

## Legge e innovazioni scientifiche: una gara a scavalco.

- **Premessa**

Avete mai visto fare la malta cementizia manualmente? Ebbene dopo aver disposto il miscuglio polverulento "a fontana" ed avervi immesso dentro l'acqua si procede alla bagnatura del miscuglio polverulento che ha fatto da argine, trattenendo così il liquido. Ecco, durante questa operazione avrete visto che spesso l'acqua sfugge in rigagnoli fuori dalla "fontana" e l'operatore con il badile cerca di raccoglierla e tamponare la falla, ma nel fare ciò un'altra falla può aprirsi e poi un'altra ancora e di continuo l'acqua sfugge, ciò dura finché tutto il liquido è assorbito.

Ecco questo esempio mi pare il più calzante per far capire la rincorsa che si sta instaurando nel mondo delle modifiche genetiche biotecnologiche. Infatti le prime tecniche di modifica genetica, vale dire l'azione dell'agrobacterium e successivamente la "biobalastica" con l'ADN, quelle cioè che hanno creato i primi OGM ora coltivati e che hanno aperto un panorama di possibili cambiamenti epocali sui viventi, in particolare vegetali, sono state ben definite per legge al fine di saper distinguere due categorie di vegetali: i Non OGM e gli OGM. Questo è stato reso obbligatorio da due necessità: una di giusta tutela della collettività in quanto le potenzialità di modifica erano tali che obbligavano a dover tenere sotto controllo delle realizzazioni scientifiche e applicazioni pratiche rivoluzionarie; un'altra, invece, era di opportunità politica, si doveva far fronte al sorgere di un movimento d'opinione che da una parte era giustamente spaventato dall'incertezza sulle conseguenze dell'intervento sul vivente e dall'altra era influenzato dal proliferare di movimenti eco-ideologici contrari e che avevano facile impatto spaventando un'opinione pubblica disinformandola. La fragola-pesce riassume meglio di ogni discorso l'esempio irrealistico che ha generato il massimo di disinformazione.

La direttiva 2001/18/EC ha dunque precisato che: "sono OGM tutti gli organismi il cui materiale genetico è stato modificato in modo tale che la variazione genetica non è possibile ottenerla naturalmente per moltiplicazione e/o ricombinazione naturale" Per contro la definizione scientifica in inglese data dall'EFSA è: "*Transgenesis: Recombinant nucleic acid techniques are used to form new combinations of genetic material from **outside the breeders' gene pool** which is incorporated into the plant. Transgenic plant can **contain genetic elements**, e.g. **coding and regulatory sequences** from any **organism** (Eukaryotic, prokaryotic) as well as novel **sequences synthesised de novo**.*

Subito, però, vi è da osservare che viene esclusa una tecnica che produce effetti uguali a quelli testé definiti; da tempo noi abbiamo copiato la natura inducendo artificialmente mutazioni genetiche tramite irraggiamento e queste erano ormai entrate a far parte di molte piante coltivate. Era tale il numero di piante così modificate che se si fossero comprese le mutazioni indotte nella definizione suddetta si sarebbe dovuto interrompere la coltivazione e controllare a posteriori tutte le modifiche apportate. Ammesso, poi, che ciò fosse possibile, si sarebbe trattato di una strada totalmente impraticabile. L'esclusione delle mutazioni indotte dalla categoria degli OGM era dettata

anche dal fatto che a posteriori non era possibile controllare se la modifica era avvenuta naturalmente (radiazioni naturali) o indotta artificialmente e pertanto era facile capire che, comprendendole tra gli OGM, se prima si dichiarava che si era operato l'irraggiamento, dopo non lo si sarebbe più dichiarato per non incorrere nelle complicazioni dei controlli. La nuova terminologia usata in questi casi era che la modifica non era "tracciabile" per distinguerla dal fatto che per legge ogni "transgenesi" deve essere descritta per permetterne la tracciabilità a posteriori. Altro aspetto considerato era che certe modifiche indotte erano ormai molto "datate" e non avevano dato origine a nessun inconveniente.

