



BORNH

Bulletin of
Regional
Natural History

Formerly **Bollettino della Società dei Naturalisti in Napoli**

Alcune storie di biotecnologia

Roberto Colonna*, Daniele Marotta, Antonella Piscitelli and Vincenzo Iadevaia

DOI <https://doi.org/10.6093/2724-4393/9075>

*Corrispondenza:

roberto.colonna@unina.it
[https://orcid.org/
0000-0002-8274-4809](https://orcid.org/0000-0002-8274-4809)

Affiliazione:

Centro Interdipartimentale di
Ricerca in Farmacoeconomia
e Farmacoutilizzazione
(CIRFF) dell'Università
Federico II di Napoli

Conflitto di interessi:

Gli autori dichiarano di non
avere alcun conflitto di
interessi.

Dichiarazione di informativa finanziaria:

Gli autori dichiarano che non
è stato ricevuto alcun
finanziamento specifico per
questo lavoro.

Accettato: 07 Marzo 2022

This work is licensed under a [Creative Commons
Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



Riassunto

Questo saggio intende delineare una storia delle biotecnologie, una conoscenza per molti aspetti antica che tuttavia negli ultimi decenni del Secolo Ventesimo ha vissuto un incredibile sviluppo scientifico, intersecando ambiti differenti e culturalmente distanti, da quello etico e bioetico a quello tecnico e tecnologico. L'articolo è introdotto da una breve ricognizione tesa a collocare le biotecnologie all'interno del concetto di "natura" per poi affrontare, seguendo un criterio cronologico, un'analisi delle tappe più importanti che ne hanno contraddistinto la storia. Una parte considerevole di questo lavoro è stata dedicata agli avvenimenti che hanno scandito il successo delle biotecnologie nel settore farmaceutico.

Parole chiave: Medical Humanities, Sociologia Medica, Biotecnologie, Storia della Farmacologia, Storia della Medicina, Storia e Filosofia delle Scienze, Storia delle idee

Abstract

This article aims to outline a history of biotechnology. Biotechnologies are a very ancient knowledge, but only in the last decades of the 20th century has it undergone an incredible scientific progress. This development involved different and culturally distant areas, from ethics and bioethics to the

technique and technologic. The article is introduced by a brief survey aimed to identify biotechnology within the concept of "nature". Subsequently, following a chronological criterion, the most important stages in the history of biotechnology were discussed. Furthermore, a considerable part of this work was devoted to the events that marked the success of biotechnology in the pharmaceutical sector.

Keywords: Medical Humanities, Medical Sociology, Biotechnology, History of Biotechnology, History of Pharmacology, History of Medicine, History and Philosophy of Sciences, History of Ideas

Come citare

Roberto Colonna, Daniele Marotta, Antonella Piscitelli & Vincenzo Iadevaia (2022). Alcune storie di biotecnologia. Bulletin of Regional Natural History (BORNH), Bollettino della Società dei Naturalisti in Napoli. Vol.2, n. 1, pp. 8 - 67 ISSN: 2724-4393.

Soltanto abbandonando la nostra zona di sicurezza diventiamo capaci di decifrare i segnali che l'ignoto continuamente ci rimanda.

Pamela L. Travis, *La sapienza segreta delle api.*

Un mondo che fosse tanto semplice da poter essere compreso, sarebbe troppo semplice per contenere osservatori in grado di comprenderlo.

John D. Barrow, *Impossibilità. I limiti della scienza e la scienza dei limiti.*

1. Innaturale e artificiale

Le biotecnologie rappresentano uno degli ambiti di conoscenza contemporanea che, forse, più di altri, inducono un sentimento di angoscioso spaesamento¹ derivante dalle conseguenze, non sempre prevedibili e controllabili, sull'uomo e sull'ambiente di alcune tecniche umane, poi diventate tecnologie, applicate ai processi

biologici e vitali. Un angoscioso spaesamento, manifestazione di un disagio più intimo e profondo, destato dal fatto che le biotecnologie mettono in discussione strutture concettuali (quali convinzioni, abitudini e credenze) rimaste immutate per svariati secoli. Tali strutture costituiscono un'ontologia storicamente riconosciuta che si basa su precise distinzioni categoriali come

¹Cfr., Freud S. 1977. *Il perturbante*, in *Opere*, Torino: Bollati Boringhieri, p. 102. A questo proposito, Freud definisce l'*Unheimliche* - in italiano spaesamento o "perturbante" - un sentimento per cui qualcosa di «familiare alla vita (...) fin da tempi antichissimi e, ad essa estraniatasi soltanto a causa del processo di rimozione», improvvisamente ritorna «presentandosi come nuovo e non familiare, mentre è in realtà antico e familiare» (*ibidem*).

“individuo”, “animale”, “pianta”, “vivente”, “artificiale” e “oggetto inanimato”. Ed è proprio a partire «da questo sfondo di certezze, ritenute sinora fondate su un saldo terreno di evidenze indiscutibili (o addirittura sull'autorità della rivelazione divina), che scaturisce il perturbante indotto dalle biotecnologie»². L'aver posto, per converso, tutte le specie viventi su un unico, e indiviso, piano orizzontale teorico da cui poter attingere senza vincoli in base alle conoscenze via via acquisite, ha problematizzato la tradizionale distinzione tra regno animale e regno vegetale, ossia la classificazione del mondo vivente propria del senso comune³. D'altro canto, a un livello ancora più complesso per molteplici aspetti, la possibilità di clonare un animale è avvertita come un potente intervento manipolativo dal momento che rende artificiale un essere naturalmente vivente, violando in questo modo la linea divisoria costituita dalla dicotomia naturale-artificiale.

Proprio per questo, provare a pensare a una storia delle biotecnologie, può, e forse dovrebbe, essere considerato un tentativo per rispondere, almeno sottotraccia, al quesito, non semplice, e a prima vista banale, sul significato del concetto di “naturale”.

Le biotecnologie, infatti, come ogni espressione umana, rappresentano il compimento di una serie di azioni

sovrintese dalla cultura che erompono *nella* e *con* la natura. Il termine cultura, del resto, deriva del verbo latino “colere”, che significa coltivare. Questo richiamo etimologico alla coltivazione non è casuale poiché sancisce il rapporto ambivalente della cultura con la natura, un rapporto che ha una duplice modalità di sviluppo: esistono culture che assecondano o favoriscono la natura; esistono culture che, al contrario, trasformano, in parte o del tutto, la natura. Tra queste due tipologie di rapporto, le società umane hanno da sempre, e con alterne fortune, privilegiato più la tendenza alla trasformazione che quella all'assecondamento, esacerbando progressivamente un vero e proprio stato di ostilità tra chi modifica (l'umanità) e chi cerca di resistere alle modifiche (l'ambiente naturale).

Il potenziale confliggente insito nel nesso cultura-natura ha origine nella distinzione archetipale tra “natura” e “non natura” che poi ogni società, a suo modo, ha sublimato in una relazione dinamica tra naturalità e artificialità. Le stesse biotecnologie altro non sono che una «qualsiasi applicazione tecnologica che utilizza un sistema biologico, un organismo vivente o i suoi derivati, per creare o modificare prodotti o processi per usi specifici»⁴. Coticché, le tecniche artificiali (“l'applicazione tecnologica”) si

²Borelli E. 2004. *La sfida delle biotecnologie*, Roma: Armando Editore, p. 10.

³Cfr., Rifking J. 1998. *Il secolo biotech. Il commercio genetico e l'inizio di una nuova era*, Milano: Baldini & Castoldi, p. 68. A questo proposito, Jeremy Rifking ha addirittura proposto di ripensare le biotecnologie come una sorta di rinnovata alchimia, l'*algenia*, che considera le specie viventi «contenitori di geni potenzialmente trasferibili» (*ibidem*, p. 70).

⁴Definizione di “biotecnologie”, United Nation. 5 giugno 1992. Convention on biological diversity. Rio de Janeiro: art. 2, p. 146 (< <https://web.archive.org/web/20080820111920/http://www.cbd.int/doc/legal/cbd-un-en.pdf> >).

insinuano nella sfera naturale (“un sistema biologico, un organismo vivente o i suoi derivati”) per ottenere una sorta di “ibridazione” tra queste due espressioni.

Stabilire d'altronde cosa sia naturale o cosa non lo sia all'interno della realtà nella quale ogni individuo è irrimediabilmente immerso, è un'impresa semplice solo all'apparenza, oltre la quale si rivela un percorso tortuoso e, soprattutto, pieno di insidie. Per esempio, che l'acqua appartenga alla categoria del naturale è un fatto - sempre che essi esistano!⁵ - che, ai più, sembra scontato. La faccenda si complica, e non di poco, già quando si sposta l'attenzione sui prodotti della chimica sintetica, si pensi ai celebri coloranti azoici⁶, per i quali l'inserimento nella categoria del “naturale” è di certo più ardua. Tale esercizio, addirittura, trasumano quando in questa ideale successione divergente, si sceglie di voler posizionare elementi come la

plastica e il caglio vegetale o casi controversi, come gli esseri umani nati attraverso la surroga della maternità, che hanno suscitato e continuano a suscitare violente reazioni di tipo etico.

Per dirimere la questione è essenziale innanzitutto individuare la definizione che si oppone a quella di “naturale”, o almeno capire come tale opposto venga recepito e impiegato. A rigor di logica, l'inverso di “naturale” dovrebbe essere “innaturale”, ossia, appunto, il non-naturale. Invece, il suo opposto, almeno nella sensazione comune, risulta essere “artificiale”, ovvero il *fatto con arte*, cioè «ottenuto con arte, in contrapposizione a ciò che è per natura»⁷ o, per dirla in una forma aulica, se «Dio viene a essere l'artefice del mondo della natura, l'uomo [è il] Dio del mondo delle arti»⁸.

La ragione di questa paradossale diversione, quasi militare, si spiega nell'impensabilità⁹ dell'idea di innaturale. Non si può pensare ciò che non si conosce e questo assunto è riconosciuto

⁵Nietzsche F. 1975. *Frammenti postumi 1885-1887*, Adelphi: Milano, vol. VIII, t. I, 7[60], p. 299.

⁶I coloranti azoici sono stati nei primi anni del Secolo XX protagonisti assoluti nello sviluppo dei sulfamidici, la prima classe di farmaci realmente efficace nei confronti delle malattie infettive. Sebbene la sulfanilamide (o sulfamide) fosse stata già sintetizzata nel 1908, la sua attività antibatterica e il suo valore terapeutico verranno scoperti solo negli anni Trenta. In quel periodo, infatti, in Germania, diversi studiosi, partendo dai risultati ottenuti da Paul Ehrlich, erano impegnati nel testare su animali da laboratorio eventuali effetti antibatterici di alcuni coloranti industriali contenenti gruppi di sulfanilamidici. Questi coloranti erano utilizzati all'epoca per le loro capacità di fissarsi in modo intenso e selettivo alle fibre di lana e di seta dei tessuti. Nel 1934 Gerhard Domagk, un ricercatore della Bayer, identificò l'attività antibatterica nei confronti delle infezioni da streptococchi di un colorante rosso, la p-sulfanilcrisoidina, a cui venne dato il nome di Prontosil Rubrum (Prontosil Rosso). Ciononostante, gli scienziati tedeschi non riuscivano a spiegare il motivo per il quale il Prontosil Rosso fosse efficace in vivo ma completamente inattivo in vitro, vale a dire su microorganismi sviluppati in piccoli contenitori rotondi e piatti di vetro (conosciuti come piastre o capsule di Petri). Solo in seguito si capì la ragione di questo strano fenomeno: «il Prontosil Rosso in vivo, ossia dopo la somministrazione, viene biotrasformato nell'organismo in una sostanza, la sulfanilamide (p-aminobenzensulfonamide) incolora ma attiva come antibatterico sia in vitro sia in vivo, di fatto il Prontosil Rosso è il profarmaco della sulfanilamide» (Caprino L. 2001. *Il farmaco, 7000 anni di storia*, Armando: Roma, p. 167). La scoperta dell'esistenza di composti inattivi che si trasformano nell'organismo vivente, in quanto profarmaci, in composti farmacologicamente attivi avrà significativi sviluppi nella ricerca farmacologica dei decenni successivi.

⁷Voce “artificiale” in *Vocabolario Treccani* (< <http://www.treccani.it/vocabolario/artificiale> >).

⁸Vico G.B. 1840. *De antiquissima italorum sapientia*, Napoli: Giuseppe Jovene Libraio Editore, p. 104.

⁹Cfr. Kant I. 1982. *Tentativo per introdurre nella filosofia il concetto delle quantità negative*, in *Scritti precritici*, Roma-Bari: Laterza, p. 255.

tale almeno dal 1763, quando Immanuel Kant sostenne la tesi dell'equivalenza di "contraddittorietà" e "impensabilità". Nella sua celebre argomentazione, il filosofo di Königsberg usa in modo equivalente i termini "cogitabile" e "repraesentabile" per indicare che qualcosa esista (*opposizione logica*) ed è quindi anche pensabile (o rappresentabile nel pensiero). Al contrario, usa il termine "irrepraesentabile" per indicare il nulla assoluto (*opposizione reale*), cioè l'impossibilità sia di esistere sia di essere pensato (o rappresentato nel pensiero) di ciò che è contraddittorio.

D'altro canto, ogni qual volta un individuo è posto a dover definire qualcosa che non sa, lo fa sempre utilizzando i parametri di ciò che conosce, vale a dire che riesce a descrivere una "nozione impensabile" attraverso quella rete di conoscenze acquisite durante le proprie esperienze di vita. Anche per questo, per esempio, nei film di fantascienza i corpi degli alieni sono resi sempre per analogia o per differenza rispetto a quelli degli esseri umani. Questo accade perché non è possibile rappresentare una forma fisica che non è conosciuta, ma è possibile rendere il concetto di questa impossibilità attraverso digressioni formali espresse a fronte di un qualcosa che già esiste.

Non potendo avere a disposizione la categoria dell'innaturale - che dunque esiste in quanto tale, ma non può essere

pensata dall'individuo -, è necessario accontentarsi di quella dell'artificiale, che assume così forma e compito di semplificazione di una determinata complessità. L'artificiale però in ambito gnoseologico è in una posizione sottoposta rispetto alla dicotomia naturale-innaturale, perché se l'innaturale è impensabile e, per questo motivo, non ha rapporti con l'artificiale, il naturale anticipa *storicamente* l'artificiale visto che quest'ultimo è il risultato dell'azione dell'uomo. In considerazione di ciò, nella dicotomia naturale-innaturale, l'artificiale si colloca nella sfera del naturale. Sicché, tutto è naturale, dall'acqua, alla plastica, dal caglio vegetale fino alla surroga della maternità: sono naturali perché fanno parte del mondo in cui gli individui vivono o ne sono il prodotto; se ne fossero stati al di fuori, non solo non sarebbero potuti esistere, ma, almeno dalla mente umana, non avrebbero potuto neanche essere pensati.

In questa prospettiva, anche l'oggetto tecnico, come scriveva Gilbert Simondon, è insito nel "naturale creato" dato che «il potere umano di *creare* è un equivalente o intermediario della *physis* (natura) aristotelica»¹⁰. In effetti, Aristotele nella *Fisica* riconosce nella razionalità delle tecniche che realizzano l'artificiale, una specie di imitazione della natura e delle sue finalità¹¹, e le pone perciò a un livello più basso ma comunque dentro l'ambito naturale. Ed è a questo livello che si sviluppa quella distinzione tra natura e tecnica basata

¹⁰Puech M. 2018. *Homo sapiens technologicus*, Roma: Edizioni Nuova Cultura, p. 122.

sulla modalità di “impressione del divenire”. Mentre la natura è formata da esseri che posseggono il principio del divenire al proprio interno, la tecnica è formata, viceversa, da esseri che imprimono il principio di divenire dall'esterno o, come l'avrebbe chiamata Heidegger, dalla “provocazione” (*Herausfordern*)¹². Per questa ragione, le espressioni della natura raggiungono l'esistenza e il completo sviluppo autonomamente, mentre i prodotti della tecnica non potrebbero esistere senza l'intervento di un artefice che le realizzi, agendo sulla materia:

l'albero che nasce e germoglia da solo, è natura; il letto in legno che ha bisogno di un falegname per essere formato, è tecnica.

L'artificiale appartiene quindi al naturale, seppur distinto da esso per il principio di divenire (Fig.1). Ma naturale e artificiale generano anche effetti percettivi differenti negli individui: il naturale è vissuto come un “dato di fatto” per cui subisce un'interpretazione, ma non viene sottoposto a una valutazione etica; tutto ciò che ricade, invece, nella categoria dell'artificiale è soggetto anche a valutazioni di tipo etico. Questo si

¹¹La questione dell'artificiale come imitazione della natura è all'origine anche di un'altra importante distinzione che ha segnato la scienza umana contemporanea, ossia la distinzione tra “analogico” e “digitale”. In termini grossolani, è possibile definire le scienze analogiche come quelle che pensano e producono risultati lavorando per “analogia” rispetto alla natura (per esempio l'idea di aeroplano mutuata da quella di uccello), mentre le scienze digitali come quelle che pensano e producono risultati lavorando per “digitazione”, vale a dire per conteggio (per esempio una fotografia digitale non ha alcun legame con una fotografia cartacea, ma è la risultante di una lunga serie di numeri binari, memorizzati in termini di 0 e 1). Da un punto di vista tecnico, la differenza tra analogico e digitale risiede nella diversa modalità di codifica dei dati e delle informazioni. Di questa differenza si cominciò a parlare negli anni successivi alla conclusione del secondo conflitto mondiale, nell'ambito della sperimentazione dei primi calcolatori. In particolare, si comprese che esisteva, da un lato, una tipologia di codifica sviluppata attraverso “oggetti di rappresentazione”, che per analogia si potevano accostare a un oggetto da rappresentare mediando tra l'oggetto reale e la sua “misurazione”. Dall'altro lato, invece, vi era una nuova tipologia di codifica che poteva essere realizzata senza mediazione, attraverso un codice espressivo univoco dell'oggetto di un dato o di un'informazione. In altri termini, si iniziò a sperimentare la possibilità di eliminare le scale di misurazione e rappresentazione che erano state utilizzate per definire fino ad allora la conoscenza umana sulla base di precisi modelli di riferimento. Questa importante e graduale virata ebbe delle conseguenze enormi quando la tecnologia e la capacità di calcolo si diffusero con l'avvento dei personal computer (cfr., Catalfo P. *Dalla percezione analogica al modello digitale: l'approccio contabile e la comunicazione d'azienda*, in Zambon S. (a cura di). 2010. *XBRL e informativa aziendale*, Milano: Franco Angeli, pp. 198-199). La competizione serrata tra questi due modelli, inoltre, evidenziò che il modello analogico agisce sottostando alle leggi della fisica e quindi è comprensibilmente soggetto a errori. Il modello digitale, al contrario, si esprime all'interno di leggi istituite positivamente e, quindi, formalmente senza quegli errori dovuti al ricorso di scale di misurazione, come accade per il modello analogico. In tal senso, si può comprendere come la questione del discreto e del continuo assuma configurazioni diverse a seconda del modello individuato e implichi quindi, nella dinamica della percezione, conseguenze e comportamenti diversi. Anche se formalmente il modello analogico si definisce nel continuo, se si considera la variabile temporale, l'allineamento tra l'oggetto, la scala di misurazione e la rappresentazione del dato, essi sono tre momenti diversi che determinano, rispetto alla percezione immediata, un momento temporale specifico e diverso rispetto a quello originario. Queste osservazioni non valgono nel sistema digitale, dove la corrispondenza tra un dato della realtà e la sua rappresentazione è allineata per definizione attraverso un sistema di codici, ossia con un sistema finito di simboli che, in quanto limitati, sono al tempo stesso il potere del sistema ma anche il suo punto debole (cfr., Fileni F. 1996. *Analogico e digitale. La cultura e la comunicazione*, Trieste: Edizioni Goliardiche, p. 53).

