

## IL TRASFERIMENTO GENICO ORIZZONTALE: IL FLAGELLO DELL'INGEGNERIA GENETICA (1)

### **Riassunto**

*I fautori dell'ingegneria genetica non fanno distinzione tra DNA transgenico e DNA naturale, affermando che il DNA è DNA, non importa come si ottiene. E aggiungono: abbiamo mangiato tanto DNA da quando è nata l'ingegneria genetica (circa 30 anni fa) e non siamo mai diventati né cavoli né mucche, perché dovremmo preoccuparci del DNA transgenico? Ci dobbiamo seriamente preoccupare perché il DNA transgenico è artificiale ed è costruito con geni di virus e batteri, che causano malattie e che sono messi insieme in combinazioni mai esistite in miliardi d'anni d'evoluzione, mentre il DNA naturale è quello tramandato, per miliardi d'anni, attraverso meccanismi naturali. Per comprendere meglio questa faccenda è sufficiente conoscere come si ottiene il DNA transgenico: i geni per essere trasferiti da un individuo (donatore, per es.: un pesce) ad un altro (ospite, per es.: fragola, la quale dopo il trasferimento diventa OGM) vengono inseriti in particolari unità, dette costrutti o cassette; in pratica, ciascun gene viene legato a due pezzi di DNA, il primo, detto promotore, segnala alla cellula di accendere il gene (start della trascrizione del DNA) ed il secondo, detto terminatore, spegne il gene (stop alla trascrizione) e fa sì che quanto trascritto possa essere tradotto in proteina. In questo processo, apparentemente naturale, l'anomalia sta nel fatto che ciascun pezzo del costrutto ha origine diversa, spesso virale e spesso prelevato da virus mortali; il gene stesso può essere composto da DNA di diversa origine e almeno una cassetta contiene il gene responsabile della resistenza ad antibiotici e medicine, che resta nell'organismo transgenico (OGM); inoltre, i legami che tengono insieme tutti i pezzi del costrutto sono deboli e quindi i costrutti sono instabili, rispetto al DNA naturale, tendendo alla rottura ed alla ricombinazione con altro DNA (dello stesso ospite, DNA che di solito non si esprime direttamente, detto anche DNA spazzatura che spazzatura non è, nel quale comunque ci numerosi provirus, accumulatisi nel corso di millenni di evoluzione). Questa instabilità e fragilità del DNA transgenico aumenta il trasferimento genico orizzontale (il trasferimento genico verticale è quello che avviene attraverso l'impollinazione) e la ricombinazione, con tutti i rischi che comporta: mutazioni geniche, inserzioni casuali, cancro, riattivazione di virus dormienti (provirus) e generazione di nuovi virus. Per circa 30 anni, l'ingegneria genetica ha creato una grande varietà di costrutti, cassette e vettori, attraverso la ricombinazione del DNA dei più promiscui e pericolosi batteri, virus, plasmidi (pezzi di DNA parassitico) e trasposoni (pezzi di DNA che saltano nel genoma), progettati per superare tutte le barriere e per invadere i genomi di tutte le specie. L'ingegneria genetica aumentando notevolmente, da 10 a 10.000 volte, il processo che crea nuovi batteri e virus, che causa malattie infettive e diffonde tra i patogeni la resistenza ad antibiotici e medicine è di per se un pericolo. Il DNA transgenico, diverso da quello naturale, è pericolosissimo, ma nessun Paese ha una legislazione seria atta a prevenire la sua fuga o rilascio nell'ambiente. Questo argomento è spesso e volentieri ignorato. Perché non si fa qualcosa per arginare rigidamente e seriamente la produzione di DNA transgenico che è il vero flagello dell'ingegneria genetica? Il fatto che il DNA transgenico delle piante geneticamente modificate passa da una specie all'altra spiega perché la coesistenza tra piante transgeniche e non transgeniche è sinonimo di contaminazione sicura. Infatti, nel mondo vegetale la contaminazione non avviene solo attraverso trasferimento genico verticale (impollinazione), ma, in forma ancora più subdola, anche superando le barriere tra specie, attraverso il trasferimento genico orizzontale. I responsabili non vogliono che si faccia ricerca mirata per timore che venga fuori la verità e quando alcuni ricercatori la fanno i poteri forti direttamente o indirettamente ne impediscono la divulgazione o pubblicazione dei risultati a meno che non si accetti di taroccare i dati e giungere a conclusioni opposte a quelle che i dati suggerirebbero.*

## Cos'è il trasferimento genico orizzontale

In un processo normale di riproduzione, che ovviamente si verifica tra individui della stessa specie, i geni vengono trasferiti dai genitori ai discendenti a mezzo delle cellule germinali. Recentemente, questo processo viene indicato anche come *trasferimento genico verticale* per distinguerlo dal *trasferimento genico orizzontale*, che indica, invece, il trasferimento di materiale genetico tra individui appartenenti alla stessa specie o a specie diverse, attraverso processi diversi da una normale riproduzione.

Normalmente, il trasferimento genico orizzontale avviene tra batteri che si scambiano tra loro dei geni, superando le barriere naturali esistenti tra le specie. Ciò avviene in tre modi: la *coniugazione*, la *trasduzione* e la *trasformazione*. Nella *coniugazione*, il DNA viene trasferito da una cellula all'altra attraverso strutture lunghe e sottili chiamate *pili* (singolare *pilus*); nella *trasduzione*, il DNA viene trasferito da una cellula all'altra attraverso virus (infezione); nella *trasformazione*, il DNA passa dall'ambiente alla cellula attraverso l'assorbimento.

Ma, attenzione, affinché il trasferimento genico orizzontale avvenga realmente, il DNA estraneo deve integrarsi nel genoma della cellula ospite e qui essere mantenuto stabilmente in alcune altre forme, come ad esempio di un plasmide (un pezzo di DNA di un parassita genetico) in cellule batteriche e di lieviti, o come un *episoma*, un pezzo replicato di DNA (generalmente virale) nel nucleo di cellule animali, ma fuori dai cromosomi. Durante questo processo di integrazione il DNA può essere soggetto a riarrangiamenti o ricombinazioni.

Il trasferimento genico orizzontale e la ricombinazione tra virus hanno luogo quando diversi virus infettano e si moltiplicano nella stessa cellula. I genomi virali spesso si integrano nel genoma delle cellule ospiti come provirus (un virus che ha inserito il suo genoma o una sua copia complementare nel genoma della cellula ospite), per replicarsi con il genoma della cellula ospite. Quando i provirus sono attivati per svilupparsi in virus infettivi, mentre infettano altre cellule, possono agganciare geni vicini o sequenze di DNA dell'ospite. I virus possono anche agganciare pezzi liberi di materiale genetico nel proprio genoma, avvolto da un mantello proteico.

Il trasferimento genico orizzontale e la ricombinazione hanno giuocato un ruolo fondamentale nella creazione di nuovi virus e batteri associati a malattie infettive esplosive e nella diffusione della resistenza ad antibiotici e a medicine tra i patogeni, rendendo le infezioni molto difficili da trattare o curare.

Per molto tempo, nessuno sospettava che il trasferimento genico orizzontale poteva estendersi a piante ed animali superiori. Negli ultimi dieci anni, comunque, è emerso chiaramente che il trasferimento genico orizzontale si estende all'intera biosfera, con batteri e virus che funzionano sia come intermediari per geni trafficanti e sia come recipienti per la moltiplicazione e ricombinazione di geni e possiamo dire che il trasferimento genico orizzontale è diventato molto più frequente con l'avvento dell'ingegneria genetica.