Comunque le tecniche di trasferimento di geni suddette, alla luce dell'evoluzione delle biotecnologie a cui stiamo assistendo, sono ormai da considerarsi antidiluviane (ci siamo accapigliati 20 anni per nulla) e forse resteranno isolate come applicazione in quanto stanno venendo avanti ben altre tecniche nuove, che però mettono in gran parte in discussione la definizione di OGM fin qui data e accettata. Infatti la definizione prefigurava che la modifica apportata fosse "tracciabile" cioè riconoscibile a posteriori, come infatti lo erano quelle sopraddette. E' ciò che si fa, infatti, nei controlli che si operano sulle derrate importate dai paesi dove queste si producono e dove è permesso coltivare PGM. O si controlla il DNA per PCR o si verifica l'esistenza della proteina prodotta dal transgene per elettroforesi. Come si potrebbe constatare analizzando l'evolversi delle tecniche biotecnologiche, le biotecnologie di ultima generazione, invece, permettono di fare modifiche sia tracciabili che non tracciabili, nel senso che se non sono dichiarate non sono distinguibili dagli stessi fenomeni che avvengono naturalmente. In altri termini l'evoluzione scientifica non permette più di legiferare con gli stessi criteri di prima, il discrimine basato sui metodi di ottenimento delle modifica non è più un criterio applicabile, ma occorre trovare nuovi criteri per dire se siamo in presenza di OGM o meno; inoltre questi criteri dovrebbero essere gli stessi in ogni Paese, dato che abbiamo creato un'economia globalizzata. Come si vede le implicazioni non sono di poco conto come si vedrà nel prosieguo della nota. Tuttavia io credo che come nell'esempio iniziale dove l'acqua termina di scorrere quando è tutta stata assorbita dal miscuglio secco, anche nel caso del DNA ricombinante si smetterà di discuterne quando l'invasione sarà tale e i progressi tangibili per tutti che il consumatore si assuefarà alla situazione.

### **NPBT (New Plant Breeding Technologies) Elenco ed analisi**

Nel 2008 l'UE ha fatto un elenco delle nuove tecniche, ma nel frattempo ben altre sono arrivate nell'uso pratico. Ecco un primo elenco

1. Combinazione di innesti e portainnesti OGM o meno
2. Agroinfiltrazione, agro inoculazione/ infezione, Floral-dip
3. Metilazione dell'ADN ed RNA dipendente (RdDM)
4. Selezione inversa
5. Nessun segregante
6. Cisgenesi e intragenesi
7. ODM (Oligonucleotide- directed mutagenesis)

Passiamole in rassegna in modo critico:

- 1.** si possono distinguere tre casi: marza OGM, con portainnesto OGM, marza OGM con portainnesto non-OGM, oppure marza non-OGM con portainnesto OGM. Qui il criterio che si dovrebbe usare è che se il prodotto che si raccoglie porta DNA ricombinante è OGM, mentre se non lo porta allora la pianta innestata, da prodotti non-OGM  
Con questo criterio solo l'ultimo caso non da origine ad una pianta OGM, però in Francia è stato dichiarato OGM anche l'ultimo caso ed ha portato alla distruzione vandalica delle viti innestate su portainnesto reso resistente alla malattia del raccorciamento degli internodi. Dunque interpretazioni non univoche anche a livello di specialisti.
- 2.** Infiltrazione in cellule somatiche di T-DNA per testare la reazione della pianta ai bioaggressori. Dato che la modifica genetica non riguarda cellule sessuali ma somatiche siamo in presenza di un non-OGM. Nel caso invece che si introduca T-DNA nelle cellule sessuali allora siamo in presenza di OGM; è il caso di una tecnica di transgenesi in cui dei tessuti fiorali immaturi sono immersi in una soluzione che contiene il T-DNA dell'agrobatterio portatore del transgene e in questo modo la transgenesi è più frequente. Solo che l'OGM per essere tracciabile occorre che siano date informazioni per l'identificazione tramite PCR. Molti paesi che vogliono vendere in altri potrebbero usare questo metodo per evitare la legislazione OGM.
- 3.** RdDM è un metodo per cui l'RNA metilato artificialmente può permanere nell'organismo e quindi siamo in presenza di un OGM. Se invece RNA metilato è presente solo in uno stadio intermedio e poi sparisce oppure vi è solo una modifica epigenetica a rigore non si rientra nella casistica degli OGM. Ma qui l'incertezza sta nel fatto che una metilazione artificiale non è distinguibile da una metilazione naturale e quindi in mancanza di tracciabilità la tentazione di aggirare le legge è alquanto probabile.
- 4.** La selezione inversa rientra nelle opzioni della precedente se vi è DNA ricombinante nel prodotto finale è un OGM, se invece è fatto sparire no. Anche in questo caso non è tracciabile perché interviene la soppressione della meiosi per eliminare il transgene, ma l'operazione non è distinguibile da quando si elimina un gene con metodi di selezione classica. E' il caso di un selezionatore terzo che sfrutta il diritto del costituente e che vuole usare una varietà OGM non tanto per le sue modifiche ottenute con le tecniche del DNA ricombinante (cioè vuole essere escluso dal pagamento dei diritti di brevetto), quanto per usare il germoplasma della varietà come parentale.
- 5.** E' il caso di quando si è in presenza di nessun segregante, cioè non esiste del DNA ricombinante nel prodotto finale e quindi secondo la legge non siamo in presenza di OGM. Però per fare ciò si usa una tecnica rientrante nella transgenesi, tuttavia non essendo possibile la tracciabilità dei procedimenti messi in atto si può eludere la legge. E' un metodo usato per ottenere un sorgo con altezza controllata, tempi di fioritura messi sotto controllo, come pure l'architettura della pianta.
- 6.** Cisgenesi e intragenesi. Sono due tecniche che hanno fatto oggetto di una discussione apposita in seno EFSA, ma che la direttiva comunitaria considera OGM. Attualmente esistono due realizzazioni pratiche: una mela resistente alla ticchiolatura e una patata che non brunisce e produce meno acrilamide durante la frittura. Nel primo caso si è usata una tecnica di transgenesi, ma i geni si sono presi da due specie selvatiche di mela che possono incrociarsi con il melo domestico, mentre nella seconda addirittura nessun gene esogeno è stato aggiunto, si è solo silenziato un gene esistente nella patata. Ora in ambedue i casi le modifiche si potrebbero ottenere anche per via naturale, nel primo caso incrociando il selvatico con il domestico ed eliminando successivamente i geni non desiderati del selvatico per incrocio di ritorno, nel secondo caso il silenziamento di un gene avviene anche naturalmente e nel DNA dei viventi è più la parte silenziata che quella codificante.  
A rigore quindi nel primo caso se il promotore e terminatore persistono la direttiva è chiara, siamo in presenza di un OGM, mentre per l'EFSA non è così in quanto con l'incrocio si sarebbe ottenuto lo stesso risultato finale. Nel caso del silenziamento non esiste ne promotore e neppure terminatore e quindi a maggior ragione non dovrebbe essere OGM ed il silenziamento potrebbe avvenire anche naturalmente. Comunque in ambedue i casi si vi è apporto di DNA ricombinante e quindi a rigore è assimilabile ad una mutazione con altri mezzi (annesso II art. 1 della Direttiva 2001/18) e inoltre viene

