

BIOTECNOLOGIE

Cinquanta sfumature

di Biotecn

Nuove tecniche con cui modificare il patrimonio genetico delle piante rendono ancora più incerto il confine tra colture **OGM** e convenzionali

di Anna Meldolesi

Le polemiche degli ultimi 15 anni ci hanno abituato a vedere il mondo del cibo in bianco e nero: convenzionale e transgenico. Spiacenti di complicarvi la vita, ma tra l'uno e l'altro ci sono cinquanta sfumature di grigio. Vecchie tecniche che ci portiamo dietro da mezzo secolo, come la mutagenesi indotta. Ma anche tecniche di ultima generazione, ormai vicine al debutto sul mercato, che sono comprese nelle categorie generiche delle «nuove biotecnologie» e delle «biotecnologie di precisione». Ecco qualche nome: cisgenesi, intragenesi, tecnologia ZFN, mutagenesi con oligonucleotidi, metilazione del DNA RNA-dipendente. Sono più bianche o più nere? Dipende, dalle caratteristiche di ogni tecnica e da quello che decideranno i regolatori, perché gli organismi **geneticamente modificati** sono una categoria del pensiero politico più che del pensiero scientifico. Anche se oggi tendiamo a confondere agricoltura e natura, i campi coltivati possono essere definiti senza forzature un'invenzione dell'uomo.

le tecniche

Anna Meldolesi, science writer («Corriere della sera», «Nature Biotechnology»). Il suo ultimo libro è *Mai nate. Perché il mondo ha perso 100 milioni di donne* (Mondadori, 2011).



Tra tutte le invenzioni umane, anzi, è probabile che nessuna abbia avuto effetti altrettanto profondi sulla storia della civiltà e sul pianeta. La domesticazione è stata sin dagli albori modificazione genetica: ha eliminato i caratteri selvatici scomodi, ha ridotto la diversità e ha portato a rimescolare geni provenienti da varietà diverse. Le caratteristiche delle piante sono cambiate un po' alla volta in seguito a pratiche che oggi sembrano la cosa più naturale del mondo, come raccogliere sementi in tarda estate e seminarle di nuovo all'inizio della primavera. I cereali domesticati, per esempio, non sparpagliano i semi sul terreno quando le piante seccano alla fine del periodo di crescita, e i semi non restano dormienti nel suolo ad attendere la pioggia. «Se li piantiamo e irrighiamo, germogliano subito», spiega Maarten Chrispeels, direttore del Center for Molecular Agriculture dell'Università della California a San Diego e autore di un noto manuale di genetica agraria.

In un certo senso, tutto in agricoltura è sempre stato geneticamente manipolato. Ben prima che la parola fosse inventata, le biotecnologie erano una realtà nei campi e nelle scodelle dei nostri antenati del Neolitico. Ma è anche vero che per assistere a un altro salto di qualità e quantità, dopo la domesticazione, bisogna aspettare migliaia di anni. Chrispeels stima che un cacciatore-raccoglitore preistorico ricavasse probabilmente fino a 500 chilogrammi di chicchi per ettaro dai frumenti selvatici che aveva a disposizione. Un agricoltore dell'antica Roma poteva ottenere il doppio con il grano addomesticato, più o meno la stessa resa che l'Italia continuava a raggiungere dopo la prima guerra mondiale. Oggi una buona azienda produce cinque volte tanto.

L'onda lunga della genetica

A che cosa è dovuto questo balzo di produttività dopo uno stallo plurimillenario? Al fatto che l'agricoltura ha finalmente potuto godere dell'applicazione di concetti scientifici, che hanno portato da una parte a pratiche agricole più efficienti e dall'altra al miglioramento genetico delle colture più importanti. L'hanno chiamata Rivoluzione verde, ed è stata un'innovazione non esente da limiti e difetti (riuscite a nominarne una che non ne abbia?), comunque mai abbastanza compresa e apprezzata. Anche se ha ricevuto il Nobel per «aver dato pane agli affamati», quanti conoscono il nome dell'agronomo statunitense Norman Borlaug e il lavoro che ha svolto negli anni cinquanta? Quanti sanno che oltre a essere un fenomeno storico collocato nella seconda metà del secolo