## Il trasferimento genico orizzontale in organismi superiori

Potenzialmente ci sono molte vie per il trasferimento orizzontale di geni a cellule vegetali ed animali. La via principale è la *trasduzione*, in quanto ci sono molti virus che infettano piante ed animali e ci sono molte opportunità per i virus di prelevare geni e di trasferirli da un ospite all'altro.

La *trasformazione* è potenzialmente molto importante per le cellule di animali superiori, incluse quelle dell'uomo e più di una decade di ricerca di terapia genica non ha lasciato dubbi. E' stato accertato che una grande varietà di materiali genetici nudi è prontamente assorbita da tutti i tipi di cellule, semplicemente attraverso l'applicazione di gocce negli occhi, lo strofinamento sulla pelle, materiali iniettati o ingoiati. In molti casi, i costrutti di geni (vedi sotto) estranei finiscono con l'essere integrati nel genoma, inclusi quei costrutti che non sono progettati per essere integrati. Alcuni di noi sono stati avvertiti per anni dei danni causati dall'integrazione di tali costrutti di geni estranei nel genoma delle cellule, tra cui il cancro e la proliferazione incontrollata di certe cellule.

La *trasformazione* diretta può non essere importante per le cellule vegetali, le quali generalmente hanno pareti cellulari spesse e protettive. Ma i batteri del suolo appartenenti al genere *Agrobacterium* sono capaci di trasferire il segmento T (tumore) del plasmide inducente-tumore (Ti) nelle cellule vegetali, in un processo che somiglia molto alla *coniugazione*. Questo T-DNA è largamente sfruttato come veicolo per il trasferimento genico nell'ingegneria genetica vegetale ed ha sollevato seri problemi di sicurezza.

Il materiale genetico estraneo può anche essere introdotto nelle cellule delle piante e degli animali dagli insetti ed artropodi con i loro apparati boccali ben affilati. Inoltre, i patogeni batterici che entrano nelle cellule delle piante e degli animali possono essere vettori del trasferimento genico orizzontale. *Pertanto, non ci sono pressoché barriere a prevenire l'entrata di materiale genetico estraneo nelle cellule di qualunque specie terrestre.* Le barriere più importanti al trasferimento genico orizzontale esistono dopo che il materiale genetico estraneo è entrato nella cellula.

La maggior parte del DNA estraneo che entra in una cellula, così come quello presente nel cibo ordinario, viene rotto per produrre energia e costruire i mattoni necessari a crescere ed a riparare eventuali guasti. Ci sono molti enzimi deputati a rompere il materiale genetico estraneo. Ma, nell'eventualità che il materiale genetico estraneo venga incorporato nel genoma, una modificazione chimica può ancora metterlo fuori causa o eliminarlo.

Tuttavia, in determinate condizioni ecologiche, ancora non ben comprese, il DNA estraneo sfugge alla rottura e si integra nel genoma delle cellule. Per esempio, shock termici e inquinanti, come i metalli pesanti, aumentano il trasferimento genico orizzontale; anche gli antibiotici possono aumentare la frequenza del trasferimento genico orizzontale da 10 a 10.000 volte.

Alcuni materiali genetici possono resistere alla rottura, specialmente quelli dei parassiti genetici, come virus, plasmidi e trasposoni. Virus, plasmidi e trasposoni non solo sopportano il trasferimento orizzontale, ma possono anche agire da vettori (carriers) per il trasferimento di altri geni ed essere usati come tali nell'ingegneria genetica.

Questi parassiti genetici hanno segnali speciali e strutture globali che li proteggono dagli enzimi (DNAasi) che rompono il DNA. Un virus ha il suo materiale genetico avvolto in un mantello di proteina di cui si spoglia quando entra nella cellula. Esso può quindi depredate la cellula per fare molte copie di se stesso o il suo materiale genetico può saltare direttamente nel genoma delle cellule per diventare un provirus. I plasmidi possono essere mantenuti indefinitamente nelle cellule separatamente dal genoma delle cellule. I trasposoni - geni saltatori - sono blocchi di materiali genetici che hanno l'abilità di saltare d'entro e fuori dai genomi, con o senza moltiplicazione di se stessi. I trasposoni possono saltare d'entro i plasmidi per propagarsi, lontano dai cromosomi, e per trasferirsi con i plasmidi. I geni che chiedono un passaggio (autostop) a virus, plasmidi e trasposoni o si saldano intenzionalmente in essi, hanno una grande probabilità di essere trasferiti con successo

nelle cellule ed essere integrati nei genomi. Questo spiega perché questi parassiti genetici sono considerati dei veri e propri vettori per il trasferimento genico orizzontale.

In natura i parassiti genetici esistenti possono contare su un numero limitato di specie ospiti che possono infettare, per cui, per esempio, i virus dei suini infettano i suini e non l'uomo e i virus dei cavolfiori non infettano i pomodori. E' il mantello proteico che avvolge il virus che determina la specificità dell'ospite. Questo spiega perché i genomi virali nudi (il materiale genetico virale spogliatosi del mantello proteico) generalmente hanno un numero di specie ospiti più ampio rispetto ai virus intatti, cioè quelli il cui materiale genetico è vestito di mantello proteico.

I provirus dormienti nei genomi sono particolarmente pericolosi, poiché quando incontrano cellule di altre specie spesso diventano virus infettivi, attaccando le cellule delle specie ospiti. Questo costituisce uno dei maggiori rischi dei *xenotrapianti*, il trapianto di cellule, tessuti e organi da animali, come i suini, nell'uomo. Analogamente, i segnali per la propagazione di plasmidi e trasposoni sono generalmente specifici per un limitato numero di specie ospiti, benché ci siano delle eccezioni. Alcuni trasposoni sono noti per essere molto promiscui e possono infettare un vasto numero di specie. Questi trasposoni sono particolarmente popolari agli ingegneri genetici che li usano come vettori "universali" per il trasferimento genico.

L'ingegneria genetica ha creato una grande varietà di costrutti (promotore + gene + terminatore) artificiali e vettori attraverso la ricombinazione del materiale genetico dei più promiscui e pericolosi batteri, virus, plasmidi e trasposoni, che vengono progettati per attraversare tutte le barriere tra le specie e per invadere essenzialmente tutti i genomi (Riquadro 1). In altre parole, l'ingegneria genetica artificiale (cioè quella eseguita dall'uomo) aumenta notevolmente il trasferimento genico orizzontale, il processo che crea nuovi batteri e virus, che causa malattie infettive e diffonde tra i patogeni la resistenza ad antibiotici e medicine.

#### Riquadro 1

##### **I vettori artificiali aumentano il trasferimento genico orizzontale**

- Ottenuti da parassiti genetici, mediano efficacemente il trasferimento genico orizzontale.
- Hanno origini assai miste, contenendo materiali genetici derivanti da patogeni virali, plasmidi e trasposoni di molte specie di ogni regno e quindi possiedono omologhi (sequenze simili) a tutte le specie. Questo facilita la diffusione del trasferimento genico orizzontale e la ricombinazione. In condizioni naturali, la ricombinazione tra omologhi è circa un milione di volte più frequente della ricombinazione tra non omologhi.
- Contengono, di routine, geni marcatori per la resistenza agli antibiotici (Riquadro 2), che aumentano il loro successo nel trasferimento orizzontale in presenza di antibiotici, sia quando applicati intenzionalmente sia quando presenti nell'ambiente come inquinanti. E' risaputo che gli antibiotici aumentano il trasferimento genico orizzontale da 10 a 10.000 volte.
- Spesso hanno "origini di replicazione" e "sequenze trasferite" segnali che facilitano il trasferimento genico orizzontale ed il loro mantenimento nelle cellule in cui vengono trasferite.
- Sono noti per essere strutturalmente instabili, cioè, hanno legami deboli e tendono a frammentarsi o rompersi e rilegarsi in modo non corretto con altro DNA; ciò aumenta la propensione al trasferimento genico orizzontale e ricombinazione.
- Sono progettati per invadere genomi e per superare meccanismi che rompono o disabilitano il DNA estraneo, cioè, per aumentare il trasferimento orizzontale.