¹²Cfr., Heidegger M. 1991. *La questione della tecnica in Saggi e Discorsi*, Milano: Mursia, p. 11. In termini più specifici, il filosofo tedesco considera la tecnica non «semplicemente un mezzo» ma «un modo del disvelamento» (*ibidem*, p. 9). Questo “disvelamento” «che vige nella tecnica moderna è una provocazione la quale pretende dalla natura che essa fornisca energia che possa come tale essere estratta e accumulata» (*ibidem*, p. 11). Pertanto, «il *richiedere* che pro-voca le energie della natura, è un pro-muovere in un duplice senso. Esso promuove in quanto apre e mette fuori. Questo promuovere, tuttavia, rimane fin dal principio orientato a promuovere, cioè a spingere avanti qualcosa d'altro verso la massima utilizzazione con il minimo costo» (*ibidem*).

verifica perché l'espressione dell'artificiale è spesso recepita come qualcosa che, come si è visto, può rischiare di modificare gli equilibri che la natura perpetua da secoli, una modifica che non solo può essere colta come dannosa per l'esistenza umana o del pianeta, ma anche contraria a presunti principi che dovrebbero regolare la vita umana (non a caso, in queste occasioni l'artificiale è sovente creduto "contro natura"): un temporale può essere vissuto come utile o non utile, propizio o dannoso, ma non giusto o sbagliato; un organismo geneticamente modificato al contrario apre il dibattito se sia giusta o sbagliata la sua produzione (che in questo caso significa la sua esistenza).

Le biotecnologie devono pertanto essere considerate, in base a quanto appena affermato, come tecniche "artificiali" e, di conseguenza, esposte al giudizio etico, il quale, a sua volta, è condizionato dal tempo e dal luogo in cui esso si esprime. L'esser condizionato al tempo e al luogo vuol dire che un giudizio etico può modificarsi, ossia che non è un assoluto: una conoscenza oggi ritenuta inopportuna, domani potrebbe non esserlo, poiché si modificano le convinzioni, le credenze e i presupposti relativi a quella conoscenza. Questo aspetto assume un'importanza decisiva dal momento che scoperte moralmente avversate possono, con il mutare dei tempi e del cosiddetto senso comune, essere accettate da quelle società che inizialmente le avevano rifiutate. Ma

sottintende anche la difficile, e ancor irrisolta, questione se debba essere posto (e da chi) un limite alle scienze, specie quando esse producono conseguenze tangibili sulla vita.

Le biotecnologie, rispetto ad altre tecniche, si rivelano più esposte alle implicazioni etico-morali a causa del delicato obiettivo che dichiaratamente si pongono, ossia servirsi «dei sistemi biologici, degli organismi viventi o di derivati di questi per produrre o modificare prodotti o processi [biologici] per un fine specifico»¹³. Tale quadro assume, inoltre, una valenza ancor più problematica per il fatto che le biotecnologie influenzano un'ampia gamma di settori socioculturali, che spaziano dalla salute umana a quella animale, dalla conservazione degli alimenti al controllo degli ecosistemi.

¹³United Nations. 1992. *Convention on biological diversity*, cit.

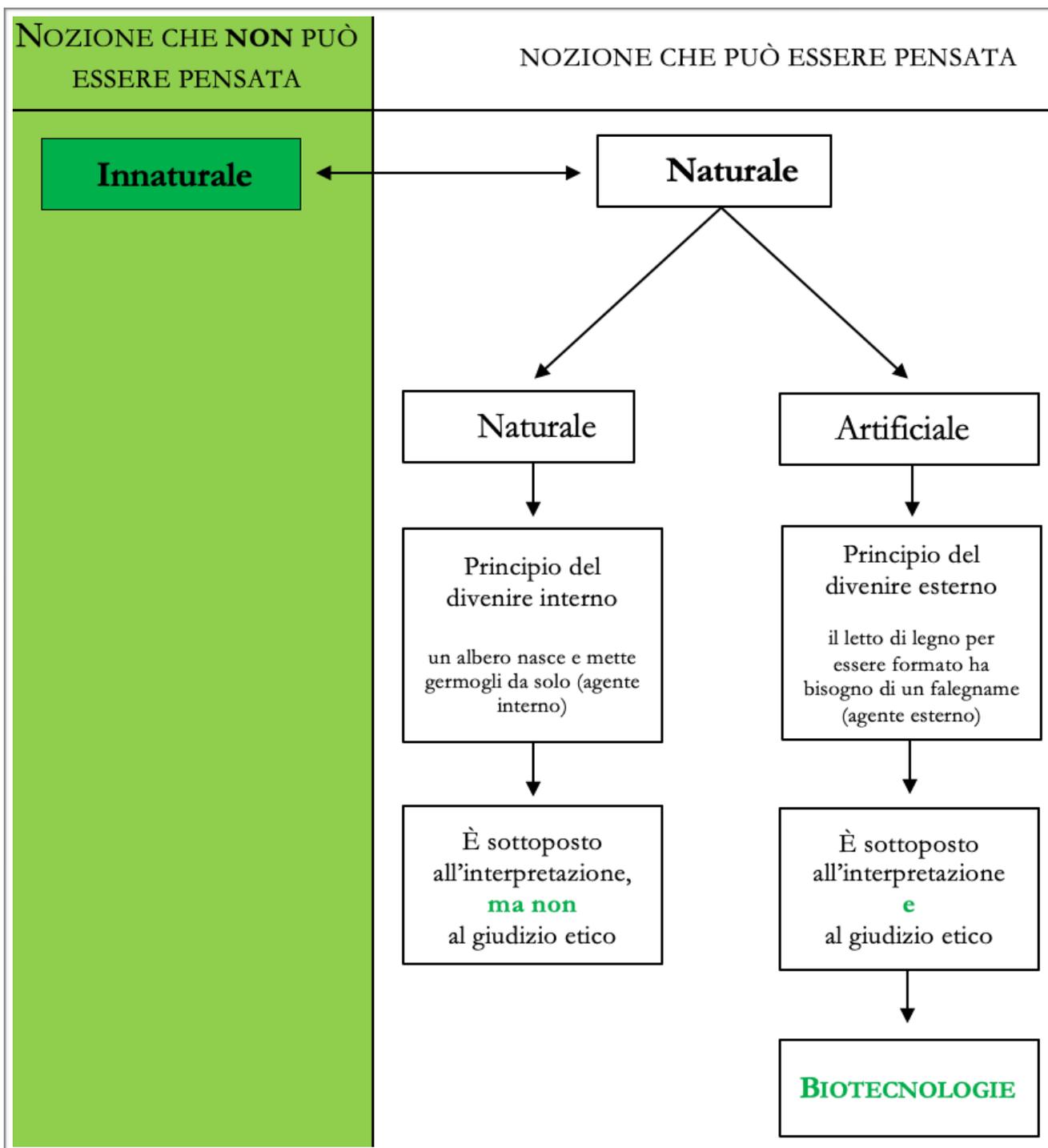


Figura 1: Innaturale vs Naturale.

2. Fermentazioni e DNA

Le ripercussioni nella sfera etica delle attività svolte e dei risultati ottenuti in campo biotecnologico sono un tema di stringente attualità, benché, a ben vedere costituiscono una presenza costante nel controverso rapporto che da secoli l'uomo intrattiene con le tecnologie (e il loro sviluppo). D'altra parte, le biotecnologie, intese appunto come tecniche finalizzate a controllare e modificare le attività biologiche degli esseri viventi per ottenerne prodotti¹⁴, sono pratiche note e utilizzate sin dall'antichità.

Fin dai suoi albori, l'umanità produce e consuma alimenti ottenuti con preparazioni in cui intervengono microrganismi, ovvero minuscoli organismi viventi, che operano sotto il controllo umano, attraverso reazioni chimiche attivate da specifici enzimi.

Molte tecniche biotecnologiche si basano sul potere trasformante degli enzimi, i quali devono pertanto inquadarsi come molecole chiave in questo contesto. Gli enzimi sono proteine prodotte nelle cellule e, di solito, ognuno è specifico per un particolare processo biochimico: alcuni intervengono nelle funzioni di base della

cellula, come l'estrazione di energia dal cibo o la sintesi del DNA; altri svolgono compiti più peculiari che non sembrano indispensabili alla sopravvivenza. Così quando un gruppo di enzimi demolisce molecole complesse come i carboidrati trasformandole in zuccheri più semplici come il glucosio per estrarne l'energia biochimica, si formano svariati prodotti di rifiuto di un certo interesse per l'uomo, segnatamente se il processo avviene in carenza di ossigeno¹⁵. Tali processi sono conosciuti come "fermentazioni" e tra i prodotti di rifiuto di maggior rilievo c'è l'etanolo che si sviluppa, per esempio, quando nella produzione del vino alcuni microrganismi sfruttano lo zucchero dell'uva che viene trasformato in alcol. Parimenti, il pane lievita grazie alla produzione di anidride carbonica da parte dei lieviti; lo yogurt è il risultato della fermentazione del latte, reso acido da microrganismi come il *Lactobacillus bulgaricus*, che trasforma il lattosio, zucchero del latte, in acido lattico. Allo stesso modo sono prodotti i formaggi (questi ultimi col caglio, una miscela di enzimi estratta dallo stomaco dei vitelli) e la birra.

Queste tecniche di produzione sono tramandate da millenni nelle comunità umane, basti pensare che l'uso dei lieviti

¹⁴Cfr., *ibidem*. Roberto Marchesini, riprendendo i temi del dibattito sul macchinico sviluppato negli Stati Uniti d'America a cavallo degli anni Ottanta e Novanta, sostiene addirittura che «tutte le tecnologie devono essere considerate biotecnologie perché retroagiscono sul sistema biologico attraverso una multiforità di eventi (la percezione performativa, la coevoluzione corpo-strumento, l'emergenza di nuove funzioni). Anche dal punto di vista epistemologico possiamo parlare di una nuova tecnologia non oppositiva ma pervasiva, in grado cioè di modificare fino alla radice il milieu conoscitivo di un organo» (Marchesini R. 2002. *Post-human*, Torino: Bollati Boringhieri, p. 163). A chiosa di questo ragionamento, Marcello Buiatti sostiene che siccome le tecnologie costituiscono «gli strumenti e i processi che sono alla base delle nostre strategie di trasformazione del mondo», allora «le biotecnologie sono tecnologie nelle quali sono gli esseri viventi a essere utilizzati come strumenti per cambiare il mondo» (Buiatti M. 2004. *Le biotecnologie*, Il Mulino: Bologna, p. 7).

¹⁵Cfr., Aldridge S. 1999, *Il filo della vita*, Bari: Edizioni Dedalo, pp. 211-212.

per la fermentazione della birra, risale ai tempi delle civiltà sumera ed egizia, vale a dire a circa quattromila anni fa¹⁶. Più o meno coeva può essere attestata l'inizio della lavorazione del formaggio, tanto che questo alimento era già conosciuto ai tempi dei testi omerici¹⁷ e della Bibbia¹⁸. L'origine del vino è perfino più remota, visto che le prime tracce riconosciute sono state rivenute nella Cina neolitica¹⁹.

In questi casi, si può parlare di biotecnologie tradizionali poiché adoperano tecniche che utilizzano microrganismi (esseri unicellulari appartenenti ai regni di protisti, monere e funghi) per la realizzazione di prodotti utili all'uomo. Queste tecniche sono state per lungo tempo fondate solo sulla pratica, senza alcuna conoscenza scientifica dei processi biochimici di base che le rendevano possibili²⁰: il ruolo dei microrganismi (e degli enzimi da essi prodotti) nella produzione del latte fermentato, dei formaggi e dello yogurt fu individuato solo nella seconda metà

del diciannovesimo Secolo da Louis Pasteur, il quale pose così le basi per comprendere i meccanismi molecolari che sotto-intendevano ai processi biotecnologici. Pasteur, in effetti, con i suoi esperimenti, mise fine alle credenze e alle superstizioni che sostenevano la cosiddetta "generazione spontanea" e diede avvio alla microbiologia moderna. Gli studi di Pasteur poterono vedere la luce anche per alcuni avvenimenti che favorirono il riconoscimento della validità delle sue idee. In tal senso, furono cruciali tre "momenti": la nascita della chimica sintetica, la pubblicazione nel 1859 del libro *L'origine delle specie ad opera della selezione naturale* di Charles Darwin e, infine, le osservazioni di Gregor Mendel sulla trasmissione dei caratteri ereditari nelle piante.

La nascita della chimica sintetica può essere ascritta al 1828, quando Friedrich Wöhler, a partire dall'acido isocianico e dall'ammoniaca, due sostanze chimiche inorganiche, sintetizzò per la prima volta l'urea, un prodotto metabolico di scarto

¹⁶Cfr., Bottéro J. 1994. *L'Oriente antico. Dai sumeri alla Bibbia*, Bari: Edizioni Dedalo, p. 72 e p. 109. La birra era conosciuta e consumata oltre che dai sumeri e dagli egizi, anche dai greci che proprio dagli egizi la importavano. Dalla Grecia, la birra arrivò a Roma, dove oltre a essere bevuta come bevanda, era spesso consigliata per contrastare le "fermentazioni putride intestinali", in quanto si pensava che i fermenti della birra (i *saccharomyces cerevisiae*) potessero ripristinare la flora batterica saprofitica, ossia quella che attualmente viene definita probiotica (cfr., Signore G. 2010. *Storia delle abitudini alimentari*, Milano: Tecniche nuove, p. 5).

¹⁷Si veda a titolo di esempio il famoso episodio del nono libro dell'*Odissea* quando Ulisse e i suoi compagni entrano nella grotta di Polifemo: «in breve d'ora all'antro giungemmo; ma lui non trovammo: ch'egli guidando stava le greggi pel pascolo pingue. Dentro lo speco noi guardavamo, stupiti, ogni cosa: ché sotto i caci i graticci piegavan: d'agnelli e capretti rigurgitavan le stalle: distinti eran gli uni dagli altri, a parte i grandi, a parte i mezzani, i lattonzoli a parte. E ribocavano tutti di siero di latte i bei vasi, e le scodelle, e le secchie dov'essi mungevan le greggi. La prima cosa che qui mi chiesero i cari compagni, fu di pigliare un po'dei caci, ed uscir dallo speco, poi di cacciare in fretta capretti ed agnelli, dai chiusi alla veloce nave, di spingerci a fuga pei flutti» (Omero. 1926. *Odissea*, trad. it. di Romagnoli E., Bologna: Zanichelli, p. 168).

¹⁸Si veda, sempre a titolo di esempio, *Genesi* 18, 7-8; *Primo libro di Samuele* 17, 15-18; *Secondo libro di Samuele* 17, 27-29; *Giudici* 4, 18-21; *Giobbe* 1, 1-3 e 10, 9-11.

¹⁹Cfr., Hames G. 2010. *Alcohol in World History*, New York: Routledge, p. 17.

²⁰Cfr., Percival Zhang Y.H., Sun J., Ma Y. 2017. "Biomanufacturing: history and perspective". *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 44: pp. 773-784, e in particolare, p. 776.

che i mammiferi secernono nelle urine²¹. La sintesi dell'urea distrusse una delle più radicate credenze filosofiche del tempo, il vitalismo, secondo cui l'uomo non poteva riprodurre artificialmente le sostanze che si originavano e si sviluppavano in natura²². I successi della chimica sintetica ebbero immediate ripercussioni tanto in ambito mercantile e industriale quanto in quello sociale: per esempio, la sintesi dell'indaco, un colorante fino ad allora costoso, riservato a usi pregiati e ricavato dalle piante di *Indigofera tinctoria*, soppiantò nel volgere di pochi anni il prodotto ottenuto per via naturale²³. Di fatto, Wöhler con le sue intuizioni sovvertì tutta una serie di conoscenze fino a quel momento considerate valide, dando avvio a un vero e proprio "nuovo corso" in questo campo.

La teoria dell'evoluzione darwiniana determinò quasi trent'anni dopo uno sconvolgimento intellettuale ancor più profondo e drastico che «rivoluzionò l'immagine geocentrica e antropocentrica dell'universo»²⁴, modificando in maniera radicale la

concezione della natura e la conseguente posizione che gli esseri umani occupano in essa. Per l'evoluzionismo, le specie attualmente viventi altro non sono che la risultante da un lato di un meccanismo di selezione naturale e dall'altro dell'assoluta contingenza. Tale contingenza è dovuta al fatto che gli organismi si sviluppano in condizioni ambientali del tutto casuali, vale a dire che non c'è nessun motivo o *fine* per cui un dato essere vivente è diventato ciò che oggi è. Se le condizioni iniziali fossero state anche lievemente differenti, quell'organismo si sarebbe costituito in modo diverso oppure non sarebbe stato in grado di adattarsi adeguatamente all'ambiente esterno, oppure, addirittura, non sarebbe sopravvissuto²⁵. Darwin spiega, infatti, che «tutte le strutture genetiche si evolvono in relazione all'ambiente circostante, per cui, in un gruppo potenziale di mutazioni casuali, ci sono trasformazioni "selezionate" dal "rimanere in vita" che portano gli organismi ad avere e a tramandare le caratteristiche più vantaggiose in

²¹Cfr., Shorter J. 1978. "The conversion of ammonium cyanate into urea - a saga in reaction mechanisms". *Chemical Society Reviews*, vol. 7, n. 1, Royal Society of Chemistry, pp. 1-14 (< <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/1978/CS/CS9780700001#!divAbstract> >).

