

F. CACCIABAUDO¹,
R. ALTOMARE¹, M.C.
GIOVIALE², G. TOMASELLO²,
A. BRUNO², V.D. PALUMBO²,
P. DAMIANI², A.I. LO MONTE²

Organismi geneticamente modificati: definizioni e finalità

PROGRESS IN NUTRITION
VOL. 15, N. 4, 213-219, 2013

TITLE

Genetically modified organism:
definition and finality

KEY WORDS

Genetically Modified Organisms
(GMO), Genetic engineering,
Risks and benefits.

PAROLE CHIAVE

Organismi Geneticamente
Modificati (OGM), Ingegneria
genetica, Benefici e Rischi

¹Dottorato di Ricerca in
Biotecnologie Chirurgiche e
Medicina Rigenerativa
nell'Insufficienza d'Organo.
Università degli Studi di Palermo
²AOUP "P. Giaccone", Università
degli Studi di Palermo

Address for correspondence:
Prof Attilio Ignazio Lo Monte
Coordinatore del Dottorato di Ricerche in
Biotecnologie Chirurgiche e Medicina
Rigenerativa nell'Insufficienza d'Organo,
Dipartimento DiChirOns, Università degli
Studi di Palermo, Via L. Giuffrè 129,
90127 Palermo
Email: attilioignazio.lomonte@unipa.it

Summary

Article 2 of the European Directive 2001/18/EC defines a genetically modified organism (GMO) as an organism in which the genetic material has been altered in a way that does not occur naturally by inserting DNA fragments from one organism's gene into the chromosomes of another, changing its genetic expression. In the field of animal and plants biotechnology there are different application areas of genetic engineering such as improving the quantity and quality of agricultural production, pharmaceutical production in more sustainable ways or applications in environmental field.

Riassunto

L'articolo 2 della Direttiva Europea 2001/18/CE definisce Organismo Geneticamente Modificato (OGM) un organismo in cui il materiale genetico è stato alterato in maniera non naturale ovvero inserendo un frammento di DNA dal gene di un organismo all'interno del cromosoma di un altro organismo in modo da alterare l'espressione genica di quest'ultimo. Nel campo delle biotecnologie animali e vegetali esistono diversi campi di applicazione dell'ingegneria genetica come il miglioramento della qualità e della quantità dei prodotti dell'agricoltura, la produzione di farmaci in maniera ottimale per la distribuzione mondiale o applicazioni in campo ambientale.

Introduzione

Il termine *OGM*, acronimo di *Organismo Geneticamente Modificato*, si riferisce ad organismi (animali, piante o microorganismi) il cui materiale genetico è stato modificato con modalità che non avvengono naturalmente per feconda-

zione e/o per ricombinazione naturale, ma attraverso tecniche di "ingegneria genetica" che permettono l'isolamento, la modifica e il trasferimento di sequenze di DNA da un organismo a un altro. In base alla direttiva 2001/18/CE, che ne regola il rilascio ambientale, un *OGM* si identifica come ta-

le: «un organismo, il cui materiale genetico è stato modificato in modo diverso da quanto avviene in natura con l'accoppiamento e/o la ricombinazione genica naturale» (1).

Tale modifica viene definita con il termine di *trasformazione* o *transgenesi* e l'organismo da esso derivato viene detto *trasformato* o *transgenico*.

Sono considerate tecniche che hanno come risultato un OGM (2):

- tecniche di ricombinazione del materiale genetico, che comportano la formazione di nuove combinazioni mediante l'utilizzo di un vettore di molecole di DNA, RNA o loro derivati, nonché il loro inserimento in un organismo ospite nel quale non compaiono per natura, ma nel quale possono replicarsi in maniera continua;
- tecniche che comportano l'introduzione diretta in un organismo di materiale ereditabile preparato al suo esterno, tra cui la microiniezione, la macroiniezione e il microincapsulamento;
- fusione cellulare (inclusa la fusione di protoplasti) o tecniche di ibridazione, per la costruzione di cellule vive, che presentano nuove combinazioni di materiale (1).

