

Gennaio 2016

GENE-EDITING: OGM che escono dalla porta e rientrano dalla finestra?

Le moderne tecniche di *gene-editing*, anche se potrebbero essere più precise - rispetto all'ingegneria genetica tradizionale - nel disporre le alterazioni volute all'interno del materiale genetico, possono portare a effetti indesiderati e imprevedibili, con possibili implicazioni per alimenti, mangimi e ambiente. L'ipotesi di escludere queste nuove tecniche dalla normativa Ue sugli Organismi geneticamente modificati (OGM) comporterebbe l'eliminazione di qualunque obbligo di rilevamento delle modifiche involontariamente introdotte e di valutazione dei potenziali effetti negativi per la salute. Verrebbe meno anche l'obbligo della tracciabilità e etichettatura di questi prodotti, anche se comportano una modifica diretta del genoma.

Che cos'è il *gene-editing*

Le tecniche di *gene-editing* (o *genome-editing*) permettono la modifica diretta del materiale genetico delle piante in specifici punti del genoma. Generalmente ciò avviene mediante l'utilizzo di nucleasi, enzimi spesso chiamati "forbici molecolari", che recidono il Dna in punti specifici e innescano meccanismi di riparazione della pianta stessa (che comportano l'incorporazione nel genoma dei tratti desiderati). Tecniche che prevedono l'impiego di queste forbici molecolari includono la *zinc finger nucleases* (ZFNs) la *transcription activator-like effector nucleases* (TALENs), le meganucleasi (MN) e il sistema *clustered regularly interspaced short palindromic repeat* (CRISPR/Cas).

Al contrario, la mutagenesi indotta da oligonucleotidi (ODM) è una tecnica di *gene-editing* che non impiega forbici molecolari. Con l'ODM, brevi frammenti (oligonucleotidi) di Dna (o Dna -Rna) vengono introdotti nelle cellule dove inducono la cellula stessa a modificare il proprio Dna in modo da integrarsi con i frammenti di Dna introdotti.

Tutte le tecniche di *gene-editing* (inclusa la ODM) hanno la capacità di modificare, inserire o eliminare una o più coppie di basi di Dnaⁱ. Alcune applicazioni di queste tecniche possono anche portare all'introduzione di nuovi geni all'interno del codice genetico della pianta, analogamente a quanto accade con l'ingegneria genetica "tradizionale".

Effetti indesiderati e imprevedibili

Come l'ingegneria genetica "tradizionale", anche le tecniche di *gene-editing* possono indurre modifiche non volute del materiale genetico, anche se vengono alterate solo una o poche coppie di basiⁱⁱ. Ad esempio, la ODM e le "forbici molecolari" generalmente danno luogo ai cosiddetti "*off-target effects*", vale a dire che recidono e/o alterano il Dna anche in altri punti, diversi da quelli in cui si intende "intervenire"ⁱⁱⁱ.

Sia le modifiche volute sia quelle indesiderate possono generare conseguenze importanti in termini di produzione di proteine e flussi metabolici. Pertanto, è possibile - e in realtà probabile - che l'ODM e altre tecniche di *gene-editing* diano luogo a effetti indesiderati e imprevedibili con implicazioni per la sicurezza di alimenti, mangimi e ambiente^{iv}.

Diverso dalla selezione per mutagenesi

È stato ipotizzato che la ODM e le altre tecniche di *gene-editing* potrebbero essere escluse dai regolamenti Ue sugli OGM^v. Una delle motivazioni date è che le modifiche genetiche sarebbero piccole rispetto a quelle provocate dall'ingegneria genetica "tradizionale", troppo piccole per essere classificate come ricombinanti^{vi}. È però evidente che l'entità delle modifiche al Dna della pianta è irrilevante, secondo i regolamenti Ue, nella

“definizione” di OGM. Che siano solo una o due le basi di DNA ad essere inserite, modificate, eliminate oppure se viene inserita un'intera sequenza genetica, non importa. La vera questione è che il materiale genetico della pianta risulta direttamente modificato in un modo che non avviene naturalmente.

È stato anche affermato che le tecniche di *gene-editing* porterebbero a modificazioni del genoma della pianta simili a quelle risultanti da mutagenesi^{vii}. La mutagenesi classica utilizza sostanze chimiche o radiazioni per indurre modifiche random all'interno del genoma della pianta. Le piante che manifestano le caratteristiche desiderate vengono poi selezionate per ulteriori incroci. Le piante sviluppate attraverso questa tecnica sono escluse dai regolamenti UE.

L'ODM e le altre tecniche di *gene-editing* sono completamente diverse dalla mutagenesi, in quanto tecniche di biotecnologie *in vitro*: la modifica genetica viene adottata da materiale ereditabile (o materiale che causa modifiche ereditabili) che, almeno in parte della procedura, è stato “lavorato” dai biotecnologi in sistemi artificiali, al di fuori dell'organismo^{viii}. Per la normativa Ue, come per il Protocollo di Cartagena sulla Biosicurezza, la definizione di OGM fa riferimento (anche se non esclusivamente) all'uso di tecniche *in vitro*.