²²Cfr., Abbagnano N. 1962. *Storia delle scienze*. Torino: UTET, vol. 2, p. 716. Secondo tale concezione, le sostanze naturali, essendo dotate di una presunta forza metafisica, la cosiddetta *vis vitalis*, erano capaci di riprodursi in modo autonomo (cfr., *ibidem*).

²³Cfr., Ball P. 2017. *Colore. Una biografia. Tra arte, storia e chimica, la bellezza del mondo del colore*, Milano: Rizzoli, p. 121.

²⁴Habermas J. 2002. *Il futuro della natura umana. I rischi di una genetica liberale*. Einaudi: Torino, p. 103. È opportuno segnalare che in questo saggio Jürgen Habermas contesta quella che egli definisce la "genetica liberale", vale a dire «una prassi che rimette alla discrezionalità dei genitori l'intervento sul genoma degli ovuli fecondati» (*ibidem*, p. 80), riproponendo così gli stessi rischi di quel liberalismo globalizzato basato su «una progressiva disponibilità strumentale dell'ambiente naturale» (*ibidem*, p. 26).

²⁵Cfr., Borelli E. *Op. cit.*, p. 54.

determinati contesti»²⁶. In questa prospettiva, non si può parlare di obiettivi - un obiettivo ha già in sé un fine che intende realizzare - ma di successo o insuccesso. E il successo in una selezione naturale intesa in termini darwiniani si verifica nella capacità di un dato organismo vivente di riprodursi, con riferimento non tanto (o, almeno, non solo) al numero di figli quanto al numero di generazioni a cui riesce a dare vita. Questo successo, tuttavia, è il risultato di un complesso rapporto, intuito successivamente da Jacques Monod, tra caso e necessità. Monod riflettendo sulle mutazioni genetiche che alterano il DNA nella trasmissione del patrimonio genetico da un genitore a un figlio, sostenne che «queste alterazioni sono accidentali, avvengono per caso»²⁷ e rappresentano, di fatto, «la sola fonte possibile di modificazione del gesto genetico», per cui «soltanto il caso è all'origine di ogni novità nella biosfera»²⁸. Tuttavia, la mutazione genetica, una volta inscritta nella struttura del DNA, viene riprodotta nelle generazioni successive, diventando il nuovo modello di riferimento. In tal modo, suddetta mutazione si può dire

che esca dalla sfera del caso per entrare in quella della necessità proprio per la capacità del materiale genetico di riprodursi meccanicamente con una percentuale di errore piuttosto bassa: «l'avvenimento singolare, e in quanto tale essenzialmente imprevedibile, verrà automaticamente e fedelmente replicato e tradotto, cioè contemporaneamente moltiplicato e trasposto in milioni o miliardi di esemplari. Uscito dall'ambito del puro caso, esso entra in quello della necessità, delle più inesorabili determinazioni»²⁹.

Lungo la direttrice tracciata da Darwin, Mendel fece un ulteriore, fondamentale, passo in avanti quando pubblicò nel 1866 le sue ricerche sugli ibridi delle piante di pisello³⁰, dove descrisse i meccanismi dell'ereditarietà dei caratteri. Pur non conoscendo i cromosomi, lo scienziato ceco comprese che i caratteri ereditati in modo indipendente dagli individui parentali riuscivano a determinare il fenotipo dell'individuo³¹. Gli studi pionieristici di Mendel furono il primo vagito di quella branca della biologia che William Bateson battezzerà nel 1906 con il nome di genetica³².

Queste nuove teorie ebbero importati

²⁶Colonna R. 2020. "Sul concetto di sopravvivere, tra Alfred Van Vogt e relativismo". *Humanities*, volume 9, n. 2, dicembre, pp. 103-117, si veda in particolare p. 109 (< <https://cab.unime.it/journals/index.php/hum/article/view/2947/2622> >).

²⁷Monod J. 1983. *Il caso e la necessità*, Milano: Edizioni scientifiche e tecniche Mondadori, p. 95.

²⁸*Ibidem*, pp. 95-96.

²⁹*Ibidem*, p. 99.

³⁰Cfr., Mendel G. 1866. "Versuche über Pflanzen-Hybriden". *Verhandlungen des Naturforschenden Vereines in Brünn*, 4: pp. 3-47 (< https://www.deutschestextarchiv.de/book/view/mendel_pflanzenhybriden_1866?p=14 >).

³¹Pezzuti M. 2019. "Introduzione alla genetica forense". *Il Giornale dei Biologi*, luglio/agosto, n. 7/8: pp. 86-95, e in particolare p. 86 (< https://issuu.com/onbpress/docs/gdb_luglio_finale >).

³²Haynes R. H. 1998. "Heritable Variation and Mutagenesis at Early International Congresses of Genetics". *Genetics Society of America*, aprile, 148 (4): pp. 1419-1431 e, in particolare, p. 1423 (< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1460087/pdf/9581628.pdf> >).

risultati non solo sul piano speculativo ma anche pratico, soprattutto in ambito agricolo. Sulla spinta indotta da tali studi, tra il 1870 e il 1910, Luther Burbank riuscì a sviluppare oltre ottocento nuovi ceppi tra frutta, verdure e fiori, tra le quali vi fu una patata resistente alle malattie fungine, la cui coltivazione permise all'Irlanda di superare la grande e terribile carestia che la colpì negli anni Quaranta dell'Ottocento³³. Nel 1881 William James Beal, allievo di Asa Gray un botanico che aveva a lungo collaborato con Darwin sugli incroci di alcune piante, produsse in laboratorio il primo ibrido sperimentale di mais, anche se sarà Donald Jones, negli anni Venti del Novecento, a metterne a punto un metodo utilizzabile e vantaggioso per gli agricoltori³⁴.

Ai contributi di Wöhler, Darwin e Mendel, che permisero l'affermazione di una

nuova visione, razionale e universale, dell'evoluzione biologica e dell'ereditarietà dei caratteri, si aggiunsero le intuizioni di Pasteur che già nel 1857, in un suo breve articolo, *Mémoire sur la fermentation appelée lactique*³⁵, aveva sostenuto la tesi, rivoluzionaria fino a un secolo prima, che «la fermentazione si mostra correlata alla vita»³⁶. Sulla scorta di queste fondamentali esperienze, il microbiologo francese chiarì che la fermentazione del lievito era una forma di respirazione anaerobica che avveniva in assenza d'ossigeno, ovvero che fosse una funzione vitale del lievito, il quale non necessitava per la sua sopravvivenza dell'ossigeno presente nell'aria. Il lievito da birra, infatti, rappresenta una delle poche e rare specie di lieviti che non richiede ossigeno per vivere e può crescere anche in condizioni di stretta

³³La cosiddetta "grande carestia irlandese" fu causata dai cattivi raccolti delle patate tra il 1845 e il 1849 per effetto della diffusione di un oomicete, la peronospora della patata e del pomodoro, che riduceva i tuberi in un ammasso marcescente immangiabile. La peronospora distrusse circa un terzo del raccolto del 1845, l'intero raccolto del 1846 e buona parte di quello del 1848. La patata, vista la sua capacità a essere coltivata in aree con climi rigidi, rappresentava una delle principali fonti di alimentazione della popolazione irlandese. La "grande carestia irlandese" provocò «una catastrofe di proporzioni sconosciute al resto dell'Europa, costringendo all'emigrazione (...) una percentuale di irlandesi abnorme. Il naturale tasso di incremento demografico non era in grado di compensare la piaga rappresentata dai decessi e dall'emigrazione: di conseguenza, fatto eccezionale nella storia dell'Europa moderna, la popolazione dell'isola si ridusse di quasi della metà. Nel 1845, immediatamente prima della grande carestia, la popolazione irlandese aveva superato il traguardo degli otto milioni di abitanti. Negli anni successivi, però, si registrò un milione di decessi per cause innaturali e un milione di irlandesi scelse la via dell'emigrazione (...). Così negli anni che precedettero la Prima Guerra Mondiale la popolazione dell'Irlanda si era stabilizzata a 4,4 milioni di abitanti, lo stesso dato del 1791. Oramai, gli irlandesi residenti negli Stati Uniti erano tre volte più numerosi di quelli rimasti in patria» (Davies N. 2004. *Isole. Storia dell'Inghilterra, della Scozia, del Galles e dell'Irlanda*. Milano: Mondadori, p. 629). In una classica prospettiva di eterogenesi dei fini, tra i tanti emigrati irlandesi che abbandonarono il loro Paese a causa della carestia ci fu anche un certo John Lennon che si stabilì a Liverpool e il cui figlio diede, nella medesima città, i natali nel 1942 al suo omonimo e celebre nipote, il quale, come è noto, contribuì significativamente a quella rivoluzione musicale e dei costumi che scandì la seconda metà del Novecento (cfr., Fasce F. 2018. *La musica nel tempo. Una storia dei Beatles*. Torino: Einaudi, p. 16).

³⁴Cfr., Visconti A. 2007. *I grandi trasferimenti di piante alimentari da un continente all'altro (XVII-XX secolo)*, in *Alimentazione e cultura*, a cura di Picchiarelli I. e Barone E., Milano: Franco Angeli, pp. 35-47.

³⁵Pasteur L. 1857. "Memoire sur la fermentation appelée lactique". *Comptes rendus des seances de l'Academie des Sciences*, Tomo 45, pp. 913-916 (< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2229983/pdf/molmed00048-0015.pdf> >).

³⁶Pasteur L. 1857. *Memoria sulla fermentazione chiamata lattica*, in Verona O. (a cura di). 1972. *Opere*, Torino: UTET, p. 167.

anaerobiosi, mentre la gran parte dei lieviti utilizza l'ossigeno per reazioni di biosintesi e non per il catabolismo ossidativo, comunemente conosciuto come respirazione.

Questa teoria fu ampliata nel 1897 dagli esperimenti di Eduard e Hans Büchner che notarono che la fermentazione poteva avvenire mediante i loro estratti anche senza cellule di lievito vive. Le cellule del lievito, pur essendo morte, mostravano di essere ancora capaci di avere una funzione vitale, quale era appunto la fermentazione dello zucchero. In tal modo veniva dimostrata la «completa dissociazione tra funzione vitale e vita»³⁷, ossia, in altre parole, le funzioni vitali venivano a essere considerate in termini esclusivamente chimici. L'orizzonte concettuale aperto dai Büchner segnò il primo vero passaggio dalle biotecnologie tradizionali a quelle moderne, perché consolidò l'assunto, che poi ebbe grande fortuna, che «gli esseri viventi sono macchine chimiche»³⁸.

Nel 1917 un ingegnere ungherese, Károly Ereky, usò per la prima volta il termine "biotecnologia" per indicare i processi di lavorazione dei prodotti agricoli per alimentazione zootecnica. A

partire da allora, con l'avanzamento delle conoscenze dei meccanismi biologici e le conseguenti applicazioni tecniche, la biotecnologia assunse rapidamente quelle sembianze, oggi evidenti, di «conoscenza e studio (*logos*) di norme della vita organica (*bios*) per il concreto svolgimento di attività manuali o intellettuali (*technè*) rivolte a trasformare una materia prima per produrre e ricavarne beni oppure per innovare servizi»³⁹. Altro elemento, che caratterizzò le biotecnologie fin dall'inizio, fu la tendenza a diversificarsi «in funzione dei sistemi biotici studiati nella loro utilizzazione per la trasformazione della materia prima e in rapporto all'ambito di applicazione, dando così luogo alle biotecnologie enzimatiche, cellulari e microbiche e applicate ai vegetali, agli animali, alla salute dell'uomo»⁴⁰. Sicché cominciarono a svilupparsi biotecnologie per la depurazione delle acque fognarie (1910); per la produzione industriale di sostanze organiche come l'acetone, la glicerina, il butanolo (1912); per la produzione di farmaci come gli antibiotici (1944), a cominciare dalla penicillina, scoperta da Fleming nel 1929⁴¹, che diede avvio la produzione

³⁷Mutchnick J. 2007. *Per una definizione di biotecnologia*, in Russo N. (a cura di). *L'uomo e le macchine. Per un'antropologia della tecnica*, Napoli: Guida, p. 259.

³⁸Monod J. *Op. cit.*, p. 45.

³⁹AaVv. 2003. *Le biotecnologie vegetali e le varietà OGM. Rapporto della Commissione congiunta delle accademie nazionali dei Lincei e delle Scienze*, in < <https://www.academiax.it/wp-content/uploads/2016/07/Biotecnologie-vegetali-e-variet%C3%A0-OGM.pdf> >, p. 2.

⁴⁰*ibidem*.

⁴¹In realtà, una quarantina di anni prima che Fleming riscontrasse la colonia di *Penicillium notatum* in una coltura di stafilococchi, un medico della Marina militare italiana, Vincenzo Tiberio, nel 1893 «aveva già formulato l'ipotesi, avvalorata poi dai risultati di ricerche sperimentali da lui condotte, (...) e documentata in uno studio, del potere di distruzione sui batteri di certe muffe» (Caprino L., *Op. cit.*, p. 192). Su questo tema, per non ripetere quanto già scritto altrove, si rinvia a Colonna R., Piscitelli A., Iadevaia V. 2019. «Una breve storia della farmacologia occidentale». *Giornale Italiano di Farmacia Clinica*, aprile-giugno, vol. 33, n. 2: pp. 86-106.

industriale di molecole ottenute dal metabolismo di microrganismi.

Nel 1928 Anthony Frederick Griffith, durante le ricerche per sviluppare un vaccino contro uno pneumococco (lo *Streptococcus pneumoniae*, che, come è noto, è alla base della polmonite pneumococcica), scoprì che questi microrganismi possono acquisire, riconoscere e mantenere materiale ereditario esogeno (trasferimento genico orizzontale), derivante da altri batteri⁴². Dagli anni Trenta in avanti, del resto, la biologia molecolare offrì un adeguato supporto culturale a quella che venne definita ingegneria genetica, vale a dire la capacità di sfruttare le tecniche genetiche come base per le "nuove biotecnologie". Così, nel 1934 Harold Urey preparò i primi composti organici deuterati, l'anno successivo Wendell Meredith Stanley cristallizzò il primo virus, il virus del mosaico del tabacco, mentre nel 1953 Stanley Miller dimostrò che con le giuste condizioni ambientali si potevano formare "spontaneamente", per sintesi, delle molecole organiche a partire da sostanze inorganiche più semplici.

La vera svolta si ebbe però nel 1953 quando Rosalind Franklin, James Watson e Francis Crick presentarono, sulla rivista

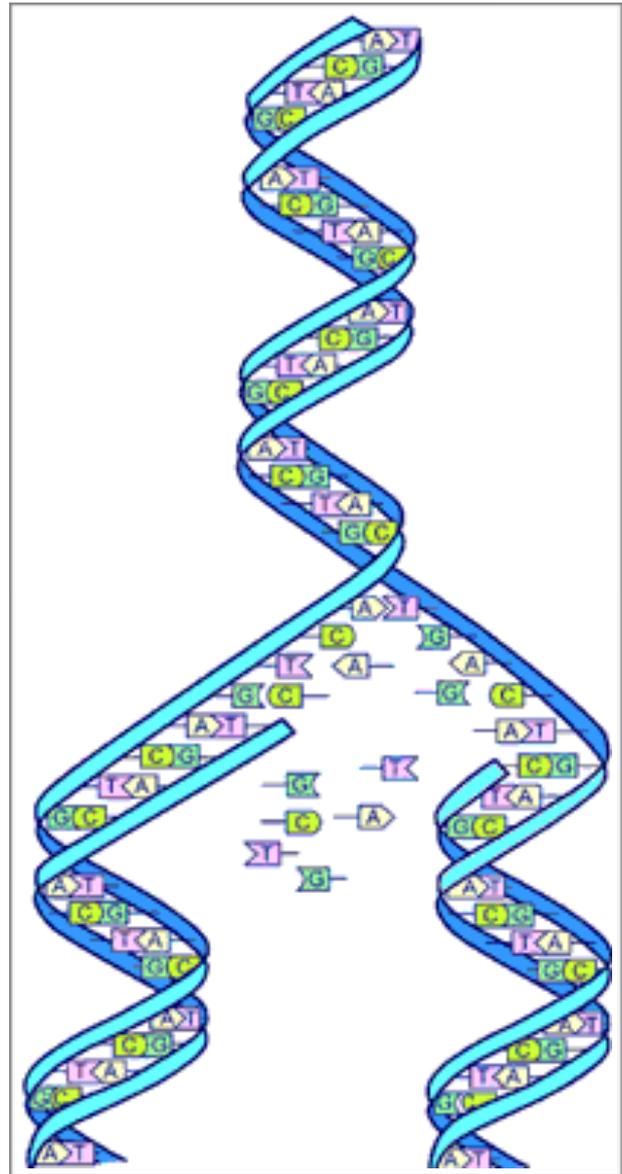


Figura 2: Replicazione del DNA (tratta da < <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dna-split.png> >).

Nature, il primo modello della struttura dell'acido desossiribonucleico (DNA)⁴³. Il grande merito di questi tre scienziati fu

⁴²Si fa chiaramente riferimento al celebre "esperimento di Frederick Griffith" che suggerì come i batteri siano in grado di trasferire informazioni genetiche attraverso un processo noto come "trasformazione batterica" (cfr., Lorenz M.G., Wackernagel W. 1994. "Bacterial gene transfer by natural genetic transformation in the environment". *Microbiological reviews*, settembre 58 (3): pp. 563-602 (< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC372978/?tool=pubmed> >).

