

## Le due facce di CRISPR-Cas: tra ricerca e biotecnocrazia

*L'unica certezza  
scientifica  
è che la vita  
è un flusso  
continuo  
di cambiamento,  
che non potremo  
mai controllare  
né prevedere*

Il sistema CRISPR-Cas (CRISPR è una sigla<sup>1</sup>; si legge *crispar*) viene oggi presentato come la “rivoluzione” dell’“editing genomico”, cioè uno strumento per modificare il DNA, con una precisione molto maggiore rispetto alle tecniche di ingegneria genetica precedenti. Una precisione “molto maggiore”, ma non ancora sufficiente, a detta degli scienziati, impegnati in continui sforzi per migliorarla. E tuttavia, fin dal suo apparire il nuovo strumento ha dato il via a un'ondata di commenti acriticamente entusiastici.

Su tutti i media si sentono magnificare le proprietà della nuova tecnica: precisione, sicurezza, perfetto controllo e, non ultimi, velocità e bassi costi. Si dice: “ecco finalmente lo strumento per modificare il DNA esattamente come noi vogliamo, con grande precisione, tempi brevi e costi ridotti”. E spesso aggiungono: “Non come succedeva con la transgenesi usata per produrre gli OGM.

Qui non si inserisce in modo *impreciso* e *a caso* un segmento di DNA *estraneo*, ma si lavora con una precisa e controllata *cisgenes*” (cioè, senza l'aggiunta di DNA estraneo). Fino a poco tempo fa, coloro che dicevano queste stesse cose erano bollati di oscurantismo! Tornando al battage pubblicitario su CRISPR-Cas, è vero tutto quello che si afferma? E soprattutto, è vera *cisgenes*? (con il corollario di sicurezza che se ne fa discendere necessariamente.)

### **Che cos'è Crispr-Cas?**

In estrema sintesi, è un sistema utilizzato dai batteri per difendersi dall'attacco dei loro virus. La sequenza CRISPR del DNA batterico funziona come una specie di “memoria”, pronta a entrare in azione quando il batterio viene invaso da un virus simile a un virus già incontrato e sconfitto in precedenza. La “memoria” conservata in CRISPR ha la capacità di riconoscere brevi sequenze simili nel DNA del nuovo invasore; produce allora una “guida” che trasporta sul DNA invasore la

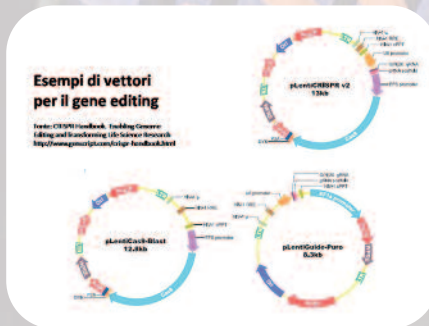
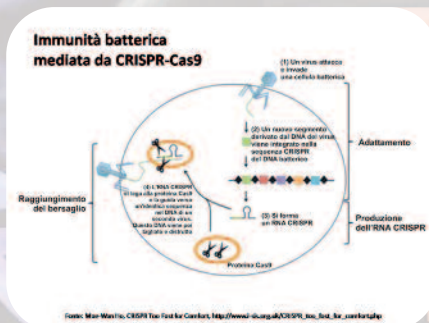
proteina batterica Cas, un enzima che taglia il DNA virale a livello della sequenza corrispondente alla “guida”. Il sistema CRISPR-Cas non funziona solo per i batteri e i loro virus, ma è capace di tagliare qualsiasi DNA che contenga sequenze simili alla “guida”. La capacità d’individuare una data sequenza in un DNA e di tagliarla fa del sistema CRISPR-Cas uno strumento rivoluzionario. Ed è uno strumento davvero prezioso, se lo si utilizza nell’ambiente isolato di un laboratorio e rispettando tutte le dovute norme di sicurezza.

