

## Il mondo unidimensionale dell'ingegneria genetica

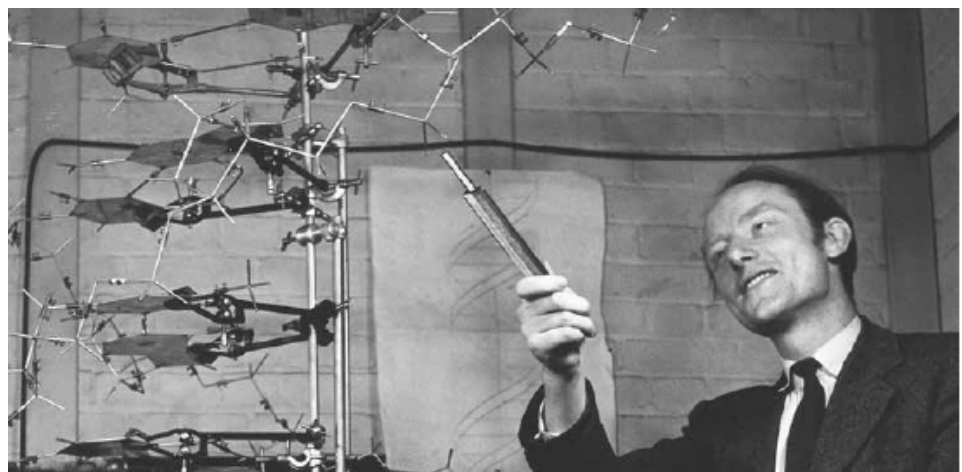
Angelika Hilbeck

The “genetic engineering” experiment began over half a century ago with the first laboratory demonstration of “transgenesis” in 1971. These are life forms with unprecedented configurations of hereditary bases that have not gone through tests and trials and have not been driven by evolution. In technological areas such as materials science or computer science, basic scientific discoveries have rapidly led to tangible technical developments and economic successes. In the case of genetic engineering, the great agricultural success story did not materialize. However, this has not prevented new promises and exaggerated expectations. In reverse. The reason for this situation is the subject of this essay. Some parts of the text are taken from a chapter of the book that Chapela and the author recently published<sup>1</sup>.

Key words: *Genetic engineering, Gene-editing, Genetically Modified Organisms.*

### Credenze dogmatiche

L'ingegneria genetica, intesa come manipolazione deliberata e consapevole delle presunte particelle fondamentali della vita, si basa su una serie di dogmi. In primo luogo, l'importanza centrale e il dominio assoluto del DNA non solo nell'ereditarietà, ma anche nel mantenimento metabolico (attraverso il metabolismo) delle forme di vita. In secondo luogo, il comportamento atomistico di alcune sequenze di DNA, che vengono definite “geni” ed equiparate a un codice, come avviene in informatica. Tale “codice” del DNA può, secondo la logica di questo dogma dell'ingegneria genetica (definito anche “dogma centrale”), essere “spostato” a piacimento da un contesto biologico a un altro, senza che il “significato” o la funzione di questo “codice” cambino. In terzo luogo, l'universalità (non dipendente dalle circostanze) del “significato” del codice genetico: una sequenza di DNA trasferita dall'organismo A e aggiunta al genoma dell'organismo B avrà sempre esattamente lo stesso significato, cioè la stessa funzione, come nell'organismo A, solo questa e nessun'altra. Questa combinazione di semplicità del concetto e di universalità delle potenziali applicazioni e dei modelli commerciali lucrativi che ne possono derivare che spiega ancora oggi il potere schiacciante della promessa dell'ingegneria genetica.



1. Chapela I, Hilbeck A, *GMOs and Human and Environmental Safety*, in Valdés E, Lecaros JA (eds), *Handbook of Bioethical Decisions*, Springer, Cham, 2023.

### **Dogmi anche come base della regolazione**

Questi presupposti dogmatici hanno costituito la base per approcci normativi nazionali e internazionali da parte di istituzioni dichiarate responsabili. Gli Stati Uniti sono stati pionieri, per esempio con il Committee on Competitiveness, istituito nel 1989 durante l'amministrazione di George Bush senior e incaricato di rimuovere gli "ostacoli" normativi al libero funzionamento delle industrie biotecnologiche e di altre industrie. In quell'occasione è stato creato il principio di base della "equivalenza sostanziale" degli organismi geneticamente modificati (OGM).

Gli OGM, essendo indistinguibili dai loro predecessori non transgenici, non richiedevano né una regolamentazione speciale né una responsabilità particolare da parte dei produttori, purché le nuove forme di vita create rientrassero nella più ampia gamma possibile di variazioni dei loro componenti di base (proteine, grassi e carboidrati). In pratica, non è mai stato definito cosa sia una nuova forma di vita GM non sostanzialmente equivalente. Questo principio è entrato nei principi di base della regolamentazione dell'ingegneria genetica in Europa e in altri Paesi, compresa la cosiddetta "valutazione comparativa" dell'UE<sup>2</sup>, in diverse varianti e terminologie. Ciononostante, queste forme di vita geneticamente modificate erano sufficientemente "nuove" da ottenere lo status di invenzione umana ai fini della brevettabilità. Una contraddizione che solo negli ambienti dell'ingegneria genetica non è considerata tale.