Tutto ciò che viene invece ottenuto con programmi di miglioramento genetico convenzionale (incrocio e selezione), inclusa la mutagenesi (mutazioni indotte dall'esposizione a radiazioni o a muta-

geni chimici) e la fusione cellulare di cellule vegetali di organismi che possono scambiare materiale genetico anche con metodi di riproduzione tradizionali» è escluso dalla definizione di OGM, pur comportando modificazioni del genoma spesso di gran lunga superiori (2).

Si tenga presente che modificazioni del patrimonio genetico di piante, animali e microrganismi erano state ottenute anche precedentemente l'avvento delle tecniche di ingegneria genetica, ma con il termine *OGM* si intende fare una netta distinzione tra gli organismi il cui patrimonio genetico è stato modificato tramite l'uso di tecniche di miglioramento genetico classico, considerate "naturali", da quelli modificati tramite tecniche del DNA ricombinante, che consentono l'inserimento mirato di sequenze geniche che conducono al fenotipo desiderato. Con la mutagenesi, o con lo stesso incrocio, si agisce invece più o meno a caso, sperando di riuscire ad ottenere delle combinazioni geniche di interesse.

Da migliaia di anni infatti l'uomo modifica la struttura genetica degli organismi di cui si serve, ad esempio selezionando le piante che coltiva. La mutagenesi è un fenomeno strutturalmente presente, anche se a bassa frequenza, in tutti gli esseri viventi ed è basato sulle imprecisioni o gli errori di replicazio-

ne del genoma durante i processi di divisione cellulare. Le mutazioni vengono poi sottoposte a selezione o dall'ambiente o dall'uomo e se vantaggiose vengono mantenute nella popolazione.

Al contrario, le operazioni legate agli *OGM* presentano due grandi novità: in primo luogo il processo di selezione è accelerato e guidato con maggiore precisione; secondo, e forse più importante, l'ingegneria molecolare permette il trasferimento di geni appartenenti a specie o generi differenti, fatto che in natura accade solo in rarissime eccezioni (3).

Gli OGM: tecniche e incertezza scientifica

Una delle obiezioni più generali all'utilizzo degli OGM riguarda la difficoltà di governare pienamente la tecnica a causa della complessità dei sistemi nei quali si opera. Gli esseri viventi sono complicate macchine fisico-chimiche il cui funzionamento non è ancora completamente noto agli scienziati, per cui la modifica di una loro caratteristica, specialmente quando riguarda il DNA, rende difficilmente prevedibili tutti gli esiti che si potranno verificare. Il vivente infatti non solo è complesso in sé, ma presenta anche molteplici interazioni con l'ambiente esterno e con gli esseri che costituiranno la sua progenie, il che estende gli ef-

fetti dell'intervento umano nello spazio e nel tempo.

Quello che rende maggiormente perplessi riguardo all'ingegneria genetica non è tanto l'imprevedibilità in sé, che è intrinseca alla natura, bensì il fatto che, sebbene la tecnica permetta di sapere quale gene si sta inserendo, questa non consente di conoscere quante copie del gene verranno inserite né il luogo di inserzione. Inoltre, nonostante la funzione del gene inserito sia nota nell'organismo donatore, il contesto metabolico diverso potrebbe non fare agire il gene nello stesso modo nell'ospite (4). Inoltre, l'inserzione di più copie dello stesso gene può comportare una produzione esagerata della proteina codificata dal gene stesso, mentre un luogo di inserzione non idoneo può causare un danno in un gene dell'ospite, con conseguente ripercussione sull'efficienza del metabolismo nel suo complesso.

Per esempio, se l'alterazione dell'espressione genica è tale da aumentare o diminuire in modo considerevole rispetto al normale la produzione di una data proteina, si può andare incontro a gravi rischi perché può accadere che una proteina non tossica o non allergenica a livelli normali, possa diventarlo a concentrazioni superiori, oppure che la scarsità della proteina produca consistenti difetti metabolici.

