

# Cibi OGM e salute

## lo stato dell'arte

Simona Baima  
Giorgio Morelli



La sicurezza degli OGM vegetali viene valutata rigorosamente, prima del loro rilascio nell'ambiente, secondo protocolli sperimentali standardizzati basati su principi stabiliti a livello internazionale che forniscono le basi scientifiche per la valutazione del rischio e giustificano le decisioni.



La comparsa di effetti inattesi potenzialmente rischiosi per la salute umana e/o animale non è una prerogativa esclusiva degli alimenti derivati o costituiti da organismi geneticamente modificati (OGM) ma è da sempre associata a qualsiasi innovazione introdotta, anche con metodi classici, nella produzione alimentare. Molto più che le coltivazioni e gli alimenti prodotti in maniera convenzionale, però, gli OGM sono sottoposti a rigorosi processi di valutazione della sicurezza e ad oggi, a parte pochi casi descritti ma non supportati da prove scientifiche sufficientemente esaurienti, non sono stati evidenziati danni per la salute dell'uomo e degli animali alimentati con prodotti OGM.

La sicurezza degli OGM si fonda sulla valutazione scientifica di tre distinte fasi attraverso cui viene sviluppato un prodotto geneticamente modificato: la progettazione della modificazione genetica, la selezione delle linee transgeniche, lo sviluppo del prodotto che deve essere portato sul mercato. A differenza della produzione di nuove varietà mediante incrocio classico, per le quali raramente è nota la base molecolare del carattere che si vuole trasferire, la conoscenza del gene, della proteina da questo codificata e del suo meccanismo d'azione è il requisito fondamentale per lo sviluppo di un nuovo carattere attraverso la modificazione genetica. Per questo motivo l'attenzione alla sicurezza del

gene, della proteina e della pianta coltivata viene posta già nella prima fase di sviluppo dell'idea progettuale di una varietà GM. Uno dei primi aspetti che viene valutato è la storia di uso sicuro delle specie da cui hanno origine gli elementi genetici che si vogliono trasferire. Geni derivanti da una pianta nociva per la salute dell'uomo vengono perciò di norma *evitati a priori*. Analogamente, per motivi di sicurezza ma anche etici, viene evitato l'uso di geni umani e più in generale di animali/mammiferi. Un altro aspetto fondamentale che viene valutato prima dell'avvio del progetto sperimentale è la sicurezza della proteina che viene prodotta dal gene che si intende trasferire e l'assenza di interazioni negative tra questa e l'uomo, gli animali e l'ambiente. Nella seconda fase vengono analizzate dettagliatamente le linee geneticamente modificate originate dai diversi eventi indipendenti di trasformazione. Questo perché non è possibile indirizzare in un punto specifico dei cromosomi della pianta il DNA esogeno, e il transgene può produrre mutazioni a carico di geni endogeni o subire riarrangiamenti che, per esempio, potrebbero portare alla formazione di proteine diverse da quelle attese. Le prove di laboratorio e in campo, e i criteri di valutazione applicati in questa fase sono molto stringenti, e la maggior parte delle linee transgeniche (fino al 99% delle linee ottenute) vengono scar-

tate. Infatti, poiché la maggior parte degli effetti inattesi dovuti alla trasformazione hanno prima di tutto un effetto sulle proprietà fenotipiche, agronomiche e composizionali delle piante GM, queste non superano l'esame del confronto con le piante convenzionali di controllo.

Infine, la sicurezza come alimenti, mangimi e per l'ambiente viene valutata in maniera rigorosa secondo una procedura standard di tipo comparativo - la terza fase - quella della preparazione dei dossier per la notifica e la richiesta di autorizzazione alla commercializzazione delle nuove varietà transgeniche.

Il criterio centrale per la valutazione della sicurezza degli OGM indicato dai documenti di consenso internazionali, e anche dalla normativa europea, è quello della equivalenza sostanziale. Questo criterio, che era già stato adottato a partire dalla seconda metà del

corretta valutazione della sostanziale equivalenza è indispensabile che il comparatore, ovvero la varietà convenzionale con cui confrontare la nuova varietà transgenica, venga scelto in modo opportuno. Per questo viene usata la varietà isogenica, ovvero quella usata per la trasformazione genetica. Inoltre è noto che l'analisi della concentrazione dei componenti chiave, e in particolare delle sostanze tipiche dell'alimento, può variare in maniera significativa da una varietà all'altra e a seconda dell'ambiente e delle condizioni di crescita e di raccolta. Pertanto, il confronto tra la varietà convenzionale e quella transgenica deve essere effettuata crescendo fianco a fianco in più siti agricoli e in più stagioni possibilmente nelle condizioni agronomiche specifiche che verranno effettivamente utilizzate nella coltivazione una volta che la semente OGM è autorizzata. Per questo risulta di particolare

