

## La crisi teorica dell'ingegneria genetica: urgenza di una profonda revisione di Daniela Conti

Ad appena un secolo dalla sua nascita ufficiale come scienza, la genetica appare oggi la disciplina destinata più di ogni altra a dare forma al nostro futuro. Dalla creazione di organismi transgenici alla clonazione (anche di esseri umani), le sue applicazioni alle biotecnologie aprono scenari di forte impatto non solo sull'assetto socio-culturale, ma sui meccanismi stessi dell'evoluzione delle specie (umana compresa). Vale la pena, allora, cercare di esaminare le teorie scientifiche su cui si fonda la prospettiva oggi trainante della genetica: la modificazione ingegneristica del materiale ereditario degli organismi.

La moderna genetica molecolare ha avuto inizio verso la metà degli anni '50 con la scoperta della struttura a doppia elica della molecola del DNA (il materiale ereditario quasi universale), ma è negli anni '70, dopo la messa a punto delle complesse tecniche dell'ingegneria genetica (e l'intreccio sempre più stretto con la nascente industria biotech), che lo sviluppo di questa branca della genetica è divenuto esplosivo, tanto da portare in meno di trent'anni alla creazione di organismi transgenici, ai primi esperimenti di clonazione, alla lettura dell'intero genoma umano (la cui sequenza è stata pubblicata nel febbraio del 2001).

L'idea di DNA che sta alla base della genetica molecolare, e con essa dell'ingegneria genetica, è quella di una molecola abbastanza stabile nell'arco della vita del singolo organismo e tuttavia soggetta a rare mutazioni casuali, che, attraverso la trasmissione ereditaria e la selezione naturale operata dall'interazione organismo–ambiente, hanno portato nel corso di miliardi di anni all'evoluzione di tutte le forme viventi. Nel DNA sono contenuti i geni, segmenti della doppia elica nella cui sequenza di basi è iscritto il “codice” per la costruzione di proteine o di RNA. Le proteine sono le molecole da cui dipendono tutte le strutture, i processi metabolici e le funzioni di un organismo, quindi tutte le sue “caratteristiche” o “caratteri”. L'RNA, un acido nucleico simile al DNA, può esistere in molte forme diverse, ciascuna capace di funzioni essenziali. Secondo il cosiddetto “dogma centrale” della biologia molecolare, un gene è responsabile, attraverso processi mediati da vari RNA, della produzione di una particolare catena proteica. Tra gene e catena di proteina esisterebbe, quindi, una corrispondenza specifica, diretta e costante. Sempre secondo il dogma centrale, l'informazione genetica fluisce in un'unica direzione, dal DNA all'RNA alle proteine; quindi il gene avrebbe totale controllo sull'identità della proteina e sul carattere a cui la proteina dà forma, e l'insieme dei geni di un organismo dovrebbe dare conto dell'intero complesso delle sue caratteristiche ereditarie. Dato che la struttura e il funzionamento del DNA sono simili in tutti i viventi, l'ingegneria genetica sfrutta l'identità di queste proprietà fondamentali per trasferire un gene da un organismo a un altro, appartenenti a specie o persino a regni diversi (transgenesi), saltando quelle barriere di specie che la genetica tradizionale, affidandosi ai meccanismi naturali di riproduzione e di incrocio, aveva sempre dovuto rispettare. Il presupposto che giustifica

l'operazione è: la sequenza di un gene è sempre fedelmente copiata nella stessa sequenza di proteina, per cui il gene di un certo organismo, ovunque lo si metta, determinerà sempre la produzione della stessa molecola proteica (= carattere, funzione), e di niente altro.

Per citare la concisa sintesi con cui un genetista e dirigente di un importante gruppo biotech ha illustrato al Senato americano le basi teoriche della biotecnologia<sup>i</sup>, "il DNA, il *top management* (la direzione), dirige la sintesi dell'RNA, il *middle management* (i quadri intermedi), che a sua volta dirige la sintesi delle proteine, i *workers* (i lavoratori)"<sup>ii</sup>. Il risultato finale del trasferire un gene (poniamo da un batterio in una pianta) diventa quindi certo e prevedibile quanto l'organizzazione di un'azienda: i lavoratori faranno esattamente ciò che i dirigenti dicono loro di fare. E' questo concetto del DNA come il solo agente molecolare dell'eredità, e del gene come unico determinante di una funzione indipendentemente dal contesto in cui si trova (il resto del DNA e l'ambiente cellulare con cui si è coevoluto per milioni di anni), a giustificare non solo la transgenesi, ma anche l'idea che un gene sia brevettabile, posto di riuscire a sviluppare le tecniche che permettono di isolarlo e trasferirlo.