Un'altra possibile conseguenza è che il *transgene* non si esprima per niente, cosa che del resto accade piuttosto spesso, se si considera che le trasformazioni genomiche che vanno a segno sono solo un piccolo numero rispetto ai tentativi effettuati. Anche quando il trasferimento ha avuto successo, non si conoscono i possibili esiti futuri, perché può accadere che il gene sia effettivamente inserito ma si inattivi nell'ospite, oppure si può supporre che il punto in cui si inserisce diventi più fragile del normale e sia quindi soggetto a rottura o ricombinazione più frequentemente, con conseguente tasso di mutazione superiore rispetto al DNA ordinario. Ulteriore eventualità, che desta molte preoccupazioni, è che il *transgene* o una sua parte si ricombini con altri frammenti di DNA per creare nuove entità genetiche, batteriche o virali (5). Il problema della stabilità riguarda non solo gli aspetti biologici ma anche l'ambito politico e commerciale. Infatti il mantenimento nel tempo dei caratteri è una condizione indispensabile per permettere l'identificazione e quindi la rintracciabilità dei prodotti dalla produzione fino all'utilizzo finale. È difficile affermare con certezza che le colture geneticamente modificate siano effettivamente stabili, anche perché in alcuni casi il *transgene* viene perso o diventa inattivo nelle generazio-

ni successive. Un esempio di tale comportamento è emerso in una ricerca condotta da studiosi statunitensi e olandesi. Questi, operando sul fiore di petunia per ottenere una tonalità più intensa di colore, trasferirono in esso un gene per la biosintesi di un pigmento. Il risultato fu una petunia albina in seguito alla totale inattivazione del gene dell'ospite da parte di quello estraneo (6).

Un altro problema è la possibile comparsa di sostanze impreviste. Il gene prescelto non viene mai inserito da solo, ma associato a promotori e amplificatori che teoricamente possono provocare disordini metabolici o effetti su altri geni, stimolando la sintesi di composti nocivi. In alcune porzioni della pianta, come per esempio foglie e fusto, possono infatti essere presenti, come sistema di difesa contro i parassiti, molecole tossiche che comporterebbero un pericolo se prodotte in parti edibili. La preoccupazione cresce se la proteina prodotta è completamente estranea all'ospite, perché potrebbero verificarsi interferenze col metabolismo tali da disturbare i processi vitali. Se poi la proteina nasce dalle istruzioni ricavate da un patchwork di DNA, si può ipotizzare che la nuova molecola ottenuta possa provocare effetti allergenici maggiori del normale.

Chi è favorevole alle tecniche di ingegneria genetica ritiene che i

rischi che ne derivano siano del tutto accettabili perché analoghi a quelli che si devono fronteggiare nel caso degli incroci tradizionali, con il vantaggio che nel primo caso si sa esattamente quale gene si trasferisce, anche se nei ricercatori è maturata la consapevolezza, non presente agli esordi della biologia molecolare, che la realtà in cui si opera sia effettivamente molto complessa e non guidata da una logica rigida e deterministica. Per questo motivo anche scienziati impegnati attivamente nella ricerca ammoniscono i colleghi a procedere con cautela nella sperimentazione e nella applicazione dei risultati (7, 8).

Gli OGM nelle produzioni agroalimentari

Da poco più di un decennio sono state introdotte piante prodotte con il trasferimento di geni esogeni e negli ultimi anni, queste si sono diffuse sul mercato a livello mondiale. La maggior parte delle piante geneticamente modificate (GM) oggi coltivate sono state sviluppate per due scopi:

- conferire resistenza nei confronti di erbicidi;
- conferire resistenza agli insetti.

Si parla oggi di piante GM di prima generazione e di seconda generazione. Rientrano nel primo gruppo quegli OGM rivolti al mi-

glioramento della resa dei raccolti e, pertanto, le piante attualmente più coltivate nel mondo come mais, soia, cotone e colza (resistenti a insetti, virus o diserbanti). Gli OGM di seconda generazione sono più diversificati nel numero di specie e nei caratteri conferiti dal gene esogeno, i quali sono prettamente ingegnerizzati per il miglioramento organolettico e nutrizionale degli alimenti e per la riduzione dell'impatto ambientale dell'agricoltura o alla produzione di biofarmaceutici utilizzando piante geneticamente modificate (9).