meno anche la tracciabilità. Vi sono già due piante ottenute in questo modo: un colza ed un lino tolleranti un erbicida e il colza per la legislazione canadese non è un OGM e come tale verrebbe esportata.

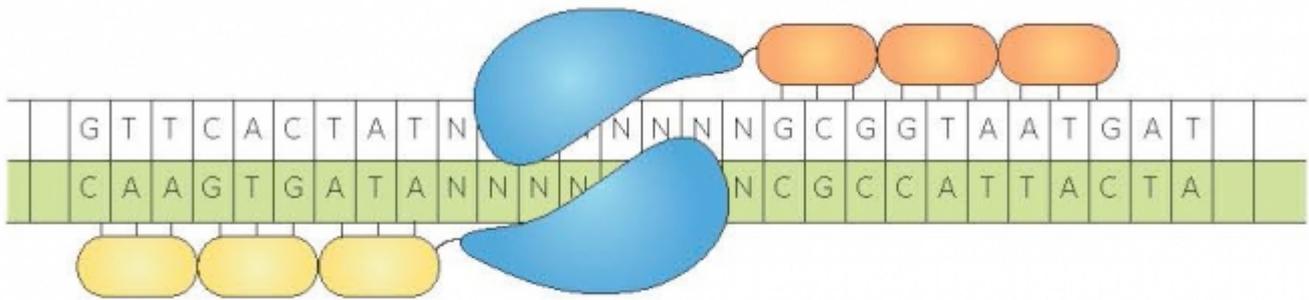
### **Ultime nuove biotecnologie di modifica mirata del genoma**

Fino al 2009 l'inserzione di un transgene su un genoma avveniva a caso e ciò provocava casistiche indesiderate come cambiamento di assetto del transgene, modifica del genoma nel punto di inserzione del transgene, inserimento del transgene all'interno di geni attivi che così si modificavano, inserzione del transgene in parti del DNA inattive che interferivano con l'estrinsecazione dello stesso. Questa aleatorietà dell'inserzione obbligava a dover osservare un grande numero di piante trasformate e caratterizzare a posteriori l'inserzione del transgene onde scegliere solo quei casi in cui l'inserzione aveva raggiunto lo scopo prefissato.

