

Daniele Tortoreto

Biotechnologie animali e vegetali tra storia, bioetica e diritto



Copyright © MMVIII
ARACNE editrice S.r.l.

www.aracneeditrice.it
info@aracneeditrice.it

via Raffaele Garofalo, 133 A/B
00173 Roma
(06) 93781065

ISBN 978-88-548-1986-3

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento anche parziale,
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

*Non sono assolutamente consentite le fotocopie
senza il permesso scritto dell'Editore.*

I edizione: agosto 2008

Ai miei genitori

INDICE

<i>Presentazione</i>	p. 9
1. Origine ed evoluzione storica delle biotecnologie avanzate: aspetti scientifici ed etici	11
1.1 Il problema della definizione.....	11
1.2 La ricostruzione storico-scientifica delle fasi iniziali della tecnologia del DNA ricombinante: riflessioni etiche e regolamentazione.....	13
1.3 Evoluzione storica delle biotecnologie avanzate applicate alle piante.....	20
1.4 Evoluzione storica delle biotecnologie avanzate applicate agli animali.....	29
2. La riflessione bioetica sulle biotecnologie animali e vegetali	33
2.1 La riflessione bioetica sulle biotecnologie animali e vegetali.....	33
2.2 L'etica ambientale cattolica nel pensiero di Edith Stein.....	40
2.3 Il problema dei cosiddetti "diritti degli animali".....	44
2.4 Le sfide delle biotecnologie per combattere la fame: la posizione della Fao.....	46
2.5 Biotecnologie per la tutela del bambino.....	51
2.6 Biotecnologie e salvaguardia dell'ambiente.....	53
2.7 Biotecnologie e sviluppo sostenibile.....	55
2.7.1 <i>Biotecnologie e sviluppo sostenibile</i>	55
2.7.2 <i>La rilevanza etica del concetto di sviluppo sostenibile</i>	60
3. La regolamentazione giuridica delle biotecnologie e del relativo brevetto	63
3.1 Legge morale, legge civile e biotecnologie.....	63
3.2 Le biotecnologie nell'ordinamento giuridico italiano.....	65
3.3 I principi della legislazione alimentare riconosciuti dalla Comunità europea con particolare riferimento al principio di precauzione.....	67

3.4 La normativa comunitaria sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati.....	69
3.5 Il Regolamento n.1829/2003 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 22 settembre 2003 relativo agli alimenti e ai mangimi geneticamente modificati.....	73
3.6 La normativa sulla tracciabilità e l'etichettatura di organismi geneticamente modificati, di alimenti e mangimi ottenuti da organismi geneticamente modificati.....	81
3.7 La normativa comunitaria sui movimenti transfrontalieri di organismi geneticamente modificati.....	86
3.8 L'origine della riflessione bioetica sul problema della liceità del brevetto applicato agli organismi viventi.....	91
3.9 La Direttiva europea sulla protezione giuridica delle invenzioni biotecnologiche.....	95
Conclusioni	105
<i>Bibliografia</i>	111
<i>Legislazione</i>	119
<i>Indice degli autori</i>	121

Presentazione

Le biotecnologie animali e vegetali, che sono passate dalla fase empirica (innesti, incroci, etc.) a quella legata alle tecniche di ingegneria genetica messa a punto negli anni '70 del secolo passato (DNA ricombinante, microiniezione di geni, transgenesi, vettori biologici, etc.), non hanno cessato di mantenere vivo l'interesse scientifico, e inoltre hanno gradatamente interessato la riflessione bioetica, quella dell'etica economica, il settore agro industriale e le politiche internazionali, con un crescendo di problemi e proteste.

Nelle prime realizzazioni del mais, reso capace di respingere i parassiti e gli agenti patogeni a seguito della manipolazione genetica, il che eliminava l'uso dei pesticidi dannosi alla salute, si è passati a discutere sugli eventuali rischi per la salute e per la salvaguardia delle altre coltivazioni, e si sono realizzate, come in Europa, le prime direttive regionali e nazionali.

Presto si è visto che non era sufficiente chiarire gli interrogativi sul rischio per la salute e per la salvaguardia delle altre specie viventi, ma occorreva guardare ai meccanismi economici finanziari connessi con le coltivazioni massive e lo scambio del prodotto, e ancora al possibile duplice monopolio dei prezzi e dei semi, nonché al vincolo dei brevetti.

Le economie di diversi Paesi in via di sviluppo, allettate dalle speranze di superare la minaccia della fame con l'offerta di una coltivazione abbondante e a buon prezzo, hanno successivamente percepito una sorta di minaccia per i propri prodotti ed un tentativo di esproprio quasi coloniale della propria *cultura* attraverso le *colture*.

Mentre di tanto in tanto si riaccendono voci sui non superati dubbi relativi alla salubrità del prodotto, quando lo si vende sul mercato, nelle politiche volte alla conquista dei mercati da parte delle grandi industrie soprannazionali si contrappongono filosofie ecologiste e reazioni autodifensive del prodotto locale. Attorno al seme del mais o al chicco del "golden rice" si svolgono battaglie che percorrono gli ambiti della scienza biologica e delle tecnologie, quelli dell'agricoltura e delle industrie agroalimentari, il tema delineato della salute a livello globale e

quello degli interessi economici e delle conquiste di mercato, le ideologie e le pressioni politiche.

Non è facile per il cittadino di normale cultura farsi un'idea personale, e non basta l'appello al "principio di precauzione" (non sempre ben chiarito) per sciogliere le remore e tranquillizzare la gente dei campi e dei mercati.

I dati da confrontare sono molti e le componenti del problema sono troppo diverse fra loro per essere comprese e valutate a prima vista.

Il merito del lavoro del dr. Daniele Tortoreto, laureato in giurisprudenza, con questa ricerca per il dottorato in Bioetica, è stato quello di unire insieme i tre capi della corda, e cioè l'aspetto storico – scientifico, quello etico, (etica della salute ed etica dell'economia), e quello giuridico.

Il lettore potrà valutare, penso positivamente, che, attraverso uno stile semplice e non sovraccarico di nozioni scientifiche, con l'attenzione puntuale ad ogni dato significativo, il dott. Tortoreto è riuscito ad informare sui fatti e a proporre la soluzione dei problemi etici, lasciando valutare le ragioni e le argomentazioni connesse con le varie posizioni in giuoco.

Auguro una larga diffusione anche per l'uso formativo e informativo del pubblico generale, quello che vive al di dentro e al di fuori dei corsi specialistici delle materie qui implicate. Una corretta informazione sui fatti, sui problemi e le relative possibili soluzioni, nonché sulle norme che reggono la materia è un grande servizio.

Elio Sgreccia

1. Origine ed evoluzione storica delle biotecnologie avanzate: aspetti scientifici ed etici

1.1 Il problema della definizione

Il termine biotecnologia deriva etimologicamente da tre parole di origine greca: *bíos*, che significa vita; *téchne*, che significa arte nel senso di tecnica e *lógos*, che significa discorso (studio). Perciò il significato etimologico è lo studio della tecnica applicata alla vita.