⁴³Cfr., Watson J., Crick F. 1953. "Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid". *Nature*, aprile 25, n. 171: pp. 737-738; e Watson J., Crick F. 1953. "Genetical Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid". *Nature* maggio, n. 171, pp. 964-967. Sia Watson sia Crick hanno inoltre pubblicato, successivamente, degli esaurienti resoconti personali sulla vicenda (cfr., Watson J. 2016. *La doppia elica. Trent'anni dopo*, Milano: Garzanti; Crick F. 1990. *La folle caccia. La vera storia della scoperta del codice genetico*, Milano: Rizzoli).

non tanto di scoprire il DNA, di cui all'epoca già si conosceva l'esistenza, ma il permettere di capire come funzionasse, poiché è il modo in cui funziona che rende il DNA particolarmente importante all'interno dei processi vitali.

Il DNA è una macromolecola presente in tutti gli organismi, eucarioti, procarioti e virus, costituita da nucleotidi che contengono basi azotate di due tipi, purine (adenina e timina) e pirimidine (guanina e citosina), assortite tra loro in maniera precisa e unite da legami a idrogeno in modo da formare una struttura a eliche complementari o anche detta a doppia elica. Il genoma, ossia il complesso dei geni di una cellula o di un organismo, è formato di DNA o, nel caso di alcuni virus, di RNA; mentre la porzione del genoma che codifica per il tRNA, che darà poi origine a una proteina, è il gene.

La struttura del DNA è quella di un polimero lineare costituito da una sequenza di quattro tipi diversi di basi monomeriche, i deossiribonucleotidi (a loro volta formati da una base azotata, dallo zucchero desossiribosio e da uno o più gruppi fosfato), organizzate in precise sequenze lineari (Figura 2)⁴⁴. Ed è nella sequenza lineare che è codificata l'informazione genetica: due catene polimeriche complementari si arrotolano l'una sull'altra e formano la doppia elica del DNA, in cui ogni subunità

monomeriche di una catena (le basi) si appaia specificamente con la subunità complementare sulla catena opposta⁴⁵. Le due catene della doppia elica del DNA si separano a seguito della rottura dei deboli legami a idrogeno tra i nucleotidi dei filamenti complementari per l'azione degli enzimi di replicazione⁴⁶. Nei procarioti e negli eucarioti, quando le due catene si separano per la duplicazione, entrambe vengono usate come stampo per la sintesi di altre due catene complementari, formando due nuove molecole a doppia elica identiche, una per ogni cellula figlia. Se una catena viene danneggiata, la continuità dell'informazione è assicurata dall'informazione presente sull'altra catena⁴⁷. Le sequenze di deossiribonucleotidi sono, dunque, «lo stampo per la produzione di altre molecole identiche di DNA da distribuire alla progenie quando la cellula si divide»⁴⁸.

Non avendo il DNA una complessità intrinseca paragonabile a strutture come le cellule o i cromosomi, esso assume solo nel suo contesto biologico il significato di firma molecolare. Questo perché il DNA è la sostanza di cui sono fatti i geni. I geni contengono l'informazione biologica, o genotipo, che viene tradotta nei caratteri fenotipici degli organismi viventi ed è trasmessa di

⁴⁴L'immagine della Figura 2 è tratta da < <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dna-split.png> >.

⁴⁵Cfr., Nelson D.L., Cox M.M. 2000. *I principi di biochimica di Lehninger*, Bologna: Zanichelli, p. 14.

⁴⁶Cfr., Tortora G.J., Funke B.R., Case C.L. 2008. *Elementi di microbiologia*, Torino: Pearson, p. 202.

⁴⁷Cfr., Nelson D.L., Cox M.M. *Op. cit.*, p. 14.

⁴⁸*Ibidem*, p. 13.

generazione in generazione. Sono i geni che, per esempio, determinano il colore delle ali di una farfalla, il profumo di una rosa o l'altezza di una persona⁴⁹. Pertanto, affinché l'esistenza di una specie biologica possa propagarsi nel tempo, è necessario che la sua informazione genetica sia conservata in forma stabile ed espressa con un numero bassissimo di errori: una delle proprietà più rilevanti di una cellula di un organismo è proprio la capacità di riprodurre se stessa all'infinito, con una fedeltà pressoché assoluta.

Questa continuità delle caratteristiche ereditarie - che implica una costanza anche per periodi evolutivi lunghissimi delle strutture delle molecole che contengono l'informazione genetica - è un aspetto sorprendente, la cui portata la si può comprendere solo se la si rapporta a un qualcosa di estremamente concreto e materiale come le vicende che scandiscono la storia umana. Da questo teorico parallelo risulta evidente che le informazioni genetiche si tramandano minimizzando le variazioni di sequenza e senza perdita di informazione genetica per archi temporali molto ampi e, particolare non secondario, tali informazioni sono compattate in spazi estremamente ridotti (le catene di DNA sono larghe tra i 22 e i 26 Å, con unità nucleotidiche lunghe 3,3 Å)⁵⁰. Se solo pochi reperti delle civiltà passate sono sopravvissuti fino a oggi,

molte evidenze sperimentali dimostrano invece che l'informazione genetica negli organismi viventi è rimasta di fatto invariata per periodi enormemente più lunghi. Si confrontino, per esempio, e con una buona dose di immaginazione, il Prisma di Sennacherib e una molecola a catena singola di DNA del batterio *Escherichia Coli* (Tab.1). Il Prisma di Sennacherib descrive con i caratteri cuneiformi della lingua assira alcuni eventi storici avvenuti durante il regno del re Sennacherib: il Prisma contiene circa ventimila caratteri, pesa cinquanta chilogrammi ed è sopravvissuto intatto per circa duemilasettecento anni. La molecola dell'*Escherichia Coli* conserva dentro di sé tutte le informazioni necessarie per specificare la struttura della cellula e le sue funzioni: il DNA batterico contiene circa dieci milioni di caratteri (nucleotidi), pesa meno di 10⁻¹⁰ grammi e ha subito solo piccole modificazioni nei milioni di anni in cui la sua presenza è attestata sulla Terra⁵¹.

Questo immaginifico confronto, pensato, non senza ironia, con ovvie finalità euristiche, permette di evidenziare le incredibili capacità di cui dispone il DNA e la centralità del suo ruolo nella storia del pianeta.

Il DNA, con il nome di "nucleina", era stato individuato nel 1869 dal biochimico svizzero Friedrich Miescher che lo aveva isolato da una sostanza microscopica contenuta nel pus presente

⁴⁹Cfr., Aldridge S. *Op. cit.*, pp. 9-10.

⁵⁰Cfr., Mandelkern M., Elias J., Eden D., Crothers D. 1981. "The dimensions of DNA in solution". *Journal of Molecular Biology*, ottobre 152 (1): pp. 153-161.

⁵¹Cfr., Nelson D.L., Cox M.M. *Op. cit.*, p. 13.

Tabella 1: La "Lunga durata" delle informazioni genetiche rispetto alla trasmissione della cultura.

Prisma di Sennacherib	DNA della molecola del batterio <i>E. Coli</i>
Descrive con i caratteri cuneiformi della lingua assira alcuni eventi storici avvenuti durante il regno del re Sennacherib	Possiede in sé tutte le informazioni necessarie per specificare la struttura della cellula e le sue funzioni
Contiene circa ventimila caratteri	Contiene circa dieci milioni di caratteri (nucleotidi)
Pesa cinquanta chilogrammi	Pesa meno di 10 ⁻¹⁰ grammi
È sopravvissuto intatto per circa duemilasettecento anni	Ha subito solo piccole modificazioni nei milioni di anni in cui la sua presenza è attestata sulla Terra

in alcune bende chirurgiche raccolte in una clinica nei pressi del suo laboratorio⁵². Non essendo ancora stati inventati gli antisettici, questo pus era ricco di globuli bianchi per cui Miescher poté constatare che aggiungendo una sostanza alcalina ai grandi nuclei di queste cellule, questi scoppiavano, liberando una nuova sostanza a cui diede appunto il nome di "nucleina", in quanto supponeva che provenisse dal nucleo. L'analisi chimica della nucleina mostrò che si trattava di un acido che conteneva fosforo e che non rientrava in nessuno dei gruppi di sostanze chimiche della cellula già conosciuti, come le proteine, i carboidrati e i lipidi⁵³. Ciononostante, Miescher era convinto che l'informazione ereditaria poteva trasmettersi da cellula a cellula sotto forma di un codice chimico conservato in grosse molecole come le proteine. Nel 1879 il chimico tedesco Walther

Flemming si accorse che nel nucleo vi erano minuscole strutture filamentose costituite di un materiale che chiamò cromatina perché assorbiva rapidamente il colore dei reagenti con i quali si coloravano le cellule e i tessuti; riprendendo questa osservazione, nel 1888 l'anatomista berlinese Wilhelm von Waldeyer definì questi filamenti con il nome, tutt'ora in uso, di cromosomi, ossia, corpi colorati.

Flemming comprese che, durante il processo di divisione cellulare - nominato non a caso "mitosi", dal momento che richiamava il termine greco *mitos* cioè "filo" per sottolineare l'aspetto filiforme dei cromosomi -, prima che la cellula si dividesse, la coppia di cromosomi appaiati si separava in modo che ognuna delle due poteva stabilirsi in una delle due nuove cellule formate dalla divisione, permettendo a ciascuna delle nuove cellule nate di avere un

⁵²Cfr., Dahm R. 2005. "Friedrich Miescher and the discovery of DNA". *Developmental Biology*, febbraio 15, 278 (2): pp. 274-88.

⁵³Cfr., Aldridge S. *Op. cit.*, p. 12.

corredo cromosomico nuovo ma geneticamente identico⁵⁴.

Ma fu solo nel 1944 che Oswald Avery e i suoi collaboratori annunciarono di aver scoperto che il DNA⁵⁵, e non le proteine, era il "depositario del programma della vita"⁵⁶. La chiave di questo risultato fu l'uso degli enzimi adoperati come strumenti biochimici capaci di isolare selettivamente uno specifico componente cellulare senza alterare gli altri. Quando i ricercatori aggiungevano alle cellule gli enzimi che digerivano le proteine, l'attività del DNA non ne risentiva e questo dimostrava che il principio trasformante non era una proteina.

Il lavoro di Avery colpì molto il chimico austriaco Erwin Chargaff, il quale tagliò campioni di DNA e, dopo aver separato mediante enzimi i singoli nucleotidi, li sottopose alla cromatografia su carta, una tecnica analitica di cui fu indiscusso precorritore⁵⁷. Dopo la visualizzazione sulla carta da filtro ottenne quattro distinte macchie o bande, una per

ciascun nucleotide⁵⁸. Chargaff ritagliò, quindi, ciascuna banda dal foglio di carta e ne estrasse i nucleotidi, lavando il pezzetto tagliato con un opportuno solvente, per misurare la quantità di ciascun nucleotide presente nel campione di DNA in esame. Si accorse così che in qualsiasi campione di DNA il numero di molecole di A era sempre uguale al numero di molecole di T, e allo stesso modo la quantità di C era sempre identico a quella di G⁵⁹.

Di fatto la composizione del DNA era stata svelata, ciò che rimaneva ancora da capire era il suo funzionamento. La questione verteva sulla capacità di una visualizzazione spaziale delle molecole, giacché fino a quel momento si riuscivano a produrre solo immagini bidimensionali che fornivano scarse indicazioni per comprenderne il reale funzionamento. La svolta si ebbe con la cristallografia a raggi X che permetteva di ottenere immagini tridimensionali di grosse molecole biologiche come le proteine e gli acidi nucleici, cogliendo da

⁵⁴Cfr., Aldridge S. *Op. cit.*, p. 13. La mitosi permette in tal modo di conservare in ogni cellula appena formata le caratteristiche genetiche di quella che l'ha generata in un procedimento che Italo Calvino ha fotografato mirabilmente, dal punto di vista della cellula, «nello straziante dolore di sentirmi già potenzialmente raddoppiato per potenzialmente possedere qualcosa di potenzialmente mio, e ancora costretto a non possedere, a considerare non mio quindi potenzialmente altrui ciò che potenzialmente sto possedendo» (Calvino I. 1997. *Ti con zero* ("Priscilla - Mitosi"), in *Tutte le cosmicomiche*, Milano: Mondadori, p. 213).

⁵⁵Cfr., Avery O.T., MacLeod C.M., MacCarty M. 1944. "Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of Pneumococcal types. Induction of transformation by a deoxyribonucleic acid fraction isolated from Pneumococcus type III". *The Journal of experimental medicine*. 79: pp. 137-159.

⁵⁶Cfr., Aldridge S. *Op. cit.*, p. 13 e Portin P. 2014. "The birth and development of the DNA theory of inheritance: sixty years since the discovery of the structure of DNA". *Journal of genetics*, aprile, 93 (1): pp. 293-302.

⁵⁷Sulla figura Erwin Chargaff si rinvia alla sua bellissima autobiografia, *Il fuoco di Eracilito*, Milano: Garzanti, 1985.

⁵⁸I nucleotidi, come è noto, sono le unità che compongono una molecola di DNA. Ogni nucleotide è costituito da tre parti: una base azotata, unita a un pentosio (uno zucchero a cinque atomi di carbonio), a sua volta legato a un gruppo fosfato. Nel nucleotide del DNA, le basi azotate sono quattro: Adenina (A), Timina, (T), Guanina (G) e Citosina (C) (cfr., Campbell N.A. 2001. *Biologia*. Bologna: Zanichelli, pp. 95-96).

⁵⁹Cfr., Aldridge S. *Op. cit.*, pp. 28-29.

tali immagini la posizione di ogni atomo nello spazio⁶⁰.

La strada per l'affermazione di questa nuova tecnica fu aperta da William e Lawrence Bragg, ma fu un loro studente, William Astbury, che nel 1938 ottenne la prima immagine del DNA ai raggi X. L'immagine prodotta tuttavia non aveva una buona definizione e le interpretazioni che ne seguirono furono molto difficoltose. Sarà necessario aspettare gli anni Cinquanta per iniziare ad avere esiti soddisfacenti, prima con Maurice Wilkins, che utilizzò un improvvisato apparecchio a raggi X, e poi, soprattutto nel 1951 con Rosalind Franklin. Fin da questi primi tentativi, si intuiva che il DNA potesse avere una forma a elica, a conferma delle convinzioni di Linus Pauling⁶¹, il quale sosteneva che questa forma geometrica era una delle più presenti in natura, come dimostravano la conformazione di molte infiorescenze e di molte conchiglie, la struttura delle corna di alcuni animali, le traiettorie del moto dei cicloni, e, perfino, la morfologia della gran parte delle galassie.

La possibilità che il DNA si mostrasse come un elicoide era la tesi di fondo anche di James Watson e Francis Crick,

convinti che questo tipo di struttura potesse spiegare anche il suo essere una molecola autoreplicante che produce copie di sé durante la divisione cellulare per trasmettere le informazioni genetiche alle nuove cellule. Pertanto, nel 1953, adoperando delle immagini da diffrazione a raggi X realizzate dalla Franklin, Watson e Crick pubblicarono sulla rivista *Nature*, cinque articoli in cui per la prima volta veniva presentato il modello a *doppia elica* della struttura del DNA, la cui figura fu disegnata dalla moglie di Crick, la pittrice Odile Speed.

Gli studi di Watson e Crick - la cui importanza fu riconosciuta anche dal premio Nobel per la medicina del 1962, assegnato ai due scienziati ma incredibilmente non alla Franklin - sarà l'avvio di una serie di nuove "tecniche", tra cui spiccano senza dubbio le biotecnologie moderne e l'ingegneria genetica, che avranno ricadute considerevoli tanto in campo scientifico che socioculturale. La scoperta del funzionamento del DNA permise, infatti, di isolare e utilizzare «una porzione di informazione biologica in svariati ambiti applicativi»⁶², dando origine a inedite tecnologie genetiche capaci «di intervenire direttamente a livello delle

⁶⁰La cristallografia a raggi X sfrutta l'interazione dei raggi X con gli elettroni che circondano gli atomi di un cristallo. Un fascio di raggi X viene diretto contro il cristallo e, quando colpisce il bersaglio, l'interazione lo fa deviare dalla direzione originaria. Se il cristallo è circondato da una pellicola fotografica sensibile ai raggi X, questa si impressiona con una serie di puntini prodotti dai raggi X deviati nelle varie direzioni. L'analisi matematica della distribuzione di questi puntini permette di ricostruire la disposizione tridimensionale degli atomi, indicando con buona approssimazione la forma complessiva della molecola (cfr., Aldridge S. *Op. cit.*, p. 30).

⁶¹Linus Pauling è stato un chimico statunitense divenuto celebre perché, applicando i metodi della meccanica quantistica allo studio della struttura elettronica delle molecole, formulò una teoria sulla natura del legame chimico (cfr., Califano S., Schettino V. 2018. *La nascita della meccanica quantistica*, Firenze University Press, pp. 117-127). Proprio per l'aver spiegato la natura dei legami chimici gli fu conferito il premio Nobel per la fisica nel 1954, che otto anni dopo bissò con quello per la pace per la sua intensa campagna contro le armi nucleari.

⁶²Marchesini R. *Op. cit.*, p. 410.

cellule, come nel caso delle colture cellulari o della produzione di anticorpi monoclonali, o, addirittura, a livello delle molecole»⁶³. Nello specifico si era capito che il gene modifica per una particolare proteina: questo è un fattore fondamentale poiché «le proteine sono responsabili delle caratteristiche strutturali e performative del biologico, cosicché trasferire un particolare gene significa apportare una modifica strutturale o performativa a un'entità biologica», attraverso «una traslazione di un costrutto genico da organismi differenti, creando una sorta di orizzontalità nel *bios* (...) che permette di ricomporre quei torrenti filogenetici che il processo evolutivo aveva rigidamente separato»⁶⁴.

Così sul finire del decennio, si riuscì finalmente a raggiungere quell'obiettivo a lungo perseguito di produrre artificialmente le proteine, e dunque anche enzimi e ormoni, che con le biotecnologie tradizionali non era mai stato possibile ricavare con rese soddisfacenti e costi contenuti. In altre parole, fino ad allora, la ricerca si era mossa ancora "sfruttando" i microbi per la produzione commerciale di alimenti, vaccini, antibiotici e vitamine o per estrarre elementi di valore dai minerali: ognuno di questi risultati era ottenuto da cellule vive, per cui il compito dei ricercatori era trovare la cellula più adatta allo scopo per poi sviluppare un metodo

di coltivazione su larga scala.