### **Prodotti deludenti dei vecchi metodi di ingegneria genetica**

In un ambiente politico favorevole, sostenuto da media entusiasti e generosi incentivi finanziari, alimentato da grandi speranze e aspettative di profitto, a metà degli anni '90 negli Stati Uniti sono state introdotte le prime colture geneticamente modificate. Ci si aspettava che le nuove

varietà GM sarebbero uscite dalla linea di produzione in rapida successione, proprio come era avvenuto con i prodotti informatici. Ma le cose sono andate molto diversamente. Ancora oggi, sono sempre gli stessi due tratti genetici, la tolleranza agli erbicidi (HT) e le tossine insetticide, ottenute per transgenesi dal batterio *Bacillus thuringiensis* (Bt), a dominare il mercato delle sementi, "incorporati" nelle colture di soia, mais, cotone e colza. Quasi tutte le colture geneticamente modificate disponibili in commercio contengono uno o più tratti HT che consentono di irrorare ripetutamente e su un'ampia superficie le colture con gli stessi erbicidi ad ampio spettro, distruggendo qualsiasi pianta priva del tratto HT con tutte le forme di vita associate.

Circa il 99% delle colture geneticamente modificate vendute oggi contiene tratti di una o entrambe le categorie di resistenza agli erbicidi e ai parassiti. Il restante 1% delle colture geneticamente modificate occupa mercati di nicchia con scarsa o nulla importanza agronomica o economica globale.

Le promesse di tratti complessi che avrebbero dovuto inaugurare una nuova era di colture geneticamente modificate più resistenti alle asperità climatiche, più ricche di sostanze nutritive o più adatte ai diversi contesti ambientali, e pertanto in grado di contribuire a ridurre la fame, la perdita di biodiversità e il cambiamento climatico, non si sono concretizzate. Ne è un esempio il cosiddetto mais tollerante alla siccità (evento MON87460) sviluppato da Bayer (ex Monsanto), che viene commercializzato negli Stati Uniti e che da diversi anni si cerca di introdurre, senza successo, anche nell'Africa meridionale e orientale. La tolleranza alla siccità non è mai stata provata in modo indipendente nella letteratura scientifica, ma è stata dichiarata solo dalla stessa Monsanto. Negli Stati Uniti il mais ha deluso<sup>3</sup> e anche le autorità sudafricane hanno già respinto le varietà di questo mais perché non hanno prodotto un aumen-

2. Hilbeck A et al., *GMO regulations and their interpretation: how EFSA's guidance on risk assessments of GMOs is bound to fail*, Environ Sci Eur 32:54, 2020.

3. <https://www.ers.usda.gov/webdocs/publications/91103/eib-204.pdf?v=5455.2>

to misurabile della resa né la pretesa tolleranza alla siccità non è stata dimostrata: il MON87460, hanno concluso le autorità sudafricane, “non ha migliorato o preservato la resa in condizioni di limitazione idrica”, mentre “alcune prove hanno addirittura mostrato rese inferiori rispetto al mais convenzionale”<sup>4</sup>. Il fatto che l’integrazione di un singolo transgene, il transgene *cspB*, da solo conferisca la tolleranza alla siccità è sempre stata un’affermazione scientificamente azzardata. La tolleranza alla siccità si basa su processi fisiologici molto complessi che coinvolgono centinaia di geni interagenti. La selezione agro-ecologica e quella convenzionale, invece, hanno avuto molto più successo e hanno già fornito molte varietà adattate anche a luoghi aridi, che però sono poco apprezzate.

Tutte le piante di questa “prima generazione” di OGM sono state pubblicizzate come “super strumenti” per aumentare la sostenibilità, la produttività e la redditività dell’agricoltura, superando di gran lunga quelle delle colture convenzionali. Hanno fallito su tutti i fronti e hanno invece creato superproblemi, tra cui la comparsa di resistenza agli erbicidi nelle “superinfestanti” e alle tossine Bt nei “superparassiti”. Negli ultimi decenni sono stati pubblicati e discussi innumerevoli rapporti su questi effetti, alcuni dei quali sono stati catastrofici per gli agricoltori e per l’ambiente. Ciò che vogliamo sottolineare in questa sede sono le sorprendenti ragioni per cui il modello di business è rimasto intatto nonostante i pessimi risultati pratici.