Riquadro 2

**Cosa sono i geni marcatori della resistenza agli antibiotici**

Gli antibiotici sono sostanze chimiche che uccidono i batteri e le cellule. Ci sono molti tipi di antibiotici. Un gene per la resistenza agli antibiotici codifica per una proteina che rende i batteri o le cellule resistenti ad antibiotici specifici. Un gene marcatore per la resistenza agli antibiotici è un gene che accompagna altri geni estranei che l'ingegneria genetica progetta di trasferire nelle cellule ospiti. Il gene marcatore viene sistemato nel costrutto vicino ai geni estranei, per cui le cellule che incorporano il costrutto diventeranno anche resistenti all'antibiotico. Ciò permette di selezionare le cellule trasformate, semplicemente attraverso l'uso di antibiotico(i) facendo fuori (uccidendo) il resto delle cellule.

Tutti i vettori sono dei mosaici, essendo stati originati da parassiti genetici di diverse specie di batteri, animali e piante. Attraverso la creazione di una tale vasta gamma di varietà di vettori promiscui, l'ingegneria genetica ha effettivamente aperto delle autostrade al trasferimento genico orizzontale ed alla ricombinazione, mentre precedentemente questi processi erano strettamente regolati, con accesso ristretto, attraverso sentieri piccoli e tortuosi. Queste autostrade del trasferimento genico orizzontale mettono in comunicazione specie di ogni regno e dominio con popolazioni microbiche di *Escherichia coli*, attraverso il misto vassoio universale dell'ingegneria genetica.

Attualmente, in nessun paese, c'è una legislazione atta a prevenire la fuga e/o rilascio nell'ambiente di vettori artificiali e di costrutti di DNA nudo.

Terje Traavik, Direttore scientifico dell'Istituto di Ecologia Genica dell'Università di Tromsø (Norvegia), fu il primo ad avvertire il suo governo e la comunità internazionale dei pericoli legati ai costrutti di DNA, che realizzati in maniera crescente dall'industria biotecnologica vengono scaricati nell'ambiente. Traavik fu allarmato dal fatto che durante uno dei suoi esperimenti di routine, insieme ai suoi colleghi, iniettando del DNA nudo di un virus della poliomielite umana in conigli, come controllo, osservò che il virus intatto non determinò alcuna infezione, mentre con sua grande sorpresa il genoma del DNA virale nudo determinò, nei conigli iniettati, un'infezione esplosiva.

Pertanto, la semplice manipolazione di genomi virali nudi usati dall'ingegneria genetica è di per se un pericolo.

## **Pericoli derivanti dal trasferimento orizzontale del DNA transgenico**

Siccome i vettori artificiali ed i costrutti artificiali sono costituiti prevalentemente da materiale genetico proveniente da virus e batteri che causano malattie, essi si ricombineranno facilmente con le razze naturali. In questo processo potrebbero essere create nuove razze più pericolose. Questo è quanto ci dice anche il buon senso comune.

Quanto la crescita commerciale dell'ingegneria genetica ha contribuito all'aumento dell'uso di medicine e antibiotici per malattie infettive nel corso degli ultimi 30 anni? Con l'idea che la risposta potrebbe essere positiva, Mae Wan Ho e collaboratori avviarono una grande inchiesta pubblica. Naturalmente, l'ingegneria genetica non era la sola da accusare; l'abuso e super abuso di antibiotici, la distruzione ecologica, il deterioramento della sanità pubblica, la malnutrizione, la povertà, la disintegrazione sociale, l'aumento dei viaggi e dei trasporti, le guerre, ecc., hanno fatto la loro parte.

L'indagine fu pubblicata nel 1998 sulla rivista *Microbial Ecology in Health and Disease* (Ecologia dei microbi nella salute e malattia), edita da un ecologista microbiologo dell'Istituto di Karolinska, Stoccolma, Svezia. Già allora, vi erano ormai rimasti pochi dubbi per i genetisti microbiologi medici che il trasferimento genico orizzontale e la ricombinazione sono stati responsabili della creazione di nuovi patogeni e diffusione della resistenza dei patogeni ad antibiotici e medicine. Si può affermare che la frequenza e portata del trasferimento genico orizzontale possono essere aumentati da quando è iniziata l'ingegneria genetica. La pubblicazione fu inviata a diverse agenzie nazionali ed internazionali, tra cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO: World Health Organization) e l'Esecutivo della Salute e Sicurezza (HSE: Health and Safety Executive) del Regno Unito (UK).

La WHO inizialmente rispose subito con un categorico diniego, ma dopo rispose che l'argomento sollevato era stato preso in considerazione; dopo di ciò, il più completo silenzio. L'HSE sembrò molto più sensibile e dopo una serie di scambi epistolari, autorizzarono la loro propria indagine alla Timms-Wilson e colleghi del Laboratorio di Ecologia e Microbiologia Molecolare (Molecular Microbial Ecology Laboratory), Istituto di Virologia e Microbiologia Ambientale di Oxford. L'indagine giunse alle seguenti conclusioni.

“Questo rapporto mostra che, nonostante si riconosce un ruolo al trasferimento orizzontale nell'evoluzione dei patogeni, è improbabile che una razza benigna si trasformi in una razza patogena attraverso l'acquisizione di geni trasferiti orizzontalmente da un MGM (microrganismo geneticamente modificato)”. In conclusione, il rapporto raccomanda che l'accertamento dei rischi sarà considerato sulla “base di caso per caso”, un clichè burocratico nella gestione della biosicurezza, che permette al mondo degli affari di continuare indisturbato come prima .

E' da dire che il gruppo di Ho non fu il primo a sospettare che l'ingegneria genetica può inavvertitamente creare nuovi virus e batteri infettivi. I pionieri dell'ingegneria genetica, verso la metà degli anni 1970', chiesero una moratoria - la famosa dichiarazione di Asilomar - precisamente perché si preoccuparono di questa ovvia possibilità. Sfortunatamente, gli scienziati cedettero alle pressioni commerciali e la moratoria ebbe vita breve. Questo argomento non fu mai risolto. Anche se, scoperte successive hanno fatto crescere di molto la sua rilevanza e specialmente la persistenza di DNA in tutti gli ambienti, tra cui l'intestino lungo dell'uomo dopo la morte degli organismi che lo abitano, e la facilità con cui tutte le cellule, comprese quelle degli esseri umani, assorbono il DNA estraneo.

## Creazione accidentale di virus assassini con l'ingegneria genetica

A gennaio 2001, il sospetto della creazione di virus assassini attraverso l'ingegneria genetica venne alla luce. Alcuni ricercatori in Australia, durante un esperimento di ingegneria genetica, apparentemente innocente, trasformarono incidentalmente il virus innocuo dell'esantema del topo (mouse-pox virus) in un patogeno che uccideva tutte le sue vittime. Inoltre, i ricercatori mostrarono uno dei modi in cui questo potrebbe avvenire: inserendo nel virus un gene codificante per una proteina che sopprime il sistema immunitario, interleuchina-4. Geni simili a questo sono presenti nelle colture farmaceutiche esistenti nei campi sperimentali in Canada, come scoperto da Joe Cummins. Ci sono molte opportunità per virus benigni, presenti nell'ambiente, di diventare simili a virus assassini, semplicemente attraverso l'assorbimento dalle colture farmaceutiche del gene che codifica la proteina che sopprime l'immunità.