## Le applicazioni mediche e commerciali

Le cose cambiano se dal modificare un organismo a scopo di ricerca si passa alle applicazioni mediche o commerciali. Vediamo meglio. Partiamo dalla questione ‘precisione’. È noto che il sistema CRISPR-Cas non si limita ad agire sul gene-bersaglio voluto dal ricercatore, ma agisce anche in molti altri punti del DNA, chiamati off-target cioè fuori bersaglio (che possono essere migliaia, secondo un lavoro di tre importanti università americane da poco pubblicato sulla rivista *Nature Methods*, e che ha suscitato aspre critiche e polemiche – come sempre, quando appaiono risultati negativi per le applicazioni di punta). Migliaia di mutazioni indesiderate sono un esito decisamente sfavorevole, soprattutto quando l’intento è la terapia genica.

Promesse di future terapie geniche a parte, in quali campi le nuove tecniche di modificazione genetica trovano oggi le loro principali applicazioni? Di recente ha assunto un ruolo sempre più importante la cosiddetta “biologia sintetica”, e all’orizzonte si profila l’uso di “gene drive” per il controllo – o meglio l’eliminazione – di intere popolazioni, l’applicazione in assoluto più controversa. La biologia sintetica consiste nella modificazione di lieviti e batteri (microbi unicellulari) in modo da far loro produrre un composto del tutto estraneo, ma di alto valore com-

**Il “gene drive” può modificare i meccanismi della trasmissione ereditaria dei geni**



merciale. Per esempio, il lievito da panificazione è stato modificato per produrre due dei numerosi composti che causano il sapore dolce della stevia. Per ottenere questi composti è stata inserita nel DNA del lievito un’intera via metabolica che porta a quei prodotti finali. Per comporre questa via, sono stati “montati” nel DNA del lievito geni che provengono da tante specie diverse, tra cui un batterio oceanico, il mais, la stevia e altre piante ancora, come afferma la richiesta di brevetto per questo lievito ingegnerizzato. Nel brevetto si dice chiaramente che il lievito è stato modificato inserendo un costruito *transgenico*, eppure negli USA questi zuccheri sono considerati “non OGM” e commercializzati con la dicitura “prodotto naturale”, perché risultano da un “naturale processo” di fermentazione.

Poco importa che il lievito che fa quella fermentazione sia assolutamente “innaturale” o, per usare le parole del brevetto, qualcosa che “non esiste in natura”.

Oltre ad avere importanti risvolti commerciali (i “prodotti naturali” vendono bene), questa scelta delle autorità americane sottrae i prodotti della biologia sintetica alla regolamentazione, peraltro poco restrittiva, a cui negli USA sono soggetti gli OGM. I prodotti della biologia sintetica sono soprattutto integratori, ingredienti per cibi e bevande, oli usati nell’industria alimentare e cosmetica, farmaci e biocombustibili. E così, senza alcuna cautela, si procede a un’immissione massiccia nella catena alimentare e nell’ambiente di composti su cui si hanno ben poche certezze, tranne che portano grandi profitti alle industrie coinvolte.

## Il gene drive

Un’altra possibile applicazione di CRISPR-Cas sta facendo molto discutere il mondo scientifico e ne sta mettendo in luce, ancora una volta, le profonde divisioni. Si tratta del “gene drive”, un tipo di costruito che può modificare i meccanismi della tra-

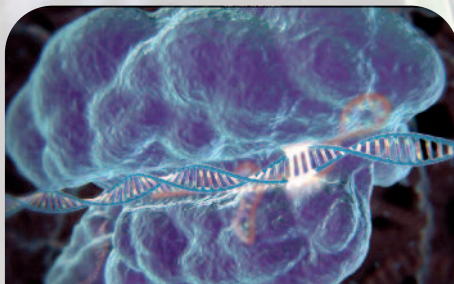
smissione ereditaria dei geni. Inserendo con un “gene drive” geni nocivi o addirittura letali in organismi che si riproducono per via sessuale, ad ogni nuova generazione quei geni sarebbero trasmessi a più del normale 50% dei figli.

Così nel giro di alcune generazioni l'intera popolazione-bersaglio potrebbe scomparire. Oggi si propone il ricorso a questo metodo per gli insetti vettori di malattie, come le zanzare che trasmettono il virus della dengue e il virus zika o il parassita della malaria, oppure per eliminare le piante infestanti come è negli USA l'amaranto, o ancora per “conservare la biodiversità”, eliminando specie aliene. Ma il “gene drive” non farebbe scomparire parassiti e virus, i quali potrebbero benissimo adattarsi a nuovi vettori.

