

5. IL PROBLEMA DELLA SICUREZZA DELLE BIOTECNOLOGIE

Nel corso della sperimentazione biotecnologica si configura il problema della sicurezza. Questo coinvolge sia la tutela della salute umana sia la tutela dell'ambiente.

1.1. Per quanto riguarda la tutela della salute umana bisogna distinguere i possibili danni cui vengono esposti gli operatori nel campo delle biotecnologie da quelli altrettanto preoccupanti che riguardano l'utilizzazione delle biotecnologie a scopo terapeutico nell'uomo. Limitando il discorso alle tecniche del DNA ricombinante, seguendo la definizione di biotecnologie dell'OTA (*Office for Technology Assessment* del Congresso degli Stati Uniti d'America) generalmente accettata ("ogni tecnica che utilizza organismi viventi o loro parti per fare o modificare prodotti, per migliorare piante e animali o per sviluppare organismi per usi specifici"), sono due gli interventi che interessano il genoma umano a scopo terapeutico: 1) l'intervento sulle cellule germinali, 2) l'intervento sulle cellule somatiche.

1.2. Mi soffermerò brevemente sul primo caso, cioè quello che riguarda la linea germinale.

Anche se auspicabile una terapia genica mirata delle cellule germinali, ovviamente della cellula uovo fecondata, esistono al momento rischi elevati dovuti ai possibili danni di tipo fisiologico e di tipo genetico. Infatti, un intervento sulla cellula uovo fecondata sia di tipo meccanico (cioè mediante microiniezione) sia di tipo fisico (cioè per elettroporazione) comporta una elevata incidenza di letalità e di malformazioni. Esperimenti eseguiti su animali da laboratorio hanno dimostrato che la percentuale di sviluppo normale è molto bassa, di circa l'1%. L'impossibilità al momento di inserire il gene in modo mirato, o meglio ancora di sostituire il gene difettivo con il gene normale mediante ricombinazione omologa, può causare sia danni genetici strutturali come mutazioni in altri geni che possono essere attivati o inattivati dando luogo a processi neoplastici

o a deficit funzionali. Tali mutazioni saranno ovviamente trasmesse alla discendenza.

La terapia genica condotta sulla linea germinale per eliminare numerose malattie monomendeliane del genoma umano è da alcuni considerata come un ostacolo al processo evolutivo. Infatti i geni difettivi, anche allo stato recessivo, potrebbero avere un significato preadattativo. Alcuni di questi hanno avuto un ruolo importante nell'assicurare la sopravvivenza di gruppi razziali (etnicamente differenti): classico esempio, il gene dell'anemia falciforme allo stato eterozigote protegge dalla malaria.

A queste considerazioni, che mettono in guardia contro un intervento comunque modificatore del corredo genetico delle cellule germinali, si aggiungono importanti riflessioni etiche.

Il rispetto della intangibilità del patrimonio ereditario trova riscontro nel principio della conservazione della identità genetica. Ammesso che sia possibile e auspicabile un intervento mirato della terapia genica in modo che il gene difettivo possa essere sostituito correttamente nei cromosomi, ciò non sarebbe accettabile nel caso ci si proponesse di selezionare determinati caratteri o di indurre nuovi caratteri. Si cadrebbe in questo caso nei pericoli di una eugenetica positiva per due motivi: anzitutto non esistono criteri validi per stabilire quali caratteri debbano essere migliorati a beneficio dell'individuo (e quale tra gli individui) e della società e poi si correbbe il rischio di ledere l'identità e la libertà individuali.

La terapia genica intesa ad eliminare difetti genetici nelle cellule germinali al momento avrebbe conseguenze imprevedibili e pertanto unanime è il consenso sulla sua inaccettabilità.

1.3. La terapia a livello delle cellule somatiche rappresenta, invece, un normale intervento terapeutico per curare gravi malattie che non possono essere trattate con i mezzi convenzionali. Sotto il profilo etico essa può essere considerata alla stregua di un trapianto di organo o di tessuti. Infatti l'introduzione di cellule somatiche con il genoma modificato per quella parte corrispondente al gene difettivo o assente, può essere paragonato a qualsiasi intervento terapeutico che comporti la sostituzione di organi ammalati con materiale protesico o con il trapianto eterologo di organi, come il midollo osseo o la stessa trasfusione di sangue.

La terapia genica si fonda sulla utilizzazione di un vettore rappresentato da un retrovirus modificato geneticamente e contenente il gene normale, oppure da un adenovirus o da complessi liposomi/DNA. Tale procedura comporta essenzialmente il rischio di mutagenesi da inserzione. Infatti è stato dimostrato nel pollo che retrovirus privi di oncogene pro-

prio, possono provocare, con una frequenza molto bassa, tumori in seguito all'inserzione in vicinanza di un oncogene cellulare e alla conseguente attivazione di questo. E solo teoricamente si può ipotizzare l'insorgenza di un tumore in seguito alla perdita di un gene oncosoppressore a seguito dell'inserimento del retrovirus.