raggio in seguito all'immissione sul mercato indicando anche le disposizioni per la tracciabilità con lo scopo di verificare i potenziali effetti cumulativi a lungo termine. I principi contenuti nella direttiva 2001/18 sono stati estesi anche al regolamento comunitario 1829/2003 che disciplina l'autorizzazione alla commercializzazione di alimenti e mangimi GM e che riguarda tutti gli impieghi esclusa la coltivazione.

Chiunque voglia procedere ad un'emissione nell'ambiente di OGM deve presentare una notifica all'autorità nazionale competente (ANC) dello Stato sul cui territorio intende effettuare l'emissione - per l'Italia è il Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare - allegando un fascicolo tecnico contenente tutte le informazioni relative all'OGM, una relazione sulla valutazione dell'impatto ambientale relativa all'emissione e il piano di monitoraggio. La direttiva

stabilisce che nel dossier tecnico debbano essere descritti dettagliatamente la PGM, la pianta ospite e il suo uso come alimento, l'organismo(i) donatore(i), la modalità utilizzata per la trasformazione, e la caratterizzazione molecolare dello specifico evento di modificazione genetica. Anche la valutazione del rischio ambientale deve essere condotta secondo i principi generali e la metodologia indicati dalla direttiva e deve tenere conto del tipo di organismo introdotto e delle caratteristiche dell'ambiente ricevente allo scopo di evidenziare potenziali effetti negativi connessi

e mira a promuovere l'informazione e la consultazione del pubblico. La decisione finale sull'autorizzazione, che può essere rilasciata per un massimo di 10 anni, viene quindi presa dalla Commissione Europea sulla base dei pareri scientifici di valutazione inviati dall'EFSA e dalle autorità competenti di ciascuno stato. Pertanto, mentre l'EFSA svolge un ruolo scientifico nel processo di analisi e valutazione del rischio, la decisione finale riguardante la commercializzazione, e quindi la gestione del rischio, è affidata agli organi politici della Commissione Europea.

### Come viene valutata la sicurezza di un alimento geneticamente modificato?

Le raccomandazioni dei principali organismi internazionali - FAO/WHO, CODEX, OCSE - e la normativa europea indicano che la valutazione della sicurezza della modificazione genetica e la verifica dell'assenza nella nuova pianta modificata di altri cambiamenti oltre quelli previsti devono essere effettuate attraverso un approccio progressivo in cui le informazioni ottenute a ciascuno stadio indirizzano le prove da effettuare allo stadio successivo. I rischi correlati alla modificazione intenzionale (proteina espressa, metaboliti derivati, altri prodotti genici) debbono essere valutati attraverso studi *in silico*, *in vitro* e *in vivo* in base anche alle preesistenti conoscenze del sistema biologico in esame. La presenza di effetti inattesi deve invece essere messa in evidenza attraverso il confronto con la pianta convenzionale delle proprietà molecolari, fenotipiche, agronomiche e composizionali della pianta GM. Il primo passo per l'accertamento dell'equivalenza sostanziale è, infatti, il confronto con la controparte non-GM a livello dei principali metaboliti (carboidrati, proteine, lipidi, fibre e minerali), dei componenti nutrizionali (es. macro- e micro-nutrienti), e delle eventuali sostanze endogene tossiche e/o antinutrienti specie-specifiche (es. inibitori degli enzimi digestivi, lectine, saponine, tannini, glicosidi) prendendo in considerazione anche gli effetti della lavorazione dell'alimento. Se viene rilevata una differenza significativa nel contenuto di una qualsiasi di queste sostanze debbono poi essere effettuate ulteriori analisi e valutazioni per stabilire le potenziali conseguenze sulla salute e l'alimentazione umana ed animale e sull'ambiente.