Molte preoccupazioni sono state sollevate dagli ecologi di tutto il mondo, data l'assoluta impossibilità di prevedere quello che può succedere alterando gli equilibri fra le specie di un ecosistema. In natura non esistono “vuoti”; se, ad esempio, in una località si elimina una certa specie di zanzare, quel vuoto sarà senz'altro riempito da una o più altre specie, con effetti a cascata del tutto imprevedibili sulle catene alimentari, sui rapporti preda-predatore, ecc.

Ciò che si può prevedere per certo è il generale squilibrio dell'intero ecosistema nel giro di breve tempo. Inoltre, che cosa accadrebbe se il “gene drive” si diffondesse al di là della zona geografica iniziale, o ad una specie diversa dalla specie bersaglio (altra cosa probabile, e prevedibile)?

Prendiamo, ad esempio, il caso dell'amaranto: negli USA è diventato la principale infestante dei campi di mais del sud, ma nel confinante Messico, e in tutta l'America Latina, è una coltura agricola importante. Il caso dell'amaranto è interessante anche per un altro motivo: chiarisce bene quanto sia rischioso dare il via libera a una tecnologia distruttiva e che è



*Immettere  
in natura  
geni letali  
che non potremo  
controllare  
è contro  
ogni logica  
di vera  
conservazione  
della biodiversità*

nelle mani di pochi. Perché, infatti, l'amaranto è considerato negli USA una dannosa infestante?

Perché ha sviluppato una naturale resistenza al glifosato, l'erbicida più usato al mondo e dichiarato probabile cancerogeno dall'OMS preposto alla classificazione delle sostanze che provocano tumori. Ma anziché pensare a eliminare il glifosato, si pensa di costruire un “gene drive” per eliminare l'amaranto. Ozioso chiedersi a chi andrebbero i profitti di tutta l'operazione, e chi invece ne dovrebbe sopportare i danni.

### **L'importanza di conservare la biodiversità**

Immettere in natura geni letali che non potremo controllare è contro ogni logica di vera conservazione della biodiversità. E, a quanto affermano grandi scienziati come Jane Goodall e Fritjof Capra, si viola una soglia che come abitanti di questo pianeta non ci è lecito superare, primo per ragioni etiche poi, più banalmente, per semplice autoconservazione.

Il Dipartimento dell'Agricoltura americano ha dichiarato “non OGM” gli organismi che si ottengono con CRISPR-Cas, sottraendoli così a ogni specifica regolamentazione, assumendo che siano ottenuti mediante tecniche di cisgenesi date a priori per sicure. Diventa fondamentale innanzitutto capire se il metodo CRISPR-Cas è vera cisgenesi, e perciò sicuro a priori, come vogliono i suoi sostenitori. In realtà siamo lontanissimi dalla cisgenesi.

Come si è detto, il sistema CRISPR-Cas è presente in natura nei batteri, quindi per inserirlo e farlo funzionare dentro un altro tipo di cellula, ad esempio di mammifero, occorre “montare” il sistema su complicati vettori, che hanno il compito di “invadere” la cellula ospite e inserire nel suo DNA il loro “cargo”, composto dal sistema CRISPR-Cas, più gli altri elementi genetici necessari a farlo funzionare nella nuova cellula, più i nuovi geni da sostituire. Questi vettori sono

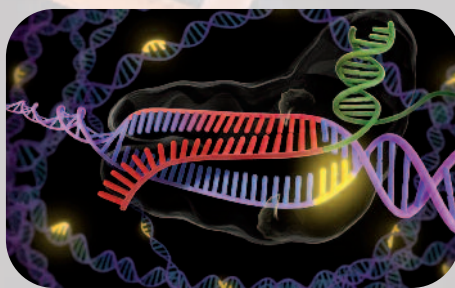
perciò veri mosaici di elementi genetici della più varia origine.