Il trasferimento genico orizzontale insieme alla ricombinazione è una delle principali strade per generare patogeni (l'altra è la mutazione) e, come già detto, l'ingegneria genetica non è altro che un'agevolazione al trasferimento genico orizzontale. E' come giocare alla lotteria – dal punto di vista del patogeno virulento – più biglietti uno compra più aumenta la probabilità di vincere.

Ma non è tutto, i genetisti hanno intenzionalmente creato super virus ibridi in laboratorio, durante ricerche di routine, su patogeni pericolosi e per produrre vaccini. C'è un virus chiamato SHIV, un virus ibrido tra virus dell'uomo e virus AIDS della scimmia, che uccide in qualche settimana, usato di routine come virus per combattere e saggiare i vaccini di AIDS. Molti vaccini AIDS stessi - fatti con geni di glicoproteine (gp 120) del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) – sono così pericolosi che un gruppo di virologi diretti da Veljko Veljkovic dell'Istituto di Scienze Nucleari, Belgrado, Jugoslavia, ha richiesto di bloccare gli esperimenti clinici.

Il gene gp 120 è simile alla regione variabile (V) degli anticorpi dell'immunoglobulina umana che lega gli antigeni estranei e può perciò interferire con la risposta all'immunità. Inoltre, il gp 120 ha speciali "punti caldi per la ricombinazione" (recombination hotspots) siti in zone del DNA particolarmente incline alla ricombinazione. Siti simili a quelli delle immunoglobuline umane come di molti virus e batteri, e quindi possono facilmente essere ingaggiati nel trasferimento genico orizzontale e ricombinazione per creare nuovi e pericolosi patogeni.

La società ProdiGene, è stata querelata per aver contaminato colture alimentari con colture farmaceutiche ingegnerizzate, che per produrre vaccini e medicine ha inserito il gp 120 nelle piante di mais. Veljko Veljkovic e Mae Wan Ho dichiararono al giornale AID Science che questo modo di fare equivale alla messa in circolazione di una lenta e sottile arma biologica.

La maggior parte dei patogeni mortali prodotti dall'ingegneria genetica vengono creati e liberati nell'ambiente senza che nessuno se ne accorga. Ecco perché notevoli quantità di DNA transgenico, con geni virali e batterici, ricchi di novità e combinazioni innaturali con geni di altri organismi, sono di routine liberate nell'ambiente dalle attrezzature usate come contenitori dei residui di DNA transgenico, ancora con il presupposto, pienamente screditato, che il DNA una volta scaricato nell'ambiente si disintegra subito. Il DNA transgenico è anche rilasciato deliberatamente nell'ambiente con le colture GM (geneticamente modificate) che generano polline, polvere e residui; tra le colture GM ci sono quelle ingegnerizzate con materiali genetici che producono medicine e vaccini.

I genetisti microbiologi possono allevare e identificare meno dell'uno per cento di tutti i batteri presenti nell'ambiente. Le possibilità di creare nuovi patogeni attraverso il trasferimento genico orizzontale e la ricombinazione del DNA transgenico sono infinite.

## Il DNA transgenico ed il cancro

Mae Wan Ho parlando di cancro ha affermato che esso può essere generato dall'integrazione di geni estranei - inseriti nei costrutti – nel genoma delle cellule attraverso la terapia genica.

La terapia genica è semplicemente la “modificazione genetica” di cellule umane, usando costrutti molto simili a quelli usati nella modificazione genetica di animali e piante. La cosa allarmante su i casi di cancro in Francia è che sono stati ottenuti pochi (9 in tutto) successi, dopo 14 anni di prove cliniche e ricerche in terapia genica in Europa e negli Stati Uniti. I pazienti furono trattati con una procedura disegnata apposta per minimizzare i rischi di cancro.

Invece di esporre i pazienti umani direttamente al costrutto contenente il gene estraneo (transgenico), furono prelevate dal midollo spinale del paziente alcune cellule e furono trasformate, fuori dal corpo del paziente, usando un vettore ottenuto da un retrovirus (originatosi da RNA) contenente il costrutto transgenico. Tra tutte le cellule trasformate si scelsero quelle desiderate e si rimisero nel paziente. La domanda rimasta senza risposta, anzi la domanda mai posta durante l'inchiesta che ne seguì, è se il costrutto transgenico si mosse di nuovo, dopo che le cellule furono ritrapiantate nel paziente. La caratterizzazione molecolare non fu eseguita sino a quando non accadde la prima tragedia.

Nel primo paziente, il vettore retrovirale che conteneva i geni estranei erano saltati in un gene, LM02, la cui super-espressione condusse alla proliferazione incontrollata dei globuli bianchi, contenenti questa aberrazione, che è responsabile della leucemia. Venne fuori che il vettore retrovirale si era integrato nello stesso gene nel secondo paziente per sviluppare la leucemia. Da allora, una simile terapia è stata identificata in un terzo bambino che almeno dopo poco tempo non mostrava ancora segnali di leucemia. Il 10 febbraio del 2003, i membri NIH (National Institute of Health), degli Stati Uniti, e quelli del RAC (Recombinant DNA Advisory Committee) si incontrarono e decisero di raccomandare che questo particolare tipo di terapia genica dovrebbe essere applicata solo se i pazienti non rispondono ad altri trattamenti, come al convenzionale trapianto di midollo spinale prelevato da donatori compatibili. Essi, comunque, omisero di dire che altri vettori comportano lo stesso rischio, tralasciando il fatto che tutto il DNA transgenico comporta gli stessi rischi (Riquadro 3).

### Riquadro 3

#### **Pericoli potenziali del trasferimento genico orizzontale causato dall'ingegneria genetica**

- Generazione di nuovi virus, attraverso incroci tra specie diverse, che causano malattie.
- Generazione di nuovi batteri che causano malattie.
- Diffusione di geni per la resistenza a medicine ed antibiotici tra patogeni virali e batterici, rendendo incurabili le infezioni.
- L'inserzione dei costrutti a caso nei genomi delle cellule producono effetti dannosi, cancro incluso.
- Riattivazione e ricombinazione con virus dormienti (presenti in tutti i genomi) può generare virus infettivi.
- Diffusione di nuovi geni pericolosi e costrutti di geni mai esistiti.
- Moltiplicazione di impatti ecologici dovuti a tutti i fattori su elencati.

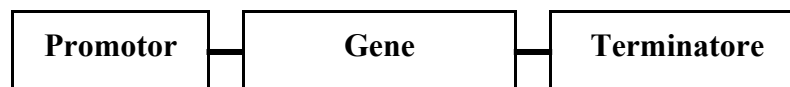
## Il DNA transgenico non è uguale al DNA naturale

I fautori dell'ingegneria genetica amano rassicurare il pubblico affermando che il DNA è DNA, non importa come si fa o come si ottiene ed affermano: abbiamo mangiato una quantità di DNA con i nostri cibi e non siamo mai diventati né cavoli né mucche, pertanto perché dovremmo preoccuparci del DNA transgenico?

E' stato già spiegato perché dovremmo preoccuparci del DNA transgenico (Riquadro 3). Da notare che il DNA transgenico oltre ad essere fatto prevalentemente da geni di virus e batteri che causano malattie, i geni sono messi insieme in combinazioni che non sono mai esistite in miliardi d'anni d'evoluzione.

Per vedere quanto è diverso il DNA transgenico da quello naturale è necessario conoscere la sua struttura di base.