Lo sviluppo scientifico da una parte ha contribuito a sviluppare le tecniche e d'altro canto ha fatto conoscere sempre meglio il fenomeno vita nelle sue componenti fondamentali e nei suoi processi. In particolare i progressi della genetica e della biologia molecolare hanno consentito di sviluppare non solo tecniche conoscitive–diagnostiche, ma anche tecniche di manipolazione e trasformazione.

Le biotecnologie sono state utilizzate sin da tempi antichi da popoli che pur senza avere un'esatta conoscenza dei processi biologici alla loro base hanno utilizzato, ad esempio, tecniche quali la fermentazione e l'acidificazione per produrre vino o aceto.

Si è aperto così il capitolo delle biotecnologie: l'uomo biotecnologo è riuscito a conferire caratteri utili alle piante e agli animali attraverso procedure sempre più sofisticate orientate al miglioramento genetico delle piante o alla selezione di animali più consoni ad esigenze di carattere riproduttivo e alimentare¹.

Le biotecnologie che modificano il codice genetico degli animali e delle piante hanno acquistato un significato più specializzato nel corso degli anni Settanta grazie all'ampliamento delle possibilità di intervento sugli organismi viventi che hanno reso possibile un più razionale utilizzo delle risorse genetiche.

L'innovazione più importante che ha contraddistinto le biotecnologie cosiddette avanzate è stata la possibilità di procedere al trapianto di geni, resa concreta dalla dimostrata possibilità di combinare il ma-

¹ E. SGRECCIA, *Manuale di bioetica. Aspetti medico–sociali*, vol. II, Vita e Pensiero, Milano 2002³, p. 642.

teriale genetico di organismi diversi attraverso gli interventi di ingegneria genetica basati sulla tecnologia del DNA ricombinante.

Attraverso questa strategia operativa l'ingegneria genetica è diventata uno degli strumenti più importanti per conferire alle piante e agli animali caratteristiche ritenute vantaggiose per l'uomo e per l'ambiente.

L'ingegneria genetica può essere intesa, secondo la definizione offerta da Vittorio Sgaramella, che con le sue scoperte ha contribuito alla realizzazione della tecnologia del DNA ricombinante, come un'applicazione della genetica che mira ad alterare in modo controllato il processo in base al quale da simile nasce simile, processo che la genetica cerca di spiegare, interferendo nella distribuzione, trasmissione ed espressione dei geni².

Il trapianto dei geni viene considerato una strategia operativa dell'ingegneria genetica attraverso il quale diventano possibili infrazioni alle leggi di fedeltà replicativa del DNA, in base alle quali, a meno di rare mutazioni, come già detto, da simile nasce simile.

Mentre la genetica studia la regolarità dei meccanismi di trasmissione (verticale) dei geni da una generazione all'altra, l'ingegneria genetica utilizza a fini applicativi alcune peculiarità, come il passaggio (orizzontale) da un individuo all'altro, anche tra specie diverse, e vi introduce determinati cambiamenti di sequenza (mutazioni)³.

Secondo questo scienziato esiste una regolarità replicativa nei meccanismi di trasmissione dei geni e l'ingegneria genetica si contraddistinguerebbe proprio nella possibilità di interferire su queste leggi del DNA.

² Queste tecniche sono descritte scientificamente in: G. BERTONI, P. A. MARSAN, F. LUCCHINI, *La ingegnerizzazione degli animali: finalità, tecniche possibili, rischi e benefici*, in PONTIFICIA ACCADEMIA PER LA VITA, *Biotecnologie animali e vegetali. Nuove frontiere e nuove responsabilità*, Libreria Editrice Vaticana, Città del Vaticano 1999, pp. 25–45; G. ANCORA, E. BENVENUTO, *Ingegnierizzazione dei vegetali: finalità, tecniche, rischi e benefici*, ivi, pp. 7–24; G. BARCACCIA, M. FALCINELLI, *Genomica e Biotecnologie genetiche. Manuale per il docente*, vol. III, Liguori, Napoli 2007; S. PRIMROSE, R. TWYMAN, B. OLD, *Ingegneria genetica: principi e tecniche*, Zanichelli, Bologna 2004, pp. 169–235; B. A. PIERCE, *Genetica*, Zanichelli, Bologna 2005, pp. 480–520; T. A. BROWN, *Biotecnologie molecolari, principi e tecniche*, Zanichelli, Bologna 2007.

³ V. SGARAMELLA, *Ingegneria genetica*, in Enciclopedia Treccani, Appendice 2000, Roma 2000, p. 934.

Così è stata offerta una definizione molto ampia delle biotecnologie dall'*Office for Technology Assessment* (OTA) secondo cui esse possono essere definite come «ogni tecnica che utilizza organismi viventi (o loro parti) per fare o modificare prodotti, per migliorare piante o animali o per sviluppare microrganismi per usi specifici.»

In base all'*Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico* (OCSE) le biotecnologie corrispondono a «l'applicazione di principi scientifici ed ingegneristici al trattamento di materiale biologico allo scopo di fornire beni e servizi.»⁴

Le biotecnologie cosiddette avanzate a differenza delle biotecnologie tradizionali (come l'incrocio, l'innesto) hanno consentito così un intervento più mirato e diretto sul corredo genetico che ha ampliato le possibilità di intervento sugli organismi viventi e reso possibile un più razionale sfruttamento delle risorse genetiche.

1.2 La ricostruzione storico-scientifica delle fasi iniziali della tecnologia del DNA ricombinante: riflessioni etiche e regolamentazione

La conquista che ha reso possibile la tecnologia del DNA ricombinante è stata la scoperta degli enzimi di restrizione.

Questi enzimi sono prodotti dai batteri quale meccanismo di difesa contro i fagi, i virus che infettano la cellula batterica, i quali agiscono come precisissimi bisturi che tagliano il DNA del fago e lo inattivano.

La caratteristica che rende questi enzimi strumenti fondamentali per l'ingegneria genetica è data dal fatto che il taglio del DNA non avviene in siti casuali bensì a livello di sequenze bersaglio specifiche⁵.

⁴ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Documento sulla sicurezza delle biotecnologie*, Roma, 28 maggio 1991, in: «Medicina e Morale», 1991/5, p. 895.

⁵ Ogni filamento che costituisce la struttura del DNA è composto da una sequenza di basi. Il DNA è formato da due catene nucleotidiche affiancate (filamenti) avvolte l'una sull'altra in modo da formare una doppia elica e tenute insieme da legami idrogeno fra le basi che compongono i filamenti. Ogni catena consiste in un'ossatura di zucchero-fosfato dalla quale sporgono le basi che sono unite alle basi complementari sull'altra catena.

I nucleotidi rappresentano le unità costitutive del DNA, ognuna delle quali consiste in un gruppo fosfato, una molecola di deossiribosio ed una qualsiasi delle quattro base azotate che compongono il DNA, adenina, guanina, citosina e timina. Per comodità si usa indicare ciascun nucleotide con la prima lettera del nome della base in contenuta: A, G, C e T. Il DNA ri-

Altra caratteristica che rende gli enzimi di restrizione particolarmente adatti per la tecnologia del DNA ricombinante deriva dal fatto che alcuni di essi producono all'interno della sequenza dei tagli sfalsati (a differenza di altri che determinano parti estreme piatte o nette), i quali danno origine ad estremità adesive a filamento singolo, che possono aderire mediante legami idrogeno ad una sequenza complementare⁶.