Alla cosiddetta "seconda generazione" appartengono quegli alimenti conosciuti anche come *nutraceutici*, cioè produzioni modificate con particolari caratteristiche aggiuntive, con benefici che vanno al di là dei tradizionali nutrienti di quel prodotto. Un esempio di questo tipo è quello dell'ingegneria metabolica delle vie biosintetiche che portano all'accumulo di vitamine. Significativo esempio è il caso del *Golden Rice*, una varietà transgenica di riso arricchita del precursore della vitamina A (10). Il riso rappresenta infatti l'alimento fondamentale per più di un terzo della attuale popolazione mondiale nonostante sia carente di molti nutrienti essenziali; in particolare le popolazioni che si cibano quasi esclusivamente di riso hanno una forte carenza di vitamina A

che provoca, in casi gravi, cecità e morte nei primi anni di vita. L'utilizzo di un alimento modificato come il *Golden Rice* permette quindi di sopperire alla carenza di vitamina A conferendo alle popolazioni interessate una migliore qualità di vita.

Alla "nuova generazione" di piante GM appartengono anche piante transgeniche studiate per produrre molecole ad alto valore aggiunto che oggi derivano da sintesi di diverso tipo (biologica e/o chimica). Da queste piante è possibile ottenere veri e propri farmaci (11, 12). Pertanto la loro introduzione è assimilabile a quella che caratterizza la ricerca, la regolamentazione, la produzione e la commercializzazione di qualsiasi altro tipo di farmaco.

Nel campo dei vaccini, per esempio, la possibilità di ottenere da una pianta formulati vaccinali diventa particolarmente interessante perché questi possono essere conservati e distribuiti sotto forma di semi, tuberi o frutti, semplificando notevolmente i programmi di immunizzazione. In alcuni casi particolari (vaccini di interesse veterinario) è anche possibile immaginare di somministrare i prodotti per ingestione di parti edibili della pianta, senza ricorrere a laboriose procedure estrattive (13).

Piante migliorate al fine di ottimizzare i livelli di espressione di composti di interesse (sia naturali

che ricombinanti) rappresentano, inoltre, un sistema di produzione su larga scala più semplice ed economico rispetto alla sintesi chimica o ai fermentatori di batteri, lieviti e cellule animali.

Un ulteriore aspetto di estremo interesse riguarda la possibilità di rendere le piante in grado di produrre anticorpi destinati a diagnosi o terapia, con rese e qualità superiori all'espressione basata su altri sistemi eterologhi (14). Piante GM per la produzione di vaccini sono già state realizzate seguendo diversi tipi di metodologie, ed alcune di esse, dopo aver superato i test sperimentali sugli animali da laboratorio, sono attualmente impiegate per test clinici su volontari umani. In particolare, si è dimostrata l'efficacia, nell'indurre una risposta immunitaria protettiva, di piante di patata capaci di produrre un vaccino contro l'epatite B e contro l'enterotossina di *E. coli*, che causa dissenterie molto gravi, o di piante di spinacio che codificano per una proteina-vaccino contro il virus della rabbia (15).

Anche nell'applicazione delle piante per la produzione su larga scala di anticorpi ricombinanti, a scopo diagnostico o terapeutico, ormai molti sono gli esempi riportati dalla letteratura internazionale, fra cui, solo per citarne alcuni, una immunoglobulina complessa, espressa in pianta di tabacco, in grado di arrestare l'attività dello *Streptococcus*

mutans, il principale responsabile della carie dentaria o un anticorpo, espresso in piante di soia, contro l'Herpes simplex (16).

Sempre nel campo dei biofarmaceutici esiste la possibilità di produrre anche proteine per la realizzazione di vaccini contro varie forme di allergia, dalla comune febbre da fieno e asma allergico, particolarmente diffuse nei paesi industrializzati, alla celiachia (17). In tutti questi casi va sottolineato il grosso vantaggio, in termini di risparmio di risorse economiche e tempo, che le piante "bio-fabbrica" potrebbero offrire, consentendo anche la produzione in loco o semplicemente il trasporto del vaccino sotto forma di semi e/o frutti.