La grande rivoluzione dei saperi biologici degli anni Settanta, all'interno della quale nacquero le biotecnologie moderne e, per merito di Paul Berg, Herbert Boyer e Stanley Cohen, l'ingegneria genetica, fu contraddistinta d'altronde dall'impegno a definire, in modo sistemico e strategico, e sulla base di una visione delle scienze e delle tecnologie della vita di tipo meccanicistico, una nuova prospettiva, fondata sui processi biologici intesi in termini molecolari. Discipline quali la genetica, l'immunologia, la farmacologia, la biologia cellulare abbandonarono l'approccio fenomenologico e descrittivo, entrando nel vivo delle relazioni di causa-effetto alla base di questi processi. La biochimica e la biologia molecolare, istituzionalmente depositarie delle strategie di studio e delle metodologie utili a decifrare questi meccanismi, iniziarono a identificare le regole necessarie a interpretare a livello deterministico i processi biologici e di conseguenza a ricostruirli in vitro, con il duplice vantaggio di aumentare le conoscenze e di ottenere prodotti utilizzabili per molte applicazioni⁶⁵. Questo approccio, all'epoca così innovativo, svanirà lentamente nel corso dei lustri successivi con l'affermarsi di quella prospettiva olistica nelle scienze biologiche tutt'oggi dominante.

Con l'avvento delle biotecnologie

⁶³Tallacchini M., Terragni F. 2004. *Le biotecnologie. Aspetti etici, sociali e ambientali*, Milano: Mondadori, p. 53.

⁶⁴Marchesini R. *Op. cit.*, p. 410.

⁶⁵Cfr., Kaplan J.C., Delpech M. 1995. *Biologia molecolare e medicina*, Napoli: Idelson Gnocchi editore, p. 21.

moderne, i microorganismi divennero come "fabbriche" dedicate a produrre sostanze chimiche pregiate in modo illimitato⁶⁶. Ciò fu reso possibile per merito dell'affermazione di un particolare procedimento, noto come "tecnologia del DNA ricombinante", che permetteva l'inserimento di geni nelle cellule, riproducendo in modo artificiale un processo che avveniva da sempre in natura. Tale tecnica consisteva nel mettere insieme ("combinare", appunto) geni di origine diversa e di inserirli all'interno di un microorganismo. In pratica, con la "tecnologia del DNA ricombinante", il gene di un animale vertebrato, ivi compreso l'uomo, poteva essere inserito nel DNA di un batterio, oppure un gene di un virus nel DNA di un lievito. In questo modo, per esempio, i batteri con il gene umano dell'insulina sono oggi impiegati per produrre tale ormone destinato al trattamento del diabete, mentre il vaccino per l'epatite B è prodotto da un lievito che porta un gene codificante per una parte del virus dell'epatite (il lievito può, infatti, produrre una proteina del capsido virale che funziona da antigene)⁶⁷.

Le procedure del DNA ricombinante richiedono che le molecole di DNA siano manipolate al di fuori delle cellule e quindi reintrodotte in cellule vive.

Esistono diversi modi per introdurre il DNA nelle cellule e di solito il metodo più adatto viene scelto in base al tipo di vettore e di cellula ospite utilizzati. Uno dei più diffusi è quello cosiddetto della "trasformazione". In natura, i plasmidi - vale a dire una molecola di DNA circolare a doppio filamento, presente nel citoplasma dei batteri e capace di replicarsi indipendentemente dal cromosoma che si trova in molti batteri⁶⁸ - vengono normalmente trasferiti tra microorganismi strettamente correlati attraverso un contatto diretto tra cellule, come nella coniugazione. Nell'ingegneria genetica, un plasmide deve essere inserito in una cellula attraverso appunto la "trasformazione", durante la quale le cellule possono incorporare il DNA presente nell'ambiente circostante. Brutalmente, questa pratica può essere descritta come un'operazione di "taglio, cucito e copiatura"⁶⁹. In altre parole, il gene viene dapprima scisso dal DNA dell'organismo da cui proviene, quindi "cucito" dentro una nuova molecola di DNA, ossia nel vettore, che lo trasporta nell'organismo ospite. Infine, viene copiato numerose volte, ovvero clonato, man mano che l'organismo ospite si riproduce⁷⁰. Molti tipi di cellule, di solito, non subiscono "trasformazione", tuttavia,

⁶⁶Cfr., Collins F.S., Green E.D., Guttmacher A.E., Guyer M.S. 2003. "A vision for the future of genomic research. A blueprint for the genomic era". *Nature*, 422: pp. 835-847 (< <https://www.nature.com/articles/nature01626> >).

⁶⁷Cfr., Tortora G.J., Funke B.R., Case C.L. *Op. cit.*, p. 233.

⁶⁸Cfr., Korf B.R. 2001. *Genetica Umana: Dal problema clinico ai principi fondamentali*, Milano: Springer, p. 20. I plasmidi contengono le informazioni genetiche per alcune caratteristiche specifiche, come per esempio la resistenza dei batteri agli antibiotici, e trovano largo impiego nella biologia molecolare per riprodurre indefinitamente frammenti di DNA e per inserire in un batterio uno o più geni estranei (cfr., *ibidem*).

⁶⁹Aldridge S. 1999. *Op. cit.*, p. 124.

⁷⁰Cfr., *ibidem*, p. 124. Per meglio comprendere questo complesso processo si può fare riferimento alla sintesi

semplici trattamenti chimici possono rendere questi tipi di cellule "competenti", cioè in grado di acquisire DNA esogeno⁷¹.

Questa procedura di acquisizione in laboratorio di un gene estraneo, in realtà, non è tanto innovativa, in un certo senso, «ogni volta che un individuo si ammala di raffreddore, acquisisce - contro la sua volontà - geni virali estranei»⁷². In natura, si verifica un processo chiamato "trasferimento genico orizzontale" (Horizontal Gene Transfer - HGT), con il quale un organismo trasferisce materiale genetico a un'altra cellula non discendente. Benché sia stato riscontrato che la percentuale di acquisizione di geni trasferiti orizzontalmente negli eucarioti siano generalmente inferiori a quelli dei procarioti, l'HGT, lungi dall'essere un evento raro, ha contribuito all'evoluzione di molte specie animali. Anche perché la maggior parte di questi geni trasferiti controlla il metabolismo, per cui è stato ipotizzato che l'HGT abbia avuto (e continui ad averlo) un ruolo significativo

nella diversificazione biochimica durante l'evoluzione animale⁷³.

L'aspetto che qualifica questa pratica dell'ingegneria genetica rispetto a ciò che avviene in natura è il fatto che tale trasferimento possa avvenire in modo, almeno in parte, controllabile⁷⁴. Tale controllo non può essere esercitato in modo completo proprio perché, come si è visto in precedenza, l'artificiale essendo parte del naturale mantiene quel grado di imprevedibilità tipico di tutto ciò che riguarda il *vivere* e i *viventi*⁷⁵. A questo proposito, l'inattesa azione convergente degli effetti congiunti di ingegneria genetica (artificiale) e HGT (naturale) può diventare protagonista in negativo di quella «sfida globale posta alla medicina dai batteri resistenti agli antibiotici», per cui «microbi pericolosi come lo *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina, che ogni anno uccide oltre undicimila persone negli Stati Uniti d'America e molte altre migliaia nel resto del mondo, possono acquisire all'improvviso interi corredi di geni per la farmacoresistenza, da tipi di batteri

dell'enzima chimosina con cui si fabbrica il "formaggio vegetariano". Come è noto, la produzione del formaggio dipende dall'azione cagliante dell'enzima chimosina sul latte; la chimosina però si estrae dallo stomaco dei vitelli (motivo per il quale molti vegetariani rifiutano di mangiare, al pari della carne, un formaggio così prodotto). Esistono nondimeno enzimi simili alla chimosina nelle piante, ma non riescono a riprodurre l'aroma e la consistenza del formaggio fatto con la chimosina di vitello. Mediante l'ingegneria genetica è stato possibile trasferire in un lievito i geni della chimosina del vitello e produrre un formaggio con tutte le qualità tradizionali, usando così un enzima proveniente dalla fonte microbica anziché da quella animale (cfr., *ibidem*, p. 125).

⁷¹Tortora G J., Funke B.R., Case C.L. *Op. cit.*, p. 240.

⁷²*Ibidem*, p. 123.

⁷³Cfr., Crisp A., Boschetti C., Perry M., Tunnacliffe A., Micklem G. 2015. "Expression of multiple horizontally acquired genes is a hallmark of both vertebrate and invertebrate genomes". *Genome Biology*, 16 (50) (< <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-015-0607-3#Sec10> >).

⁷⁴Cfr., *ibidem*, p. 124.

⁷⁵Si fa qui riferimento alla nota teoria droyseniana della x, per cui «se chiamiamo 'A' tutto ciò che un singolo uomo è, e possiede e fa, questo 'A' consta di 'a+x', dove 'a' comprende tutto ciò che gli viene da circostanze esterne, dal suo paese, dal suo popolo, dalla sua epoca, eccetera, e l'infinitamente piccola 'x' è il suo apporto proprio, l'opera della sua libera volontà. Per infinitamente piccola che sia quella 'x', essa ha un valore infinito, è ciò che solo ha un valore sotto il rispetto morale e umano» (Droysen J.G. 1966. *Istorica. Lezioni sulla enciclopedia e metodologia della storia*, Milano-Napoli: Riccardo Ricciardi Editore, p. 406).

completamente diversi, attraverso il trasferimento genico orizzontale: è per questo che il problema dei microorganismi multifarmacoresistenti si è diffuso in maniera così rapida nel mondo»⁷⁶.

Un'altra caratteristica che distingue le pratiche dell'ingegneria genetica da quello che succede in natura sono le ricadute che le prime, a dispetto della seconda, provocano in ambito socioculturale. Come è risaputo, con il trasferimento di un DNA estraneo in un animale, in una pianta o in un microbo, si ottiene un organismo transgenico. Queste nuove forme di vita, presenti, sempre più spesso, in svariati e diversi settori del quotidiano⁷⁷, hanno posto una seria problematica etica. Infatti, benché posseggano nel proprio DNA un solo gene di una specie estranea, hanno comunque genomi diversi da tutte le creature emerse nel corso di quella che è considerata la naturale evoluzione delle specie che vivono sulla Terra. Quanto sia *radicale* questa differenza, dipende dal punto di vista con il quale si interpreta la questione: «si può sostenere che gli esseri umani abbiano da sempre "interferito" con suddetta evoluzione, con lo sviluppo delle tradizionali tecniche d'incrocio delle piante e degli animali, e che l'ingegneria genetica non sia altro che una tecnologia più sofisticata per realizzare incroci. Oppure

ci si può schierare con chi guarda all'ingegneria genetica con profondo sospetto per la sua capacità di infrangere le barriere tra le specie»⁷⁸.

A fronte di queste due criticità, ossia il non poter avere un controllo assoluto sugli effetti e le complesse responsabilità etiche indotte dagli stessi, l'ingegneria genetica ha risposto insistendo proprio sul suo aspetto più specifico, ma anche controverso, vale a dire la possibilità di trasferire geni da una specie all'altra. Il tratto distintivo dell'ingegneria genetica è proprio il permettere di superare quel limite per il quale due specie diverse non possono scambiarsi materiale genetico in modo proficuo. Superare un limite del genere significa, in sostanza, aprirsi alla prospettiva di creare nuove specie. Questa *potenza* ha esercitato un impatto molto profondo sui destini di quegli ambiti in cui le biotecnologie intervengono, cioè la medicina, la farmaceutica, l'agricoltura e l'ambiente. Ambiti che nelle biotecnologie sono interconnessi tra loro, per cui le scoperte che avvengono in uno, sono poi riprese e sfruttate in un altro, con risultati simili o, talvolta, anche superiori.

Non deve pertanto stupire se, per esempio, le cellule vegetali in coltura sono tra le candidate d'elezione per le sperimentazioni dell'ingegneria genetica. Tale scelta è dovuta al fatto che le cellule vegetali, rispetto a quelle

⁷⁶Quammen D. 2020. *L'albero intricato*, Milano: Adelphi, p. 5.

⁷⁷Gli organismi transgenici sono stati creati per numerosi scopi: per migliorare le caratteristiche naturali di un essere vivente, per usarli come "reattori biologici" da cui ricavare prodotti utili o per farne modelli su cui condurre ricerca biologica di base (cfr., Aldridge S. *Op. cit.*, p. 133).

⁷⁸Aldridge S. *Op. cit.*, pp. 133-134.

animali, sono totipotenti ovvero la loro modalità di espressione genica permette di riprodurre qualsiasi cellula differenziata della pianta matura, per cui la nuova cellula potrà entrare a far parte tanto della radice quanto del meristema, della foglia o del fiore⁷⁹. Le cellule animali invece sono pluripotenti, ossia possono dar luogo a un gruppo limitato di tipi cellulari: si pensi alle cellule staminali prodotte dal midollo osseo dell'uomo e degli altri vertebrati, che possono generare una serie di globuli bianchi per difendere il corpo dalle infezioni, ma non potrebbero mai diventare cellule nervose o muscolari⁸⁰. Nel 1958, Frederick Campion Steward, sfruttando la totipotenza delle cellule vegetali, tramite coltura in vitro, riuscì a ottenere da una singola cellula un'intera pianta di carota. Così, per la prima volta le talee e i germogli non erano più necessari per creare ibridi e mutazioni, ma era sufficiente avere una sola cellula della pianta che si intendeva "produrre" per (ri)generare l'intero organismo vegetale. La dimensione del naturale diventava dunque produzione artificiale rendendo difficile riconoscere in modo netto la distinzione naturale-artificiale. Questo esperimento operò una profonda rivoluzione e pose le basi

dell'attuale biologia molecolare vegetale, caratterizzata da processi di clonazione, ibridazione e mutazione attraverso cui si possono realizzare piante in laboratorio piuttosto che con i metodi tradizionali. D'altro canto, la creazione di piante geneticamente identiche (i cloni appunto) dalla cellula di un vegetale dotato di caratteri desiderati, è una delle attività preminenti nel campo delle biotecnologie vegetali odierne. Un campo quest'ultimo a cui quasi subito si è affiancata la produzione di piante transgeniche, vale a dire nate a partire dall'introduzione di geni provenienti da altri organismi in cellule vegetali e la successiva rigenerazione di piante a partire dalle cellule trasformate.

Benché la possibilità di una generazione di "super-piante" progettate a tavolino è ancora molto lontana, i risultati che oggi si riescono a ottenere erano impensabili fino a pochi anni fa e, soprattutto, hanno avuto effetti decisivi sia per i profitti, i quali muovono gran parte delle ricerche in questo settore, sia per gli effetti sull'uomo e sull'ambiente nel quale vive. Emblematico in tal senso è il caso degli erbicidi⁸¹. Circa il dieci per cento delle coltivazioni mondiali viene perduto a causa della presenza di erbe infestanti. Per combattere questo problema, gli

⁷⁹Cfr. Aldridge S. *Op. cit.*, pp. 229.

⁸⁰Cfr., *ibidem*, pp. 229-230. Un discorso differente è costituito dalle cellule staminali embrionali, il cui utilizzo non si è ancora del tutto affermato anche a causa dell'acceso dibattito che si è aperto su di esse nella comunità scientifica. Un filone che, tuttavia, appare molto promettente è quello delle cosiddette cellule staminali pluripotenti (iPscs - Induced Pluripotent Stem Cells), ossia un tipo di cellule staminali pluripotenti derivate artificialmente da una cellula non pluripotente, per esempio una cellula somatica adulta, inducendo una forzata espressione di geni specifici. Queste cellule staminali indotte presentano le stesse proprietà e possono compiere le medesime funzioni delle cellule staminali embrionali, ma essendo "artificiali" dovrebbero suscitare, in caso di impiego, un minor numero di controversie di tipo etico (cfr., Okita K., Nakagawa M., Hyenjong H., Ichisaka T., Yamanaka S. 2008. "Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors". *Science*, novembre 7, 322 (5903): pp. 949-953.

⁸¹Cfr. Klug W.S., Spencer C.A. 2007. *Concetti di genetica*, Torino: Paravia, pp. 603-604.

agricoltori utilizzano più di cento diversi tipi di erbicidi con un costo complessivo annuo che supera i dieci miliardi di dollari. Alcuni erbicidi uccidono anche le piante coltivate mentre altri persistono nell'ambiente o vengono trasportati dalle acque superficiali contaminando le riserve idriche locali. Creare piante resistenti agli erbicidi è uno dei modi per aumentare la produttività delle coltivazioni, riducendo allo stesso tempo l'impatto ambientale degli erbicidi. A tale scopo, nelle piante di importanza agricola sono inseriti vettori contenenti geni per la resistenza agli erbicidi. Lo spirito che anima la produzione di questo tipo di piante naturalmente non è quello ambientalista, ma quello del profitto per chi vende e del risparmio per chi acquista, ciononostante, benché succeda di rado quando si parla di profitti economici, anche l'ambiente ne ottiene indiscutibili vantaggi.

Sulla base di queste esperienze, le aziende farmaceutiche compresero fin dai primi esperimenti eseguiti negli anni Settanta, il potenziale applicativo e, ovviamente, le enormi potenzialità di guadagno, che l'ingegneria genetica poteva determinare. La scoperta degli enzimi di restrizione nel 1973 per merito di Stanley Cohen, inizialmente studiati come sistemi di difesa dei microrganismi contro l'infezione da virus, diede la possibilità di avviare operazioni

sperimentali sul DNA, rendendo possibile la clonazione genica e, di fatto, la nascita dei farmaci biotecnologici. Per la prima volta nella storia, i farmaci potevano essere creati dall'uomo non più solo attraverso una sintesi chimica ma anche con meccanismi molecolari intrinseci della duplicazione del materiale genetico di un organismo.

Il primo caso di applicazione commerciale dell'ingegneria genetica in campo farmaceutico si è avuto con l'introduzione del gene per l'insulina in un comune batterio intestinale, *Escherichia coli*. Prima di allora, l'insulina veniva estratta chimicamente dalle ghiandole pancreatiche di cavalli e maiali provenienti dai macelli⁸² e, proprio per questo, poteva indurre nell'essere umano reazioni allergiche⁸³.