### Modelli di business lucrativi

Verso la fine del XX secolo il dinamismo dell’industria del capitale di rischio, che era praticamente esplosa in seguito ai successi del settore informatico (hardware, software, capacità di calcolo, ecc.), è penetrato anche nella situazione già tesa della biotecnologia. A partire dagli anni ’90, grandi quantità di capitale sono state fornite da fondi e

mega-fondazioni o dai loro proprietari e manager, che difficilmente o per nulla erano in grado di valutare realmente le promesse e le basi scientifiche dell’ingegneria genetica. Gli investitori di capitali di rischio alla ricerca di nuovi investimenti per aumentare la loro ricchezza erano disposti a credere praticamente a qualsiasi promessa, non importa quanto esagerata, a patto che un numero sufficiente di “esperti comprovati” fosse impiegato nelle aziende appena fondate o avesse comunque una partecipazione nelle aziende. Non c’era carenza di questi esperti grazie agli esorbitanti finanziamenti che dagli anni ’90 erano stati convogliati nella ricerca e nello sviluppo dell’ingegneria genetica, sia dalle tasche pubbliche che da quelle private. Si prevedeva inoltre che i progetti di ricerca in biologia molecolare avrebbero prodotto sempre più risultati brevettabili e che gli scienziati si sarebbero cimentati nell’imprenditoria. Ciò ha portato a un’enorme diffusione di *start-up* biotecnologiche che promettevano di risolvere ogni tipo di problema attraverso l’ingegneria genetica con prodotti a base di DNA brevettati.

Sotto la bandiera della “biologia sintetica”, un nuovo termine per indicare la transgenesi emerso negli anni ’90, sono state fatte offerte che promettevano di “ricreare” microbi (e, più raramente, piante), per esempio alghe che producono “carburanti verdi” (Solazyme), di porre fine alla malaria attraverso la produzione sintetica della sostanza vegetale inibitrice della malaria, l’artemisinina, o di sradicare la zanzara della malaria diffondendo popolazioni geneticamente danneggiate (per esempio, Oxitec). Nessuna promessa è mai maturata in un prodotto che funzionasse e che avesse successo sul mercato.

### L’ingegneria genetica è bloccata in un mondo unidimensionale

Nel corso degli anni ’90, l’industria biotecnologica ha rischiato di afflosciarsi. I corposi postulati

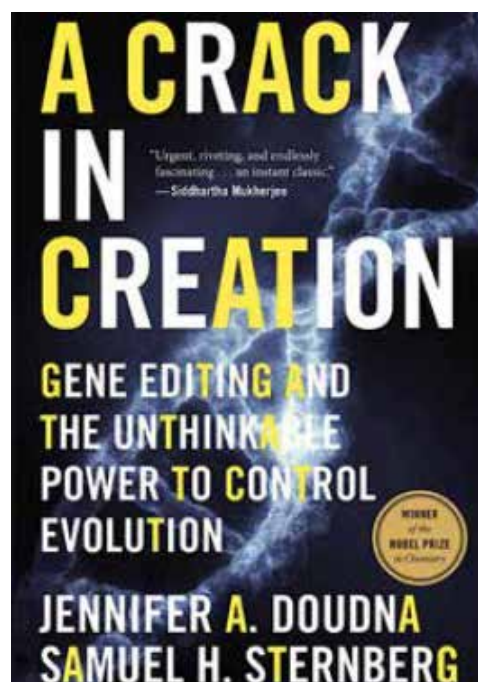
4. Gilbert N, *Cross-bred crops get fit faster: Genetic engineering lags behind conventional breeding in efforts to create drought-resistant maize*, Nature, 513:292, 2014; Gilbert N, *Fragal farming. Old-fashioned breeding techniques are bearing more fruit than genetic engineering in developing self-sufficient*

*super plants*, Nature, 533:308-310, 2016.

che si potevano trovare in quasi tutti i programmi di finanziamento governativo degli anni '90, che proclamavano l'ingegneria genetica come "industria chiave" del XXI secolo, sono scomparsi. Con una nuova tecnologia, la CRISPR-Cas, l'industria ha vissuto l'agognata e ben orchestrata rinascita, proposta sul mercato con un nuovo nome: "editing del genoma", al fine di distogliere l'attenzione dalla continuità con l'ingegneria genetica, che rimaneva altamente controversa. Con essa sono stati riproposti gli stessi postulati dogmatici su funzioni, benefici e sicurezza, che non necessitano di alcuna conferma scientifica. Anzi, le promesse sono addirittura aumentate.

L'entusiasmo non ha conosciuto limiti, soprattutto in molti media, che hanno diffuso i sogni degli ingegneri genetici non solo in modo acritico, ma a volte con fervore quasi religioso – ad esempio, *Die Zeit* ha parlato di come l'ingegneria genetica sia in grado di "abbellire la narrazione della natura"<sup>5</sup>, e innumerevoli altri professionisti dei media hanno fantasticato sul controllo umano dell'evoluzione<sup>6</sup>. Nessuno si rende conto che ognuno di questi elogi rivela una comprensione ingenua dei poteri magici del DNA e una mancanza di formazione sulle questioni evolutive. La chimica premio Nobel Jennifer Doudna ha rivelato la sua limitata comprensione dell'evoluzione in frasi memorabili come questa: "Stiamo già eliminando il sistema sordo, muto e cieco che ha plasmato il materiale genetico del nostro pianeta per eoni e lo stiamo sostituendo con il sistema consapevole e intenzionale dell'evoluzione diretta dall'uomo"<sup>7</sup>. Ad oggi sono completamente ignorati tutti i risultati delle ricerche e le analisi di ricercatori di provata efficacia che dimostrano che l'evoluzione è un processo multidimensionale e imprevedibile che si svolge all'interno delle condizioni e delle forze locali che modellano la natura ovunque in modo diverso: il tempo, l'acqua, la roccia madre, ecc. sono le condizioni fisiche dalle quali gli or-