È invece da escludere il rischio della possibile propagazione del retrovirus alle altre cellule dello stesso paziente, in quanto il retrovirus è incapace di replicazione e quindi incapace di fuoriuscire dalle cellule in cui è stato introdotto. Così come è poco probabile la trasmissione del virus agli operatori e tantomeno alla comunità in generale.

Non bisogna dimenticare che anche nel caso del trapianto di organi si possano avere danni collaterali che comunque rientrano nel bilancio rischi/benefici. A tanto si aggiunga che nel caso della terapia genica, allo stato attuale, non esistono terapie alternative efficaci se si fa eccezione della terapia enzimatica della immunodeficienza da deficit di adenosindeaminasi (ADA), terapia costosissima, di oltre 60.000 dollari l'anno.

Quindi la terapia genica con cellule somatiche modificate non presenta importanti problemi di sicurezza, anche se al momento non disponiamo di un sufficiente *follow up* in proposito. La terapia genica delle cellule somatiche è stata tentata anche nel feto di animali da laboratorio. L'intervento viene eseguito per via transaddominale mediante embriofetoscopia. È da prevedere però in questo caso oltre al rischio della diffusione del vettore del transgene alla madre, anche il rischio di una transfezione delle cellule germinali del feto con conseguenze cui ho accennato precedentemente. La messa a punto della terapia genica delle cellule somatiche del feto è auspicabile in molte patologie, tra cui ricordo la fibrosi cistica.

2.1. La salvaguardia dell'ambiente dall'uso delle biotecnologie è altrettanto importante per l'enorme sviluppo e diffusione che hanno avuto negli ultimi tempi nelle industrie chimico-farmaceutiche e agro-alimentari, in particolare negli Stati Uniti e in Giappone. Ma anche in Europa, l'impegno privato e pubblico è stato notevole.

In Italia il settore maggiormente interessato alle biotecnologie è quello farmaceutico-sanitario, seguito da quello agro-alimentare. Ovviamente gli aspetti tecnico-scientifici delle biotecnologie hanno sollevato problemi di natura etica, giuridica e sociale per l'impatto che già va realizzandosi su queste cosiddette "condizioni di contorno", per cui vanno sorgendo iniziative di confronto internazionale come quelle promosse in Italia dal CERISS (Centro per la Educazione, la Ricerca e l'informazione su Scienza

e Società) e dal FISI (*Fraunhofer Institut für Systemtechnik und Innovationsforschung di Karlsruhe*) in Germania.

Le biotecnologie cosiddette “innovatrici” hanno trovato applicazioni in settori molto diversi tra loro, ma hanno la caratteristica di avere in comune, come prodotti finali e intermedi, materiale organico od organismi geneticamente modificati. Anche in questo caso uno dei problemi sollevati dalle biotecnologie è il fattore rischio associato alle manipolazioni del DNA. I timori per i rischi associati alle manipolazioni del DNA si sono manifestati sin dall'esordio di queste tecnologie che portarono alla moratoria, nel 1972, di tutte le ricerche di ingegneria genetica per oltre un anno.

Sebbene la sicurezza delle biotecnologie sia confortata dall'assenza di effetti negativi nella produzione di organismi geneticamente modificati in ambienti confinati, ciò non vuol significare che la loro liberazione nell'ambiente sia altrettanto priva di pericolosità, cioè esser causa di “inquinamento genetico”. In discussione è soprattutto l'ipotesi di incidenti che possano coinvolgere le popolazioni esterne ai laboratori. Infatti, nel caso di microrganismi, la loro manipolazione genetica potrebbe portare all'acquisizione di resistenza agli antibiotici.

Queste preoccupazioni con il tempo sono andate stemperandosi, per cui le norme di sicurezza sono andate allentandosi in tutto il mondo. Anzitutto perché è dimostrato che non derivano danni ecologici dall'immissione nell'ambiente di genotipi già esistenti in natura, mentre eventuali danni deriverebbero dall'immissione di organismi veramente “nuovi”, cioè non presenti in natura, destabilizzando gli ecosistemi e riducendo la biodiversità. Sebbene sia ipotizzabile che nel corso dell'evoluzione la natura abbia prodotto tutte le possibili combinazioni genetiche, molte delle quali non sono sopravvissute, non è da escludere che i duplicati di queste ultime, ottenute sperimentalmente, possano adattarsi, sopravvivere, diffondersi e divenire dannose. Inoltre, è altrettanto possibile che non tutte le combinazioni genetiche siano state realizzate in natura in quanto si può stimare che un organismo eterozigote per soli 232 geni strutturali, può produrre 10^{70} diversi tipi di gameti. La comparsa improvvisa del virus dell'HIV ne è la dimostrazione!