Un altro aspetto che deve essere attentamente valutato è quello della potenziale allergenicità dell'alimento costituito o derivato da OGM. E' noto infatti che le piante, ma non solo queste, possono essere fonte di allergeni, ovvero di molecole, principalmente (glico)proteine, in grado di suscitare in individui sensibili una risposta immunitaria. Nel caso delle piante GM la reazione allergica potrebbe essere scatenata dalle nuove proteine espresse a partire dal DNA introdotto con la modificazione genetica oppure da cambiamenti nell'allergenicità intrinseca dell'organismo modificato in conseguenza della modifica genetica. Anche se le proteine GM rappresentano una percentuale molto bassa del totale degli alimenti ingeriti e sono presumi-

## Le tre fasi della valutazione della sicurezza

Scoperta → Selezione linea → Sviluppo del prodotto



**Fase I**  
Sicurezza del gene, della proteina, della pianta coltivata

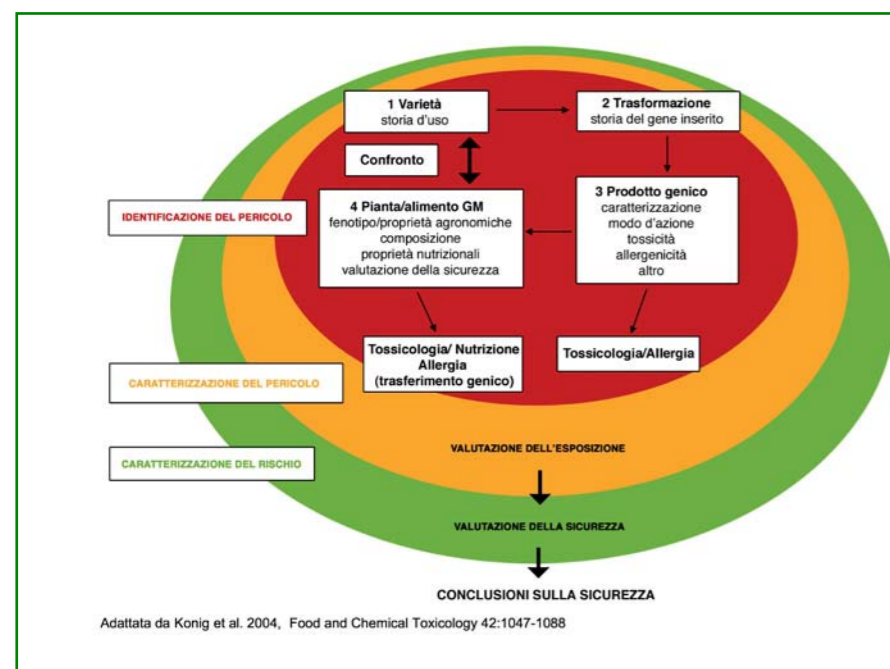
- ◆ Scelta dei geni / proteine - meccanismo di azione
- ◆ Fonte dei geni - Storia di uso sicuro - etica
- ◆ Considerazioni ambientali/ecologiche

**Fase II**  
Equivalenza biologica/agronomica

- ◆ Performance agronomiche stringenti e criteri efficaci
- ◆ Più del 99% di tutti gli eventi eliminati
- ◆ Passaggi chiave nella valutazione del prodotto per le varietà convenzionali

**Fase III**  
Sicurezza del prodotto dettagliata

- ◆ Alimento
- ◆ Mangime
- ◆ Ambientale



secolo scorso per la valutazione delle varietà convenzionali prodotte mediante mutagenesi o incrocio, prevede che se vengono forniti dati di campo e di laboratorio che dimostrano che la PGM è equivalente, almeno per i caratteri più importanti, ad altre varietà precedentemente coltivate questa può essere ritenuta sicura almeno quanto le piante convenzionali.

E' importante sottolineare che il criterio di equivalenza sostanziale è stato molto criticato perché si presta a convincere il consumatore che la pianta OGM è in tutto corrispondente a una varietà convenzionale. Nonostante i limiti e le critiche, data anche l'assenza di strategie alternative capaci di fornire garanzie di sicurezza, l'equivalenza sostanziale rimane un principio robusto sul quale fondare il processo valutativo perché costituisce un riferimento metodologico per produttori e organismi di controllo. Inoltre, il continuo sviluppo e applicazione di metodologie analitiche sempre più sensibili, che consentono l'analisi su larga scala dei profili di espressione genica, di proteine e di metaboliti della pianta, permette una valutazione sempre più accurata delle eventuali differenze presenti tra piante geneticamente modificate e convenzionali. Per una

importanza la sperimentazione della coltivazione di piante OGM prima della effettiva introduzione delle sementi nel mercato.