Ma le cose funzionano davvero così? Molte scoperte degli ultimi vent'anni indicano di no e impongono una profonda revisione di alcuni presupposti teorici fondamentali. Uno dei più importanti risultati prodotti dal Progetto Genoma Umano, nato per identificare i geni di *tutte* le nostre caratteristiche, è che nel nostro DNA non ci sono abbastanza geni (sono solo 30-40 000) perché vi sia una corrispondenza di 1 a 1 con le centinaia di migliaia di proteine di cui siamo fatti. Da notare, inoltre, che più del 90% del nostro DNA è formato da sequenze che non specificano né proteine né RNA - un po' troppo per continuare a chiamarlo "junk" DNA (scarto, zavorra), come si è fatto finora – e delle cui funzioni ignoriamo ancora tutto, o quasi. Come si spiega la sproporzione tra il numero dei geni e quello delle proteine? Una delle scoperte più affascinanti degli ultimi decenni, confermata dal Progetto Genoma Umano, è il cosiddetto splicing alternativo. Lo splicing è il meccanismo per cui dalla "copia di lavoro" del gene (un RNA) vengono tagliati via dei pezzi corrispondenti a intere sequenze geniche, mentre i pezzi rimanenti vengono esattamente riuniti insieme a formare l'RNA finale, il messaggero, che esce dal nucleo (dove risiede il DNA) per essere tradotto in proteina nel citoplasma cellulare. Il quadro era già abbastanza complesso e difficile da spiegare, dato che questo precisissimo taglia-e-cuci è apparentemente controllato da proteine e non dal DNA, ma la scoperta dello splicing alternativo lo ha complicato ancora di più. In che cosa consiste? Nel fatto che i pezzi da eliminare nell'RNA "di lavoro" e da tenere nel messaggero non sono definiti in modo fisso, ma possono variare a seconda delle esigenze della cellula/organismo. Accade così che da *uno stesso gene* possano alla fine risultare 2, 5, 6 o perfino 38\_016 (come avviene per il prodotto di un gene di drosophila, il moscerino della frutta"<sup>iii</sup>) catene proteiche *diverse*. Il loro determinante non sta evidentemente nel gene di DNA, che è sempre lo stesso per tutte le varianti proteiche; ciò che cambia è il processo sulla "copia di lavoro". Regolato come? Non lo sappiamo ancora. Però è intuitivo che l'ambiente cellulare influenzi questa

straordinaria flessibilità del DNA, tramite una rete molto complessa di relazioni. Cascade di segnali (che, in genere, consistono in proteine) e contatti fra molecole mediano il passaggio di "informazioni" sulle condizioni interne ed esterne alla cellula, arrivando per questa via a regolare l'attività dei geni. Inoltre, lo splicing non è l'unico meccanismo scoperto che interviene a modificare la "copia di lavoro" dell'RNA. Un altro esempio è l'ancora misterioso *editing* dell'RNA, che *aggiunge* all'informazione derivata dal gene "istruzioni" essenziali per costruire la corretta proteina finale, ma che *non* sono scritte nel segmento di DNA originale. Quali siano esattamente l'origine e il meccanismo di tali "istruzioni" (= informazione) ancora non si sa.

Altri importanti fenomeni contraddicono alcuni postulati fondamentali della teoria genetica. Ne citerò solo pochi esempi. Durante lo sviluppo embrionale, cellule che hanno lo stesso DNA si differenziano nei diversi tipi cellulari - con specializzazioni che durano l'intera vita dell'organismo - per effetto dei contatti con le cellule vicine, quindi per effetto della posizione che occupano nel tessuto in formazione. Oltre al programma scritto nella doppia elica, esiste forse una sorta di "progetto" spaziale del corpo? Codificato come? L'azione di speciali proteine (*chaperon*) è essenziale perché altre proteine non ripiegate nel modo corretto, e quindi inattive, assumano la corretta forma tridimensionale, diventando attive. Che cosa fornisce alle *chaperon* la necessaria informazione? Ma il caso che più ha scosso il mondo scientifico è quello dei prioni, gli agenti, fra l'altro, della BSE, la "malattia della mucca pazza". Questi agenti infettivi sembrano consistere solo di proteine, cioè essere privi di DNA e di RNA, e tuttavia capaci di trasformare in infettive proteine che prima erano normali costituenti dell'ospite, il tutto per semplice contatto. Crick, uno degli scopritori della doppia elica e padre del dogma centrale, ha affermato una volta che "se si scoprisse anche uno solo, fra i tanti tipi di cellule attualmente esistenti", in cui l'informazione genetica passa da una proteina a un acido nucleico o da proteina a proteina, ciò "sovvertirebbe le basi concettuali di tutta la biologia molecolare"<sup>iv</sup>.