scorso, la Rivoluzione verde è una realtà ancora attuale, in divenire? L'onda lunga del miglioramento genetico avviato allora prosegue, con il continuo sviluppo e l'adozione di nuove varietà via via un po' migliori delle precedenti. Di questo lavoro in atto tra laboratori e campi però non siamo pienamente consapevoli: da quando l'attenzione generale si è spostata sugli **OGM**, gli organismi transgenici vengono dipinti e appaiono (erroneamente) come l'unica frontiera in movimento in un panorama altrimenti immutato e in armonia con la natura, quello della tradizione.

La pratica che consideriamo tradizionale, invece, contempla il ricorso a tecniche complesse e invasive, come la mutagenesi indotta, che è servita a produrre il grano Cresco e almeno altre 2500 varietà, elencate nell'apposita banca dati di FAO e IAEA (l'Agenzia internazionale per l'energia atomica). L'idea di base consiste nel trattare la pianta di interesse con agenti chimici o radiazioni, provocando mutazioni casuali alla ricerca di qualche nuovo e raro tratto utile, fortunatamente generato in mezzo a tanti altri danno-

Le biotecnologie erano una realtà già nei campi dei nostri antenati del Neolitico

si che verranno scartati. Anche gli incroci possono essere molto diversi da come ci piace immaginarli. È possibile forzarli tra specie, e a volte generi diversi, come nel caso del triticale, e per mantenere in vita gli embrioni altrimenti non vitali così prodotti si può ricorrere al loro salvataggio in coltura. Altre volte, invece di fecondare tra loro due gameti, si raddoppia il genoma della cellula uovo o del polline con il «breeding aploide». La lista di queste vecchie tecniche, convenzionali

più di nome che di fatto, potrebbe continuare.

Allora, dobbiamo preoccuparci di mangiare piante così prodotte senza esserne consapevoli? Forse no, sostiene Alan McHughen, biotecnologo di punta dell'Università della California a Riverside e autore di un bel libro sulle biotecnologie agrarie, intitolato *Pandora's picnic basket*. La nostra inconsapevolezza, sostiene McHughen, è dovuta al fatto non ci sono mai stati grossi incidenti, perché gli specialisti che effettuano il miglioramento genetico (i *breeder*) sanno fare bene il loro lavoro anche quando «il sistema regolatorio è largamente invisibile».

Uno dei limiti delle vecchie biotecnologie, rispetto all'ingegneria genetica, è la limitatezza del *pool* genico a cui si può accedere. L'altro problema è che il vecchio approccio richiede molto tempo e molta pazienza, dal momento che per valutare i risultati di un incrocio è necessario crescere la progenie e osservarne le caratteristiche fenotipiche. Il primo difetto è irriducibile, il secondo può essere corretto facendo ricorso a una tecnologia oggi largamente

IN BREVE

Uno dei dibattiti più accesi del mondo del cibo riguarda la polarizzazione tra convenzionale e transgenico, ovvero colture alimentari geneticamente modificate grazie all'inserimento di uno o più

geni prelevati da altre specie. **Fin dagli albori** dell'agricoltura, nel Neolitico, la domesticazione delle piante è andata di pari passo con la modificazione genetica, che ha eliminato caratteri scomodi

e ha rimescolato geni di varietà diverse. **Inoltre, a tecniche** già in uso con cui modificare il patrimonio genetico, se ne stanno per aggiungere altre di ultima generazione che non

riguardano la transgenesi. **Lo status normativo** di queste biotecnologie agrarie ancora non è chiaro a livello europeo, ovvero non è stato deciso se catalogarle o meno come tecniche che portano a OGM.



affermata. Parliamo della selezione assistita da marcatori, o MAS. Ormai le mappe genetiche consentono di verificare la presenza di marcatori che indicano l'esistenza nei paraggi di geni implicati in tratti desiderati, come la resistenza a malattie o la produttività.