Per i motivi sopra esposti le normative adottate in Europa e in altri paesi riportano dei dettagli precisi sul tipo di prove da effettuare per accertare l'equivalenza sostanziale. Queste comprendono, oltre alla caratterizzazione molecolare dello specifico evento di trasformazione e dei prodotti genici risultanti, l'analisi della composizione chimica, del valore nutritivo, dell'allergenicità e della tossicità.

### La valutazione della sicurezza degli OGM nell'Unione Europea

Il rilascio deliberato di OGM nell'ambiente all'interno dell'Unione Europea è regolato dalla direttiva comunitaria 2001/18 (recepita in Italia dal D. L.vo 224/2003) che stabilisce una metodologia comune per effettuare, caso per caso, la valutazione del rischio ambientale (inclusa la salute umana), la sua gestione e il monito-

bilmente presenti in quantità insufficienti per generare la reazione allergica, la valutazione della tendenza degli OGM a provocare reazioni allergiche è ritenuta comunque essenziale e particolarmente rilevante quando il prodotto GM è usato in alimenti diversi, perchè aumenta il rischio di esposizione per il consumatore.

Poichè non esistono test definitivi per la determinazione dell'allergenicità potenziale delle proteine, la valutazione di allergenicità si basa sull'acquisizione di informazioni successive mediante l'applicazione di metodi che comparano le nuove proteine con gli allergeni noti e che ne verificano la stabilità termica, la digeribilità enzimatica e la capacità di indurre la risposta immunitaria in sistemi *in vitro* con sieri di persone allergiche, in modelli animali (ancora poco utilizzati) o in soggetti umani volontari. L'applicazione di un approccio a passaggi successivi lungo una scala gerarchica nella valutazione di allergenicità è considerato uno strumento molto valido al punto che in alcuni casi si è arrivati al blocco dello sviluppo del prodotto ancora prima della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio. Ad esempio, il progetto di arricchire il valore nutrizionale della soia mediante il trasferimento e l'espressione di una proteina di riserva ricca dell'aminoacido metionina derivata dalla noce brasiliana, che è nota indurre risposte allergiche in alcuni individui, è stato interrotto perchè estratti della soia geneticamente modificata erano effettivamente in grado di reagire con il siero di individui allergici. Questo studio ha quindi permesso di stabilire che uno degli allergeni della noce brasiliana è proprio quella proteina di riserva.

In un altro caso, la sperimentazione di una varietà di piselli geneticamente modificati per resistere all'attacco di un insetto (*Bruchus pisorum*, pea weevil) è stata sospesa quando la caratterizzazione molecolare della nuova proteina espressa nella pianta e i test a lungo termine sulle cavie alimentate, o trattate a livello delle vie respiratorie, con i piselli transgenici hanno mostrato che questi potevano suscitare in alcuni casi una risposta allergica. La risposta immunitaria in questo caso era del tutto inattesa in quanto la proteina introdotta per conferire la resistenza, l'inibitore dell'amilasi che permette all'insetto di nutrirsi digerendo l'amido della pianta, era stata isolata dal fagiolo che raramente provoca allergie. Nel corso della valutazione della sicurezza d'uso della pianta di pisello che esprime l'inibitore dell'amilasi di fagiolo, si è però potuto stabilire che l'allergenicità è dovuta alla diversa disposizione dei gruppi di zucchero aggiunti alla proteina quando è espressa in pisello che ne alterano la superficie e ne aumentano in modo significativo la stabilità e la resistenza alla digestione enzimatica.

Per quanto concerne la potenziale tossicità dei prodotti OGM, la normativa europea stabilisce che tutti i prodotti debbano essere sottoposti a test che permettano di valutare gli effetti dell'esposizione a breve e a medio-lungo termine sulla salute e l'accrescimento di animali modello, indipendentemente dalla storia di uso sicuro degli organismi da cui derivano i compo-

nenti utilizzati per la modificazione genetica. Infatti, poichè la proteina transgenica o prodotti del metabolismo derivati dalla trasformazione genetica sono di norma presenti a bassa concentrazione negli alimenti costituiti o derivati da OGM, solo la valutazione tossicologica di un cibo OGM da assumere in quantità elevate in confronto con un cibo di controllo ottenuto da varietà convenzionali può stabilire l'esistenza di effetti negativi anche limitati.