Con lo sviluppo della tecnologia del DNA ricombinante, i laboratori di ricerca iniziarono a clonare e a sequenziare un gene alla volta, dopo che su quel gene, con un'analisi mutazionale, veniva individuata una potenzialità per poterlo sfruttare in termini farmacologici. La metodologia utilizzata dalla genetica classica per mappare un locus (ossia la posizione di un gene o di un'altra sequenza significativa all'interno di un cromosoma) prevedeva diversi passaggi - dall'isolamento del gene codificante (clonaggio) fino ad arrivare a determinarne la sequenza - grazie ai

⁸²Cfr., Klug W.S., Spencer C.A. *Op. cit.*, p. 603. L'insulina era stata isolata nel 1921 dai futuri premi Nobel Frederick Grant Banting e Charles Herbert Best.

⁸³Il trattamento del diabete basato sull'insulina estratta da bovini o suini può avere effetti collaterali negativi, «dato che la struttura chimica dell'insulina animale non è identica a quella umana, si possono attivare reazioni allergiche» (Campbell N.A., Reece J.B., Simon E.J. 2008. *L'essenziale di biologia*, Torino: Paravia, p. 217).

quali Frederick Sanger nel 1977 sequenziò il primo genoma a base di DNA, quello del batteriofago phi X 174 (o ΦX174), un virus a DNA a filamento singolo (ssDNA) che infetta l'*Escherichia coli*. In questo modo, furono poste anche le basi per la costituzione delle genoteche (librerie genomiche), vale a dire collezioni di frammenti di DNA clonato, in plasmidi o virus batteriofagi, che, riuscendo nel loro insieme a rappresentare l'intero genoma di un organismo, permettevano di individuare i geni sui cromosomi e, dunque, di sviluppare diagnosi di malattie genetiche⁸⁴.

La produzione di insulina messa a punto nel 1978 con la tecnologia del DNA ricombinante, e che sarà commercializzata dalla statunitense

Genetech a partire dal 1982⁸⁵, ha assicurato, oltre a una riserva pressoché infinita di questa sostanza, grandi vantaggi in terapia: l'insulina così ottenuta è identica a quella prodotta dall'organismo e presenta un minor rischio di reazioni avverse.

Dopo l'insulina, sono state create molte sostanze con la tecnica del DNA ricombinante che si sono rivelate fondamentali in terapia, si pensi, per esempio, all'ormone della crescita prodotto nel 1979⁸⁶, all'eritropoietina nel 1985⁸⁷ o all'ormone follicolo-stimolante nel 1995⁸⁸. Non deve, perciò, sorprendere se i farmaci di provenienza biotecnologica erano nel 2000 meno del 10% dei farmaci disponibili, mentre quindici anni dopo hanno acquistato uno spazio rilevante con una tendenza in

⁸⁴Cfr., Tortora G. J., Funke B.R., Case C.L. 2008. *Op. cit.*, pp. 241-242. Tra le genoteche risultano di particolare rilevanza quelle di c-DNA (DNA complementare) che non contengono tutti i frammenti del genoma, ma solo la copia degli RNA messaggeri maturi che sono in grado di sintetizzare un DNA sullo stampo di un RNA (cfr., *ibidem*).

⁸⁵Cfr., Caprino L. *Op. cit.*, p. 254.

⁸⁶La struttura biochimica dell'ormone della crescita fu identificata nel 1972 e sette anni più tardi fu individuato il gene con il quale fu clonato per la prima volta. La Genentech di San Francisco sviluppò nel 1981 il primo ricombinante dell'ormone della crescita umana (rhGH) mediante un processo biosintetico che poi fu successivamente migliorato con la tecnologia della secrezione proteica (cfr., Ayyar V.S. 2011 "History of growth hormone therapy". *Indian journal of endocrinology and metabolism*, settembre, 15(3): pp. 162-165 (< <https://www.ijem.in/article.asp?issn=2230-8210;year=2011;volume=15;issue=7;spage=162;epage=165;aulast=Ayyar> >).

⁸⁷Il concetto di regolazione umorale dell'emopoiesi è stato formulato per la prima volta nel 1906. Il termine "eritropoietina" per l'ormone stimolante l'eritropoiesi fu invece introdotto nel 1948, ma solo nel 1977 l'Epo umano fu isolato, mentre il suo gene fu clonato appunto nel 1985 (cfr., Jelkmann W. 2007. "Erythropoietin after a century of research: younger than ever". *European Journal of Haematology*, gennaio: pp. 185-205 (< <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0609.2007.00818.x> >).

⁸⁸Cfr., La Sala G.B., Colpi G., Palomba S., De Pascalis L., Nicoli A., Villani M.T. 2014. *Infertilità Umana: Principi e pratica*, Milano: Edra, p. 213. La prima generazione di gonadotropine, utilizzata negli anni Settanta, era costituita dalla menotropina (Human Menopausal Gonadotropin - HMG), ossia da gonadotropine umane estratte dalle urine di donne in post menopausa e costituite da una combinazione di LH e FSH in rapporto 1:1. In seguito, dagli inizi degli anni Ottanta, è stata prodotta una grande varietà di gonadotropine, come l'FSH purificato (FSH-P), con contenuto inferiore a 1 UI di LH per 75 UI di FSH, fino all'avvento, nei primi anni Novanta, delle gonadotropine urinarie di terza generazione, altamente purificate (Highly Purified FSH, FSH-HP) in cui il contenuto di LH è ridotto a meno di 0,1 UI per 75 UI di FSH. Alla metà degli anni Novanta è comparsa la quarta generazione di gonadotropine, prodotta attraverso la tecnologia del DNA ricombinante (rFSH), totalmente purificata dal contenuto di LH, seguita poi dalla realizzazione di una formulazione di LH ricombinante (rLH) (cfr., AIFA. 2018 *Position Paper. Approccio farmacologico all'infertilità di coppia: le gonadotropine*, p. 4, in < https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2018/03/AIFA_Position-Paper-gonadotropine.pdf >). Si veda anche Loumaye E., Campbell R., Salat-Baroux J. 1995. "Human follicle-stimulating hormone produced by recombinant DNA technology: a review for clinicians". *Human Reproduction Update*, v. 1, n. 2 Oxford University Press: pp. 188-199.

continua crescita⁸⁹.

Le conoscenze acquisite con il sequenziamento del genoma hanno accresciuto notevolmente la comprensione della genetica umana e, benché sollevino, come più volte finora accennato, questioni etiche, sociali e legali molto complesse e dibattute, hanno, e lo avranno ancor di più in un futuro oramai prossimo, impatti importanti sulla ricerca biomedica e sulla sanità⁹⁰. Si considerino, per esempio, gli enormi vantaggi che queste tecniche hanno apportato nella diagnostica prenatale. In associazione alle tradizionali metodologie di prelievo per ottenere campioni di tessuto, come l'amniocentesi e il prelievo dei villi coriali (CVS), le tecniche biotecnologiche permettono di individuare in età prenatale le patologie genetiche con maggiore accuratezza. In questo tipo di analisi prenatale, il fenotipo fetale può essere esaminato direttamente anziché ricorrere ai pochi test disponibili per prodotti genici normali o mutanti. Questa possibilità è particolarmente importante perché molti prodotti genici non possono essere rilevati prima della nascita, anche quando sono disponibili test specifici⁹¹.

3. Tempo fuori di sesto

Le ultime due decadi del Novecento vedranno un'accelerazione sostanziale delle conoscenze biotecnologie. Se gli anni Ottanta proiettarono l'umanità nel futuro con il fingerprinting (genetic fingerprint o DNA profiling, in italiano "impronta genetica individuale"), negli anni Novanta il Progetto Genoma darà forma concreta a suggestioni che fino a poco tempo prima avevano avuto significato solo nei romanzi di *science fiction* più arditi e fantasiosi.

Il DNA fingerprinting è una tecnica che permette di determinare le caratteristiche del DNA di un individuo mediante la cosiddetta *impronta genetica*. Tutto ebbe inizio quando Kary B. Mullis nel 1983 ideò la metodica della Polymerase Chain Reaction (PCR - Reazione a Catena della Polimerasi), che permise, attraverso l'amplificazione (ovvero la moltiplicazione) di frammenti di acidi nucleici, di ottenere in vitro, con tempistiche rapide, quantità di materiale genetico utili per un vastissimo campo di applicazioni, dalla diagnostica microbiologica alla medicina legale,

⁸⁹Cfr., Fumagalli G., Clementi F. 2018. *Farmacologia generale e molecolare*. Milano: Edra, p. 146. «Nel 2012, la stima delle vendite di prodotti biotecnologici a livello mondiale era di circa 163 miliardi di dollari, il 19 % delle vendite totali di prodotti venduti su prescrizione (850 miliardi dollari). Il numero di prodotti biotech disponibili in commercio è passato da 16 nel 1982, a 66 nel 1990, a 108 nel primo decennio degli anni 2000, e nel 2104 supera appunto i 200, il 74% (165) dei quali sono commercializzati da 27 aziende farmaceutiche in proprio o in partnership. Tra i primi 10 farmaci soggetti a prescrizione più venduti nel 2012, 6 erano prodotti biotecnologici. Su 119 prodotti complessivi classificati come blockbuster (con vendite superiori a 1 miliardo di dollari l'anno), 47 (39%) sono stati farmaci biotech e le vendite sono cresciute da 36 milioni di dollari nel 2002 a 163 milioni di dollari nel 2012. L'impennata del biotech ha abbracciato quasi tutte le aree mediche, per numero di prodotti e indicazioni approvati» (Evens R.P., Kaitin K.I. 2014. "The biotechnology innovation machine: a source of intelligent biopharmaceuticals for the pharma industry. Mapping biotechnology's success". *Clinical pharmacology and therapeutics*, maggio 95 (5): pp. 528-532, si veda in particolare p. 530).

⁹⁰Cfr., Klug W.S., Spencer C.A. *Op. cit.*, p. 603.

⁹¹Cfr., *ibidem*, p. 609.

dalle analisi di paleontologia e di antropologia molecolare agli studi sul genoma di popolazioni e di organismi non coltivabili (tra i quali numerosi batteri e protisti)⁹². La PCR, insieme alla scoperta delle Ripetizioni in Tandem Semplici (STR, dal termine inglese "Short Tandem Repeats") - ossia del minisatellite, cioè le sequenze ripetute di DNA non codificante, costituite da unità di ripetizione molto corte⁹³ -, spianò la strada per la nascita del fingerprinting, vale a dire l'analisi veloce delle impronte genetiche individuali, con la quale è possibile identificare i DNA provenienti da individui diversi⁹⁴. L'invenzione del fingerprinting genetico si deve però ad Alec John Jeffreys⁹⁵ che

nel 1984 ne definì la metodologia applicativa sulla base di sequenze note di DNA come quelle del DNA minisatellite ipervariabile⁹⁶. Queste sequenze, composte da 10-100 coppie di basi per ripetizione, possono essere analizzate usando gli enzimi di restrizione, i quali lavorano come forbici molecolari per tagliare il DNA in sequenze definite (sequenze di riconoscimento).

Il fingerprinting fu utilizzato, fin dall'inizio, per l'attribuzione o il disconoscimento di paternità e per stabilire i colpevoli di reati di omicidio o stupro, a partire da campioni, anche minimi, di sangue, capelli, saliva o sperma. Tuttavia, i suoi ambiti di intervento si sono via via

⁹²Cfr., Ramesh R., Munshi A., Panda S.K. 1992. "Polymerase chain reaction". *The National medical journal of India*, maggio, 5 (3): pp. 115-119 (< <http://archive.nmji.in/approval/archive/Volume-5/issue-3/review-article.pdf> >); e Green M.R., Sambrook J. 2018. "The Basic Polymerase Chain Reaction (PCR)". *Cold Spring Harbor protocols*, maggio 1; e Peirson S.N., Butler J.N. 2007. "Quantitative polymerase chain reaction". *Methods in molecular biology*, 362: pp. 349-362.

⁹³Il DNA satellite consiste in sequenze altamente ripetute di DNA, che rappresentano gran parte dell'eterocromatina costitutiva. Negli eucarioti, al contrario dei procarioti, il DNA è impacchettato sotto forma di complesso nucleoproteico chiamato "cromatina", che porta il messaggio dell'ereditarietà. Essa è localizzata nel nucleo ed è organizzata in molte entità separate, i cromosomi. Ci sono due tipi di eterocromatina, l'eterocromatina costitutiva e quella facoltativa, che differiscono, di poco, in base al DNA che esse contengono. La ricchezza in DNA satellite determina la permanente o reversibile natura dell'eterocromatina, i suoi polimorfismi e le sue proprietà di colorazione (cfr., Colapietro P., Beghini A. 2003. "Eterocromatina, dai cromosomi alle proteine". *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, in < <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/HeterochromID30058IS.html> >).

⁹⁴Cfr., Klug W.S., Spencer C.A. *Op. cit.*, p. 623.

⁹⁵Una prima parte dei risultati di questa scoperta fu pubblicata in Gill P., Jeffreys A. J., Werrett D. J. 1985. "Forensic Application of DNA Fingerprints". *Nature*, 318: p. 67-73. Un saggio divulgativo in lingua italiana che ripercorre le tappe di questa scoperta in modo puntuale e ben supportata da fonti bibliografiche, è Andreoli A. 2009. *Identità alla prova: la controversa storia del test del DNA tra crimini misteri e battaglie legali*. Milano: Sironi editori.

⁹⁶Appare opportuno distinguere i concetti di satellite, minisatellite e ipersatellite. A questo proposito, occorre ricordare che le sequenze ripetute in tandem formano dei blocchi sui cromosomi e in base alle dimensioni dei blocchi stessi vengono suddivisi in sub-classi di DNA: megasatellite, satellite, minisatellite e ipersatellite. Il DNA megasatellite è costituito da un monomero di ripetizione di grandi dimensioni, come per esempio il RS447. Il DNA satellite rappresenta, invece, una frazione consistente del genoma (dal dieci al venticinque per cento) e comprende un grande gruppo di blocchi di DNA ripetuto in tandem composto da singole unità ripetute più o meno complesse. Il DNA di questo tipo non è trascritto e costituisce la maggior parte dell'eterocromatina del genoma localizzata a livello del centromero (*eterocromatina pericentrometrica*). Il DNA minisatellite comprende il minisatellite ipervariabile e il minisatellite telomerico, due tipi di DNA ripetuto in tandem di modeste dimensioni e disperso nel genoma nucleare. Infine, il DNA ipersatellite (STR) corrisponde a sequenze ripetute, generalmente non codificate, costituite da corte unità di ripetizione in tandem. Il numero di ripetizioni nei polimorfismi STR può essere molto variabile tra individuo e individuo e ciò li rende marcatori particolarmente adatti per scopi identificativi (cfr., Aiello V., Rubini M. 2016. *Atlante degli eteromorfismi cromosomici, Varazze (SV)*, PM edizioni: pp. 15 e 16).

allargati al punto che oggi con tale tecnica, è possibile svolgere analisi accurate in settori tra loro molto differenti: per esempio, è possibile determinare la compatibilità per i trapianti di organi, o poter verificare il successo delle impollinazioni controllate, o individuare la presenza di un elemento con una base genetica nota (come potrebbe essere una semente OGM in un campione), o elaborare alberi genealogici, o ricercare persone scomparse, o svolgere indagini su personaggi storici⁹⁷ o, nei casi di bioterrorismo (attraverso l'identificazione dei ceppi microbici), effettuare controlli sui commerci illegali di piante e animali⁹⁸, o analizzare la qualità dei cibi e delle acque attraverso l'identificazione di microbi contaminanti o, infine, rilevare infezioni virali, come l'HIV, l'epatite o l'influenza.

L'ampio ventaglio di applicazioni del fingerprinting conferma l'eccezionale impatto che questa tecnica ha avuto

nelle indagini genetiche, a testimonianza del grande fermento delle scienze biologiche in questo periodo. Ma il fingerprinting sarà tutt'altro che un punto di arrivo. Nell'ultimo scorcio del Ventesimo Secolo la comunità scientifica vivrà, forse, un momento ancora più straordinario.

Il primo vagito di questa nuova fase fu certamente il Progetto Genoma Umano (Human Genome Project - HGP) che ebbe inizio ufficialmente il primo ottobre del 1990, quando il Governo degli Stati Uniti d'America decise di finanziare con tre miliardi di dollari un piano della durata di quindici anni per sequenziare il genoma umano e, in prospettiva, quello di molti altri organismi modello⁹⁹. Sarà l'emblematico avvio di un decennio che si rivelerà proficuo come non mai per le biotecnologie e, proprio per questa ragione, catalizzerà l'attenzione degli studiosi, e non solo, sulle sorti e i risultati di questa disciplina. Oltre all'HGP in questi anni vedranno, infatti, la luce

⁹⁷Una interessante quanto celebre identificazione di interesse storico compiuta con il fingerprinting genetico è quella relativa alla famiglia dei Romanov. Nel 1991 le autorità russe riesumarono in una fossa poco profonda rinvenuta in un bosco di betulle alla periferia di Ekaterinburg (Sverdlovsk) nove scheletri supposti appartenere alla famiglia dell'ultimo Zar di Russia Nicola II. Non essendo certi che i reperti ossei ritrovati appartenessero alla nota dinastia russa, le ossa furono affidate per l'indagine genetica al patologo Victor Weeden che confermò la loro identità (cfr., Caramelli D. 2009. *Antropologia molecolare. Manuale di base*. Firenze: Firenze University Press: p. 39). Contestualmente, fu escluso che Anna Anderson fosse, come sosteneva, Anastasia Romonova, sopravvissuta all'esecuzione di tutta la famiglia nella notte tra il 16 e il 17 luglio 1918. Con il tempo la Anderson si fece coinvolgere in infinite battaglie legali, dividendo il pubblico in sostenitori e detrattori. La fine della vicenda fu segnata dal DNA mitocondriale di Anna che, recuperato da una biopsia effettuata in occasione di un intervento all'intestino nel 1979, dimostrava che ella non poteva essere figlia dello Zar (cfr., Galeotti G. 2009. *In cerca del padre: Storia dell'identità paterna in età contemporanea*. Roma-Bari: Laterza, p. 21).