Si può pensare ai marcatori come a bandierine di segnalazione, che rivelano allo sperimentatore se nell'esemplare prodotto con l'incrocio c'è una determinata regione genica. In questo modo la selezione si può operare già allo stadio di piantule, senza aspettare che queste crescano e maturino in campo mostrando i caratteri di interesse. I processi sono automatizzati a tal punto che è possibile saggiare rapidamente centinaia di migliaia di discendenti. Solo gli esemplari dotati della combinazione genetica desiderata saranno piantati e coltivati, per essere ulteriormente incrociati, con un notevole risparmio di tempo, di terreno e di denaro.

Se ne sono accorti, con un certo ritardo, alcuni oppositori storici dell'ingegneria genetica, che hanno salutato la MAS come una biotecnologia finalmente buona, in antitesi agli OGM. Nella loro ottica l'affermazione della selezione assistita dai marcatori implicherebbe la rottamazione degli OGM, frettolosamente archiviati come una tecnologia superata. È probabile, dunque, che l'apertura del fronte anti-biotech a questa tecnica serva più che altro a ribadire la chiusura nei confronti dell'altra, che è giudicata alternativa mentre andrebbe considerata complementare. Lo hanno sottolineato già nel 2006 gli esperti internazionali interpellati da «Science» per commentare la sortita a favore della MAS dell'economista Jeremy Rifkin. Lo hanno ribadito i biotecnologi italiani

quando nel gennaio 2011 la Fondazione per i diritti genetici ha ottenuto dal governo presieduto da Silvio Berlusconi un sostanzioso impegno a finanziare la MAS. «L'hanno presentata come una novità rivoluzionaria, invece è usata da oltre vent'anni dalle stesse industrie che producono gli OGM», commenta Roberto Defez, dell'Istituto di genetica e biofisica «Adriano Buzzati Traverso» del CNR di Napoli.

La stagione 2.0

E le biotecnologie agrarie di ultima generazione, quelle cui accennavamo all'inizio di questo articolo? Non è ancora dato sapere che accoglienza riceveranno, ma è probabile che anche in questo caso le nuove opportunità porteranno con sé nuovi equivoci. Secondo un rapporto dello European Academies Science Advisory Council (EASAC), queste tecniche non costituiscono una «modifica genetica» nel senso comune del termine, quindi le piante così prodotte non dovrebbero essere considerate OGM. Anche gli esperti dell'Agenzia europea per la sicurezza alimentare con sede a Parma hanno analizzato alcuni dei nuovi metodi, concludendo che non pongono rischi diversi rispetto alle biotecnologie convenzionali, attualmente non regolamentate.

Ma l'Unione Europea non ha ancora deciso come classificarli e dunque regolarli. Se dovesse valere la stessa *deregulation* che vale per le vecchie biotecnologie come la mutagenesi indotta, le nuove tecnologie potrebbero svilupparsi e diffondersi facilmente. Se dovessero essere assoggettate a una normativa severa come quella in

le tecniche



atto per gli **OGM**, e magari subissero lo stesso ostruzionismo politico, allora solo i grandi gruppi potrebbero permettersi di sostenere i costi regolatori, e soltanto per le specie di larghissimo consumo, dette *commodities*. Anzi, il fatto stesso che Bruxelles non abbia ancora deciso al riguardo, secondo il presidente dell'EASAC Brian Heap, starebbe già rallentando i progressi in questo campo.

«Nature Biotechnology» ha passato in rassegna gli strumenti affilati per la nuova stagione che qualcuno ha già ribattezzato AgBiotech 2.0. Cominciamo con cisgenesi e intragenesi. L'allusione alla parola transgenesi è evidente sin dal nome, e in effetti si usano le stesse tecniche di trasformazione usate per gli organismi transgenici. La differenza è tutta nel prefisso, che si riferisce all'origine del DNA trasferito. Non si tratta più di geni estranei, provenienti da specie lontane, come accade negli **OGM** comunemente detti, ma di geni appartenenti alla stessa specie della pianta trasformata o ad altre sessualmente compatibili con essa. Nella cisgenesi il gene di interesse è corredato anche dai suoi elementi regolatori originali (promotore e terminatore). Nell'intragenesi queste sequenze fiancheggiatrici possono essere prese in prestito da altri geni della stessa pianta o di altre affini.