I geni non vengono mai trasferiti da soli. Essi vengono trasferiti in unità detti costrutti, noti come *cassette di espressione di geni*. Ciascun gene deve essere accompagnato da uno speciale pezzo regolatore di materiale genetico, il *promotore*, che segnala alla cellula di accendere il gene, cioè, di agganciare i fattori della trascrizione e l'RNA polimerasi che trascrive la sequenza del DNA del gene in RNA. All'altro estremo del gene ci deve essere un altro segnale, il *terminatore*, per fermare la trascrizione e far sì che quanto è stato trascritto possa essere ulteriormente processato e tradotto in proteina. La più semplice cassetta di espressione è simile a questa:



Generalmente, ciascun pezzo del costrutto (promotore, gene, terminatore) deriva da una fonte diversa. Il gene stesso può anche essere composto da pezzi di diversa origine. Diverse cassette sono, frequentemente, legate in serie o "accatastate" nel costrutto finale. Almeno una delle cassette di espressione sarà quella con il gene marcatore per la resistenza all'antibiotico, che consente alle cellule, che hanno introdotto il costrutto estraneo, di essere scelte con l'uso di antibiotici, che spesso restano nell'organismo transgenico.

I blocchi di materiale genetico del costrutto, sopra disegnato, di diversa origine, sono legati da semplici linee per indicare la potenziale debolezza dei legami. Tali costrutti artificiali sono noti per essere strutturalmente instabili, rispetto al DNA naturale, tendendo a rompersi ed a riarrangiarsi, tanto che l'instabilità dei vettori artificiali meriterebbe una trattazione a parte. L'instabilità strutturale aumenta il trasferimento genico orizzontale e la ricombinazione. Inoltre, certi tipi di costrutti transgenici sono extra-instabili, quindi particolarmente inclini al trasferimento genico orizzontale e ricombinazione con tutti i rischi annessi e connessi.

## Il promotore CaMV 35S

Il virus del mosaico del cavolfiore (CaMV) infetta piante della famiglia dei cavoli. Uno dei suoi promotori, il promotore 35S, è stato ampiamente usato in colture GM sin dall'inizio dell'ingegneria genetica, prima che venissero alla luce alcuni suoi caratteri preoccupanti. Il più serio di questi è che il promotore 35S sembra avere un "punto caldo per la ricombinazione" (recombination hotspot), per cui esso tende a ricombinare con altro DNA, benché ciò apparve evidente, definitivamente, solo molto più tardi.

Sin dall'inizio degli anni 1990, sono sorti maggiori dubbi a proposito della sicurezza di geni virali che erano stati incorporati nelle piante GM per renderle resistenti agli attacchi da virus. Molti dei geni virali tendono a ricombinare con altri virus per generare nuove ed a volte super infezioni da virus. Joe Cummins, Professore Emerito all'Università del Western Ontario, Canada, nel 1994, fu per lo più una voce solitaria nel fare delle osservazioni sul promotore CaMV 35S.

Nel 1999, l'evidenza definitiva sul punto caldo alla ricombinazione del promotore CaMV 35S venne fornita da due lavori pubblicati indipendentemente da due gruppi di ricercatori. E' abbastanza singolare il fatto che Mae Wan Ho e collaboratori incapparono in uno dei due lavori consultando la bibliografia in internet sotto la voce "instabilità transgenica".

Ciò spinse il gruppo di Ho a fare un'analisi critica sulla sicurezza che comporta questo ed altri risultati relativi al promotore CaMV 35S, al fine di avviare un dibattito tra scienziati o almeno così pensava. Il gruppo evidenziò che il punto caldo alla ricombinazione del promotore CaMV 35S è affiancato da diversi elementi, noti per essere coinvolti nella ricombinazione, praticamente simili ad altri punti caldi alla ricombinazione, ivi inclusi gli estremi del vettore del DNA di *Agrobacterium tumefaciens*, frequentemente usato per ottenere piante transgeniche. Il sospettato meccanismo della ricombinazione – rottura della doppia elica di DNA e successiva riparazione – richiede qualche o nessuna sequenza omologa di DNA, tanto che la ricombinazione tra transgeni virali e virus infettivi è stata ampiamente dimostrata. Inoltre, il promotore funziona con efficienza in tutte le piante, alghe verdi, lieviti ed *Escherichia coli*. Il promotore ha una struttura modulare, con parti comuni a, ed interscambiabili con, promotori di molti altri virus di piante e animali.

Queste scoperte suggeriscono che i costrutti transgenici con il promotore CaMV 35S dovrebbero essere particolarmente instabili ed inclini al trasferimento genico ed alla ricombinazione, con tutti i rischi che ne conseguono: mutazioni geniche dovute a inserzioni casuali, cancro, riattivazione di virus dormienti e generazione di nuovi virus. Queste considerazioni furono particolarmente rilevanti alla luce del rapporto di Ewen e Pusztai, pubblicato sulla rivista *The Lancet*, nel quale si evidenziava che certe patate transgeniche contenenti il promotore CaMV 35S possono essere nocive per i ratti. Gli autori suggerirono che una parte significativa degli effetti potrebbe essere dovuta "al costrutto o alla trasformazione genetica (o ad entrambi)".

Conseguentemente, Il gruppo di Ho chiese l'immediato ritiro di tutte le colture GM contenenti il promotore CaMV 35S.

Quado, finalmente, il lavoro del gruppo di Ho fu accettato per la pubblicazione, la rivista *Microbial Ecology in Health and Disease* (Ecologia di Microbiologia per la Salute e la Malattia), venne fuori con un articolo pubblicato sul proprio website intitolato un "argomento caldo". Nel giro di un giorno, qualcuno di nome Klaus Amman organizzò almeno nove critiche che rimbalzarono in internet, andando dall'abusivo e condiscendente al relativamente moderato. Dopo si apprese che Klaus Amman è una figura chiave nello stabilire (o insidiare) gli standards della sicurezza a livello internazionale.

Amman è Direttore dell'orto botanico dell'Università di Bern, Svizzera. Amman, insieme a John Beringer, Julian Kinderlerer, Alan McHughen and Mark Tepfer (autore di una delle critiche), formò la Società Internazionale per la Biosicurezza della Ricerca, di cui cura la rivista *Environmental Biosafety Research* (*La Ricerca per la Biosicurezza Ambientale*). Egli inoltre siede nel Comitato Direttivo dei seguenti gruppi: La European Science Foundation (Fondazione per la Scienza Europea); Assessment of Impacts of Genetically Modified Plants (AIGM) (Accertamento degli Impatti delle Piante Geneticamente Modificate; Gensuisse, un Gruppo per la Promozione di MG, fondato dall'industria farmaceutica Interfarma e Internutrition; un Gruppo per la promozione dei cibi GM, il cui gruppo di lavoro è formato da rappresentanti dell'industria alimentare, come Nestlé, Monsanto, Hoffmann La Roche, DuPont e Syngenta.

Amman è anche co-editore del website la Bio-Scope Frankfurt-Bern (Bio-Sfera Francofort-Berna), sostenuto da Europabio, un gruppo industriale per MG. Amman con CS Prakash e altri firmò una "lettera aperta alla Commissione per lo Sviluppo Sostenibile delle Nazioni Unite" (aprile 2000). La lettera avvertiva la Commissione contro la "necessità di una super regolazione" delle MG e che "un'aderenza molto stretta alle regole di precauzione potrebbe significare una vera minaccia per l'ambiente e le popolazioni di esseri umani intorno al mondo". Ovviamente, detta lettera era destinata ad essere contro il Protocollo sulla Biosicurezza di Cartagena che fu finalmente accettata in gennaio del 2000, dopo una lunga e difficile negoziazione avviata almeno nel 1995. In effetti, la proposta per un protocollo internazionale sulla biosicurezza, per regolare l'ingegneria genetica, fu presentata per la prima volta dalla Malesia alla Convenzione sulla Diversità Biologica delle Nazioni Unite, intorno al 1990. Il principio di precauzione è custodito gelosamente, come una reliquia, nel Protocollo sulla Biosicurezza di Cartagena, che dopo (il 4 marzo 2003) fu siglato da 45 Paesi, ivi inclusa l'Unione Europea; benché non siano diminuiti i tentativi di scalzarlo.