⁹⁸Il fingerprinting genetico è stato protagonista di una complessa vicenda internazionale. A seguito della moratoria internazionale del 1986 sul commercio dei cetacei che limitava la caccia solo a poche specie, nel 1994 venne utilizzata la tecnica del PCR per amplificare le sequenze di DNA mitocondriale estratto dalla carne di balena in vendita in alcuni negozi del Giappone, dove questo tipo di alimento è considerata una prelibatezza. Il fingerprinting del DNA rivelò che molti campioni di carne provenivano da megattere e balenottere, specie entrambe protette. Queste informazioni permisero alla dogana giapponese di rintracciare le fonti di importazione illegale di carne di balena e punire i colpevoli (cfr., Klug W.S., Spencer C.A. *Op. cit.*, p. 736).

⁹⁹Cfr., Venter J.C. et al. 2001. "The sequence of the human genome". *Science*, febbraio vol. 291, (< <https://science.sciencemag.org/content/sci/291/5507/1304.full.pdf> >): pp. 1304-1351.

anche altri sorprendenti progetti, tra cui, le terapie geniche applicate all'uomo e la nascita dei primi animali clonati.

Le terapie geniche e la clonazione avranno grande eco anche nei mass media, dividendo l'opinione pubblica in fazioni divise da visioni radicali, anticipando un fenomeno che in seguito diventerà molto comune: sostenere e rilanciare l'un l'altro tesi molto complesse, su cui, in realtà solo gli addetti ai lavori potrebbero (dovrebbero) discutere ed eventualmente polemizzare attraverso lavori scientifici pubblicati su riviste riconosciute.

Il primo tentativo di terapia genica fu compiuto, senza fortuna, e con uno strascico di grandi polemiche, da Martin Cline nel 1980¹⁰⁰. La terapia genica consiste nella somministrazione in un paziente con un gene difettivo di una copia di un gene "normale" al fine di ripristinare una situazione di salubre e perfetto funzionamento fisiologico. Rispetto a un tradizionale trattamento medico con i farmaci, la terapia genica si differenzia per le modalità con cui avviene il passaggio dalla fase di laboratorio alla sperimentazione clinica nei pazienti. Quando viene inventato un nuovo farmaco, come un antibiotico o un sonnifero, dopo la sintesi in laboratorio si

procede con gli esperimenti in provetta e sugli animali per poi dedicarsi alla sperimentazione sull'uomo. Nella terapia genica, invece, è necessario identificare e clonare il gene da impiegare, poi scegliere un vettore adatto a inserirlo nelle cellule e, infine, creare un animale transgenico che soffra della malattia che si intende curare per verificarne l'efficacia della terapia.

Dall'episodio di Cline, ci vorranno altri dieci anni per riuscire a curare con la terapia genica una bambina affetta dal deficit dell'enzima dell'adenosina deaminasi (ADA-SCID), una rara malattia che provoca una carenza di questo enzima con ripercussioni gravi sul sistema immunitario. French Anderson inserì i geni che codificano per l'ADA all'interno del sangue prelevato dalla bambina mediante tecniche di ingegneria genetica; le cellule modificate furono poi trasfuse nuovamente nel suo corpo in modo che i nuovi geni potessero iniziare a produrre copie del vitale enzima e il sistema immunitario riprendere a funzionare in piena regola¹⁰¹.

La nascita del primo animale clonato avvenne a Edimburgo nel 1997, quando una équipe di scienziati guidati da Ian Wilmut realizzò la clonazione di un mammifero, una pecora, che fu chiamata

¹⁰⁰Nel luglio 1980, Cline operò un trasferimento di rDNA nelle cellule del midollo osseo di due pazienti affette da beta-talassemia (β -talassemia). Non solo le due pazienti morirono, ma questo esperimento fu anche condotto senza rispettare le linee guida sulla terapia genica allora stabilite dal National Institute of Health e privo dell'approvazione dell'Institutional Review Board dell'Università della California di Los Angeles (UCLA), dove era stata condotta la sua ricerca (cfr., Beutler E. 2001. "The Cline Affair". *Molecular Therapy*, novembre, 4 (5): pp. 396-397).

¹⁰¹Cfr., Aldridge S. *Op. cit.*, pp. 200-201.

“Dolly”¹⁰². La tecnica utilizzata consisté nel prelevare il nucleo di una cellula somatica di un animale adulto, un esemplare della razza Finn-Dorset di sei anni, e introdurlo in un uovo non fecondato (ovocita) privato del proprio materiale genetico tramite rimozione del nucleo: l’ovocita così rinucleato fu indotto ad avviare lo sviluppo del feto tramite elettroshock¹⁰³. Questo embrione fu poi impiantato nell’utero di una madre surrogata che portò avanti la gravidanza, al termine della quale nacque un animale geneticamente identico a quello dal quale era stata

prelevata la cellula adulta. Dopo la clonazione della pecora Dolly furono clonati molti altri mammiferi come gatti, tori e cavalli¹⁰⁴. Le applicazioni biotecnologiche per la clonazione di animali modificati geneticamente furono numerose e inclusero la produzione di farmaci, di organi o di tessuti animali adatti per i trapianti negli esseri umani, la creazione di modelli animali per lo studio delle malattie e la cura di alcune di esse. Ma, allo stesso tempo, sollevarono (e continuano a farlo) una serie molto varia di questioni che vanno dal benessere degli animali prodotti, alle

¹⁰²La clonazione di un essere vivente può avvenire in due modi distinti: dalla divisione dell’embrione durante le prime fasi dello sviluppo; oppure dalla riproduzione di un essere vivente, sfruttando una cellula somatica di un altro essere vivente senza che vi sia fecondazione. La prima tipologia di clonazione si consegue sia in maniera naturale, come nel caso dei gemelli, sia in maniera artificiale, come fu dimostrato il 13 ottobre del 1993 da Jerry L. Hall e da Robert J. Stillman, due scienziati della George Washington University. Hall e Stillman, infatti, furono i primi che riuscirono ad avere successo in un esperimento di clonazione, per separazione di blastomeri, di diciassette embrioni umani, ottenuto con la fecondazione in vitro che produsse quarantotto embrioni geneticamente identici (cfr., Hall, J.L., Engel, D., Gindoff, P.R., Motta, G.L., & Stillman, R.J. 1993. “Experimental cloning of human polyploid embryos using an artificial zona pellucida”. *The American Fertility Society, Poster Sessions*, Abstract O-001, p. 81). La seconda tipologia di clonazione, che avrà come epilogo la creazione della pecora Dolly, è un processo del tutto artificiale ed ebbe risultati positivi già nel 1958 quando John Gurdon clonò una rana usando nuclei intatti dalle cellule somatiche (cellule intestinali) di un girino di *Xenopus* (cfr., Gurdon, J., Elsdale, T. & Fischberg, M. 1958. “Sexually Mature Individuals of *Xenopus laevis* from the Transplantation of Single Somatic Nuclei”. *Nature*, 182: pp. 64-65). A quel tempo non era tuttavia possibile dimostrare che i nuclei trapiantati derivassero da una cellula completamente differenziata, per cui fu necessario aspettare il 1975 per averne conferma scientifica da un gruppo di ricerca che lavorava presso l’Istituto di Immunologia di Basilea in Svizzera (cfr., Wabl M.R., Brun R.B., Du Pasquier L. 1975. “Lymphocytes of the toad *Xenopus laevis* have the gene set for promoting tadpole development”. *Science*, dicembre, 26, 190 (4221): pp. 1310-1312). Successivamente, nel 1981 Mario Capecchi, Martin Evans Oliver Smithies scoprirono il “gene targeting” (in italiano “bersagliamento di un gene”) - una tecnica biotecnologica che attraverso la ricombinazione omologa permetteva di modificare un gene, cancellandolo, rimuovendone esoni o introducendovi mutazioni puntiformi - e progettarono un topo knockout, ossia un topo geneticamente modificato in cui è soppressa, a scopo di studio, l’espressione di un determinato gene (cfr., Evans M., Kaufman, M. 1981. “Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos”. *Nature*, 292: pp. 154-156; e Koller B.H., Hagemann L.J., Doetschman T., Hageman J.R., Huang S., Williams P.J., First N.L., Maeda N., Smithies O. 1989. “Germ-line transmission of a planned alteration made in a hypoxanthine phosphoribosyltransferase gene by homologous recombination in embryonic stem cells”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, novembre, 86 (22): pp. 8927-8931). Evans dimostrò che alcune linee cellulari coltivate in vitro di embrioni murini, dette “cellule staminali embrionali”, inoculate nella blastocisti di un topo, contribuivano alla formazione di tutti i tessuti del nuovo organismo. Solo molti anni dopo, l’utilizzazione delle cellule staminali embrionali sia murine per la formazione di topi knockout, sia umane per la formazione di cellule staminali (la cosiddetta clonazione terapeutica), si è rivelata di notevole importanza (cfr., Robertson E., Bradley A., Kuehn M., Evans M. 1986. “Germ-line transmission of genes introduced into cultured pluripotential cells by retroviral vector”. *Nature*, ottobre, 2-8, 323 (6087): pp. 445-448).

¹⁰³Cfr., Campbell K., McWhir J., Ritchie W., Wilmut I. 1996. “Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line”. *Nature*, 380: pp. 64-66.

¹⁰⁴Cfr., Stazi A. 2012. *Innovazioni biotecnologiche e brevettabilità del vivente: Questioni giuridiche e profili biotici nei modelli statunitensi ed europei*, Torino: Giappichelli, p. 93.

problematiche giuridiche ed economiche connesse alla registrazione dei nuovi brevetti o alle ricadute sull'ambiente che potevano scaturire da queste pratiche.

Il Progetto Genoma Umano può essere considerato uno dei progetti di ricerca più ambiziosi di sempre, la cui missione è stata decifrare la composizione chimica dell'intero codice genetico umano (cioè, appunto, il genoma). L'obiettivo dichiarato era, attraverso l'isolamento e l'analisi del materiale genetico contenuto nel DNA, fornire agli scienziati nuovi e potenti approcci per comprendere lo sviluppo delle malattie e creare nuove strategie per la loro prevenzione e cura¹⁰⁵.

La storia del HGP iniziò nel 1985, quando Robert Sinsheimer organizzò all'Università della California di Santa Cruz un convegno scientifico per discutere la possibilità di decodificare l'intero genoma umano¹⁰⁶. Sinsheimer partiva dal presupposto che decifrando il DNA si sarebbero compresi i meccanismi biologici e molecolari di molte malattie genetiche, aprendo la strada a nuove e più efficaci terapie. L'anno successivo

anche Renato Dulbecco, in un suo editoriale su *Science*, sostenne l'idea di mappare il DNA e i geni in esso contenuto¹⁰⁷. Leory Hood, all'epoca ricercatore presso la Applied Biosystems, in quel medesimo 1986 inventò il sequenziatore automatico che si sarebbe rivelato uno strumento indispensabile per la realizzazione dell'impresa¹⁰⁸. Il sostegno economico, che diede concretamente avvio al progetto, fu concesso, come prima ricordato, nell'ottobre del 1990 dal Governo statunitense che affidò la direzione del HGP allo "US Department of Energy" e del "National Institutes of Health", con l'istituzione di un consorzio pubblico coordinato da Francis Collins, a cui si affiancò dopo poco anche un'impresa privata, la Celera Genomics, diretta da Craig Venter¹⁰⁹.

Il rapido progredire dei mezzi tecnici impiegati per la lettura delle basi e l'accesa competizione tra Collins e Venter, oltre al coinvolgimento di molte università e centri di ricerca di Stati Uniti, Regno Unito, Francia, Germania, Giappone e Cina, permise di ottenere con un largo anticipo rispetto ai

¹⁰⁵Cfr., Collins F.S., Fink L. 1995. "The Human Genome Project". *Alcohol Health Res World*, 19 (3): pp. 190-195.

¹⁰⁶Cfr., Menon M.G.K., Tandon P.N., Agarwal S.S., Sharma V.P. 1999. *Human Genome Research: Emerging Ethical, Legal, Social, and Economic Issues*, New Delhi: Allied, p. 16.

¹⁰⁷Cfr., Dulbecco R. 1986. "A turning point in cancer research: sequencing the human genome". *Science*, marzo 7, 231 (4742): pp. 1055-1056 (< <https://science.sciencemag.org/content/231/4742/1055.long> >).

¹⁰⁸Il sequenziamento è un processo che permette di stabilire l'esatta sequenza delle basi nell'ambito di un filamento di DNA o degli aminoacidi di una proteina. La storia del sequenziamento ha avuto origine nel 1968 quando, per la prima volta, è stata riportata la sequenza di dieci basi consecutive di DNA, benché le prime metodologie per ottenere sequenze di dimensioni maggiori siano state messe a punto solo diversi anni dopo, prima con Allan Maxam e Walter Gilbert nel 1973, poi da Frederick Sanger nel 1975. Nel 1977 fu sequenziato il primo gene umano e da allora questa metodica ha avuto uno sviluppo esponenziale in termini sia di strategia, sia di tecnologia, proprio con l'invenzione dei sequenziatori automatici (cfr., Debbia E.A., *Microbiologia Clinica*, Bologna: Esculapio, p. 44).

¹⁰⁹Cfr., Davis K. 2002. *Il codice della vita. Genoma la storia e il futuro di una grande scoperta*, Milano: Mondadori, pp. 321-335.

programmi una prima bozza del progetto che copriva circa il 96% delle sequenze codificanti del genoma¹¹⁰. La notizia fu data al mondo il 14 maggio del 2000 dal presidente statunitense Bill Clinton durante una conferenza stampa alla Casa Bianca¹¹¹, mentre i primi risultati scientifici furono pubblicati nel 2001 sulle riviste *Nature* (quelli di Collins) e *Science* (quelli di Venter)¹¹².

Tra le tappe più significative che condussero al successo il Progetto Genoma ci fu, anzitutto, l'allestimento di diversi tipi di mappatura, poi l'individuazione dei "marcatori", ossia le sequenze di segnale distribuite lungo il DNA, e, infine, la messa a punto di tecnologie sempre più sofisticate e interconnesse con l'informatica. Accanto al Progetto Genoma Umano sorsero alcuni Progetti Genoma Paralleli che permisero nel 1995 di sequenziare per la prima volta il genoma di un organismo vivente, *Haemophilus influenzae*, a cui seguì nel 1996 quello del lievito da panificazione (*Saccharomyces cerevisiae*), nel 1997 quello dell'*Escherichia coli*, per arrivare a quello del moscerino della frutta (*Drosophila*

melanogaster), del verme (*Caenorhabditis elegans*) e del topo (*Mus musculus*)¹¹³.

Con il completamento dello HGP nel 2003, il mondo scientifico ha assistito a una radicale rivoluzione delle proprie certezze. Le conoscenze sul genoma umano hanno, infatti, consentito il consolidarsi di una nuova dimensione della medicina, la "Medicina Predittiva", ovvero un approccio che, sulla base delle informazioni ricavabili dalla costituzione genetica individuale, riesce a stimare in una persona, con un ragionevole grado di affidabilità, la possibilità di sviluppare alcuni tipi di patologie durante il corso della vita.

L'implicazione degli studi sui geni nella gestione delle malattie umane ha avuto, naturalmente, ricadute importanti anche in ambito farmaceutico. Gli anni Ottanta, d'altronde, avevano creato un substrato assai fertile per l'avvento di quella che si rivelerà essere una vera e propria svolta. Infatti, da un lato le tecniche del DNA ricombinante avevano permesso di produrre in modo artificiale grandi quantità di proteine di interesse farmacologico, come l'insulina,

¹¹⁰Cfr., Klug W.S., Spencer C.A. *Op. cit.*, p. 8; Venter J.C. *et al.*, 2001. *Op. cit.* In seguito al moltiplicarsi dei progetti genoma e al fatto che nuove sequenze genomiche venivano inserite nelle banche dati, è nata una nuova disciplina chiamata genomica (lo studio dei genomi), che utilizza le informazioni sulle sequenze nucleotidiche contenute nei database per studiare la struttura, la funzione e l'evoluzione dei geni e dei genomi (cfr., Klug W.S., Spencer C.A. *Op. cit.*, p. 8).

¹¹¹È significativo ricordare che il giorno successivo alla conferenza di Bill Clinton, le quotazioni di numerose società biotecnologiche crollarono, trascinando verso il basso l'indice dei titoli tecnologici Nasdaq, testimoniando come politica e finanza, già allora, erano ormai inestricabilmente collegate e in grado di influenzarsi reciprocamente (cfr., Bucchi M. 2000. "Il Progetto Genoma e la scienza che cambia". *Il Mulino, Rivista bimestrale di cultura e di politica*, fascicolo 6, novembre-dicembre, pp. 1031-1040, si veda in particolare p. 1031).

¹¹²In particolare, Collins e il consorzio pubblico International Human Genome Sequencing Consortium pubblicarono "Initial Sequencing and Analysis of Human Genome" su *Nature*, 409, 2001, pp. 860-921. Mentre Venter e gli altri coinvolti nel lavoro della Celera Genomics pubblicarono "The Sequence of the Human Genome", su *Science*, 291, 2001, pp. 1304-1351.

¹¹³Cfr., Serra C. 2000. *Il progetto genoma Umano*. Napoli: Cuen.

l'interferone o l'ormone della crescita; dall'altro, sulla scorta delle tecnologie e delle conoscenze rese disponibili dalla biologia molecolare erano state elaborate nuove ipotesi sui meccanismi alla base delle malattie e individuato nuovi obiettivi ("target") biologici per la progettazione di farmaci più performanti. In un settore che viveva da oltre un decennio una fase di grande fermento, i risultati del Progetto Genoma impressero un ulteriore impulso, costringendo di fatto le industrie farmaceutiche a riorganizzarsi rapidamente. Per poter avere accesso e utilizzare le sequenze geniche, queste aziende avviarono molteplici collaborazioni con centri di ricerca esterni e programmi per formare ricercatori propri su questi temi. Nacque così la genomica medica, una disciplina finalizzata a identificare strumenti diagnostici innovativi e a progettare nuovi farmaci. Assieme alla genetica, entrarono nei laboratori anche altre competenze come la bioinformatica, che metteva a disposizione esperti di algoritmi in grado di gestire le banche dati biomediche, comparare sequenze e strutture per trovare funzioni nascoste.