Gli enzimi di restrizione furono scoperti negli anni Sessanta e Settanta da Werner Arber, dell'Università di Ginevra e da Hamilton Smith e Daniel Nathans, della Johns Hopkins University⁷.

L'isolamento e la purificazione del primo enzima di restrizione furono realizzati nel 1968 dal professore di Harvard Matthew Meselson e dal suo allievo Robert Yuan. Due anni dopo, Hamilton Smith e Kent Wilcox, della School of Medicine della Johns Hopkins University, notarono un'attività di restrizione in un batterio noto come *Haemophilus influenzae*⁸.

Un altro importantissimo strumento nelle mani degli esperti dell'ingegneria genetica per realizzare l'unione di DNA diversi è costituito dai plasmidi. Si tratta di piccoli anelli di DNA presenti nelle

sulta quindi formato da tre componenti chimiche: il gruppo fosfato, uno zucchero chiamato deossiribosio e quattro tipi diversi di basi azotate: adenina, guanina, citosina e timina. A. GRIFFITHS, W. GELBART, J. MILLER, R. LEWONTIN, *Genetica moderna*, vol. I, Zanichelli, Bologna 2000, pp. 30, 32.

⁶ La complementarità del DNA è una delle proprietà fondamentali che comporta che le basi azotate che compongono il DNA, adenina, guanina, citosina e timina, possono essere accoppiate soltanto se costituiscono basi complementari, A-T e G-C.

Dato che le basi opposte si attraggono, ogni volta che un enzima di restrizione produce all'interno della sequenza dei tagli sfalsati, determina estremità adesive a filamento singolo in grado di congiungersi e saldarsi con una sequenza complementare (o opposta), S. HALL, *Frontiere invisibili, ingegneria genetica: la sintesi del primo gene umano*, IHT Gruppo editoriale, Milano 1991, p. 52. Il principio è molto semplice, se due DNA diversi vengono tagliati con lo stesso enzima di restrizione, ad esempio *EcoRI* (derivato da *Escherichia coli*) che riconosce una determinata sequenza di coppie nucleotidiche, entrambe le molecole producono frammenti con identiche estremità adesive complementari che una volta mescolati tendono ad unirsi, A. GRIFFITHS, W. GELBART, J. MILLER, R. LEWONTIN, *op. cit.*, vol. I, pp. 312-313. Non tutti gli enzimi di restrizione producono dei tagli sfalsati, altri danno origine ad estremità piatte (o nette) che possono essere saldate grazie all'azione di particolari enzimi DNA ligasi. La DNA ligasi è diventata uno strumento importante nelle moderne tecniche di ingegneria genetica, Ivi, vol. I, p. 315.

⁷ R. J. BROOKER, *Genetica analisi e principi*, Zanichelli, Bologna 2000, p. 573.

⁸ S. HALL, *op. cit.*, p. 50.

cellule di molti procarioti e di alcuni eucarioti i quali non fanno parte del genoma⁹. Nelle cellule batteriche i plasmidi vagano liberamente nel citoplasma e si riproducono indipendentemente dal DNA cromosomico di questi ultimi¹⁰.

La procedura per realizzare l'unione di DNA diversi attraverso l'ingegneria genetica consiste nell'estrarre e nel tagliare il DNA del donatore in frammenti che contengano da uno a vari geni, e nel lasciare che questi frammenti si inseriscano singolarmente in molecole circolari di DNA aperte all'azione del taglio enzimatico, ad esempio i plasmidi batterici, che fungono da veicoli, o vettori, dei frammenti di DNA. Dato che il DNA del donatore è stato tagliato in tanti frammenti diversi ciascun plasmide batterico conterrà inserti di DNA differenti.

La molecola di un vettore insieme all'inserto del DNA del donatore è considerata un DNA ricombinante, così chiamato perché costituito da una nuova composizione di sequenze, composta dal frammento di DNA del donatore e dal DNA del vettore.

Le molecole formate ciascuna da un diverso inserto del DNA del donatore vengono inserite poi in cellule batteriche le quali una volta trasformate vengono piastrate e coltivate, finché la loro crescita porterà alla formazione di colonie.

Ogni singola cellula batterica trasformata si dividerà dando luogo ad una colonia composta da milioni di cellule, tutte portatrici dello stesso vettore ricombinante contenente una serie di inserti DNA identici che costituisce uno specifico clone di DNA.

Dato che, come è stato detto precedentemente, il DNA del donatore è stato tagliato in tanti frammenti diversi, la maggior parte delle colonie conterrà un DNA ricombinante differente e quindi il passaggio successivo consisterà nel selezionare il clone contenente lo specifico gene di interesse¹¹.

A questo punto è possibile passare alla descrizione dei primi esperimenti che hanno portato alla nascita dell'ingegneria genetica.

La possibilità di operare sul codice genetico offerta dagli studi scientifici sugli enzimi di restrizione permise al ricercatore Paul Berg

⁹ A. GRIFFITHS, W. GELBART, J. MILLER, R. LEWONTIN, *op. cit.*, vol. I, p. 28.

¹⁰ S. HALL, *op. cit.*, p. 53.

¹¹ A. GRIFFITHS, W. GELBART, J. MILLER, R. LEWONTIN, *op. cit.*, vol. I, p. 311.

(Nobel per la chimica nel 1980) di progettare la prima molecola di DNA realizzata con frammenti provenienti da diverse specie.

Al fine di studiare il comportamento dei geni, Paul Berg si prefisse di mettere a punto un metodo per inserire frammenti di DNA provenienti da organismi superiori (eucarioti) all'interno di una cellula batterica.

Usando enzimi di restrizione e DNA ligasi lo scienziato progettò la costruzione nel 1972 negli Stati Uniti presso la Stanford University di una nuova molecola di DNA contenente sequenze provenienti da un virus tumorale, che attacca le scimmie (SV 40) e da un batteriofago che aggredisce *Escherichia coli* (lambda) e da geni (l'operone lattosio) di *Escherichia coli*.

La necessità di un più profonda e dettagliata comprensione della entità del rischio legata a queste manipolazioni indussero Paul Berg a interrompere l'esperimento.

A spingere Paul Berg ad una simile decisione erano state forse le seguenti domande: cosa sarebbe potuto accadere se il batterio modificato geneticamente in modo da contenere frammenti di DNA provenienti da un virus tumorale che attacca le scimmie fosse sfuggito al controllo? L'*Escherichia coli* abita normalmente nell'intestino umano: quali conseguenze avrebbe potuto avere la presenza di frammenti di un virus tumorale nel caso il batterio fosse entrato a far parte della flora batterica intestinale di un ricercatore?

Dopo questo avvenimento un forte impulso all'ingegneria genetica derivò da un importante esperimento frutto della collaborazione di due ricercatori Stanley N. Cohen della Stanford University e Herbert W. Boyer dell'Università della California a S. Francisco.

Stanley N. Cohen, impegnato nello studio delle proprietà dei plasmidi aveva sviluppato un metodo per asportare e reinserire nei batteri questi anelli di DNA.