In definitiva queste varianti dell'ingegneria genetica servono a ottenere risultati che, in teoria e con ben più fatica, potrebbero essere raggiunti con le biotecnologie convenzionali. L'efficienza è moderna, ma nel rispetto delle «barriere di specie» come sono percepite dal consumatore. Un esempio è il trasferimento dei geni per la resistenza al fungo che causa la ticchiolatura, dal melo selvatico a quello coltivato. Gli incroci convenzionali hanno raggiunto lo scopo, ma al prezzo di trascinarsi dietro altri segmenti genici selvatici che hanno rovinato sapore e consistenza, e ci sono voluti cinquant'anni. Per produrre una mela cisgenica che non presenta questi problemi e contiene solo il gene selvatico di interesse, all'olandese Plant Research International sono bastati 12 anni.

Soluzione conflittuale

Eppure l'idea di considerare convenzionali i prodotti cisgenici, lanciata su «EMBO Reports» nel 2006 e ora al vaglio dell'Environmental Protection Agency, ha irritato esponenti di entrambi gli schieramenti. Per gli anti-biotech sarebbe un imbroglio far credere ai consumatori che un prodotto uscito da un laboratorio sia naturale. Per i pro-biotech non ci sono ragioni scientifiche valide per privilegiare la cisgenesi a discapito della transgenesi. Se vogliamo ragionare in termini scientifici anziché politici, in effetti, il grado di regolamentazione dovrebbe dipendere dalle caratteristiche del singolo prodotto, non dalla tecnica usata per produrlo.

J.R. Simplot Company ha sviluppato una patata cisgenica più salutare perché contiene poca acrilammide e sta aspettando di sapere dallo statunitense Department of Agriculture (USDA) se e come sarà regolamentata. Ma alcuni nomi di spicco della comunità scientifica internazionale sono scettici sulla strategia delle tecnologie scansa-regole. Tra questi Ingo Potrykus (inventore del *golden rice*, il riso arricchito con un precursore della vitamina A) e Nina Fedoroff (consulente di Hillary Clinton per le tecnologie), sono scettici sulla strategia delle tecnologie scansa-regole. Anche se i buchi regolatori dovessero consentire la diffusione dei prodotti delle nuove biotecnologie, «il futuro delle scienze agrarie in Europa dovrà passare per una riconsiderazione generale delle normative irragionevoli oggi in vigore e non sullo sviluppo di tecnologie che possano aggirarle», hanno scritto su «Nature Biotechnology».

L'ostilità agli **OGM** del vecchio continente non potrà durare per

John Smith/Corbis



sempre, sostengono citando un passo di *Armi, acciaio e malattie*, il fortunato libro di Jared Diamond. «Ogni società attraverso movimenti sociali o mode, in cui vengono apprezzate cose economicamente inutili e vengono disprezzate cose utili. Oggi che quasi tutte le società sono interconnesse, non possiamo immaginare una moda che si spinga tanto in là da scartare una tecnologia importante. Una società che le voltasse temporaneamente le spalle continuerebbe a vederla usata dalle società vicine e avrebbe l'opportunità di riacquistarla per diffusione (o finirebbe per essere conquistata essa stessa dai vicini, se non lo facesse)».

Tra ricerca e giurisprudenza

Nel frattempo scienziati e avvocati sono al lavoro sull'area grigia tra alimenti convenzionali e **OGM**. Se invece di introdurre i geni dall'esterno ci si limitasse a correggere la sequenza originaria *in situ*, sarebbe più accettabile? L'opzione è resa possibile dalla tecnologia ZFN (*zinc-finger*), che usa un enzima di restrizione per rompere il DNA nel punto desiderato. Poi sta ai meccanismi di riparazione cellulari rimediare al danno inserendo mutazioni casuali, oppure copiando da uno stampo fornito dallo sperimentatore.

