030 will not be

achieved.” WHO, <https://www.who.int/publications-detail/world-malaria-report-2019>

v Esistono diverse specie del parassita *Plasmodium*, tra cui la più pericolosa e diffusa è il *Plasmodium falciparum*. Per questo suo ruolo di vettore nella trasmissione della malaria la *Anopheles* è oggi l’animale responsabile per il maggior numero di morti umane a livello globale.

vi Per una panoramica sugli attuali interventi più efficaci nella lotta alla malaria si può consultare il sito e il report di GiveWell dedicato alla Against Malaria Foundation <https://www.givewell.org/charities/amf>

vii Adepoju, P. (2019). RTS,S malaria vaccine pilots in three African countries. *Lancet* 393:1685.

viii Secondo la WHO, la quasi totalità di queste morti si concentra in Africa: “Nearly 85% of global malaria deaths in 2018 were concentrated in 20 countries in the WHO African Region and India; Nigeria accounted for almost 24% of all global malaria deaths, followed by the Democratic Republic of the Congo (11%), the United Republic of Tanzania (5%), and Angola, Mozambique and Niger (4% each).”

ix Cfr. Gene drive on the horizon: Advancing Science, Navigating Un-

certainty, and Aligning Research with Public Values. <https://www.nap.edu/catalog/23405/gene-drives-on-the-horizon-advancing-science-navigating-uncertainty-and>

x Per una introduzione alle opportunità e sfide etiche dalle nuove tecniche di editing del genoma <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/tools-della-salute/download/comitato-etico-i-pareri/comitato-etico-fondazione-veronesi-2018-parere-editing-genoma>; per un’introduzione alle implicazioni etiche della medicina genomica si rimanda qui a <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/tools-della-salute/download/comitato-etico-i-pareri/comitato-etico-fondazione-veronesi-2016-parere-medicina-genomica>

xi DiCarlo, J. E., Chavez, A., Dietz, S. L., Esvelt, K. M. & Church, G. M (2015). Safeguarding CRISPR-Cas9 gene drives in yeast. *Nature Biotechnol.* 33, 1250–1255.

xii Gantz, V. M. & Bier, E. (2015). The mutagenic chain reaction: A method for converting heterozygous to homozygous mutations. *Science* 348, 442–444.

xiii Si veda il *report Pathway to Deployment of Gene Drive Mosquitoes as a Potential Biocontrol Tool for Elimination of Malaria in Sub-Saharan Africa: Recommendations of a Scien-*

tific Working Group, (p.5) <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.18-0083?crawler=true&mimetype=application/pdf>. Una possibilità per gene-drive reversibili è quella, ad esempio, di sviluppare mutazioni definite “daisy-chain” <https://www.pnas.org/content/pnas/116/17/8275.full.pdf>

xiv Come spiegano gli autori dello studio, “We have developed a method called the mutagenic chain reaction (MCR), which is based on the CRISPR/Cas9 genome-editing system for generating autocatalytic mutations, to produce homozygous loss-of-function mutations. In *Drosophila*, we found that MCR mutations efficiently spread from their chromosome of origin to the homologous chromosome, thereby converting heterozygous mutations to homozygosity in the vast majority of somatic and germline cells”; <https://science.sciencemag.org/content/348/6233/442.full>

xv Sulle prime difficoltà incontrate nello sviluppo di gene-drive stabili <https://www.nature.com/news/gene-drives-thwarted-by-emergence-of-resistant-organisms-1.21397>

xvi Normalmente, a partire da 600 zanzare dopo 11 generazioni si ottengono 20 milioni di individui; dopo l'uso del *gene-drive* su *dbx*, invece, dopo 11 generazioni il risultato è stato 0; cfr. (Kirou et al., 2018). Inoltre, le va-

rianti resistenti che sono sorte in ogni generazione non hanno bloccato la diffusione del *driver*.

xvii Cfr. Pogge, T. (2002). Responsibilities for poverty-related ill health. *Ethics Int Aff* 1671–79.

xviii Ad esempio, la dengue è una particolare forma di febbre acuta che si trasmette attraverso le punture della zanzara *Aedes aegypti*. Al momento, la dengue non ha alcun trattamento specifico e nei casi più severi può dimostrarsi letale. Secondo l'OMS, l'incidenza della dengue è aumentata di 30 volte negli ultimi 50 anni. Ogni anno avvengono tra i 50 e 100 milioni di contagi in oltre 100 paesi del mondo, mettendo a rischio fino a metà della popolazione mondiale.