OGM: benefici e rischi

Allo stato attuale, gli OGM sono principalmente specie vegetali, modificate per avere caratteristiche di resistenza a patogeni, nuovi tratti qualitativi, proprietà di resistenza a parassiti, agli stress, ai diserbanti (18). Benché la modificazione genetica possa indurre molteplici benefici dal punto di vista economico-sanitario (per esempio il miglioramento delle qualità nutrizionali, delle qualità organolettiche e della conservatività dei prodotti) (19), lo sviluppo degli OGM ha sollevato preoccupazioni per quanto riguarda le implicazioni sociali ed economiche del loro utilizzo in agricoltura e il conseguente impatto su salute e ambiente (20). L'opinione pubblica è spesso diffidente nei confronti delle innovazioni tecnologiche, e questo avviene anche per i prodotti delle ricerche di genetica molecolare e di biologia, con particolare riferimento alle scienze agronomiche, zootecniche, dell'alimentazione e dell'ambiente (21). Se le biotecnologie rappresentano una serie di applicazioni delle conoscenze scientifiche nel campo delle scienze della vita per rispondere alle esigenze dell'umanità del XXI secolo, sapere e conoscere la sicurezza d'uso dei ritrovati scientifici e tecnologici è una necessità (22).

Molte domande sono oggetto di studio e può essere utile ricordarne alcune. Per esempio, ci si è chiesti:

alcune. Per esempio, ci si è chiesti:

- quale sia l'impatto della coltivazione di piante GM sull'ambiente;
- se le piante transgeniche resistenti agli erbicidi possano contenerne quantità maggiori rispetto alle piante non-transgeniche;
- se esistano rischi che i geni per la tolleranza agli erbicidi, introdotti in alcuni tipi di colture, e quindi rilasciati in campo aperto, si diffondano originando piante *superinfestanti*;
- quale sia la probabilità di trasferimento dei geni per la resisten-

za agli antibiotici dalle piante GM agli organismi del suolo, o agli organismi che di esse si cibano;

- se i prodotti ottenuti dalla coltivazione di piante GM siano equivalenti agli altri dal punto di vista alimentare;
- quali siano i vantaggi dei vari tipi di cibo transgenico per il consumatore (23).

La domanda più frequentemente posta, soprattutto da parte delle organizzazioni dei consumatori, relativa ai rischi connessi al consumo di cibo transgenico, non ha purtroppo trovato risposte certe, in quanto mancano studi epidemiologici sugli esseri umani che si cibano di prodotti derivati da piante GM (24).

Tali prodotti, infatti, sono stati commercializzati sulla base del principio della “sostanziale equivalenza”. Questo principio, introdotto nel 1993 dalla Organization for Economic Cooperation and Development, prevede la immissione sul mercato di un alimento transgenico quando i valori riguardanti le sue proprietà nutrizionali, il contenuto in proteine, lipidi, carboidrati, sali minerali, vitamine, tossine o altre sostanze risultino comparabili con quelle dello stesso tipo di alimento non modificato già esistente sul mercato. Il concetto di “sostanziale equivalenza” è stato molto dibattuto ed oggetto di controversie internazionali, ri-

guardanti soprattutto le importazioni di cibi transgenici dagli Stati Uniti d’America all’Europa.

È pur vero che da alcuni anni gli americani utilizzano mais e soia transgenici, senza che siano stati registrati episodi di tossicità acuta o avvelenamenti collettivi. In realtà il tipo di rischio legato ai cibi transgenici riguarda intolleranze alimentari ed allergie legate a fattori individuali, finora impossibili da diagnosticare in riferimento ai cibi derivanti da piante GM, in quanto i raccolti sono mescolati ed immagazzinati insieme a quelli non modificati: tale procedura non ha consentito di eseguire studi epidemiologici o di monitorare gli eventuali effetti allergenici in individui sensibili, che potrebbero essersi verificati in bassa percentuale nella popolazione americana (25).