Quindi la produzione di organismi geneticamente modificati richiede particolare considerazione. La regolamentazione in questo campo non differisce da quella che riguarda la produzione di nuove sostanze chimiche. E ciò è vero anche nel caso che la ricombinazione genetica avvenga tra specie appartenenti allo stesso genere. In questo caso, infatti, si potrebbe pensare che il rischio sarebbe inferiore rispetto al trasferimento di geni tra specie appartenenti a generi diversi. Ma tale presunzione è basata, in particolare nel caso di microrganismi, su vecchie classificazioni che non

potevano tener conto dei rapporti genetici, per cui specie considerate appartenenti allo stesso genere potrebbero non essere geneticamente simili. Inoltre, il trasferimento di geni, così come eventuali delezioni, potrebbero dimostrarsi ecologicamente dannosi a causa della mancata produzione di una proteina o, viceversa, per l'amplificazione della sua produzione. In conclusione, tutti gli organismi geneticamente modificati devono considerarsi potenzialmente dannosi per l'ambiente e per la salute umana.

2.2. Dai dibattiti scientifici sul DNA ricombinante presero l'avvio gli sforzi per controllare il rischio biologico. All'inizio l'interesse era rivolto soprattutto alle tecniche e al loro uso in ambienti confinati, cioè in laboratorio e negli impianti industriali, mentre oggi prevale l'opinione che vada presa in considerazione piuttosto la immissione dei loro prodotti nell'ambiente. Infatti, numerose applicazioni dell'ingegneria genetica prevedono l'immissione nell'ambiente di virus, batteri, piante e animali geneticamente modificati. Tra questi vanno ricordati la produzione di vaccini ricombinanti e soprattutto gli impieghi nel settore agricolo. L'impatto delle biotecnologie sull'agricoltura certamente si profila di grandi dimensioni, pari alla ricaduta che si ebbe in seguito alla introduzione della chimica e della meccanizzazione.

Numerosi sono ormai i laboratori impegnati nella produzione di batteri dotati di nuove proprietà e di virus in grado di attaccare selettivamente insetti patogeni e parassiti, piante resistenti agli erbicidi, vegetali capaci di fissare direttamente l'azoto atmosferico, e altre vantaggiose modificazioni. Ne consegue la necessità, per il successo delle agrobiotecnologie, di liberare fuori dei laboratori questi organismi "artificiali", consci del possibile pericolo a cui esponiamo sia la nostra salute che l'equilibrio ecologico. In quest'ultimo caso, gli organismi "artificiali", immessi deliberatamente nell'ambiente, potrebbero competere con specie indigene provocandone in alcuni casi l'estinzione. Le ricerche condotte finora su questi rischi biologici hanno sollevato una serie di quesiti circa la sopravvivenza degli organismi modificati, la loro riproduzione, diffusione e gli eventuali effetti indesiderati per l'uomo e l'ambiente.

Il rischio viene valutato sulla base delle caratteristiche genetiche, fisiologiche ed ecologiche nonché sulla base della eventuale patogenicità. Infatti, il problema che si pone l'industria, quando desidera introdurre una nuova tecnologia, è quello di stabilire se l'organismo utilizzato sia patogeno e quanto sia possibile controllarlo. In proposito esiste una classificazione, concordata internazionalmente, del grado di rischio nell'uso di microrganismi sia per l'operatore che per la comunità, che consiste nel riportare il grado di rischio a determinati livelli di contenimento. L'introduzione di

microrganismi geneticamente modificati fa riferimento a questi criteri di controllo.

2.3. In conclusione, l'uso delle biotecnologie deve tener conto sia della tutela della salute umana, sia della salvaguardia dell'ambiente. Infatti, la salvaguardia dell'ambiente è divenuto un problema molto serio. Il problema ambientale va però affrontato anche in sede giuridica e politica. Possiamo anzi dire che finché il diritto e la politica non mostrano di percepire tale questione, lo sviluppo della prospettiva etica resta su un piano puramente teorico e, in definitiva, astratto. La presa di coscienza etica si mostra proprio nell'attenzione giuridica e politica per la tutela dell'ambiente. Il diritto deve servire sia per proclamare i "diritti" dell'ambiente, scusate il bisticcio di parole, sia per garantirne la tutela. Infatti l'etica ambientale oltre ad affermare il *diritto alla vita*, il *diritto alla salute*, il *diritto all'ambiente*, ora tende ad affermare anche il *diritto dell'ambiente*, inteso l'ambiente come un bene in sé stesso, cioè un'entità autonoma che ha diritto alla propria esistenza.

2.4. Pur riconoscendo l'utilità sociale delle biotecnologie, emerge, da quanto esposto, il principio etico della sicurezza, cioè il riconoscimento della priorità di obiettivi come la tutela della salute umana e la salvaguardia dell'ambiente. In altri termini le attività scientifiche e tecniche non devono entrare in contrasto con il principio su esposto, ma devono essere condotte in modo da minimizzare le possibili conseguenze negative per la salute umana e per l'ambiente.