Da qualche anno questa aleatorietà è venuta meno e si è capaci di centrare esattamente il sito del genoma sul quale si vuole l'inserimento del transgene, oppure operare una modifica su un gene preesistente (*gene editing*). Le tecniche impiegate si basano tutte su delle nucleasi che riconoscono in modo specifico una sequenza del DNA di quella cellula e provocano un taglio unico ed in un punto preciso del genoma della pianta da modificare. In pratica si introduce nella pianta bersaglio il gene di questa nucleasi, ciò sia in maniera transitoria, ma anche stabilmente, all'interno del genoma per poi toglierlo successivamente. Una nucleasi specifica è un enzima composto da due domini, uno serve per legare la nucleasi al DNA (la specificità sta in questo dominio), mentre l'altro è un dominio attivo, cioè opera il taglio. Queste nucleasi sono delle varianti di nucleasi naturali nelle quali si è modificata la specificità naturale al fine di far loro riconoscere quel particolare sito d'interesse del genoma. La creazione di queste nucleasi è divenuta sempre più facile, prevedibile e realizzabile a buon mercato. Esse sono raggruppabili in tre categorie:

**§ Meganucleasi:** . Esse riconoscono dei siti di taglio grandi del genoma (da 12 a 40 paia di basi azotate). Si tenga conto che statisticamente una precisa sequenza di 18 paia di basi azotate è riscontrabile una sola volta in un genoma grande quanto 274 milioni di paia di basi azotate, vale a dire un genoma molto più grande dei genomi che si riscontrano nelle piante. In altri termini possiamo dire che si tratta di un sito unico in tutto il DNA di una pianta e quindi non vi è possibilità di scambiarlo con un altro uguale e localizzato in altra parte dell'elica del DNA. Solo che le meganucleasi trovate in diversi organismi offrono una scelta limitata di siti bersaglio, quindi si è dovuto costruirne di nuove al fine di creare meganucleasi capaci di individuare altri siti bersaglio. Ormai si è arrivati a poter creare un numero sufficiente di meganucleasi capaci di individuare tutti i geni di qualsiasi genoma. L'unico difetto è che la creazione è molto faticosa in termini di tempo e di costo (sei mesi e con un costo di 25.000 €) ed inoltre le possono creare solo delle équipes ben specializzate.

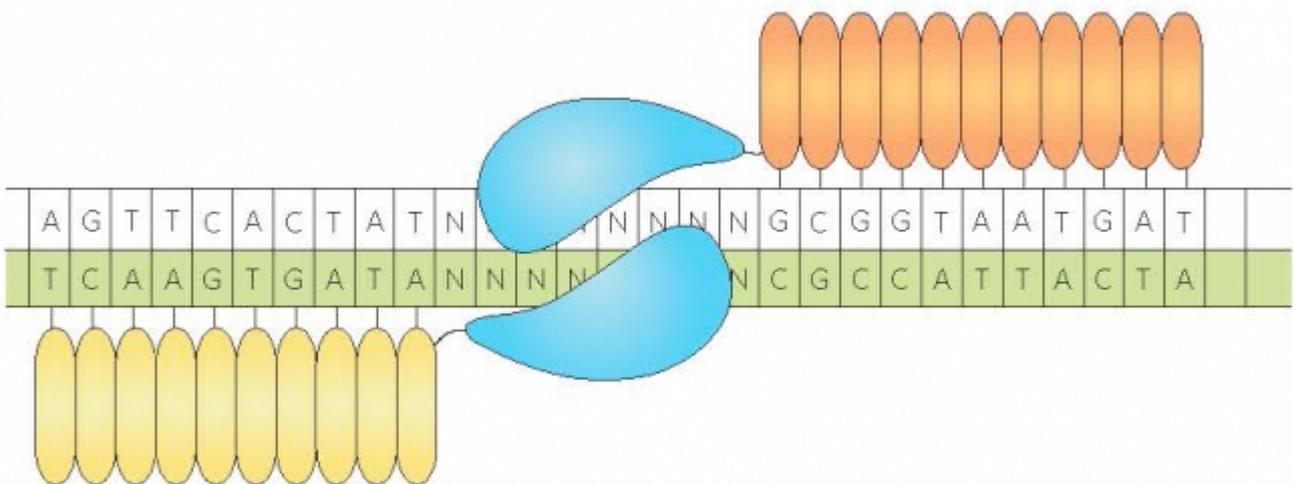
**§ Nucleasi a dita di zinco:** Datano 2009. Anche qui si combinano due domini, uno che determina il taglio (parte celeste), ma non specifico, con un altro detto "a dita di zinco" che è costituito da peptidi che riconoscono ognuno una sequenza di tre paia di basi azotate (parte arancio e gialla). I peptidi sono scelti in funzione della sequenza bersaglio e assemblati uno di seguito all'altro. Solo che essendo la specificità di queste peptidi non molto buona e molto legata all'assemblaggio, occorre testare molte decine di nucleasi al fine di dotarsi di un parco di enzimi che riconoscono tutte le sequenze bersaglio interessanti e quindi poterne trovare una che serva allo scopo, cioè abbia una specificità accettabile. E' evidente che essendo due i filamenti del DNA occorrerà accoppiarne due di nucleasi in modo da tagliare il DNA sia sopra che sotto. Questa biotecnologia ha permesso nel mais ad esempio di trasferire la resistenza di un erbicida sul sito dove vi era il gene della produzione della lignina ed in questo modo si sono ottenuti due risultati in una sola trasformazione: il gene della lignina ha smesso di funzionare e quindi il mais aveva un rendimento nella digestione in bioreattori per produrre energia molto maggiore, ma nello stesso tempo si era trasferita la resistenza a quell'erbicida.