La riparazione è sempre mirata, ma cambia la sigla con la tecnologia ODM, che sta per mutagenesi diretta da oligonucleotide. In pratica si sintetizzano brevi segmenti di DNA uguali alla sequenza bersaglio con l'eccezione di poche lettere. Questi oligonucleotidi serviranno da stampo per correggere la sequenza endogena, con il risultato di sostituire le lettere «sbagliate» o di cancellare quelle «di troppo». Poi saranno eliminati dagli enzimi della cellula entro poche ore e la pianta resterà senza materiale genetico estraneo.

L'Europa, come dicevamo, non ha ancora deciso, ma gli Stati Uniti dimostrano già una certa apertura. L'USDA, per esempio, ha comunicato di non avere nulla da eccepire sul **mais** modificato con la tecnica zinc-finger da Dow AgroSciences (nel caso specifico per ridurre la presenza di sostanze naturali dannose, i fitati). In precedenza aveva già dato il via libera a Cibus Genetics per le piante mutagenizzate attraverso l'uso di oligonucleotidi (in cima alla lista una varietà di colza resistente agli erbicidi). Le lettere che comunicavano la deregulation alle due aziende sono state rese pubbliche in seguito alle richieste di alcuni esperti dell'industria, che hanno invocato il Freedom of Information Act per cercare di fare chiarezza sulle prospettive future delle nuove tecnologie.

Il virtuosismo diventa massimo, e il cambiamento minimo, con

una tecnica che consente di mantenere identica la sequenza del DNA, modificando solo l'informazione epigenetica e dunque l'accessibilità ai fattori di trascrizione. Se vogliamo silenziare un gene, basta metilarne il promotore. In questo modo la sfilza delle lettere che costituiscono il gene resterà invariata, ma non verrà più trascritto, resterà muto. Se invece vogliamo proprio usare l'ingegneria genetica classica, possiamo sempre cancellarne le tracce dal prodotto finale. Con il «*grafting* chimerico», pianta e frutti sono convenzionali ma poggiano su un portainnesto **geneticamente modificato** per resistere meglio agli stress biotici o abiotici.

Nell'agro-infiltrazione il gene estraneo può essere espresso solo localmente, per esempio infiltrando le foglie senza coinvolgere i frutti. Nel retro-breeding la modificazione genetica è prima inserita e poi eliminata attraverso gli incroci. Pioneer Hi-Bred, per esempio, ha avuto il via libera delle autorità statunitensi per una varietà di **mais** «non transgenica» prodotta usando anche progenitori transgenici. Si tratta di un espediente per sollevare i breeder da una delle incombenze più faticose degli incroci classici, ovvero gli interventi manuali per evitare l'autoimpollinazione.

Passando in rassegna le maggiori banche dati, il Joint Research Centre della Commissione Europea ha trovato 187 pubblicazioni, in buona parte di istituti di ricerca pubblici europei, e 84 brevetti, per lo più di aziende statunitensi. Questi prodotti futuribili, **geneticamente modificati** ma non transgenici, sono **OGM** camuffati? **Quasi-OGM?** **Ultra-OGM?** Il dibattito è aperto. Non a caso uno degli interventi pubblicati da «*Nature Biotechnology*» sul tema ha meritato il titolo shakespeariano: *To be or not to be transgenic*. Essere o non essere transgenici. È difficile resistere alla tentazione di immaginarsi Amleto che pone l'eterno quesito. In mano una mela cisgenica invece del teschio di Yorick. ■

PER APPROFONDIRE

Europe Should Rethink Its Stance on GM Crops. Heap B., in «*Nature*», Vol 498, n. 7455, p. 409, 26 giugno 2013.

Deployment of New Biotechnologies in Plant Breeding. Lusser M. e altri, in «*Nature Biotechnology*», Vol. 30, n. 3, pp 231-239, 7 marzo 2012.

Tiptoeing Around Transgenics. Waltz E., in «*Nature Biotechnology*», Vol. 30, n. 3, pp 215-217, 7 marzo, 2012.

Cisgenic Plants Are Similar to Traditionally Bred Plants. Schouten H.J. e altri, in «*EMBO reports*», Vol. 7, pp 750-753, 2006.

Banca dati FAO-IAEA sulle piante prodotte per mutagenesi: <http://mvgs.iaea.org>.