Valutazione del rischio, tracciabilità ed etichettatura

Oltre alla valutazione di ogni nuova caratteristica degli OGM (ad esempio la tolleranza agli erbicidi), le normative Ue richiedono la valutazione di qualunque modifica involontaria e delle relative implicazioni per la sicurezza dell'ambiente e della salute di esseri umani e animali. Queste valutazioni sono essenziali per soddisfare gli obiettivi di tutela dell'ambiente e della salute previsti dalle normative Ue. Ed è anche per garantire questi obiettivi che sementi, colture, alimenti e mangimi OGM sono tracciabili ed etichettati. Ciò permette agli agricoltori, ai consumatori e ai governi di scegliere se utilizzare oppure no i prodotti derivanti da modifiche genetiche.

Escludere piante prodotte attraverso tecniche di *gene-editing* dalle normative Ue sugli OGM significherebbe quindi non solo rinunciare alla valutazione dei potenziali effetti sulla sicurezza di alimenti, mangimi e ambiente ma anche esentare tali prodotti dall'obbligo di etichettatura, riducendo in questo modo la libertà di scelta dei consumatori europei che, nella grande maggioranza, vogliono evitare alimenti derivati da piante OGM.

Greenpeace ritiene che la normativa Ue sugli OGM debba essere interpretata considerandone la lettera e lo spirito e che quindi tutti i prodotti derivati dai moderni processi biotecnologici che modificano direttamente il genoma debbano essere considerati come OGM. Se dovesse decidere di escludere questi nuovi prodotti dalla normativa, l'Ue tradirebbe le attese dei suoi cittadini e lo stesso farebbero il governo italiano e il ministro Martina^{ix} non regolamentando correttamente queste nuove tecniche.

-
- ⁱ Lusser, M., Parisi, C., Plan, D. & Rodríguez-Cerezo, E. 2012. Deployment of new biotechnologies in plant breeding. *Nature Biotechnology* 30: 231-239.
- ⁱⁱ Eckerstorfer, M., Miklau, M. & Gaugitsch, H. 2014. New plant breeding techniques and risks associated with their application. Environment Agency Austria http://www.umweltbundesamt.at/aktuell/publikationen/publikationssuche/publikationsdetail/?pub_id=2054; Agapito-Tenfen, S.Z. & Wikmark, O.-G. 2015. Current status of emerging technologies for plant breeding: Biosafety and knowledge gaps of site directed nucleases and oligonucleotide-directed mutagenesis. *GenØk Biosafety Report* 02/15, 43p. <http://genok.com/arkiv/4288/>
- ⁱⁱⁱ Lusser, M., Parisi, C., Plan, D. & Rodríguez-Cerezo, E. 2011. New plant breeding techniques. State-of-the-art and prospects for commercial development. EUR 24760. <http://ipts.jrc.ec.europa.eu/publications/pub.cfm?id=4100> Araki, M., Mojima, K & Ishii, T. 2014. Caution required for handling genome editing technology. *Trends in Biotechnology* 32: 234-237.
- ^{iv} Pattanayak, V., Ramirez, C.L., Joung, J.K. & Liu, D.R. 2011. Revealing off-target cleavage specificities of zinc-finger nucleases by *in vitro* selection. *Nature Methods* 8: 765-770.
- ^v Breyer, D., Herman, P., Brandenburger, A., Gheysen, G., Remaut, E., Soumillion, P., Van Doorselaere, J., Custers, R., Pauwels, K., Sneyers, M. and Reheul, D. 2009. Genetic modification through oligonucleotide-mediated mutagenesis. A GMO regulatory challenge? *Environmental Biosafety Research* 8: 57-64.
- ^{vi} Sauer et al. 2015. Oligonucleotide-directed mutagenesis for precision gene editing. *Plant Biotechnology Journal* doi: 10.1111/pbi.12496
- ^{vii} Hartung, F. & Schiemann, J. 2014. Precise plant breeding using new genome editing techniques: opportunities, safety and regulation in the EU. *The Plant Journal* 78: 742-752; Lusser, M. & Davies, H. V. 2013. Comparative regulatory approaches for groups of new plant breeding techniques. *New Biotechnology* 30: 437-446.
- ^{viii} Cotter et al. (2015) Application of the EU and Cartagena definitions of a GMO to the classification of plants developed by cisgenesis and gene-editing techniques. Greenpeace Research Laboratories Technical Report (Review) 07-2015 18 pp. <http://www.greenpeace.to/greenpeace/wp-content/uploads/2015/11/Application-of-GMO-definitions-to-plants-developed-by-cisgenesis-and-gene-editing-techniques.pdf>
- ^{ix} Comunicato stampa Mipaaf, 11/01/2016: <https://www.politicheagricole.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/9613>