Fonte Addegene ([www.addegene.org](http://www.addegene.org))

§ **TALENs:** (dizione inglese, *Transcriptions activator-like-effector-nucleases*, descritte nel 2009) Data 2010.

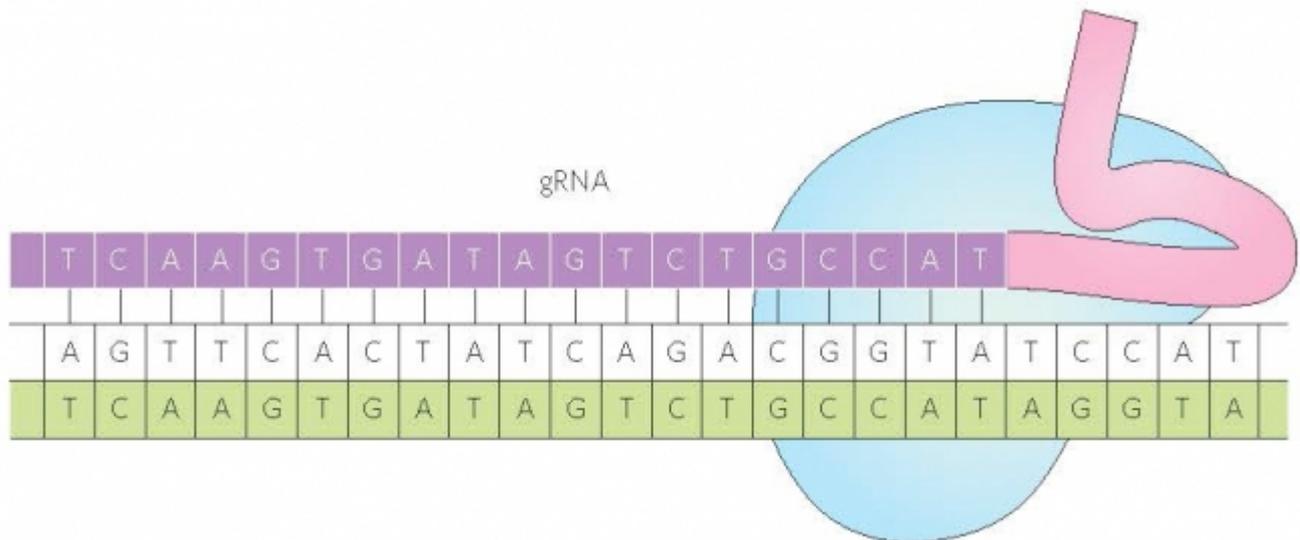
Come si vede sono anch'esse delle nucleasi artificiali composte da due domini, uno che si lega al DNA (TALE) ed una capace di tagliare il DNA. IL dominio che si lega è fabbricato sulla base di conoscenze acquisite su un fattore di trascrizione batterico (*Xantomonas*). E' un peptide formato da 34 amminoacidi in gran parte ripetuti salvo quelli in posizione 12 e 13 che riconoscono specificamente uno o due dei 4 tipi di nucleotidi del DNA. Ecco che allora se ad esempio la sequenza di DNA che si vuole tagliare comporta 20 paia di basi azotate si costruirà un TALENs adeguato, alla stessa stregua che si fa con il gioco dei lego, i 20 peptidi di 34 amminoacidi che riconosceranno successivamente ognuna delle 20 paia di basi azotate. Anche qui occorre accoppiare due nucleasi per tagliare i due filamenti. Qui l'affidabilità del codice di riconoscimento tra peptidi e DNA è molto buona; in pratica più di una copia su due taglia la sequenza con una buona efficacia. Questa accessibilità accresciuta permette al costrutto di essere usato anche in laboratori non specializzati, seppure il clonaggio ed il sequenziamento delle ripetizioni comporti una certa tecnicità.