La capacità di penetrare nelle cellule ospiti deriva dal fatto che i vettori sono virus modificati. Poiché in genere si tratta di lentivirus, come l'HIV, il loro utilizzo in laboratorio richiede speciali precauzioni e misure di sicurezza. Per ovviare ai possibili rischi di una ricombinazione che potrebbe ricostituire virus infettivi per l'uomo (rischi che però non arrivano mai a essere zero), il cargo viene distribuito su 2-4 vettori, che poi sono inseriti nelle cellule bersaglio. Fin qui l'intervento umano, da qui in avanti inizia l'interazione vettori-cellula, in cui i margini di imprevedibilità sono molto alti.

Ci saranno mutazioni indesiderate? Da quanto ne sappiamo finora, sì. Quali effetti avranno quelle mutazioni sull'organismo ospite? E chi può dirlo, se non siamo in grado di prevedere quali mutazioni si verificheranno? E soprattutto, chi può dirlo, se non c'è una legislazione che impone di condurre apposite indagini per rilevare tali effetti?

Questi vettori e il cargo che trasportano, tutto sono tranne che elementi di "cisgenesì". Vent'anni fa si decise, adottando il principio tutto arbitrario e politico, per niente scientifico, della "sostanziale equivalenza", che gli OGM erano "equivalenti" agli organismi naturali da cui erano derivati. Ciò liberò le aziende dall'obbligo di dimostrare l'innocuità degli OGM sul lungo periodo e la non nocività della loro assunzione cronica attraverso gli alimenti. Allo stesso modo oggi, con la supposta "cisgenesì" del sistema CRISPR-Cas, si sottraggono le aziende all'obbligo di indagare a fondo sui possibili rischi ed effetti nocivi dei loro prodotti, prima e dopo l'immissione sul mercato.

*Il DNA  
è eterodiretto,  
cioè è regolato  
dalle influenze  
ambientali*



Daniela Conti  
danielaconti4@gmail.com

## Conclusioni

Nonostante le pesanti lezioni che si dovrebbero trarre dagli OGM già in uso, ci si continua a muovere sul terreno delicatissimo della modifica dei viventi sotto la spinta del "profitto first", ignorando i richiami alla cautela che pure vengono da molti ambienti scientifici, non ultima dalla stessa scopritrice del sistema CRISPR-Cas, Jennifer Doudna.

Nella sua avanzata, insofferente a regole e limiti, verso la generale ingegnerizzazione dei viventi, la biotecnocrazia oggi imperante trascura accuratamente di tenere conto di quanto emerge sempre più chiaro dalle ricerche scientifiche: che il DNA è eterodiretto, cioè è regolato dalle influenze ambientali (tutte, dagli inquinanti alle emozioni); che la vita di ogni singolo organismo dipende dall'equilibrio tra le complesse interazioni entro l'intera rete dei suoi geni; che nessun sistema genetico è mai perfettamente isolato. "Tutto scorre" nel mondo vivente, e proprio grazie a queste reti di interscambi gli esseri mantengono e amplificano la capacità di adattarsi e di evolvere, cioè coevolvono. Ma nelle loro ricostruzioni da "meccano" dei "circuiti metabolici", gli ingegneri genetici ignorano tutto ciò che sta intorno al DNA, la fondamentale dimensione tempo e il continuo mutare degli organismi nel corso delle reciproche interazioni. Credono ancora nell'onnipotenza della doppia elica e nella fissità, tutta prevedibile, della "macchina" modificata. Cioè gli ingegneri biotecnocrati vivono nell'illusione del controllo e cercano di alimentarla in un pubblico desideroso di certezze. Ma l'unica certezza scientifica che abbiamo è che la vita è un flusso continuo di cambiamento, che non potremo MAI controllare né prevedere. A meno di distruggerla.

Il testo integrale di questo articolo, comprensivo della bibliografia e di altri materiali, è visibile nel sito curato da Daniela Conti <http://www.complexsita.it>

<sup>1</sup> CRISPR sta per Clustered Regularly-Interspaced Short Palindromic Repeats, cioè brevi ripetizioni palindrome raggruppate e disperse a intervalli regolari; Cas sta per CRISPR associated protein, cioè proteina associata a CRISPR.