ganismi formano un ambiente più o meno utile per loro e che guidano l'evoluzione. Nel libro del 2005 *Evolution in Four Dimensions*, Eva Jablonka e Marion Lamb, esperti riconosciuti nel loro campo, sostengono l'esistenza di quattro (!) dimensioni dell'evoluzione e la avvalorano con innumerevoli studi scientifici<sup>8</sup>. Questi risultati non sono conciliabili con la comprensione riduzionista e decontestualizzata dell'ingegneria genetica e possono spiegare il suo fallimento in biologia. Nel processo evolutivo, due di queste quattro forze sono la riproduzione con variazioni (mutazione o ricombinazione genica, simbiogenesi, ecc.) e la selezione. L'ingegneria genetica è una manipolazione tecnica senza precedenti della prima forza, indipendentemente dalla sua precisione in termini di portata e localizzazione. Che la manipolazione tecnica della prima forza dell'evoluzione (la riproduzione) avvenga tramite transgenesi (come nelle prime tecniche OGM) o tramite mutagenesi diretta da oligonucleotidi (MDO),



5. *Die grosse Hoffnung*, *Die Zeit* Ausgabe n. 27, 2016.

6. [https://www.newscientist.com/article/mg24933170-800-crispr-gene-editing-urgent-](https://www.newscientist.com/article/mg24933170-800-crispr-gene-editing-urgent-ly-needs-an-off-switch-now-we-have-one/)

[ly-needs-an-off-switch-now-we-have-one/](https://www.theguardian.com/commentis-free/2019/dec/08/gene-editing-will-let-us-control-our-very-evolution-we-must-use-it-wisely); <https://www.theguardian.com/commentis-free/2019/dec/08/gene-editing-will-let-us-control-our-very-evolution-we-must-use-it-wisely>

7. Doudna JA and Sternberg SH, *A crack in creation*, Houghton Mifflin Harcourt Publisher, 2017.

8. Cfr. Lewontin RC, *Biology as Ideology*, 1991; Fox-Keller E,

*The Century of the Gene*, 2002; Longo G, *Programming Evolution: A Crack in Science*, *I Journal of Biological Sciences*, vol. 5: 5-16, 2021.

compresi gli altri metodi cosiddetti di “gene-editing” come CRISPR-Cas, TALENS, Zinc finger o altri, non cambia il fatto che tale manipolazione tecnica avviene ben al di fuori del copione e della coreografia della riproduzione che guida l’evoluzione delle forme di vita.

Così, mentre è chiaro da decenni che l’evoluzione e l’emergere di nuovi fenotipi richiedono molto di più del solo DNA, ma sono il risultato di processi multidimensionali che nessun essere umano può controllare, la biotecnologia/ingegneria genetica rimane bloccata nell’unica dimensione che conosce e su cui si basa il suo modello di business. E solo la scienza che non scuote la visione unidimensionale del mondo viene accettata selettivamente in questa industria.

### **Prodotti deludenti dei nuovi metodi di ingegneria genetica**

Dopo più di 12 anni dal suo lancio ufficiale nel 2012, il metodo di ingegneria genetica più lodato, il CRISPR-Cas, ha prodotto nel settore agricolo ancora meno dei metodi di transgenesi più vecchi in un periodo di tempo paragonabile, cioè praticamente nulla che sia durato sul mercato. E questo nonostante il fatto che ci siano stati e continuo ad esserci migliaia di progetti di sviluppo e ricerca in tutto il mondo<sup>9</sup> e che in Nord e Sud America non ci sia alcuna regolamentazione che “ostacoli” il lancio sul mercato, come gli ingegneri genetici amano affermare. Lì avrebbero potuto dimostrare la diversità e l’efficacia dei loro prodotti già da tempo, ma è proprio lì che hanno fallito ancora una volta (vedi sotto). Fino a poco tempo fa, c’erano ancora tre colture “geneticamente modificate” che avrebbero dovuto essere disponibili per gli agricoltori come prodotti deregolamentati. Di queste, dopo 15 anni di sviluppo e milioni di dollari di costi, è stato possibile trovare solo una pianta prodotta con i metodi CRISPR per di più non a sviluppo veloce né economica. Si tratta di

un pomodoro con presunte proprietà di abbassamento della pressione sanguigna, cosa non assolutamente provata, così come la sua coltivazione (non ci sono dati sulla superficie e sulla produttività)<sup>10</sup>. Il precedente elenco delle tre presunte colture GM “geneticamente modificate” si è ridotto a questo solo pomodoro – e se anche questo pomodoro ha fallito sul mercato, non rimane proprio nulla. Vorremmo tracciare brevemente il percorso della bocciatura delle altre due piante “geneticamente modificate” (non CRISPR) – dopotutto, prodotti noti i cui semi alcuni operatori hanno dimostrato di avere in mano – perché evidenziano problemi fondamentali.