Herbert W. Boyer dopo aver studiato genetica batterica all'Università di Pittsburg e frequentato il corso di specializzazione alla Yale University era diventando assistente all'Università della California presso S. Francisco e aveva associato il suo nome alla scoperta di un importante enzima di restrizione l'Eco RI (derivato da *Echerichia coli restriction I*). L'importanza di quest'enzima per l'ingegneria

genetica derivava dal fatto che esso eseguiva un taglio del DNA lasciando estremità adesive, come si è visto in precedenza.

I due scienziati in occasione di un convegno scientifico nelle Hawaii decisero di dare inizio ad una collaborazione. L'esperimento che fu eseguito nel 1973 consistette nel unire il DNA di due diversi plasmidi batterici e nell'inserire il nuovo plasmide derivante dall'unione dei due segmenti di DNA in *Escherichia coli* in modo che si riproducesse insieme ai batteri¹².

Successivamente i due ricercatori pensarono che riuscendo ad inserire nei batteri un gene di un organismo superiore, il valore sperimentale sarebbe cresciuto enormemente.

Sempre nel 1973 il gruppo di Cohen e Boyer all'Università di Stanford insieme al ricercatore John Morrow estrassero la frase biochimica dal cromosoma del rospo africano *Xenopus laevis*, sfruttando le capacità di taglio degli enzimi di restrizione, e la inserirono nel lungo testo genetico dell'*Escherichia coli*.

In seguito i ricercatori furono in grado di verificare che le caratteristiche dell'anfibio venivano copiate e riprodotte nelle successive generazioni dei batteri, mentre si dividevano. La frase estratta dal cromosoma del rospo era stata acquisita nel DNA batterico e trasmessa alle generazioni successive¹³.

L'ingegneria genetica è stata salutata, sin dal suo esordio, con grande entusiasmo, non solo in quanto apriva nuove possibilità alla comprensione e al funzionamento dei geni e della loro regolazione, ma anche perché capace di fornire strumenti al servizio della ricerca in medicina per la tutela della salute umana¹⁴.

Si può citare l'esempio dell'insulina umana, realizzata utilizzando un batterio modificato geneticamente, l'*Escherichia coli*, prodotto dalla azienda californiana *Genentech* nel 1978 e successivamente utilizzata come prodotto medicinale.

All'epoca tutta l'insulina terapeutica usata nel mondo era ricavata dal pancreas di vacche e maiali macellati.

¹² S. HALL, *op. cit.*, p. 53.

¹³ Ivi, p. 54.

¹⁴ J. W. FRISTROM, M. T. CLEGG, *Principi di genetica*, Zanichelli, Bologna 1994, p. 424.

Le proiezioni effettuate dalla società farmaceutica *Eli Lilly & Co.*, che si basavano su almeno l'80% di tutte le vendite di insulina effettuate negli Stati Uniti, indicavano che il fabbisogno dei malati americani di diabete sarebbe probabilmente aumentato oltre le possibilità dell'estrazione animale.

Nel 1982 la Lilly immette sul mercato un'insulina identica a quella prodotta dal corpo umano, è il primo farmaco al mondo creato con la tecnologia del DNA ricombinante ed una delle scoperte più importanti per la cura del diabete¹⁵.

Peraltro, molti degli interrogativi emersi alla nascita dell'ingegneria genetica hanno portato ad un atteggiamento prudentiale nei confronti della tecnologia del DNA ricombinante¹⁶.

Le prime preoccupazioni di carattere etico hanno riguardato la sicurezza dei laboratori nei quali si effettuavano le ricerche e i rischi legati alle possibili emissioni nell'ambiente di organismi geneticamente modificati.

Numerosi esperimenti furono condotti per accertare i livelli di rischio associati alla tecnologia del DNA ricombinante i quali ebbero esito tranquillizzante.

Nel 1973 dopo le relazioni tenute alla *Gordon Conference* nel New Hampshire alcuni scienziati avevano manifestato le loro perplessità circa la sicurezza delle ricerche sul DNA ricombinante e richiesto alla presidenza del convegno di scrivere una lettera alla *National Academy of Sciences* per riferire del dibattito e chiedere un approfondimento dei temi sollevati, la lettera fu pubblicata sulla rivista americana *Science* il 21 dicembre 1973¹⁷.

Il primo atto dell'Accademia nazionale delle scienze americana fu la costituzione di una commissione di scienziati affidata alla direzione di Paul Berg e composta di importanti scienziati come James Watson, Stanley Cohen, Herbert Boyer e David Baltimore.

La commissione elaborò una lettera, inviata alla rivista *Science* e pubblicata il 24 luglio del 1974, che conteneva una richiesta di moratoria riguardante tre categorie di esperimenti considerati a rischio fino

¹⁵ D. J. KEVLES, *Bioteologie e politiche dei brevetti*, in Enciclopedia Treccani, Storia della scienza, vol. IX, Roma 2003, pp. 289-290.

¹⁶ J. W. FRISTROM, M. T. CLEGG, *op. cit.*, p. 431.

¹⁷ S. HALL, *op. cit.*, p. 19.

al momento di una adeguata valutazione riguardanti: la costruzione di plasmidi in grado di conferire la resistenza agli antibiotici, la costruzione di plasmidi capaci di trasmettere l'informazione per la sintesi di tossine e l'utilizzo di frammenti di DNA provenienti da virus tumorali.

La commissione aveva manifestato l'esigenza di elaborare metodi di contenimento in laboratorio degli organismi manipolati e formulato nella lettera un invito ai *National Institutes of Health* a promuovere la costituzione di un comitato per l'elaborazione di un programma scientifico di valutazione dei rischi, di norme di comportamento per i ricercatori e di strategie di contenimento degli organismi manipolati.

Infine nella lettera si raccomandava l'organizzazione di un incontro internazionale aperto alla partecipazione degli scienziati impegnati in ricerche di genetica molecolare e di altri esperti per fare il punto sulle ricerche e affrontare il problema del rischio.

Il Convegno scientifico internazionale richiesto dalla commissione si svolse ad Asilomar nel febbraio del 1975 al termine del quale i partecipanti votarono un documento nel quale vennero elaborate importanti norme di sicurezza¹⁸.

Il giorno successivo alla fine del convegno i *National Institutes of Health* convocarono la prima riunione del *Recombinant DNA Advisory Committee* (Rac) per la preparazione di alcune bozze di regolamentazione.

Il 23 giugno 1976 il comitato pubblicò sul *Federal Register* i risultati del lavoro svolto che prevedeva quattro categorie di contenimento fisico (dal livello P1 al P4 corrispondenti all'intensità delle misure di contrasto del rischio richieste) e tre classi di contenimento biologico (indicate con la sigla Ek 1, Ek 2 e Ek 3 a seconda della sicurezza del batterio utilizzato).

Le linee guida dei *National Institutes of Health*, seguite anche da altri Paesi, prevedevano in caso di violazione particolari sanzioni.

Dal 1976 ad oggi sono avvenute numerose revisioni delle norme emanate dal *Recombinant DNA Advisory Committee* che sono andate

¹⁸ Sul dibattito sulla sicurezza delle biotecnologie cfr.: COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Documento sulla sicurezza delle biotecnologie*, cit, pp. 897–898; C. PETRINI, *Bioetica, ambiente, rischio*, Ateneo Pontificio "Regina Apostolorum", Roma 2002, p. 257.

tutte nel senso di una riduzione delle misure di contrasto del rischio man mano che veniva dimostrata la loro inesistenza.