Bibliografia

1. Direttiva 2001/18/EC del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 Marzo 2001 sul Rilascio Deliberato nell’Ambiente di Organismi Geneticamente Modificati”; abrogazione della Direttiva 90/220/CEE del Consiglio. Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee, L v. 106/1, 2001.
2. Consiglio Scientifico per le biotecnologie in Agricoltura della Regione Lombardia. OGM in agricoltura: le risposte alle domande più frequenti. Quaderni della Ricerca 2004; 38-39.
3. Bonny S. Can biotechnology lead to more sustainable agriculture? Communication at the First International Symposium on Sustainable Ecosystem Management 1999.
4. Wolfenbarger LL, Phifer PR. The ecological risks and benefits of genetically engineered plants. *Science* 2000; 290(5499): 2088-93.
5. Sala F, Meldolesi A. Le polemiche sugli OGM. *Le Scienze dossier: OGM una risorsa per il futuro* 2001; 10: 86
6. Pelt JM. L’orto di Frankenstein. Cibi e piante transgeniche. In *Science & Vie; Feltrinelli*, 2000: 78-9.
7. Bucci M, Neresini F. Why are people hostile to biotechnologies? *Science* 2004; 304(5678): 1749.
8. Cembalo L, Cicia G, Verneau F. Prodotti Trasgenici e Consumatori: il Ruolo della Conoscenza e dell’Attitudine al RischioXXXVIII Convegno Sidea “Servizi in Agricoltura”, gruppo di lavoro “Consumatore e marketing dei prodotti agroalimentari”, Catania 27-29 Settembre 2001.
9. Ancora G, Benvenuto E. Ingegnerizzazione dei vegetali: finalità, tecniche, rischi e benefici In: “Biotecnologie animali e vegetali”; Pontificia Accademia Pro Vita, 1999: 7-24.
10. Beyer P, Al-Babili S, Ye X, et al. Golden Rice: introducing the beta-carotene biosynthesis pathway into rice endosperm by genetic engineering to defeat vitamin A deficiency. *J Nutr* 2002; 132(3): 506S-10S.
11. Ma SW, Zhao DL, Yin ZQ et al. Transgenic plants expressing autoantigens fed to mice to induce oral immune tolerance. *Nature Medicine* 1997; 3(7): 793-6.
12. Walmsley AM, Arntzen CJ. Plant cell factories and mucosal vaccines. *Curr Opin Biotechnol* 2003; 14(2): 145-50.
13. Mason HS, Warzecha H, Mor T, Arntzen CJ. Edible plant vaccines: applications for prophylactic and therapeutic molecular medicine. *Trends Mol Med* 2002; 8(7): 324-9.
14. Ma JK, Chikwamba R, Sparrow P, Fischer R, Mahoney R, Twyman RM. Plant-derived pharmaceuticals – The

- road forward *Trends in Plant Science* 2005; 10(12): 580-5.
15. Richter LJ, Thanavala Y, Arntzen CJ, Mason HS. Production of hepatitis B surface antigen in transgenic plants for oral immunization. *Nature Biotech* 2000; 18(11): 1167-71.
 16. Fischer R, Twyman RM, Schillberg S. Production of antibodies in plants and their use for global health. *Vaccine* 2003; 21(7-8):820-5.
 17. Sala F, Rigano MM, Barbante A, Basso B, Walmsley AM, Castiglione S. Vaccine antigen production in transgenic plants: strategies, gene constructs and perspectives. *Vaccine* 2003; 21(7-8): 803-8.
 18. FAO. Biotechnology in food and agriculture *Electronic forum. Conference* 2005
 19. WHO, Food Safety Programme. 20 Questions on genetically modified (GM) foods [<http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/20questions/en/>] 2002.
 20. Eighteen Italian Scientific Societies. Food safety and GMOs Consensus Document [http://www.isaaa.org/kc/Publications/pdfs/documents/Consensus_GB.pdf] 2004.
 21. Butler D, Reichardt T. Long-term effects of GM crops serves up food for thought. *Nature* 1999; 398(6729): 651-6.
 22. Mikkelsen TR, Andersen B, Jorgensen RB. The risk of crop transgene spread. *Nature* 1996; 380:31.
 23. Rissler J, Mellon M. Return to resistance: Breeding crops to reduce pesticide resistance. In: "The ecological risk of engineered crops", Cambridge, MIT Press 1996: 168.
 24. Celli G, Marmiroli N, Verga I. Per decidere il futuro. In: "I semi della discordia. Biotecnologie, agricoltura, ambiente", Edizioni Ambiente 2000: 71Ss.
 25. Marmiroli N, Malcewsky A. Il principio di precauzione e sue applicazioni. Tracciabilità degli OGM. In: "Potenzialità e rischi ambientali degli organismi geneticamente modificati: scienziati a confronto", Giovannetti M. Edizioni PLUS 2001: 160-175.