**Colza geneticamente modificata** resistente agli erbicidi (ODM17 SU Event 5715) dell’azienda Cibus. Cibus ha lanciato queste varietà di colza cinque anni fa con un comunicato stampa del 31 gennaio 2019: “Cibus, leader nelle tecnologie avanzate di selezione delle piante, ha annunciato oggi il lancio del suo nuovo marchio di sementi Falco™, offrendo ai coltivatori di colza del Nord America quattro nuove varietà di colza per la stagione di crescita 2019, con ulteriori varietà previste per la prossima stagione”. Si spiega inoltre: Cibus “... sta sviluppando una serie di caratteristiche vantaggiose per altre colture da autorizzare, tra cui una migliore qualità dell’olio, la resistenza alle malattie e la tolleranza agli erbicidi”<sup>11</sup>. Cibus ha creato piattaforme vegetali per colza, riso, lino e patate e sta attualmente sviluppando piattaforme per grano, mais, soia e arachidi.

Oggi, a distanza di cinque anni, sull’attuale sito web di Cibus non c’è più alcuna menzione di queste varietà di colza GM lanciate con grande clamore, e nessuno dei siti web “Falcoseed” elencati all’epoca funziona ancora. Tutto ciò che si può ancora trovare sul sito web di Cibus sulla colza GM con tolleranza agli erbicidi è: “Abbiamo iniziato a lavorare sul nostro tratto di resistenza agli erbicidi nella colza (HT2); la conferma del tratto in serra è in corso”<sup>12</sup>.

9. Modrzejewski et al., *What is the available evidence for the range of applications of genome-editing as a new tool for plant trait modification and the potential occurrence of associated*

*off-target effects: a systematic map*, Environ Evid 8, 27, 2019.

10. *Neue gentechnische Verfahren: Kommerzialisierungspipeline im Bereich*

*Pflanzenzüchtung und Lizenzvereinbarungen* (PDF, 11.01.2022). <https://www.bafu.admin.ch/bafu/de/home/themen/biotechnologie/publikationen-stu-dien/studien.html>

11. <https://www.ers.usda.gov/webdocs/publications/91103/eib-204.pdf?v=5455.2>

12. <https://www.cibus.com/productivity-traits.php>

In altre parole, siamo tornati in laboratorio e in serra con linee completamente nuove. Non è stato possibile reperire alcun dato o informazione sulla posizione delle precedenti varietà di colza HT “genome-edited”, sulla loro redditività economica e produttività sul campo e sul raggiungimento dei benefici promessi per gli agricoltori e per l’ambiente. Ciò significa che questa colza GM è di fatto fallita.

**Fagiolo di soia geneticamente modificato** (TA-LENS<sup>13</sup>) dell’azienda Calyxt. L’azienda ha lanciato sul mercato il suo primo prodotto, un seme di soia GM con un contenuto di acido oleico modificato, nel 2019/20. L’olio di soia doveva avere proprietà salutari simili a quelle dell’olio d’oliva<sup>14</sup> ed essere commercializzato come olio premium nel settore della ristorazione. Dopo appena un anno dall’arrivo sul mercato di questo fagiolo di soia geneticamente modificato, l’industria aveva già espresso il suo giudizio: il fagiolo di soia era fallito, senza troppi complimenti, e con esso il modello commerciale di Calyxt. Già nel dicembre 2020, l’azienda aveva annunciato: “Dopo quasi due anni di operazioni non redditizie, Calyxt ha deciso di abbandonare i suoi sforzi per commercializzare l’olio di soia HOS (high oleic soybean)” e proseguiva: “I ritardi nei progetti e la crescita più lenta del previsto sono incoerenti con il modello di business di CLXT, che prevede un ciclo di sviluppo rapido utilizzando nuove tecnologie di gene-editing”<sup>15</sup>. In quanto giovane *start-up* biotecnologica (il cui azionista di maggioranza è l’azienda francese di ingegneria genetica Cellectis), mancava di esperienza non solo nel settore agricolo. Calyxt “pagava agli agricoltori per coltivare i suoi semi più di quanto facesse pagare ai clienti per il proprio olio”. Calyxt pagava i premi agli agricoltori per migliorare i controlli di identità e consentire la tracciabilità del raccolto. La soia non ha semplicemente fornito i rendimenti previsti e non ha soddisfatto le aspettative degli agricoltori.

Ma le cose sono ancora peggiorate per Calyxt: nell’agosto del 2022, la società ha annunciato in una registrazione patrimoniale “che la direzione ha concluso che vi sono dubbi sostanziali sulla capacità della società di continuare a operare. Alla fine di giugno Calyxt disponeva di 11,9 milioni di dollari in contanti, sufficienti per sopravvivere fino all’inizio del 2023, ma prevede di subire perdite per diversi anni e avrebbe bisogno di ulteriori capitali”. La ricerca di investitori era iniziata o si rischiava il fallimento.