Tuttavia nel periodo dell'emanazione delle Linee guida del *Recombinant DNA Advisory Committee* emersero alcuni conflitti sia a livello di organizzazioni di cittadini sia di istituzioni locali circa la concessione nel loro territorio di laboratori per lo svolgimento di esperimenti di tecnologia del DNA ricombinante che testimoniano i timori che suscitavano all'inizio questi primi esperimenti.

Il caso più clamoroso fu quello del sindaco della città di Cambridge, dove ha sede l'Università di Harvard, che emanò una risoluzione che stabiliva la sospensione delle manipolazioni basate sulla tecnologia del DNA ricombinante per un periodo di due anni che fu successivamente ridotto a sei mesi¹⁹.

1.3 Evoluzione storica delle biotecnologie applicate alle piante

La scoperta della tecnica per trasferire nel DNA di una pianta un gene ha come antecedente storico-scientifico le ricerche condotte negli anni Settanta sul modo con cui un batterio del suolo, l'*Agrobacterium tumefaciens*, provoca uno sviluppo tumorale in diverse piante²⁰.

Questo batterio riesce a penetrare nelle cellule vegetali dopo aver attraversato i tessuti situati nella zona del colletto, il punto di raccordo tra la radice e il fusto della pianta, determinando una crescita tumorale denominata "galla del colletto".

Nel 1907, Erwin Smith ed C. O. Townsend, del Ministero dell'Agricoltura degli Stati Uniti, scoprirono che la causa della galla

¹⁹ S. HALL, *op. cit.*, p. 41. Sull'argomento cfr.: R. DULBECCO, *Ingegneri della vita*, Sperling & Kupfer editori, Milano 1988.

²⁰ Un altro metodo di trasformazione genetica delle piante è basato sull'uso di un vettore batterico normalmente presente nel suolo, *Agrobacterium rhizogenes*, capace di provocare la formazione di radici nella zona che riesce ad infettare, L. ROSSI, B. GIORGI, *Le basi scientifiche delle biotecnologie vegetali*, in B. BASSO, D. CASATI, D. FRISIO, B. GIORGI, L. ROSSI, F. SALA, *Biotecnologie per la tutela dei prodotti tipici italiani*, ed. 21^{mo} Secolo, Milano 2003, p. 108.

del colletto era un batterio del terreno a forma di asta, l'*Agrobacterium tumefaciens*²¹.

Quarant'anni più tardi, Armin Braun, patologo delle piante dell'Istituto Rockefeller per la ricerca medica (ora chiamata Università Rockefeller), ipotizzò che il tumore della pianta fosse causato da un certo fattore d'induzione introdotto da *Agrobacterium tumefaciens*.

Nel 1974, gli scienziati fiamminghi Jeff Schell e Marc Van Montagu scoprirono i geni in grado di provocare lo sviluppo tumorale e trovarono che erano contenuti su un anello di DNA del batterio conosciuto come plasmide che non si trova sul singolo cromosoma.

Nel 1977, i microbiologi Eugene Nester, Milton Gordon e Mary-Dell Chilton, che si trovavano allora all'Università di Washington, conclusero che i geni di questo plasmide batterico erano trasferiti nei cromosomi delle cellule della pianta quando i batteri infettavano le piante.

In seguito a queste scoperte numerosi ricercatori hanno pensato di poter trasferire nella pianta geni in grado di attribuire caratteristiche utili all'uomo, come la resistenza ai parassiti.

Per convertire il plasmide di *Agrobacterium tumefaciens* in un attrezzo utile (denominato vettore) per introdurre i geni nelle piante, i ricercatori in primo luogo hanno dovuto individuare e poi rimuovere i geni d'induzione del tumore.

Il segmento di DNA trasferito dal batterio fa parte di un plasmide denominato Ti-DNA (Ti derivato da *tumour inducing*) contenente geni che controllano la sintesi di enzimi coinvolti nella produzione di ormoni vegetali i quali regolano il processo di divisione cellulare nei tessuti infettati.

Altri geni contenuti nel Ti-DNA sono responsabili della sintesi di alcuni derivati aminoacidi utilizzati dal batterio come fonte di azoto e di carbonio²².

I risultati delle ricerche, pubblicati contemporaneamente nel 1983 da tre laboratori in Germania, USA e Australia, dimostrarono che dopo aver sostituito ai geni del batterio determinati geni selezionati

²¹ Per la parte storica sulle biotecnologie vegetali cfr.: M. PATLAK, *Designer seeds, Beyond Discovery: The Path from Research to Human Benefit, A project of the National Academy of Sciences*, Washington, D. C., 1988.

²² A. GRIFFITHS, W. GELBART, J. MILLER, R. LEWONTIN, *op. cit.*, vol. II, p. 440.

dall'uomo era possibile trasferirli nei cromosomi della cellula vegetale in modo da produrre piante geneticamente modificate sfruttando la capacità delle cellule vegetali di moltiplicarsi e differenziare piante intere.

Le ricerche condotte utilizzando l'*Agrobacterium tumefaciens* dimostrarono che le difficoltà di realizzare piante a partire dai tessuti trasformati potevano essere superate solo attraverso una serie di manipolazioni del plasmide batterico Ti finalizzate alla costituzione di plasmidi modificati privati delle sequenze di DNA responsabili delle formazioni tumorali, mentre furono conservate le parti in grado di permettere al batterio di trasferire il DNA (la cosiddetta regione *vir*)²³.

Gli scienziati in parecchi laboratori potevano compiere questa operazione verso la fine degli anni Settanta e inizio degli anni Ottanta grazie allo sviluppo di un numero di tecniche avanzate che hanno permesso ai ricercatori di tagliare ed inserire il DNA.

Entro il 1983, biologi molecolari della pianta avevano sviluppato i primi plasmidi-vettori ottenuti da *Agrobacterium tumefaciens* per la modificazione genetica delle piante.

Negli anni Ottanta e Novanta, gli scienziati hanno sviluppato altri sistemi per introdurre i geni nelle piante.

Uno di questi era costituito dalla scoperta del metodo cosiddetto biolistico per introdurre il DNA in una cellula mediante il bombardamento di microproiettili ricoperti di DNA contro la cellula stessa o un tessuto vegetale.²⁴

Il metodo consiste nell'accelerare i microproiettili dirigendoli contro la cellula o un tessuto vegetale con una forza tale da attraversare la parete cellulare o la membrana in modo che il DNA si dissocia dal suo supporto e si inserisca nel bersaglio prescelto.

I microproiettili entrano nelle cellule trasportando il DNA senza danneggiare in modo irreversibile le parti da trasformare dato che le lesioni prodotte sono temporanee.

La tecnica si è dimostrata particolarmente efficace nei confronti di alcune piante più difficili da trasformare o di alcune specie arboree

²³ L. ROSSI, B. GIORGI, *op. cit.*, pp. 109-110.

²⁴ Ivi, p. 111.

dove l'infezione mediante *Agrobacterium tumefaciens* risulta meno efficace senza il supporto di sistemi adeguati.