Fonte Addegene ([www.addegene.org](http://www.addegene.org))

**§ Sistema Cas9-CRISPR:** *Clustered-regularly-interspaced-short-palindromic-repeats/Crispr associatet prpteine*

Questo sistema data 2013 e consiste in una nucleasi la cui specificità è data da un piccolo RNA di una ventina di nucleotidi integrato in un enzima. Con ciò si può fabbricare la nucleasi che si vuole solo associando un piccolo RNA omologo (le due basi azotate sono corrispondenti) della sequenza del DNA da tagliare o fendere. Il sistema è stato concepito osservando certi batteri che lo usano per distruggere del materiale genetico estraneo; trattasi di un meccanismo di difesa immunitario esistente in certi batteri al fine di distruggere del materiale genetico esogeno. In questo caso il piccolo RNA è sintetizzato a partire da un frammento esogeno, ad esempio preso da un virus, e permette alla nucleasi di trovare e distruggere il DNA estraneo. Comunque si è già andati oltre al Cas9 e si è arrivati ad ottenere riuscite dell'80% con riduzioni enormi di costi. Si vendono addirittura dei kit operativi. La cosa molto interessante è che i due vettori, quello di ancoraggio e il "gRNA" non rimangono inseriti sul DNA da trasformare, ma con le successive divisioni cellulari sono eliminati, ciò che rimane è solo l'informazione che si è voluto modificare, ma nel luogo di inserzione non rimane nessuna "cicatrice" (si pensi che nel meccanismo naturale dei transposoni, cioè i "geni saltatori" della McClintock, si sa che hanno cambiato posizione perché lasciano una cicatrice). Siamo in presenza quindi di una perfetta "non tracciabilità" e pertanto chi produce queste trasformazioni per ora può dire che è una pianta che ha trovato nel suo giardino ed evitare la regolamentazione OGM. Il sistema è già usato in terapia genica umana.



Fonte Addegene ([www.addegene.org](http://www.addegene.org))

### Sintesi delle azioni che possono farsi con queste nucleasi agenti a bersaglio

- **Inattivare un gene (*ko-Knock out*)** Si provoca un taglio nel gene individuato, ciò provoca un meccanismo di riparazione cellulare del DNA. La riparazione normalmente funziona nel 99% dei casi, ma in un 1 o 2% dei casi si ha una riparazione difettosa causata da una inserzione o eliminazione di qualche paia di basi che nel gene iniziale provoca il non funzionamento. E' un effetto perfettamente identico a quello che avviene tramite una mutazione naturale o indotta.
- **Modifica di un gene (*gene editing o Knock-in*)** Si immette nel punto di taglio una "matrice di riparazione", che è una versione modificata prodotta in laboratorio e che è ricopiata al momento della riparazione tramite un altro meccanismo di riparazione che è la ricombinazione omologa. In pratica si tratta di rimpiazzare un allele del gene con un altro. Esattamente ciò che noi facciamo da tempo in genetica classica, quando cioè eseguiamo un incrocio e selezioniamo l'allele interessante evidenziato fenotipicamente.
- **Inserimento di un gene esogeno in luogo preciso** (vera e propria "trangenesi" non più aleatoria). Si opera come in *gene editing*, ma la matrice di riparazione che si inserisce nel luogo di taglio è un vero proprio altro gene nuovo affiancato da ambo le

parti di sequenze omologhe. Il siti di taglio o *landing pad*, vero e proprio luogo di "atterraggio" del transgene, può essere sia un luogo naturalmente presente in quel DNA oppure un altro transgene immesso prima con metodologie classiche.

## **Quello che si ottiene rientra nella definizione di OGM o in quella di Non-OGM?**

La questione non è solo lessicale, ma ha implicazioni non indifferenti che qui enumeriamo:

1. Se si è in presenza di un tratto OGM dichiarato e che inserisco in una pianta facendola diventare questa una PGM, si è obbligati, per arrivare a commercializzare il seme di questa pianta, a spendere circa 50 milioni di \$ tra studi, controlli e omologazioni, mentre se non è considerata una PGM questa ingente somma la risparmio tutta. E' a questo punto utile precisare che i 50 milioni di € non sono il frutto di una decisione di un "grande vecchio" che ha voluto favorire le multinazionali, ma la conseguenza delle paure alimentate nell'opinione pubblica e che hanno obbligato le autorità pubbliche ad imporre a chi creava queste piante, fonte di grandi spauracchi, di dimostrare la non pericolosità delle stesse a livello di impatto ambientale e di salute dei consumatori. Ora i creatori di queste piante dovevano essere dotate di ingenti capitali vuoi per gli investimenti in ricerca che sono insiti nelle nuove biotecnologie, vuoi per essere obbligati a impiegare tempo e denaro per avere accesso alla commercializzazione. E' certo che non si sono opposti a tutte le incombenze che si sono fatte gravare su di loro, anzi di necessità ne hanno fatto virtù ed hanno visto in una legislazione complicata e costosa un mezzo di protezione e di difesa dalla concorrenza, in altre parole essa avrebbe limitato a pochi l'accesso al nuovo business. Uno dei soggetti messi fuori gioco è stata proprio la ricerca pubblica.

Qui mi sia permesso fare un inciso che a mio avviso, alla luce di quanto contenuto nella recente enciclica papale "Laudato Si", calza a pennello. Quando nell'Enciclica di Papa Francesco si parla di formazione di oligopoli come fenomeno moralmente discutibile e non si tiene conto che solo a quel livello di disponibilità finanziarie è possibile arrivare a commercializzare il seme di quelle piante, la reprimenda non tiene conto della realtà. In altre parole si è confusa la causa con l'effetto. Non solo, ma viene da se che quell'oligopolio che ha speso cifre di tal genere pretenda anche di ottenere una protezione della sua lecita attività intellettuale.

2. Con il termine di NBT (*New Breeding Techniques*) si intendono le tecniche descritte sopra, ma queste investono i regolamenti datati mettendoli fortemente in discussione, infatti la Commissione di Bruxelles ha ordinato un "*primier rapport*" al fine di volerne sapere di più sulle NBT ed in particolare circa la loro utilizzazione attuale ed le

loro potenzialità; in particolare ha chiesto di riferire sul rapporto circa le implicazioni di cui sono portatrici verso l'attuale regolamentazione. Si è voluto dunque fare il punto, tuttavia tale rapporto è rimasto totalmente riservato e non ancora pubblicato. Perché? Infatti in queste NTB le nucleasi che si usano possono dare origine a tre categorie dette SDN (Side Directed Nuclease) 1, 2, 3.

- Inattivazione di un gene con rottura in un punto predisposto e con riparazione difettosa (eliminazione o inserzione di qualche base)
- Gene editing, modificazione di un sito predisposto a priori di qualche nucleotide di quel determinato gene. La matrice preparata in laboratorio non inficia l'assimilazione
- Inserzione mirata di DNA esogeno su un sito predisposto detto "landing pad"

Abbiamo già precisato che le prime due sono assimilabili rispettivamente ad una mutazione naturale o indotta e ad una ricombinazione allelica che avviene naturalmente tutte le volte che vi è fecondazione incrociata, mentre la terza è una vera e propria transgenesi. Ora sulle prime due modifiche genetiche che già avvenivano naturalmente o artificialmente la Commissione ha statuito fin dal 1976 con legge sementiera essere fenomeni naturali, ma finisce qui: non tracciabili erano le precedenti e non tracciabili lo sono le SDN 1 e 2. Detto ciò, si può notare che la transgenesi eseguita con la SDN 3 ha spuntato l'arma di chi diceva che dato che l'inserimento era prima casuale non si sapeva quali conseguenze ci saremmo dovuti aspettare. Ora all'inserimento mirato descritto non si può più fare l'accusa di cui sopra. Per giunta e per ottenere più impatto sul consumatore si prefigurava anche il lungo termine circa gli effetti inaspettati, ma senza però precisarne il lasso di tempo. Solo che qui si rende evidente in tutta la sua strumentalità cosa sia l'influenza a lungo termine degli OGM da loro inteso. Infatti, gli attuali due decenni di coltivazione di PGM senza inconvenienti non è per loro sufficiente per trarre conclusioni di non rischio, ma non si accorgono che così facendo entrano in totale contraddizione con l'aver accettato che nel caso delle mutazioni indotte chimico-fisicamente, pratica che data intorno agli anni 1940, siano sufficienti 70 anni per dire trattarsi di un periodo congruo di tempo onde stabilire che non sono pericolose, dimenticando che in queste modifiche non esiste controllo e soprattutto una evidenza a livello genetico.