La soluzione è stata trovata nel gennaio 2023: Calyxt e Cibus informarono il mondo di voler fondere le loro due aziende<sup>16</sup>. Cibus rilevò di fatto Calyxt. Si trattava di una fusione tra le due aziende che erano naufragate con i primi prodotti “genomicamente modificati” mai commercializzati. L’azienda nata dalla fusione continua a inseguire investitori e clienti con annunci e promesse di prodotti sempre più grandiosi. Tuttavia, l’attenzione si concentra ora solo sulla produzione di “tratti”, ossia sequenze di DNA brevettate a cui vengono attribuite determinate caratteristiche/funzioni, completamente avulse dal contesto biologico, massimamente riduzionistiche, analoghe a mattoncini Lego che altre aziende (di sementi) possono acquistare e incorporare a piacimento nelle piante.

L’azienda non vuole più sviluppare autonomamente le sementi, a quanto pare l’unica lezione appresa dai fallimenti passati. “La visione di Cibus è quella di essere un puro sviluppatore di tratti. Un’azienda tecnologica che sviluppa tratti e li concede in licenza alle aziende sementiere in cambio di diritti di licenza. Cibus non si occuperà di sementi”<sup>17</sup>.

Questo obiettivo deve essere raggiunto con la cosiddetta “macchina per i caratteri”: “... un sistema di riproduzione di precisione *end-to-end* autonomo e semi-automatico che è limitato nel tempo, riproducibile e prevedibile. La macchina per i

13. Transcriptor activator-like effector nuclease.

14. [https://www.oliveoiltimes.com/business/scientists-use-gene-editing-make-soybeans-](https://www.oliveoiltimes.com/business/scientists-use-gene-editing-make-soybeans-like-olives/61729)

like-olives/61729

15. <http://web.archive.org/web/20220120231259/https://seekingalpha.com/article/4394048-calyxt-to-ex->

it-farming-operations-and-focus-on-seed-science

16. <http://web.archive.org/web/20220120231259/https://seekingalpha.com/article/>

4394048-calyxt-to-exit-farming-operations-and-focus-on-seed-science

17. <https://www.nasdaq.com/market-activity/stocks/cibus>

caratteri è il primo sistema di sviluppo dei caratteri ad alta produttività (*gene editing*) del settore. Crediamo che questo sia il futuro dello sviluppo dei caratteri”. Tuttavia, gli investitori e gli operatori di borsa non sembrano credere a queste promesse. Le azioni della società risultante dalla fusione hanno continuato a oscillare su un minimo di meno di 20 dollari dopo la fusione. Rispetto al massimo storico delle azioni di Cibus, oltre 800 dollari nella primavera del 2019, si tratta di un vero e proprio crollo<sup>18</sup>.

### Osservazioni conclusive

In ognuno dei nostri esempi, troviamo individui che (inter)agiscono e traggono beneficio a livelli molto diversi: scienziati che diventano imprenditori, dottorandi che lavorano sia come intellettuali finanziati con fondi pubblici sia come responsabili della ricerca e dello sviluppo dei prodotti; capitalisti di ventura che si fidano delle promesse di *disruption* tecnica da parte di scienziati rispettati; il regolatore, combattuto tra il suo ruolo di promotore (nell’interesse nazionale) e di cane da guardia (anch’esso nell’interesse nazionale); lo Stato e l’organizzazione multilaterale, che credono solo a chi promette loro futuri benefici economici, o il piccolo investitore online che non è consapevole delle contraddizioni e delle complessità scientifiche fondamentali e tuttavia gioca alla roulette dei prezzi delle azioni. Tutti questi attori sono uniti in un collettivo che, nel suo insieme, tende a mantenere la promozione della biotecnologia e dell’ingegneria genetica senza prestare molta attenzione alle conseguenze, a parte le opportunità di profitto a breve termine.

Guardando al contesto storico, il processo è chiaro, ma per l’ingegneria genetica la storia si è evoluta da un concetto tecnico di vita che era

“troppo bello per non essere vero” in una direzione inaspettata, verso un edificio illusorio che ora è diventato un gigante fasullo apparentemente “troppo grande per fallire”, pur essendo costruito su una sabbia in erosione. Per distrarre da tutto ciò e dalle promesse di successo non mantenute, le promesse esagerate devono diventare sempre più audaci, in modo che gli enormi investimenti nella speranza di soluzioni genetiche magiche (di solito senza rimediare alla causa degli insuccessi) continuino a fluire e i fornitori di capitale e gli attori descritti sopra non inizino a riflettere.

Perché così tanti biologi molecolari, inclusi premi Nobel di alto profilo<sup>19</sup> non possono sbagliarsi, vero? Sì che possono! E questo non è affatto nuovo nella storia della scienza. Ma ogni volta che un errore di concetto o di metafora, come quello di “gene = codice”, è accompagnato da una grande ricchezza e da un enorme potere, allora non resta che un’autodifesa guidata dagli interessi e allo stesso tempo fondata su dogmi contro le confutazioni, come ha già descritto il filosofo della scienza Thomas Kuhn nel suo libro *La struttura delle rivoluzioni scientifiche*. Un argomento su cui Galileo potrebbe avere qualcosa da dire<sup>20</sup>. C’è quindi da temere che quest’era continui ancora per un po’, almeno finché ci si può diventare ricchi. A ciò dovrebbe contribuire anche la deregolamentazione in corso di queste (non più) nuove tecnologie genetiche nell’UE. Non resta che sperare che prima o poi qualcuno faccia un calcolo di ciò che è effettivamente accaduto agli esorbitanti investimenti, e che a quel punto qualcuno degli organismi geneticamente modificati sperimentali non sia diventato indipendente e abbia involontariamente avuto un tale successo evolutivo da innescare una catastrofe ecologica. Perché nessuno ne risponderebbe e tutti ne pagheremmo le conseguenze. ●