Altre tecniche coinvolgono i trattamenti elettrici o chimici che aiutano le molecole introdotte del DNA a passare attraverso le barriere delle pareti e delle membrane della cellula della pianta.

I primi geni che sono stati inseriti in piante sono i cosiddetti “geni marcatori” i quali consentono attraverso la loro espressione di individuare le cellule o le piante che hanno ricevuto le nuove informazioni genetiche.

Si tratta in molti casi di un particolare tipo di geni, descritti come “marcatori selettivi” in quanto permettono la sopravvivenza della cellula trasformata in condizioni di coltura tali da provocare la morte delle cellule prive di essi²⁵.

Appartengono a questa categoria i geni per la resistenza ad antibiotici (ad esempio: kanamicina, igromicina) di origine batterica o ad erbicidi (ad esempio: glifosate, glufosinate) la cui origine può essere diversa.

Nel 1983 presso l'Università belga di Gand venne prodotta la prima pianta transgenica, il tabacco, contenente un gene batterico che conferiva resistenza all'antibiotico kanamicina, realizzata da Marc Van Montagu.

Il primo prodotto alimentare geneticamente modificato è stato il pomodoro *Flavr Savr* realizzato dall'azienda californiana Calgene, immesso in commercio il 21 maggio 1994.

La modificazione genetica venne eseguita in modo da inibire la produzione di un enzima implicato nella regolazione della durata della conservazione dei pomodori maturi con il risultato di mantenere inalterata la consistenza dell'alimento per consentirgli di superare gli stress dei vari passaggi a cui poteva essere sottoposto in fase di produzione.

Una volta sviluppati i metodi per la modificazione genetica delle piante era necessario individuare i geni da inserire che contenessero caratteristiche utili all'uomo e all'ambiente.

La ricerca dei geni degli animali da trasferire nelle piante può essere fatta risalire al 1901, quando in Giappone al batteriologo Ishiwata

²⁵ Ivi, p. 113.

Shigetane fu chiesto di studiare la causa della diffusione di una malattia che stava uccidendo un largo numero di bachi da seta.

Lo scienziato scoprì che la causa della malattia era una specie non identificata di spore prodotte da un batterio, chiamato successivamente *Bacillus thuringiensis*, o Bt.

Il primo insetticida commerciale contenente la tossina Bt fu immesso in commercio in Francia a partire dal 1938, dove venne usato principalmente per uccidere i lepidotteri della farina.

Durante i 50 anni successivi, altri insetticidi spray sono stati sviluppati che contenevano la tossina Bt, ma i prodotti furono utilizzati in misura limitata in quanto mostrarono numerosi limiti.

Nel 1981, Helen Whiteley e Ernest Schnepf, allora all'Università di Washington, individuarono le proteine insetticide e usarono le tecniche del DNA ricombinante per isolare un gene che codifica per una proteina insetticida.

Più di 40 geni Bt, ciascuno responsabile di una proteina tossica per gruppi specifici di insetti, erano stati localizzati e clonati dai vari ricercatori entro il 1989²⁶.

Nella metà dell'anno 1980, un certo numero di ricercatori si sono resi conto che il vettore di *Agrobacterium tumefaciens* ed i geni clonati di Bt potevano essere uniti per modificare le piante coltivate in modo che esse producessero le proteine di Bt e quindi si proteggessero dagli insetti.

Il cotone di Bt, immesso in commercio nel 1996, è stato uno dei primi semi di piante coltivate modificati con l'ingegneria genetica a raggiungere il mercato.

Un'altra tappa importante nella storia dell'ingegneria genetica applicata alle piante è il conferimento della resistenza ai virus ottenuta utilizzando in parte i risultati della ricerca di base.

Gli sforzi di ingegneria genetica per la realizzazione di piante virus-resistenti, per esempio, non sarebbero riusciti se gli orticoltori nel 1930 non avessero notato che le piante infettate con un'azione lieve di un virus non soccombevano agli attacchi più distruttivi dello stesso virus.

²⁶ M. PATLAK, *op. cit.*, pp. 4, 5.

Questa osservazione ha originato l'approccio seguito a distanza di tempo dai biologi molecolari basato sulla produzione di piante transgeniche che contengono un gene virale che codifica per una proteina dell'involucro esterno del virus, la quale sembra interferisca con la penetrazione e la replicazione di altri virus infettanti.

I risultati più promettenti si sono per ora ottenuti nei confronti delle infezioni virali.

È da tempo noto che l'infezione di una pianta con un ceppo di virus che produce soltanto lievi effetti protegge la pianta stessa dalle infezioni da parte di ceppi più dannosi (protezione crociata).

Il meccanismo per il quale avviene la protezione crociata è ancora in fase di studio e si pensa che la presenza di alcune proteine virali nella cellula vegetale interferisca con la penetrazione e la replicazione di altri virus infettanti.

L'approccio seguito dai biologi molecolari comporta, quindi, la produzione di piante transgeniche che contengono un gene virale che codifica per una proteina del guscio esterno del virus.

Le osservazioni effettuate dagli orticoltori nel 1930 hanno condotto il patologo delle piante Roger Beachy, allora all'Università di Washington in San Louis, a domandarsi esattamente come tale sorta di "protezione opposta" funzionasse²⁷.

In collaborazione con i ricercatori presso la Monsanto, Beachy ha usato un vettore *Agrobacterium tumefaciens* per inserire nelle piante di pomodori un gene che produceva una delle proteine di rivestimento del virus del mosaico del tabacco.

Successivamente ha inoculato queste piante con il virus ed ha scoperto, come segnalato nel 1986, che la vasta maggioranza delle piante non erano risultate soccombere al virus.

Otto anni più tardi, nel 1994, i semi della zucca virus-resistenti realizzati con il metodo del Beachy hanno raggiunto il mercato, per essere seguiti presto dai semi virus-resistenti bioingegnerizzati per i cantalupi, le patate e le papaie.

I selezionatori già avevano realizzato semi virus-resistenti del pomodoro usando le tecniche tradizionali.

²⁷ Ivi, p. 6.

A partire dal 1992, i ricercatori hanno localizzato e clonato vari dei geni che rendono le piante selezionate resistenti a determinate infezioni batteriche e da fungo; alcuni di questi geni sono stati inseriti con successo nelle piante coltivate.

La bioingegneria recentemente ha offerto ai coltivatori una soluzione al problema del controllo delle erbe in grado di competere con le piante coltivate per le sostanze nutrienti²⁸.

Il metodo, proposto in parte da Ernest Jaworski, un biochimico della Monsanto, comporta l'innaffiare i campi con diserbanti a vasto spettro dopo che i raccolti diserbante-resistenti sono germogliati.

Nel 1972 Jaworski ha pubblicato un documento che mostra come un diserbante di recente sviluppato, il glifosato, inibendo una via biochimica critica nelle piante, era notevolmente efficace contro molti generi di piante, mentre la maggior parte dei diserbanti potevano eliminare soltanto un prescelto numero erbe in grado di competere con le piante coltivate.

Alcuni anni più tardi scienziati tedeschi hanno mostrato che il glifosato specificamente interrompeva la funzione di un enzima conosciuto come EPSP sintetasi, che è vitale a tutte le piante.

Nel 1983, i ricercatori della Calgene e della Monsanto sono riusciti a isolare e clonare i geni che producono l'enzima EPSP sintetasi.