xix <https://www.who.int/southeastasia/news/opinion-editorials/detail/towards-a-mosquito-free-monsoon>

xx La Schistosomiasi è una patologia che nel solo 2018 ha richiesto trattamenti preventivi per quasi trecento milioni di persone <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>; si veda anche <https://www.givewell.org/international/technical/programs/deworming>

xxi Si veda, ad esempio, il controverso caso che ha portato a testare un *gene-drive* su una popolazione di topi al fine di sviluppare misure per combattere

specie invasive di roditori <https://www.nature.com/articles/d41586-018-05665-1>

xxii Uno dei casi più recenti riguarda l'isola di Floreana, nell'arcipelago delle Galapagos <https://www.naturalmentescienza.it/giornali/Pievani.pdf>; si veda anche l'iniziativa <https://www.geneticbiocontrol.org/review-2019-g-bird-partnership/>

xxiii Secondo le posizioni più pessimiste e oltranziste, si potrebbe addirittura argomentare che tali rischi potrebbero verificarsi anche senza un adeguato processo di deliberazione: sarebbe sufficiente che durante la fase sperimentale alcuni esemplari riuscissero a sfuggire – per negligenza, difetti di progettazione dello studio o azioni malevole – per determinare in modo automatico effetti potenzialmente seri per l'ecosistema. In realtà, queste preoccupazioni devono sempre essere mitigate alla luce del fatto che ogni sperimentazione potenzialmente rischiosa per profili di biosicurezza deve sempre includere, come spiegato al punto successivo, non solo adeguate misure di biosicurezza e controllo, ma anche un adeguato processo di anticipazione, mitigazione e gestione dei potenziali rischi connessi anche a questi aspetti.

xxiv Una delle posizioni più critiche è stata espressa in un appello intitolato “A Call for Conservation with a Con-

science: No Place for Gene Drives in Conservation”, nel quale un gruppo di scienziati, tra cui Jane Goodal, esprime una posizione nettamente contraria allo sviluppo di tecnologie a base gene-drive: “ We note that current regulatory schemes are not capable of evaluating and governing this new technology. Given the obvious dangers of irretrievably releasing genocidal genes into the natural world, and the moral implications of taking such action, we call for a halt to all proposals for the use of gene drive technologies, but especially in conservation”. Per le ragioni esposte in questa sezione, a parere del Comitato Etico di Fondazione Veronesi questo appello rappresenta una posizione legittima ma ideologica, la quale non tiene conto né dei benefici che potrebbero derivare da queste tecnologie, né del dibattito molto articolato che riguarda proprio la gestione degli aspetti di rischio e valutazione etica menzionati nel testo. L'appello, che finora ha avuto un effetto del tutto marginale nel dibattito può essere trovato a questo indirizzo: http://www.synbiowatch.org/wp-content/uploads/2016/09/letter_vs_genedrives.pdf

xxv <https://www.fondazioneveronesi.it/uploads/2017/01/12/Virus%20Ingegnerizzati%20e%20Dualuse.13.10.pdf>

xxvi Un esempio di una lettura così ristretta di questo principio lo si trova

nell'appello firmato da alcuni scienziati contro lo sviluppo di qualsiasi tecnologia a base gene-drive; cfr. Nota 24.

xxvii Ad esempio, per quanto riguarda le strategie di lotta alla malaria ciò potrebbe significare l'investire in percorsi di ricerca che permettano di ottenere risultati migliori con tecniche che permettono di immunizzare le zanzare al posto che sopprimere l'intera popolazione, oppure che inseriscano la possibilità di rendere i drive reversibili nel tempo. Per un recente studio che propone una strategia alternativa basata sull'utilizzo di microbi che bloccano la trasmissione del Plasmodium; cfr. Jeremy K. Herren, J. K., Mbaisi, L., Mararo, W., Makhu, E. E., et al. (2020). A microsporidian impairs Plasmodium falciparum transmission in Anopheles arabiensis mosquitoes. *Nature Communications* (11) 2187 <https://www.nature.com/articles/s41467-020-16121-y#citeas> the dissemination in mosquitoes of inherited symbiotic microbes to block Plasmodium transmission

xxviii Ovviamente, a parità di condizioni, sarebbe preferibile sia non estinguere un'intera specie, ma solo limitare il contagio del *Plasmodium*, sia utilizzare driver genetici non irreversibili. Tuttavia, le condizioni non è affatto detto che siano pari: come dimostrano le ricerche sui *driver* che prendono di mira il gene *dsx*, l'insor-

gere di contro-mutazioni potrebbe far sì che le uniche misure davvero efficaci siano finalizzate alla soppressione della popolazione e auto-propaganti.

xxix Occorre precisare che qualsiasi protocollo sperimentale oggi giorno implica almeno: lista dei possibili rischi, previsione probabilistica dei singoli rischi, stima della quantità dei soggetti esposti, strategie di trattamento dei danni, strategie di comunicazione del rischio.

xxx OMS, 2014. *Guidance framework for testing of genetically modified mosquitoes*. Alla luce delle successive innovazioni, le raccomandazioni sono state riviste e ampliate nel documento del 2018 "Pathway to Deployment of Gene Drive Mosquitoes as a Potential Biocontrol Tool for Elimination of Malaria in Sub-Saharan Africa: Recommendations of a Scientific Working Group", citato prima.

xxxi C. M. Collins, C. M., Bonds, J. A. S., Quinlan, M. M., Mumford, J. D. (2019). Effects of the removal or reduction in density of the malaria mosquito, *Anopheles gambiae* s.l., on interacting predators and competitors in local ecosystems. *Med Vet Entomol* 33(1), 1–15; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6378608/>



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

Fondazione Umberto Veronesi
Via Solferino, 19
20121 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