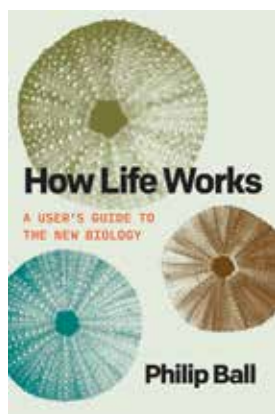
18. <https://www.nasdaq.com/market-activity/stocks/cbus>

19. <https://www.eureporter.co/health/2024/02/06/give-genes-a-chance-over-1000-scientists-in-14-countries-demonstrate-in-support-of-gene-editing/>

20. Si veda [www.nature.com/articles/d41586-024-00327-x](http://www.nature.com/articles/d41586-024-00327-x)

**Philip Ball**  
*How life works*

University of Chicago Press, Chicago, 2023



In mezzo al guado è forse l'espressione che meglio riassume lo stato attuale della discussione epistemologica sulla biologia del XXI secolo. Alle spalle, la riva di provenienza con un secolo abbondante di successi impressionanti, sostenuti da uno schema teorico di riferimento, un vero e proprio paradigma nel senso kuhniano indicato per brevità come Sintesi Moderna (SM). Grazie a quei successi, la SM è andata continuamente affinandosi fino a diventare una interpretazione unitaria, razionale, elegante dei fenomeni della vita, in grado di spaziare dai fenomeni evolutivi fino agli aspetti submolecolari del metabolismo cellulare. Al di là del guado, la riva opposta è misteriosa, forse neanche troppo invitante per chi è assuefatto alle comodità di una teoria scientifica di successo, garantita da una rigorosa logica interna, ottimamente predisposta alla trattazione manualistica così come alla divulgazione e per di più in grado di promettere ulteriori sviluppi. Allora perché avventurarsi verso l'ignoto?

Il libro di Philip Ball *How life works* offre una risposta a questa domanda, anche a chi non fosse convinto che scopo della ricerca scientifica sia esplorare l'ignoto piuttosto che adagiarsi sulle conoscenze acquisite. Ball comincia a tirare le fila di un pluridecennale accumulo di ricerche scientifiche i cui risultati sono difficilmente compatibili, o addirittura incompatibili, con la SM. Operazione che Ball compie da una posizione allo stesso tempo privilegiata e distaccata. Privilegiata, perché Ball è stato per venti anni redattore della rivista *Nature*, con la quale an-

cora collabora, e ha regolarmente partecipato alle riunioni settimanali di redazione nel corso delle quali si valutavano gli articoli da pubblicare. Distaccata, perché Ball, laureato in chimica e addottorato in fisica, ascoltava con curiosità inizialmente profana e poi sempre più smaliziata gli articoli proposti dai suoi colleghi biologi. Numerosi articoli riguardavano la scoperta che determinati geni svolgono anche ruoli diversi da quello fino ad allora attribuito loro, in contrasto con l'intuizione, data per scontata, che ciascun gene esercitasse un proprio specifico ruolo nel metabolismo cellulare. Altri articoli riportavano che l'inattivazione di un gene, già individuato come costitutivo, permetteva comunque il completamento, spesso regolare, dello sviluppo embrionale. Altri ancora mettevano in luce come lo sviluppo del piano corporeo dei metazoi dipendesse prevalentemente da gradienti di morfogeni biochimici fortemente influenzati dalle caratteristiche ambientali e da vincoli strutturali, piuttosto che da un progetto trasmesso ereditariamente dai geni. Si trattava di dati che mettevano in luce frequenti bizzarrie e inconsistenze con il modello della SM, secondo il quale uno specifico programma codificato nei geni è rigorosamente attuato attraverso precisi processi metabolici. Allorché Ball chiedeva ai colleghi biologi che cosa tutto ciò significasse, si sentiva rispondere che non ne avevano idea. Forse la proverbiale goccia che fa traboccare il vaso dello scetticismo nei confronti della SM può essere individuata proprio nel completamento del programma di ricerca più ambizioso sviluppato a coronamento della SM, cioè il Progetto Genoma Umano. Le seducenti aspettative di potere leggere il «libro della vita» di ogni specie e finanche di ogni organismo, con tutte le allettanti implicazioni riguardanti lo sviluppo di tecnologie biomediche, sono state in gran parte deluse dal risultato finale. Certo, si conosce la sequenza di 4,2 miliardi di basi che formano un tipico genoma umano, ma l'orgogliosa sicurezza con cui si intendeva porre in semplice relazione di causa-effetto questa sequenza con il metabolismo cellulare, la crescita dei tessuti, la formazione degli organi, fino allo sviluppo di un individuo è uscita piuttosto malconcia dalla prova dei fatti. *How life works* si apre con la circostanziata critica al modello dei fenomeni vitali sotteso alla SM, che li assimila oltre il dovuto al funzionamento