Il passo successivo per rendere le piante resistenti ai danni da glifosato è stato di modificare il gene in modo che l'enzima prodotto non fosse più sensibile al glifosato e di usare il vettore di *Agrobacterium tumefaciens* per introdurre il gene modificato nelle piante coltivate.

I nuovi pomodori ed altre piante coltivate hanno prodotto un enzima EPSP sintetasi modificato che le ha rese resistenti ai danni da glifosato, come segnalato nel 1985.

Nel 1996, i primi semi di soia, cotone, canola e cereale glifosato-resistenti sono stati messi a disposizione dei coltivatori²⁹.

Le prime piante a larga diffusione per le quali è stata chiesta e ottenuta, a partire dal 1997, l'autorizzazione per la sperimentazione in campo che hanno dato un impulso all'impiego delle coltivazioni tran-

²⁸ Un altro metodo per facilitare il controllo delle erbe in grado di competere con le piante coltivate è rappresentato dalle rotazioni, L. POSTIGLIONE, *Popolazione e fame nel mondo: agricoltura, alimenti, sviluppo*, in «Medicina e Morale», 2004 /4, pp. 778, 779.

²⁹ M. PATLAK, *op. cit.*, p. 7.

sgeniche grazie alla possibilità di ottenere un aumento della produzione, sono state il cotone, la soia e il mais.

Il *Cotone Bollgard* è una pianta che è stata modificata attraverso l'inserimento di un gene che codifica una proteina di *Bacillus thuringensis* che ha effetti tossici sugli insetti in grado di danneggiarla.

L'azione del *Bacillus thuringensis*, utilizzato da tempo come insetticida mediante la dispersione aerea delle sue spore, come è stato detto, dipende da una molecola proteica che, una volta ingerita dall'insetto viene scissa da sostanze che la rendono tossica.

I vantaggi di questa pianta sarebbero dovuti, secondo i dati diffusi dalla Monsanto, da un aumento della resa produttiva e da un risparmio sulla spesa per le sostanze chimiche necessarie per la difesa dagli insetti.

La *Soia Round-Up Ready* è una pianta che è stata fornita di un gene batterico il quale conferisce la resistenza nei confronti di un erbicida, il glifosato.

I benefici derivanti dall'uso di questa pianta sarebbero consistiti nel minore impatto ambientale dovuto alla possibilità di non nuocere agli insetti e animali in genere e alla capacità dell'erbicida di controllare molte piante infestanti.

Il *Mais Maximizer e Nature Gard* sono stati resi resistenti all'attacco di insetti, come la piralide, attraverso la produzione di una proteina insetticida di *Bacillus thuringensis* codificata dal gene inserito nelle piante.

I vantaggi derivanti da questi tipi di mais sono stati la riduzione dei notevoli trattamenti chimici necessari per la loro protezione la quale risultava difficoltosa per il fatto che l'insetto ha un tempo limitato di esposizione sulle piante³⁰.

Un'altra esperienza di grande importanza tra le tappe dell'ingegneria genetica è rappresentata dal *golden rice*, il riso geneticamente arricchito di provitamina A, presentato alla comunità scientifica nel 1999, dopo dieci anni di ricerca, dal team dell'*Institute of Plant Sciences Swiss Federal Institute of Technology* di Zurigo guidato dal prof. Ingo Potrykus e dal gruppo dell'Università di Friburgo guidato dal prof. Peter Beyer.

³⁰ L. ROSSI, B. GIORGI, *op. cit.*, pp. 114–115.

Il *golden rice* è stato sviluppato nel quadro di un progetto umanitario per ridurre i danni alla salute dovuti alla malnutrizione nei Paesi in via di sviluppo: si conta che circa 500.000 bambini all'anno diventino ciechi e più di 6.000 muoiano ogni giorno per la carenza di vitamina A³¹.

La carenza di vitamina A è largamente diffusa tra i poveri che dipendono dal riso come prevalente fonte di cibo, in quanto il riso non contiene pro-vitamina A.

Secondo il prof. Ingo Potrikus la povertà sarebbe alla base di questa carenza in quanto impedirebbe diversificazioni nella dieta con conseguenze gravi soprattutto per i bambini e le donne in gravidanza, nonostante gli enormi sforzi della istituzioni pubbliche e umanitarie per risolvere questo problema.

Il *golden rice* contiene i geni necessari per attivare la via metabolica per la sintesi di pro-vitamina A.

Una volta che il *golden rice* avrà superato le procedure nazionali per la valutazione della biosicurezza verrà reso disponibile a chi pratica agricoltura di sussistenza libero da costi e da nuove dipendenze.

Lo sviluppo di varietà di *golden rice* adattate alle condizioni locali, così come la richiesta alle autorità nazionali per le sperimentazioni in campo e l'autorizzazione sono nelle mani degli istituti di ricerca pubblici sul riso nazionali ed internazionali.

Questo Network Umanitario per il *Golden Rice* include sedici istituzioni in Bangladesh, Cina, India, Indonesia, Filippine, Sudafrica, Vietnam.

Il Network è sotto la guida strategica della Commissione Umanitaria per il *Golden Rice* e sotto la gestione di un coordinatore che ha la base presso l'Istituto Internazionale per la Ricerca sul Riso (IRRI), nelle Filippine.

Le sfide del potenziale dell'ingegneria genetica non interessano unicamente la carenza di vitamina A, ma l'insufficienza di ferro, proteine, altre vitamine ed energia.

³¹ I. POTRIKUS, *From Golden to nutritionally optimized rice and from a scientific concept to the farmer*, in R. TUBEROSA, R. L. PHILLIPS, M. GALE (eds.), *In the Wake of the Double Helix: From the Green Revolution to the Gene Revolution*, Proceedings of the International Congress, 27–31 May 2003, Avenue media, Bologna 2005, pp. 655–671.

Il team di ricerca del prof. Potrykus ha esteso gli studi sulla “biofortificazione” del riso in direzione di una migliore disponibilità di ferro e una più elevata quantità di proteine, tentando di combinare questi tratti con la pro-vitamina A³².

1.4 Evoluzione storica delle biotecnologie applicate agli animali

Le prime esperienze di produzione di organismi transgenici furono con geni plasmidiali sui batteri e successivamente sui lieviti; per ottenere lo stesso obiettivo negli animali fu necessario utilizzare procedure in cui la trasformazione genica fosse realizzata sui tessuti embrionali che a quei tempi non era possibile coltivare *in vitro*; così, con la microiniezione di DNA clonato nell’uovo di topo appena fecondato, si ottenne la prima linea di topi transgenici³³.

Gli organismi transgenici più conosciuti prodotti a partire da questi sforzi sono forse quelli realizzati sui topi i quali rappresentano con l’uomo i mammiferi più studiati, tra cui il cosiddetto oncotopo e il maxitopo.

Il maxitopo risultò dall’iniezione in ovociti del cDNA dell’ormone della crescita di ratto o di topo. L’importanza dell’esperimento fu data dall’alta frequenza degli stampi introdotti nel genoma ricevente utili per fini riproduttivi ma fisiologicamente nociva.