### Il paradigma della sicurezza di un prodotto OGM: piante Bt resistenti agli insetti

Una delle principali cause della perdita delle rese delle coltivazioni di mais è l'attacco delle piante da parte delle larve della piralide, un insetto della famiglia dei Lepidotteri. A partire dagli anni Venti del secolo scorso per combattere questo problema è stato ampiamente utilizzato un batterio del suolo, il *Bacillus thuringensis*, o la proteina insetticida purificata da questo. Questa proteina denominata Bt, o Cry perchè si presenta accumulata in cristalli all'interno del batterio, è prodotta dai vari ceppi del batterio in molte varianti ognuna delle quali si caratterizza per una diversa capacità di essere attiva contro distinte specie di insetti. La specificità di azione è proprio dovuta al meccanismo d'azione della proteina Bt. Questa, prodotta dal batterio come pro-tossina, diventa attiva solo dopo essere stata tagliata da specifiche proteasi presenti nell'apparato digerente della larva degli insetti sensibili alla tossina. In seguito al taglio, la tossina Bt è in grado di legarsi a specifici recettori presenti sulla superficie delle cellule intestinali degli insetti target causando la formazione di pori, il danneggiamento dell'intestino e la morte della larva per inedia. Poichè l'interazione tra la proteina Bt e il suo recettore è estremamente specifica, l'insetticida colpisce in maniera mirata solo alcuni insetti e non presenta alcun rischio per gli altri animali, incluso l'uomo. Il *Bacillus thuringensis* e la tossina Bt hanno ormai una lunga storia di uso sicuro - più di 60 anni - e vengono utilizzati come insetticida naturale in coltivazioni biologiche. La proteina Bt inoltre non presenta alcuna omologia con allergeni o altre tossine note, viene rapidamente degradata dai succhi gastrici e non presenta tossicità acuta nei topi quando è introdotta con la dieta.

Per ovviare all'inconveniente di dover spruzzare ripetutamente l'insetticida sulle colture di mais durante la crescita si è quindi pensato di trasferire il gene che codifica per la pro-tossina Bt nel mais in modo da far produrre l'insetticida direttamente alla pianta offrendole così una protezione costante dall'attacco della larva della piralide. Sono state così prodotte diverse varietà di mais transgenico e la stessa strategia è stata applicata anche per rendere resistente la patata, il pomodoro e il cotone. Varie piante transgeniche resistenti all'attacco degli insetti mediante la tecnologia Bt sono state autorizzate dalle autorità competenti per la coltivazione e per la commercializzazione dei prodotti in vari

Paesi dopo una attenta valutazione dei dossier tecnico-scientifici. Come richiesto dalle procedure descritte in precedenza, sono state effettuate nuove prove di allergenicità e di tossicità utilizzando sia la proteina transgenica, che in alcuni casi era una versione tronca -già attiva- e modificata della proteina Bt nativa, sia alimenti derivati dalla pianta transgenica. Sia i test cutanei su soggetti sensibili (bambini allergici e individui con riniti o asma) che i test di immunoreattività con il siero di individui affetti da allergie alimentari non hanno mostrato differenze nelle risposte agli estratti e alle proteine transgeniche rispetto ai controlli convenzionali. Inoltre, il trattamento acuto di cavie con l'inserimento nella dieta di dosi della proteina transgenica superiori di 200-1000 volte al livello di esposizione stimato sulla base del consumo umano, non ha mostrato alcun effetto negativo sull'accrescimento, lo sviluppo di patologie o la sopravvivenza degli animali oggetto di studio.



## Bibliografia

CODEX. 2003. Guideline for the conduct of food safety assesment of foods derived from recombinant -DNA plants. CAC/GI45-2003. Codex Alimentarius Commission (CODEX) of the World Health Organisation (WHO), Geneva, Switzerland, pp13.

EFSA. 2006. Guidance document of the scientific panel on genetically modified organisms for the risk asesment of genetically modified plants and derived food and feed. EFSA Journal 99, 1-100.

FAO/WHO. 2007. Evaluation of allergenicity of genetically modified foods: Report of a joint FAO/WHO expert consultations.

GMO Compass. [www.gmo-compass.org](http://www.gmo-compass.org)

Lemeaux PG. 2008. Genetically engineered plants and foods: a scientist's analysis of the issues (Part I). Annu. Rev. Plant Biol. 59, 771-812.

Lemeaux PG. 2009. Genetically engineered plants and foods: a scientist's analysis of the issues (Part II). Annu. Rev. Plant Biol. 60, 511-559.

"Dai geni ai semi - genetica e biotecnologie in agricoltura - Simona Baima e Giorgio Morelli. 2010 INRAN Ed. ([www.inran.it/701/DAI\\_GENI\\_AI\\_SEMI.html](http://www.inran.it/701/DAI_GENI_AI_SEMI.html))