Amman, inoltre, è editore di una lista elettronica fortemente pro-MG e da allora è stato accusato di svolgere un ruolo di leader, insieme a CS Prakash, nel mobilitare gli attacchi sul lavoro di David Quist and Ignacio Chapela, pubblicato su *Nature* e riguardante la contaminazione transgenica di razze locali di mais.

Per quanto riguarda gli attacchi mossi contro il lavoro del gruppo di Ho sul CaMV, curiosamente, la critica più moderata fu quella della Monsanto, mentre la più violenta fu quella di Paul Christou, il leader di una delle tematiche di ricerca al JIC (John Innes Centre) che aveva fornito l'evidenza molecolare del punto caldo della ricombinazione, ma aveva sbagliato nel tirare le conclusioni, quelle che al gruppo di Ho sembrarono le più ovvie.

Il gruppo di Ho rispose a tutte le critiche in un lavoro che fu fatto circolare in internet, e successivamente pubblicato in una rivista scientifica. Ad oggi, nessuno ha reagito alle loro risposte.

Sfortunatamente, le osservazioni più oltraggiose e violente furono inserite in un pezzo "analysis" scritto da un editore di *Nature Biotechnology* con il titolo "Business and regulatory new" (Nuovi affari e regolatori) pubblicato in gennaio 2000. Quella "analysis" mescolando opinioni con "sentito dire" conteneva diffamazioni e calunnie tali che convinsero la rivista a dare, giustamente, al gruppo di Ho la possibilità di rispondere. Con grande ritardo e disinvoltura l'ufficio di *Nature biotechnology* prese in considerazione le e-mails di Mae Wan Ho. La risposta fu finalmente pubblicata diversi mesi più tardi, cui seguì, tuttavia, un altro attacco, ma questa volta, *Nature biotechnology* si rifiutò di dare al gruppo di Ho la possibilità di replicare.

Tutte le critiche scientifiche sostanziali furono inserite finalmente in un lavoro pubblicato in una rivista nella quale apparve anche il lavoro originale del gruppo di Ho. Roger Hull, del JIC, fu il primo autore e Phil Dale, un membro della ACNFP (Advisory Committee on Novel Foods and Processes), il terzo autore. Le loro principali critiche scientifiche sbollirono nelle seguenti.

Primo, la gente ha mangiato virus di cavoli e cavolfiori infetti per anni senza subire danni, perciò perché dovremmo preoccuparci del promotore CaMV 35S? Secondo, le piante sono già cariche di sequenze di pararetrovirus, non diversi da CaMV, perciò perché ci dovrebbero essere dei rischi?

Il gruppo di Ho confutò tutte le critiche in un lavoro, più lungo dell'originale, pubblicato subito dopo nella stessa rivista, dove mise in evidenza, tra le altre cose, che la gente non ha mangiato il promotore CaMV 35S strappato dal suo contesto genetico evolutivo naturale ed inserito nel DNA transgenico.

Il fatto che le piante sono "cariche" di sequenze di pararetrovirus simili al CaMV ed altri potenziali elementi mobili può solo peggiorare le cose. I pararetrovirus sono virus che usano la trascrittasi inversa, ma per la replicazione non dipendono dall'integrazione nel genoma dell'ospite. I pararetrovirus includono una famiglia che contiene i patogeni umani, il virus dell'epatite B. E' importante sapere che il promotore CaMV 35S potrebbe attivare i virus dormienti come quello dell'epatite B, che come sappiamo si integrò, nel corso dell'evoluzione, in alcuni genomi umani e sembra essere associato alla malattia.

Tutti o quasi tutti gli elementi integrati nei genomi nel corso dell'evoluzione dovrebbero essere stati "addomesticati" e quindi non sono più mobili. Ma l'integrazione dei costrutti transgenici contenenti il promotore 35S può mobilitare detti elementi. Elementi che a loro volta possono fornire funzioni di aiuto per destabilizzare il DNA transgenico e funzionare da substrati per la ricombinazione e per generare più elementi esotici invasivi.

Da allora è emersa l'evidenza che l'integrazione di geni estranei in genomi associati alle modificazioni genetiche di *Arabidopsis* possono davvero attivare trasposoni e sequenze provirali, conducenti alla destabilizzazione del genoma. Perciò, il gruppo di Ho non era lontano dalla verità.

A Roger Hull gli fu chiesto da un gruppo locale chiamato "Cittadini Interessati di Wivenhoe" di rispondere al gruppo di Ho.

Hull inizialmente promise che avrebbe risposto, ma dopo un lungo ritardo, scrisse dicendo che ne aveva discusso con il Direttore dello JIC e decise di non rispondere, ma di "redigere un documento istruttivo rivolto a decisionisti e opinionisti".

Nel corso del dibattito con i critici, il gruppo di Ho trovò persino prove più schiaccianti. Emerse che benché il CaMV infetta solo le piante e la famiglia dei cavoli, il suo promotore 35S è promiscuamente attivo in tutte le specie viventi, non solo batteri, alghe, funghi e piante, ma anche animali e cellule umane, così come apparve in un lavoro scientifico datato 1990. I genetisti che avevano incorporato il promotore CaMV 35S, praticamente in tutte le colture GM ora commercializzate, sembrano ignorare tutto ciò e, comunque, ancora oggi non lo ammettono pubblicamente.

ACRE (Advisory Committee on Releases to the Environment) non ha scuse per l'omissione di detta informazione nel suo ultimo Rapporto, poiché su questo Mae Wan Ho ha, più volte, richiamato l'attenzione, sia per iscritto sia oralmente, a diversi incontri aperti al pubblico. Al di là delle scenate, comunque, il promotore CaMV 35S è stato silenziosamente ritirato. Esso non appare più nella maggior parte della produzione di colture GM. Personalmente non mi fido e penso che sia ancora in circolazione.

La recente evidenza relativa alla contaminazione transgenica di razze locali di mais messicano suggerisce che le previsioni del gruppo di Ho riguardanti il promotore CaMV 35S siano state accettate.

## Perché il DNA transgenico è più predisposto al trasferimento orizzontale

Il DNA transgenico è diverso dal DNA naturale per molti aspetti, i quali contribuiscono tutti ad aumentare la predisposizione al trasferimento orizzontale in genomi di organismi non imparentati, nei quali il DNA transgenico può ricombinarsi anche con nuovi geni (Riquadro 4).