Alcuni dei maxitopi così prodotti giunsero a pesare una volta e mezzo i loro simili, un esito che ebbe una vasta risonanza anche grazie all’insistenza dei mezzi di comunicazione di massa.

Minore importanza ricevettero invece i problemi di cui soffrirono i maxitopi in particolare a livello riproduttivo dato che la loro esigua discendenza si estinse dopo poche generazioni. Inoltre forse ancora più trascurata fu la notizia che un piano diligente di incroci tradizionali tra topi naturalmente più grassi della norma aveva portato nell’ambito di una dozzina di generazioni ad animali di dimensioni simili ai maxitopi ingegnerizzati.

³² Si veda la relazione del Congresso su: “*Il riso della speranza: il biotech che aiuta a vedere lontano*” del 12 maggio 2004 contenuta in R. MINACORI (a cura di), *Congressi e Convegni*, in: «*Medicina e Morale*», 2004/4, pp. 842–847.

³³ G. BERTONI, P. A. MARSAN, F. LUCCHINI, *La ingegnerizzazione degli animali*, cit., p. 30.

Più rilevanti sono invece i risultati ottenuti con l'obiettivo di creare topi transgenici per geni coinvolti in tumori e malattie.

L'oncotopo sviluppato dalla Harvard University è un topo nel quale è stato trapiantato un gene (detto *myc*) che predispone ai tumori. Questo mammifero è stato il primo ad essere brevettato in Europa, dopo che la Harvard lo cedette alla multinazionale DuPont, con un brevetto entrato in vigore il 13 maggio 1992.

I topi transgenici costituiscono utili modelli per lo studio di malattie come il morbo di Alzheimer, l'artrite, la distrofia muscolare e la fibrosi cistica³⁴.

Tra le tappe dell'ingegneria genetica occorre ricordare la riproduzione per *splitting* di un embrione di mammifero nei primi stadi del suo sviluppo.

Un esperimento radicalmente diverso è stato condotto nel 1997 da Wilmutt e Cambell del Roslin Institute di Edimburgo i quali hanno inserito il nucleo proveniente da un cellula di un pecora in una cellula uovo di un'altra pecora dopo averne eliminato il nucleo (clonazione)³⁵.

La clonazione animale potrebbe aprire prospettive importanti nell'ambito della sperimentazione preclinica dei farmaci e la transgenesi in funzione dello studio eziopatologico di alcune malattie e della produzione di biomolecole per la terapia medica.

Gli scienziati hanno utilizzato come cellule donatrici del nucleo non solo quelle provenienti da embrioni di 26 giorni ma anche da ghiandola mammaria di una pecora di sei anni giunta all'ultimo trimestre di gravidanza.

In particolare i due ricercatori hanno impiantato il nucleo proveniente da una cellula di mammella di una pecora di razza *Finn Dorset* nell'uovo enucleato di una pecora femmina di razza *Scottish Blackface*.

Wilmutt e Cambell hanno compiuto 277 trasferimenti di nucleo ed inserito 26 embrioni in utero fino alla nascita di una sola pecora, Dolly.

³⁴ V. SGARAMELLA, *Ingegneria genetica*, cit., p. 936.

³⁵ M. L. DI PIETRO, *Dalla clonazione dell'animale alla clonazione dell'uomo?*, in «Medicina e Morale», 6/1997, pp. 1099-1118.

Rimangono da risolvere ancora dei problemi legati al fatto che molti degli animali fino ad ora clonati sembrano sani e normali anche se presentano una elevata incidenza di anomalie congenite rispetto alla riproduzione normale che si manifestano in vari stadi dello sviluppo.

Alla fine del 2007 Ian Wilmut ha deciso di abbandonare la tecnica del trasferimento del nucleo, utilizzata per realizzare la pecora Dolly³⁶.

Peraltro tra i difetti osservati negli animali sono da annoverare nel bovino e nella capra l'elevato peso alla nascita, nella pecora e nel bovino alcune patologie polmonari, diverse anomalie cardiovascolari nel bovino, problemi urinari nella pecora e nel bovino, deficienze nel sistema immunitario e infezioni nel bovino e nella capra, malattie delle articolazioni nella pecora e nel bovino e obesità e insufficienza respiratoria nel topo.

Tra le tecniche riguardanti l'ingegneria genetica applicata agli animali deve essere menzionata la distruzione di uno specifico gene, cosiddetta *Knock-out* in seguito della quale si esamina l'organismo alla ricerca di eventuali alterazioni fenotipiche.

I topi con geni *Knock-out* rappresentano modelli di grande valore per gli studi di genetica applicabili all'uomo.

Ad esempio, sono stati realizzati topi *Knock-out* che mancano dei vitali enzimi di riparazione del DNA per verificare se essi controllano il tasso di insorgenza del cancro.

Un'altra tappa importante dell'ingegneria genetica è la realizzazione di animali transgenici da utilizzare come fonte di organi da trapiantare nell'uomo.

«Per animale transgenico si intende l'animale modificato mediante l'introduzione nel suo patrimonio genetico di nuovi geni. Diversamente, viene usato il termine "knock out"», come si è visto, «per indicare quegli animali nei quali un dato gene(i) endogeno non viene più espresso. In entrambi i casi, gli animali così trattati esprimeranno particolari caratteristiche che saranno trasmesse alla loro progenie.»³⁷

³⁶ Si veda l'intervista al genetista Bruno Dallapiccola riportata da "Avvenire" (18/11/2007).

³⁷ PONTIFICIA ACCADEMIA PER LA VITA, *La prospettiva degli xenotrapianti. Aspetti scientifici e considerazioni etiche*, a cura di E. SGRECCIA, J. DE D. VIAL CORREA, in «Medicina e Morale», 2001/6, p. 1204.

Lo xenotrapianto, che consiste nel trapianto di organi, tessuti o cellule di una specie in un'altra, se applicato all'uomo potrebbe costituire una possibilità per far fronte alla carenza di organi provenienti dai donatori umani³⁸.

Lo xenotrapianto è stato studiato e sperimentato principalmente in modelli animali come il trapianto di cuore di hamster o topo nel ratto allo scopo di studiare il rigetto acuto vascolare e il trapiantato di organi di maiali transgenici in primati non umani.

Questi studi sono stati resi disponibili entro il 2001 nel corso dei quali gli scienziati hanno indicato due diversi approcci per realizzare un prolungamento della sopravvivenza degli organi di maiale trapiantati nei primati riguardanti rispettivamente la sperimentazione di nuovi protocolli di immunosoppressione e la produzione di maiali in grado di esprimere nuovi transgeni capaci d'inibire il rigetto³⁹.

Prima, però, che lo xenotrapianto possa diventare una realtà clinica, è necessario risolvere alcuni problemi: a) evitare il rigetto, b) superare la barriera di specie così da garantire il corretto funzionamento dell'innesto nel nuovo organo; c) eliminare il rischio di trasmissione di infezioni (*zoonosi*) ad opera di agenti patogeni non dannosi per l'animale ma pericolosi per la salute umana che potrebbero provocare la diffusione di nuove patologie tra la popolazione⁴⁰.

³⁸ Ivi, p. 1185.

³⁹ Ivi, pp. 1190–1192.

⁴⁰ E. SGRECCIA, *Manuale di bioetica*, cit, vol. II, p. 654.