Questi risultati hanno rotto l'isolamento del sistema molecolare, previsto dal dogma centrale, con cui l'informazione genetica sarebbe trasferita da un solo gene a una sola proteina. Dalle ricerche emerge sempre di più che il DNA è un sistema molto flessibile e "fluidico", e che l'unità fondamentale di un vivente è la cellula intesa come sistema integrato, frutto di millenni di coevoluzione di tutte le sue componenti. Evidentemente il DNA ha un ruolo cruciale: nella sua molecola è registrato tutto ciò che è stato utile nella passata storia evolutiva di una specie, tutti gli "esperimenti" sopravvissuti alla selezione naturale, quindi è l'essenziale "archivio" - storico, e al tempo stesso in continuo divenire - a cui un organismo attinge per il suo sviluppo e per la vita quotidiana. Ma il DNA non è l'unico determinante: il suo funzionamento appare sempre più regolato in base a ciò che è utile nelle condizioni dell'immediato presente. E di momento in momento le scelte, su quali geni attivare o disattivare, su quali proteine produrre e quali no, sembrano essere compiute "in comune" da tutte le componenti dell'ambiente cellulare, a loro volta influenzate da una rete di segnali cellula-cellula e organismo-ambiente esterno.

Se il DNA non è il “monarca assoluto” del mondo cellulare, ha senso pensare che un intervento di transgenesi o di clonazione abbia effetti del tutto prevedibili, come le azioni di lavoratori che eseguono le direttive dei loro manager? Evidentemente no. L’inserzione di elementi estranei non può non perturbare il complesso, delicato, equilibrio dinamico tra componenti, stabilitosi per coevoluzione nella cellula ricevente. E lo dimostrano gli stessi organismi transgenici. La soia modificata con l’inserzione di un gene batterico per la resistenza a un erbicida non è più uguale a quella autorizzata per la commercializzazione. Per ammissione della stessa Monsanto che ha prodotto e brevettato questa soia, oggi il DNA del gene trasferito contiene nuove sequenze, che prima non c’erano. Segnali d’allarme vengono anche dalla clonazione. Qualche settimana fa Ian Wilmut, il padre di Dolly la prima pecora clonata, ha esortato il mondo scientifico ad astenersi dal tentare di clonare esseri umani, perché gli esperimenti finora condotti sui mammiferi stanno a dimostrare che per creare un organismo senza difetti e in buona salute non basta il semplice corredo cromosomico, come si è finora riduttivamente e meccanicamente pensato.

E’ ora di riconoscere quanto grande sia ancora la nostra ignoranza su i “meccanismi” - o, meglio, la rete - della vita. In questo stato di cose, la scelta più responsabile è astenersi dall’*immettere in natura* organismi di cui è impossibile prevedere le modificazioni e gli effetti sul medio e lungo periodo. Il farlo sarebbe un ulteriore passo, *irreversibile*, sulla strada che ha già portato la specie umana a esercitare una pressione eccessiva su tutti i sistemi ambientali, dai quali dipendono la vita e l’evoluzione di tutte le specie (anche della nostra).

*Publicato su Verde Ambiente, Bimestrale patrocinato dall’Associazione Verdi Ambiente e Società (VAS) e Green Cross Italia, Anno XVIII, numero 6, novembre-dicembre 2002*

---

<sup>i</sup> Commoner B., Unraveling the DNA Mith. The spurious foundation of genetic engineering. *Harper's Magazine*, Febbraio 2002

<sup>ii</sup> Hardy R.W.F. In Agricultural Research and Development. Hearing U. S. Senate before Senate Committee on Agriculture, Nutrition and Forestry. 6 Ottobre 1999.

<sup>iii</sup> Schmucker D., et al., Drosophila Dscam is an axon guidance receptor exhibiting extraordinary molecular diversity. *Cell*, 9 Giugno 2000, 101(6), 671-84.

<sup>iv</sup> Crick F.H.C. The Central Dogma of Molecular Biology. 1970, *Nature* 227: 563.