### Riquadro 4

#### **Maggiore probabilità alla diffusione orizzontale del DNA transgenico**

- Il DNA transgenico è stato progettato per saltare nei genomi.
- I costrutti genici innaturali tendono ad essere strutturalmente instabili e quindi si rompono e si legano o si ricombinano con altri geni.
- I meccanismi che permettono ai costrutti di geni estranei di saltare nei genomi consentono loro di saltare di nuovo fuori e di reinsirirsi in un altro sito o in un altro genoma. Per esempio, l'enzima integrasi, che catalizza l'inserzione del DNA virale nel genoma ospite, funziona anche come disintegrasi, catalizzando la reazione inversa. Queste integrasi appartengono ad una superfamiglia di enzimi simili, presenti in tutti i genomi, dai virus e batteri alle piante superiori ed animali. Le ricombinasi ed i trasposoni sono simili.
- Le estremità dei più comuni vettori usati per piante transgeniche, il T-DNA dell'*Agrobacterium*, sono dei punti caldi per la ricombinazione (siti che finiscono per rompersi e rilegarsi). Inoltre, un punto caldo per la ricombinazione è associato anche al promotore del virus del mosaico del cavolfiore (CaMV) ed a molti terminatori, il che significa che tutto o parti del DNA integrato avrà o avranno una aumentata inclinazione ad un trasferimento genico orizzontale secondario ed alla ricombinazione.
- Una recente evidenza indica che i costrutti di geni estranei tendono ad integrarsi nei genomi in corrispondenza dei punti caldi alla ricombinazione, che di nuovo tenderebbe ad aumentare i cambiamenti del DNA transgenico disintegrandosi e trasferendosi orizzontalmente.
- Il DNA transgenico spesso ha altri segnali genetici, tali come origini di replicazione lasciati dai vettori plasmidi. Anche questi sono punti caldi di ricombinazione e inoltre possono permettere al DNA transgenico di essere replicato indipendentemente come plasmidio, cioè pronto per essere trasferito orizzontalmente tra i batteri.
- Lo stress metabolico sugli organismi ospiti dovuto alla continua super espressione dei geni estranei legati a promotori aggressivi, come il CaMV 35S, aumenteranno anche l'instabilità del DNA transgenico, facilitando quindi il trasferimento genico orizzontale.
- Il DNA transgenico è tipicamente un mosaico di sequenze di DNA provenienti da molte specie diverse e loro parassiti genetici; queste omologie indicano che il DNA transgenico sarà più incline a ricombinarsi con, e trasferirsi con successo verso, genomi di molte specie con la stessa efficacia dei loro parassiti genetici. Generalmente, la ricombinazione tra omologhi si verifica con una frequenza che è di mille o un milione di volte superiore a quella con cui si verifica la ricombinazione tra non omologhi.

## **Evidenze che il DNA transgenico è diverso dal DNA naturale e che esso può davvero essere trasferito orizzontalmente**

Un mutante di una pianta selvatica, chiamata *Arabidopsis*, per la resistenza agli erbicidi fu ottenuto attraverso la mutagenesi convenzionale in un laboratorio al Department of Ecology and Evolution, Università di Chicago, Stati Uniti D'America. Nel mutante cambiò solo la sequenza delle basi del DNA. Questo mutante venne usato per creare una linea transgenica (un OGM) mediante l'introduzione del gene mutato, attraverso un vettore, nelle cellule della pianta ospite che si voleva trasformare per renderla resistente agli erbicidi. Sia il mutante sia la pianta transgenica diffusero la tolleranza o resistenza agli erbicidi alle piante di *Arabidopsis* normali che crescevano nelle vicinanze, ma con un rapporto diverso: Il transgene delle piante transgeniche risultò 30 volte più diffuso rispetto al gene delle piante mutate, presumendo che ciò fosse avvenuto attraverso il polline. Tuttavia, è assai difficile accettare di spiegare una tale differenza in termini di impollinazione. Perché non si deve invece pensare che questa differenza possa essere dovuta ad effetti inattesi del vettore? Forse le piante transgeniche producevano più polline o polline più vitale? Era il polline delle piante transgeniche più attraente per le api impollinatrici? Un'altra possibilità è il trasferimento genico orizzontale attraverso insetti che visitano le piante per il polline ed il nettare o che semplicemente succhiando la linfa o si alimentano di altre parti di successive piante transgeniche e normali. Tutte queste possibilità, che non possono essere escluse, non furono investigate. Indipendentemente, dal modo in cui il transgene si diffonde, l'esperimento dimostrò che il DNA transgenico si comportava in modo diverso dal DNA non transgenico ed in particolare che esso si diffonde con una capacità almeno 30 volte superiore al DNA del mutante e del DNA naturale-

Il trasferimento orizzontale di transgeni e di geni marcatori per la resistenza agli antibiotici da piante geneticamente ingegnerizzate a batteri e funghi del suolo è stato registrato in laboratorio verso la metà degli anni '90. Il trasferimento di transgeni a funghi fu ottenuto semplicemente allevando funghi insieme a piante transgeniche ed il trasferimento ai batteri attraverso l'applicazione di DNA totale, estratto da piante transgeniche, a colture di batteri.

Verso la fine degli anni '90, un trasferimento facile di geni marcatori per resistenza alla kanamicina a batteri del suolo del tipo *Acinetobacter* fu ottenuto con DNA totale estratto da foglie omogeneizzate di diverse piante transgeniche: *Solanum tuberosum*, *Nicotiana tabacum*, *Beta vulgaris*, *Brassica napus* e *Lycopersicon esculentum*. Si stimò che circa 2500 copie di geni marcatori per la resistenza alla kanamicina (provenienti da altrettante cellule vegetali) erano sufficienti per trasformare con successo un batterio, nonostante fosse presente un eccesso di DNA vegetale pari a  $6 \times 10^{12}$  volte superiore. Una singola pianta, come dire con  $2.5 \times 10^{12}$  cellule, dovrebbe essere sufficiente a trasformare 109 batteri.

Nel 1999, alcuni ricercatori tedeschi riportavano il primo esperimento di monitoraggio in campo che forniva *prima facies* l'evidenza che il DNA transgenico si trasferiva dai residui della barbabietola da zucchero a batteri del suolo.

Il DNA non solo persiste nell'ambiente, sia nel suolo che nell'acqua, ma esso non si rompe in modo sufficientemente veloce nel sistema digestivo per prevenire il trasferimento del DNA transgenico ai microrganismi residenti nell'intestino degli animali, benché questo tipo di esperimenti viene evitato per paura di trovare risultati positivi che potrebbero risultare più difficili da non riconoscere. In ogni caso, la letteratura scientifica esistente mostra chiaramente che il trasferimento genico orizzontale si verifica davvero e sottolinea rischi di ogni tipo del DNA nudo, ivi inclusi i genomi virali, creati dall'industria dell'ingegneria genetica. Ciò ha richiamato l'attenzione mondiale di diversi scienziati, benché i consulenti scientifici dei nostri governi scartano sistematicamente tutte le evidenze e, ancora peggio, le citano come evidenze che il trasferimento genico non si verifica.

Un fatto certo è che esperimenti *ad hoc* che dovrebbero definitivamente informarci sulla sicurezza dei cibi e colture GM sono stati e sono ancora oggi intenzionalmente evitati.

## Conclusioni

Il trasferimento genico orizzontale esiste e come, anche se è deliberatamente ignorato e male interpretato dai fautori degli OGM. La ricerca per studiare il trasferimento genico orizzontale viene evitata o non pianificata in modo appropriato. La valutazione del rischio per l'ambiente non dovrebbe concentrarsi solo sulle distanze di coltivazione per evitare la contaminazione attraverso il trasferimento genico verticale (impollinazione), poiché il trasferimento orizzontale del DNA transgenico è molto più pericoloso di quanto non si creda o si voglia far credere. La Coesistenza di piante transgeniche con piante non transgeniche è impossibile. La coesistenza significa, in modo certo, contaminazione anche di piante e microrganismi appartenenti a specie diverse. Va detto chiaramente ed alta voce che le piante geneticamente modificate non solo non servono e non risolvono i problemi della fame nel mondo ma sono anche nocive per la salute dell'uomo, per l'ambiente e la tutela della biodiversità.