di macchine, meccaniche o elettroniche che siano, costruite dall'uomo. I capitoli successivi puntualizzano la difficoltà da parte della SM di rendere ragione di dati sperimentali che riguardano, in successione, il ruolo dei geni, la trascrizione dell'RNA, la struttura delle proteine, le reti di interazioni che consentono la regolazione genica, l'organizzazione cellulare, la costruzione dei tessuti, la realizzazione dei piani corporei. I tre capitoli finali tratteggiano una visione del funzionamento dei sistemi viventi basato sull'emergenza di nuove proprietà per ciascuno dei livelli di organizzazione, dalle molecole agli organismi, descritti precedentemente, con le conseguenti implicazioni per le strategie terapeutiche e per la realizzazione di forme sintetiche di vita. Ce ne è abbastanza per riflettere su un ripensamento epistemologico della biologia, forse addirittura su un cambio di paradigma disciplinare. Eppure, mentre le osservazioni critiche e i dati discrepanti con la SM si moltiplicano da decenni in tutti i campi della biologia, dal metabolismo cellulare ai processi evolutivi, una teoria alternativa capace di confrontarsi produttivamente con la SM stenta a essere non solo proposta, ma neanche abbozzata.

Chi scrive questa recensione individua due cause principali per questa difficoltà. La prima causa è che l'approccio della SM mostra ancora validità e che molte tecniche a essa ispirate continuano a rivelarsi efficaci. Per esempio, le relazioni filogenetiche stabilite seguendo il modello dell'evoluzione molecolare, con il sequenziamento del DNA e il raffronto di tratti omologhi di specie diverse, appaiono convincenti, anche alla luce di quanto acquisito attraverso indagini indipendenti di comparazione citologica e anatomica, di ricerca paleontologica, di studi biogeografici. Così come, all'estremo dimensionale opposto, le tecniche CRISPR ottengono spesso (ma non sempre!) risultati coerenti con le premesse teoriche che li guidano. Ci si potrebbe legittimamente domandare se i dati critici per la SM ne indichino l'incompletezza, un po' come era accaduta a inizio Novecento con la teoria evolutiva darwiniana, e indirizzino pertanto verso un'estensione della teoria, ma non verso il suo ripudio. Oppure, all'opposto, non ci si trovi in una situazione analoga a quella della teoria tolemaica, che partiva da premesse teoriche errate ed era però capace, grazie a encomiabili sforzi di calcolo (e di fantasia), di prevedere lo

svolgimento di molti fenomeni celesti. Se lo *status* epistemologico della SM fosse più simile a quello della teoria tolemaica nel primo Rinascimento che a quello della teoria darwiniana a inizio Novecento, una sostituzione sarebbe, per quanto faticosa e travagliata, inevitabile. La seconda causa è di ordine più generale. Per chiarirla, partirò da come Ball affronta il problema della definizione di vita, proponendo di individuarla nella caratteristica della agentività, cioè la capacità di agire attivamente sull'ambiente e/o su se stessi con il fine di ottenere uno scopo, per esempio allontanare un pericolo o una condizione sgradevole; oppure, viceversa, avvicinare e sfruttare una fonte di sostentamento. La biologia novecentesca ha comprensibilmente tenuto a distanza ogni nozione di scopo, considerandola evocativa di quelle concezioni vitalistiche il cui superamento era stato condizione indispensabile per aprire la strada ai progressi delle scienze della vita. Una diffidenza che non si è certo indebolita nel tempo a causa della persistente e stucchevole insistenza con cui le teorie creazioniste individuano in ogni manifestazione della vita un preciso scopo all'interno di un superiore disegno intelligente. I retaggi di una contraddizione antistorica, ma ancora esacerbata da irriducibili frange antiscientifiche, sembrano invitare a una prudente attesa i biologi che intravedono la riva oltre il guado, ma non sono sicuri di avere individuato il percorso migliore per giungervi.

Sebbene ogni circospezione sia comprensibile, comincia a diventare irrinunciabile il superamento del rigido modello gerarchico con i geni, entità biologiche la cui definizione diventa sempre più sfuggente, al vertice di una catena di comando unidirezionale che orchestra il metabolismo cellulare in modo rigorosamente predeterminato. Le cose si stanno rivelando molto più complesse e, anche se ci appaiono disordinate, dobbiamo, come ci invitava a fare Marcello Buiatti, abituarci a considerare questo disordine come benevolo e intrinsecamente legato ai fenomeni della vita. La lettura del libro di Ball, al momento in cui questa recensione è scritta non ancora pubblicato in italiano ma probabilmente in corso di traduzione presso qualche casa editrice, è un valido aiuto ad abbandonare nostalgie del secolo scorso, almeno per quanto riguarda la biologia.

Fabio Fantini