3. Quindi l'Europa risulta ancorata nel "non sento, non vedo, non parlo", ma così non è altrove. In USA sono pragmatici e statuiscono caso per caso, ma la tendenza che sta avanzando è quella di considerare il gene editing, assimilabile alla ricombinazione allelica e quindi di non considerarla tecnica generante OGM, esente quindi da 50 milioni di \$ di costi, con tutto quello che ne consegue. L'APHIS (Animal and Plant Health inspections Service of USDA) ha recentemente dovuto esaminare 26 dossier (in maggioranza presentati da piccole società di

biotecnologie ed enti pubblici) e relative domande di ammissione circa le nuove NBT (silenziamiento tramite RNA, cisgenesi ed intragenesi, nucleasi sito-direzionate ecc.) e solo 4 sono state giudicate appartenere alla categoria degli OGM e dover quindi sottostare alla relativa regolamentazione. In Canada invece abbiamo già delle piante ricavate dalla tecnica di gene editing, si tratta di: - un colza tollerante un erbicida omologato nel 2014 e il seme sarà presumibilmente in commercio nel 2016; - di un mais con debole contenuto in fattori antifunzionali (fitati) che è stato dichiarato non rientrante nella regolamentazione degli OGM. Ora è vero che siamo solo agli inizi, ma è già visibile in tutta la sua azione dirompente, in termini di economie globalizzate, il fatto che ne risulterebbe falsata la concorrenza e che certe filiere oggi esistenti in un Paese potrebbe essere messe fuori mercato con conseguenze non certo lievi.

4. Ma è vero che in Europa niente si muove? Ora se l'Europa va con i piedi di piombo come se non volesse ingoiare una "pillola amara", in Francia, seppure non molto discosti dall'agire italiano di chiusura in fatto di PGM, perlomeno vogliono rimanere al passo con la scienza, infatti, hanno incaricato l'INRA (Institut National de la Recherche Agronomique) di organizzare un progetto (GENIUS) che è già in stato avanzato di realizzazione per fare prova di concetto su queste nuove tecnologie di modifica mirata del genoma al fine di migliorare i caratteri agronomici di nove piante coltivate (mais, frumento, riso, colza, pomodoro, patata, melo, pioppo, rosa). Gli obiettivi sono quelli di appropriarsi e possedere la tecnica di queste biotecnologie, di perseguire modifiche volte alla durezza dell'agricoltura. I caratteri scelti sono monogenetici e il gene implicato è ben conosciuto nei suoi effetti e tutto è fatto per mettere a disposizione dei soci del progetto questi potenti strumenti della ricerca fondamentale. Inoltre il possesso tecnico-scientifico di queste tecniche è volto a sostenere la competitività dei sementieri francesi sul mercato internazionale e per permettere alla Francia di possedere una competenza specifica su questa branca scientifica e permettere un capacità di valutazione scientifica da parte delle istituzioni pubbliche. Tutto ciò al fine di non lasciarsi imporre e senza aver potuto valutare autonomamente queste nuove tecnologie che ci sono portate tramite gli scambi internazionali. Siamo infatti in una casistica di presenza temporanea di transgeni che poi scompaiono lasciando la modifica puntiforme causata dalla transgenesi. In altri termini uno Stato che si rispetti ha bisogno di dare precise indicazioni affinché il mondo scientifico possa liberamente coltivare le piante mutate con queste tecnologie in pieno campo onde valutarle ed esprimere pareri consapevoli, oppure che l'industria nazionale conosca con precisione il quadro giuridico nel quale s'inscrivono le loro innovazioni.

L'operatività concreta, dato che il progetto GENIUS si basa su un consorzio di operatori che lo finanziano (fondi pubblici, imprese di biotecnologia, imprese sementiere, istituti tecnici parastatali e dei poli

di competitività), si basa sulla brevettazione delle scoperte. Quest'ultime poi saranno concesse in uso su licenza: - con priorità per tre anni agli industriali membri del progetto; - nei tre anni successivi vi potranno accedere gli istituti pubblici e privati. Dopo i sei anni iniziali le scoperte brevettate saranno concesse su licenza a tutti i richiedenti. Nel caso di richiedenti appartenenti ai Paesi emergenti l'ammontare delle licenze sarà adeguato al contesto, mentre per i paesi in via di sviluppo il diritto di licenza sarà nullo.

**Considerazione finale amara:** A che livello piazziamo l'Italia in questa scala di paesi così delineata? Ci beeremo di vendere prosciutto di maiali importati, Parmigiano-reggiano o Padano alimentato da derrate importate e prodotto da vacche selezionate altrove, ma non in Italia, Pomodoro San Marzano che non esiste più, riso di varietà sempre più fantasma ecc. ecc. Insomma ci drogheremo con pillole di "EXPO perenne"?