### **Dott. Pietro Perrino**

Dirigente di Ricerca del CNR; c/o Istituto di Genetica Vegetale; ex Istituto del Germoplasma, c/o Facoltà di Agraria, Università degli Studi di Bari.  
via G. Amendola 165/A, 70126 Bari  
Tel.: 080.5583608; fax: 080.5585861; cell.: 3391915903; e-mail: [pietro.perrino@igv.cnr.it](mailto:pietro.perrino@igv.cnr.it)

(1) Lavoro presentato al 3° Convegno sul tema: "Il Riso: Alimento Fondamentale per la Salute Umana", svoltosi al Centro Ricerche sul Riso – Ente Nazionale Risi, Castello di Agogna (PV), il 12 marzo 2006, e pubblicato sugli Atti del Convegno a cura di Mario Pianesi, Presidente dell'Associazione Internazionale "Un Punto Macrobiotico".

### **Bibliografia consigliata**

Andrew Pollack. Gene therapy trials halted, 15 January 2003, New York Times.

Beachy R, Bennetzen JL, Cgassy BM, Chrispeels M, Chory J, Ecker JR, Noel JP, Kay SA, Dean C, Lamb c, Jones J, Santerre CR, Schroeder JI, Umen J, Yanofshy M, Wessler S, Zhao Y and Parrott W, 2002. Divergent perspectives on GM food. *Nature biotechnology* 2002, 20, 1195-6..

Bergelson, J, Purrington, CB and G Wichmann, 1998. Male promiscuity is increased in transgenic plants. *Nature* 395: 25.

Burke C, Yu XB, Machitelli L, Davis EA, Ackerman S., 1990. Transcription factor IIA of wheat and human function similarly with plant and animal viral promoters. *Nucleic Acids Res.* 1990, 18, 3611-20

Courtail B, Fenebach F, Ebehard S, Rhomer L, Chiapello H, Carilleri C and Lucas H, 2001. Tnt 1 transposition events are induced by in vitro transformations of *Arabidopsis thaliana*, and transposed copies integrated into genes. *Mol gen genomics* 2001, 265,32-42

Cummins Joe, 2002. 2002. Poison pharm crops near you, *Science in Society*, 2002, 15,16.

Cummins J. Ho MW and Ryan A., 2000. Hazardous CaMV promoter ? *Nature biotechnology* 2000, 18, 363.

Doolittle W.F. 1999. Lateral genomics. Trends Cell Biol., 9, 5-8.

Erika Check, 2003. Cancer fears cast doubts on future of gene therapy .Nature news, 421,678.

Gibbs M and Weiler G. , 1999. Evidence that a plant virus switched hosts to infect a vertebrate and then recombined with a vertebrate infecting virus . Proceedings of the National academy of science USA 1999, 96, 8022-7.

Grillot-Courvalin C, Goussand S, Huetz F, Ojcius DM , Courvalin P., 1998. Functional gene transfer from intracellular bacteria to mammalian cells. Nature biotechnol., 16 , 862-6.

Ho MW, Traavik T, Olsvik R, Tappeser B, Howard V, von Weizsacker C, McGavin G., 1998. Gene technology and gene ecology of infectious diseases. Microb. Ecol. Health Dis. 1998,10, 35-59.

Ho MW, Ryan A and Cummins J., 1999. Cauliflower mosaic viral promoter – a recipe for Disaster? Microbial Ecology in Health and Disease 1999 11, 194-7

Ho MW. What is horizontal gene transfer? SCOPE website, AAAS, Science, 2000.

Ho MW. Techniques and dangers of genetic engineering. SCOPE website, AAAS, Science,2000.

Ho MW, Ryan A and Cummins J., 2000. Hazards of transgenic plants with cauliflower mosaic viral promoter. Microbial Ecology in Health and Disease 2000, 12, 189.

Ho MW, Ryan A and Cummins J., 2000. CaMV 35S promoter fragmentations hotspot confirmed and it is active in animals. Microbial Ecology in Health and Disease 2000, 12. 189

Ho MW. Horizontal Gene Transfer. Hidden Hazards of Genetic Engineering, TWN Biotechnology & Biosafety Series 4, Penang, 2001.

Ho MW. 2001. Genetic engineering superviruses, ISIS News 9/10, July 2001 ISSN: 1474-1547 (print), ISSN: 1474-1814 .

Ho MW and Cummins J. GM., 2001. AIDs virus more deadly, ISIS News 11/12 October 2001, ISSN: 1474-1547 (print) ISSN : 1474-1814 .

Ho Mae-Wan. Predicted hazards of gene therapy a reality. ISIS Report October 2002, Commenting on Science, News of the Week, 4 October 2002

Ho MW.. 2002. GM and bioweapons, in the post genomics-era . Science in Society 15, 2002, 15.

Ho MW, 2003. Gene therapy's first victim. Science in Society, 17, 26-27.

Ho MW. , 2003. ISIS' reply to ACRE's response to Chardom LL hearing. Submitted 13 January 2003.

- Ho MW., 2003. ISIS' reply to ACRE's response to Chardom LL hearing (revised & updated) 7 February 2003.
- Ho Mae-Wan, 2003. Living with the Fluid Genome. Published by ISIS (Institute of Science in Society) & the TWN (Third World Network).
- Hodgson J., 2000. Scientist avert new GMO crisis. Nature biotechnology 2000, 18, 13.
- Hull R, Covey SN, and Dale P., 2000. Genetically modified plants and the 35S promoter assessing the risks and enhancing the debate. Microbial ecology in health and Disease 2000, 12,1-5
- Jain R, Rivera MC, Lake JA. 1999. Horizontal gene transfer among genomes: The complexity hypothesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 96, 3801-6
- Nielsen KM, Bones AM, Smalla K, van Elsas, JD., 1998. Horizontal gene transfer from transgenic plants to terrestrial bacteria-a rare event? FEMS Microbiol. Rev., 22, 79-103
- Nowak R. Disaster in the making. 2001. New Scientist: 13 Jan. 4-5
- Perrino P. and Ho Mae-Wan, 2006. Horizontal transfer of transgenic DNA. Proceedings of the "Workshop – Environmental risk assessment of GM plants: discussion and consensus", organized by ENEA and held at TRISAIA, Policoro (MT), Italy, 5-9 June 2006.
- Prljic J, Veljkovic N. Doliana R., Colombatti A, Johnson E, Metlas R. and Veljkovic V., 1999. Identification of an active Chi recombinational hot spot within the HIV-1 envelope gene: consequences for development of AIDS vaccine. Vaccine 1999; 17: 1462-7.
- Schubert D. , 2002. A different perspective on GM food, nature biotechnology 2002, 20, 969
- Tappeser B, Jager M and Eckelkamp C. 1999. Survival, Persistence, Transfer, An update on current Knowledge on GMOs and the fate of their recombinant DNA, TWN Biotechnology & Biosafety series 3, Third World Network, Penang.
- Timms-Wilson TM, Lilley AK and Bailey MJ. 1998. A review of gene transfer from genetically modified micro-organism. HSE contracted report,.
- Traavik T. Too Early May Be Too Late: Ecological Risks Associated with the Use of Naked DNA as a Biological Tool for Research, Production and Therapy: Report for the Directorate for Nature Research, Trondheim, 1998.
- Veljkovic V. Metlas R, Kohler H, Urnovitz HB, Prljic J, Veljkovic E and Muller S. , 2001. AIDS epidemic at the beginning of the third millennium: time for a new AIDS vaccine strategy. Vaccine 2001, 19,1855-62.
- Veljkovic V. and Ho MV. , 2002. Edible AIDS vaccine or dangerous biological agent? AIDS Science 25 April 2002.
- Warren Bell, et al., 2001. GM and bioweapons, scientists call for international watchdog, ISIS News 11/12, October 2001, ISSN: 1474-1547 (print) ISSN 1474-1814.