La bioinformatica, e, successivamente, la biologia computazionale, con obiettivi diversi, si occupano di analizzare ampie raccolte di dati biologici, come genomi, fenotipi cellulari o proteomi. Uno dei

tratti più innovativi di questo settore è consistito nell'adoperare algoritmi, metodologie analitico-computazionali, modellizzazioni matematiche e analisi di simulazioni che, attraverso algoritmi di machine learning e grafi relazionali, hanno permesso di processare un numero eccezionale di informazioni biologiche¹¹⁴. Nello specifico, la bioinformatica crea i database biomedici e i software per gestirli, mentre la biologia computazionale applica algoritmi matematici che esplorano quantitativamente i fenomeni biologici e le biomolecole evidenziando i meccanismi molecolari e funzionali in cui sono coinvolti, producendo modelli quantitativi e predizioni statisticamente significative. La biologia computazionale ha reso per esempio semplice e produttivo il paragone tra genoma e trascrittoma (o proteoma) umani con quelli di altri organismi (per esempio, i batteri o i funghi) sia nei tessuti sani che in situazioni patologiche, consentendo di identificare numerosi meccanismi su cui intervenire con nuove strategie di ricerca e di poter individuare target biologici per lo sviluppo di nuovi farmaci.

La biologia computazionale ha avuto poi un ruolo cruciale per l'affermazione di quell'approccio di tipo sistemico nei saperi biologici - e, infatti, si parla in questi casi di biologia dei sistemi¹¹⁵ - in cui un singolo elemento biologico è considerato e compreso come parte di

¹¹⁴Cfr., Mack, G. 2004. "Can complexity be commercialized?". *Nature biotechnology*, ottobre, 22 (10), pp. 1223-1229 (< <https://www.nature.com/articles/nbt1004-1223> >).

¹¹⁵La biologia dei sistemi si è strutturata sostanzialmente intorno a due tipi di percorsi di ricerca: quello che procede dall'alto verso il basso (top-down), ossia a partire dai sistemi principali (come per esempio, quello circolatorio, immunitario o metabolico) per arrivare fino ai tessuti, alle cellule, alle proteine e ai geni pertinenti; e quello che procede dal basso verso l'alto (bottom-up), ossia dalla valutazione di migliaia di geni e proteine al fine di combinarli in una rappresentazione funzionale delle cellule e dei sistemi cellulari (cfr., *ibidem*).

un meccanismo più ampio e in continua "trans-formazione". In termini più concreti, l'approccio sistemico rende possibile, a partire dalle informazioni disponibili su una certa malattia, di simulare il decorso di quella malattia e la sua risposta a determinati input, come farmaci, ambiente o semplicemente la progressione del tempo¹¹⁶.

I rapidi successi dell'informatica e la disponibilità di computer sempre più potenti hanno fornito un notevole supporto per i ricercatori, dall'identificazione del target biologico¹¹⁷ fino alla selezione dei nuovi composti attivi. A tal proposito, una tecnologia che si è diffusa nei laboratori di tutto il mondo negli anni Novanta è stata l'High-Throughput Screening (HTS). Si tratta di sistemi altamente

automatizzati che consentono di valutare rapidamente migliaia di composti chimici in saggi biologici, utilizzando diversi metodi di rilevazione (per esempio, la fluorescenza o la luminescenza). Solo i composti che mostrano un'attività di sistema rilevabile sono ulteriormente considerati nella fase di drug discovery¹¹⁸, mentre gli altri vengono abbandonati¹¹⁹.

L'HTS rappresenta, tuttavia, solo il primo passo in quel processo di automatizzazione che sta vivendo - al pari di ogni altro ramo della società occidentale contemporanea - la ricerca farmaco-sanitaria negli ultimi lustri¹²⁰. Non deve, dunque, stupire se nella progettazione dei nuovi farmaci, oltre alle "small molecules"¹²¹ e a strumenti sempre più performanti per elaborare i

¹¹⁶Cfr., *ibidem*.

¹¹⁷Il punto di partenza per la scoperta di una nuova molecola quale target farmacologico è la sua identificazione quale biomolecola coinvolta nella patogenesi o progressione della malattia. Il target può essere, per esempio, un enzima, un recettore, un canale ionico o una proteina transporter, fortemente correlata alla malattia come importante nodo di riferimento funzionale (cfr., Gashaw I., Ellinghaus P., Sommer A., Asadullah K. 2012. "What makes a good drug target?". *Drug Discovery Today*, Febbraio, 17 (S24-30): pp. 524-530). All'identificazione di un target biologico è correlato anche quello di un biomarker, ossia un indicatore misurabile della patologia da analizzare che permette di verificare l'efficacia delle molecole prescelte come farmaci (cfr., Ganellin C., Jefferis R., Roberts S. 2013. *Introduction to Biological and Small Molecule Drug Research and Development*, Amsterdam: Elsevier, pp. 122-125). Individuare il target biologico giusto è un aspetto molto importante poiché evita di perdere tempo e risorse, ed è di fatto il punto di partenza per avviare il processo di Drug Discovery vero e proprio che porta a selezionare la molecola adatta a partire da un gran numero di composti.

¹¹⁸Per il tema della "drug discovery" si rinvia a Novellino E., Fuccella L.M., Barone D., Iadevaia V., Colonna R., Capone G., Cammarata S., Piscitelli A., Menditto E., Orlando V., Russo V., Putignano D., Vinci P., Guerriero F., Bocchi I., Calderazzo V., Romano S., Bonato S., De Tomasi F. 2019. *Il farmaco: ricerca, sviluppo e applicazione in terapia*, Napoli: FedOAPress, pp. 26-28.

¹¹⁹Cfr., Fumagalli G., Clementi F. *Op. cit.*, p. 151.

¹²⁰Cfr., Darcy A.M., Louie A.K., Roberts L.W. 2016. "Machine Learning and the Profession of Medicine". *JAMA*, 315 (6): pp. 551-552.

¹²¹Le "small molecules" sono, come indica il loro stesso nome, dei composti "piccoli", con un peso molecolare generalmente inferiore ai 900 Dalton (Da). Si tratta principalmente di molecole organiche sintetizzate chimicamente che vengono usate, ormai da decenni, a scopi terapeutici. Un tipico esempio di questa classe di farmaci è l'acido acetilsalicilico, un antinfiammatorio con un peso molecolare ridotto che è stato sintetizzato industrialmente fin dalla metà del XIX secolo. (cfr., Miner J., Hoffhines A. 2007. "The Discovery of Aspirin's Antithrombotic Effects". *Texas Heart Institute Journal*, 34 (2): pp. 179-186). Le small molecules per le dimensioni e la natura organica che possiedono, sono capaci di agire sull'organismo a livello sia extracellulare, sia intracellulare, e si caratterizzano per un'azione terapeutica diretta principalmente verso enzimi e recettori in qualità di inibitori enzimatici, agonisti o antagonisti dei recettori (cfr., Ganellin C., Jefferis R., Roberts S. 2013. *Op. cit.*, p. 20).

dati, è divenuto imprescindibile l'apporto della cosiddetta intelligenza artificiale¹²² (conosciuta sovente anche con la sola sigla "AI" che sta per "agenti intelligenti", corrispondente all'acronimo inglese "Artificial Intelligence").

L'intelligenza artificiale può creare da una singola conoscenza che abbia successo una nuova conoscenza anch'essa di successo sia in quell'ambito, sia in ambiti differenti. In altre parole, essa è capace, dopo una opportuna fase di "training", di valutare ed estrarre da una enorme massa di dati eterogenei (Big Data), un qualcosa di nuovo che, pur già presente, risulta come "nascosto" o "non individuabile". Tutto ciò, è possibile poiché l'intelligenza artificiale, attraverso l'apprendimento automatico (per esempio, il machine learning), esplora, con algoritmi dedicati (per esempio, le reti neurali), i dati che acquisisce, per poi sviluppare, sotto forma di modelli predittivi quantitativi, nuovi paradigmi di ricerca¹²³. Proprio per questo, nello sviluppo di nuovi farmaci e, allo stesso tempo, per trovare nuove applicazioni

per quelli già in commercio, l'intelligenza artificiale sta assumendo un potere decisionale sempre maggiore, specie nei casi in cui essa è sinergica all'intelligenza umana¹²⁴: l'obiettivo, neanche tanto nascosto, è generare attraverso la sola intelligenza artificiale "nuove entità chimiche"¹²⁵ che abbiano tutte le proprietà desiderate, senza doversi più affidare alle costose procedure dell'HTS¹²⁶. Comunque, nonostante i traguardi raggiunti dalla scienza novecentesca, tanto nella comprensione della patogenesi, quanto nelle tecnologie dei medicinali, l'approvazione e l'immissione in commercio di un nuovo farmaco risulta essere ancora un processo con tempistiche lunghe e finanziariamente impegnativo, specialmente a causa dei costi derivanti dall'elevata percentuale di fallimenti che si rivelano durante gli studi clinici¹²⁷.

Il crescente successo dell'intelligenza artificiale dipende proprio dal fatto che permette di ridurre i tempi normalmente richiesti per processare i dati e di progettare e identificare nuove molecole

¹²²Cfr., Mignani S., Huber S., Tomás H., Rodrigues J., Majoral J.P. 2016. "Why and how have drug discovery strategies in pharma changed? What are the new mindsets?". *Drug discovery today*, 21 (2): pp. 239-249; Jordan A.M. 2018. "Artificial intelligence in drug design - the storm before the calm?". *American Chemical Society medicinal chemistry letters Medicinal chemistry letters*, 9 (12): pp. 1150-1152.

¹²³Cfr., Awad M., Khanna R. 2015. *Efficient Learning Machines.Theories, Concepts, and Applications for Engineers and System Designers*, Apress: Berkeley, pp. 1-18 (< <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-1-4302-5990-9.pdf> >).

¹²⁴Cfr., Schneider P., Walters W.P., Plowright A.T. et al. 2020. "Rethinking drug design in the artificial intelligence era". *Nature reviews. Drug discovery*, maggio, 19 (5): pp. 353-364.

¹²⁵Si è qui scelto volutamente un'espressione specifica che traduce in modo letterale "New Chemical Entity" (NCE), e si riferisce, secondo la Food and Drug Administration degli Stati Uniti d'America, a un farmaco che non contiene parti attive approvate dalla stessa FDA (cfr., U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2014. *New Chemical Entity Exclusivity Determinations for Certain FixedCombination Drug Products Guidance for Industry* in < <https://www.fda.gov/files/drugs/published/New-Chemical-Entity-Exclusivity-Determinations-for-Certain-Fixed-Combination-Drug-Products.pdf> >).

¹²⁶Cfr., Schneider P., Walters W.P., Plowright A.T. *Op. cit.*

¹²⁷Cfr., Smietana K., Siatkowski M., Møller M. 2016. "Trends in clinical success rates". *Nature reviews drug discovery*, 15: pp. 379-380.

con costi molto più contenuti rispetto al passato. Ciò è possibile giacché uno dei principali settori di applicazione dell'intelligenza artificiale è quello della Ricerca e Sviluppo (R&S), alla cui base vi è la raccolta di una grande quantità di dati e la loro combinazione. Per sua natura, la R&S in campo farmaceutico è sempre stata caratterizzata da un approccio guidato dai dati sperimentali, il cui sviluppo è strettamente collegato ai progressi nella modellistica statistica e della biologia computazionale: ciò la rende una naturale area di applicazione dell'intelligenza artificiale¹²⁸.

La maggior parte delle aziende che operano nel campo delle biotecnologie ha attualmente acquisito una piena consapevolezza del valore dell'intelligenza artificiale come volano per una maggiore efficienza e produttività nella R&S, facendo uso dell'automazione intelligente applicata ai propri processi. Per esempio, alcune multinazionali farmaceutiche utilizzano strumenti basati sull'elaborazione del linguaggio naturale (Natural Language Processing)¹²⁹ per automatizzare il monitoraggio della sicurezza dei propri farmaci in commercio, sostenendo

l'attività di farmacovigilanza attraverso l'estrazione di informazioni e l'inferenza statistica dai report degli effetti avversi. Il risultato è stato un miglioramento dell'accuratezza del 70% e una riduzione del 20% nelle tempistiche di elaborazione¹³⁰.

Le nuove frontiere delle biotecnologie farmacologiche sono rivolte oggi allo sviluppo di due categorie di farmaci, i monoclonali e i medicinali a mRNA (RNA messaggero).

L'introduzione di proteine funzionalmente complesse in ambito terapeutico ha condotto, per esempio, alla sintesi di anticorpi monoclonali che permettono di trattare un'ampia gamma di patologie. Questi anticorpi sono fra loro identici perché prodotti da un solo tipo di clone o cellula immunitaria (uno specifico linfocita B), benché se ne possano creare di diverso tipo, tutti con attività mirata, ossia capaci di legarsi specificamente a un solo e determinato antigene¹³¹.

La tecnologia per produrre gli anticorpi monoclonali è stata messa a punto da George Köhler e César Milstein a Cambridge nel 1975¹³² che insieme a Niels Kaj Jerne vinsero per questa

¹²⁸Cfr., Philipp M.P., Valdarnini A., D'Antonio A. 2018. "Verso terapie intelligence-driven", in "Intelligenza Applicata Tecnologie e ingegno umano per potenziare il business". *Harvard business review Italia*, 7/8, Milano: pp. 17-22 (< https://www.accenture.com/_acnmedia/pdf-81/accenture-looking-forward-pdf.pdf >), e, in particolare, si veda la p. 17.

¹²⁹Il Natural Language Processing (NLP), in italiano "Elaborazione del Linguaggio Naturale", è il processo di elaborazione automatica da parte di un elaboratore elettronico di informazioni scritte o pronunciate in una lingua naturale, ossia il linguaggio solitamente usato nella comunicazione fra individui di un gruppo sociale che lo condivide. L'NLP è un campo molto vasto con molteplici applicazioni potenziali, fra le quali la traduzione da un linguaggio a un altro, il recupero delle informazioni da archivi, l'interazione uomo-macchina e la dettatura automatica (cfr., Nilsson N.J. 2002. *Intelligenza artificiale*, Milano: Apogeo, p. 458).

¹³⁰Cfr., Smietana K., Siatkowski M., Møller M. *Op. cit.*, p. 19.

¹³¹Cfr., Mantovani A. 2016. *Immunità e vaccini*, Milano: Mondadori, pp. 24-25.

¹³²Cfr., Aldridge S. *Op. cit.*, pp. 220-221.

ragione il premio Nobel per la medicina nel 1984¹³³. Forse anche per questo non può non apparire come un paradosso la circostanza per la quale l'esperto di brevetti del Medical Research Council non ritenne brevettabile la scoperta di Köhler e Milstein¹³⁴. Comunque, quattro anni dopo Greg Winter definì le tecniche per umanizzare¹³⁵ gli anticorpi monoclonali, eliminando gran parte delle reazioni avverse che generavano¹³⁶. In tal modo, si è aperta una strada, feconda e innovativa, che da allora sta avendo un riscontro crescente in terapia, come testimoniato anche dai recenti successi ottenuti in questo campo da James Allison e Tasuku Honjo¹³⁷.

Un anticorpo è una glicoproteina che ha il compito di riconoscere un antigene¹³⁸ presente su di un "invasore", in genere patogeni come batteri e virus, per permettere all'organismo di neutralizzarli. Il sistema immunitario dell'essere umano

ne produce molti tipi differenti, pronti a identificare il "nemico" attraverso reazioni di interazione molecolare: quando il sito di legame presente su un anticorpo trova un antigene complementare sulla superficie di un patogeno invasore, il sistema immunitario inizia, con una molteplicità di interventi, anche cellulari, a produrre l'anticorpo in questione, e in questo modo l'infezione può essere sconfitta.

Sussistono tuttavia due problematiche, ovvero ci sono molti anticorpi, ma non tutti hanno la stessa efficacia contro un potenziale invasore; l'organismo, inoltre, impiega tempo per produrre gli anticorpi in quantità sufficiente a debellare una malattia in corso.

Questi due problemi sono stati risolti con l'aiuto degli anticorpi monoclonali: anticorpi prodotti artificialmente da un solo clone cellulare e pertanto tutti identici tra loro, e quindi con identica efficienza nel neutralizzare il proprio

¹³³Gli anticorpi monoclonali sono in breve tempo divenuti indispensabili nelle ricerche di base così come nella clinica, per cui, come tutti i farmaci di successo, hanno avuto anche importanti ricadute di tipo commerciale. Tuttavia, paradossalmente, all'epoca, l'esperto di brevetti del Medical Research Council non ritenne brevettabile la scoperta di Köhler e Milstein (cfr., *Op. cit.*, pp. 24-25).

¹³⁴Cfr., Mantovani A. *Op. cit.*, p. 25.

¹³⁵L'umanizzazione è una tecnica sovente utilizzata per la creazione di anticorpi monoclonali. Essa si rende necessaria quando, durante un processo di genesi di un determinato anticorpo, si utilizza un sistema immunitario non umano, come per esempio quello di un topo. Gli anticorpi umanizzati sono, pertanto, anticorpi di origine non umana, le cui sequenze proteiche sono state modificate per aumentarne la somiglianza con le varianti prodotte naturalmente dall'uomo (cfr., Queen C., Schneider W.P., Selick H.E., Payne P.W., Landolfi N.F., Duncan J.F., Avdalovic N.M., Levitt M., Junghans R.P., Waldmann T.A. 1989. "A humanized antibody that binds to the interleukin 2 receptor". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, dicembre 1, 86 (24): pp. 10029-10033).

¹³⁶Cfr., Riechmann, L., Clark, M., Waldmann, H. Winter G. 1988. "Reshaping human antibodies for therapy". *Nature*, 332: pp. 323-327.

¹³⁷Cfr., Altmann D.M. 2018. "A Nobel Prize-worthy pursuit: cancer immunology and harnessing immunity to tumour neoantigens". *Immunology*, 155 (3): pp. 283-284.

¹³⁸L'antigene è una sostanza estranea che, quando viene inserita all'interno di un organismo, provoca la formazione di anticorpi e, reagendo in modo specifico con essi, induce una risposta immunitaria. Nell'essere umano possono comportarsi come antigeni le molecole proteiche contenute in batteri, virus, protozoi, piante, cibi, veleno di serpenti, componenti del siero e le proteine che sono presenti sulla membrana di globuli rossi e di altri tipi cellulari (cfr., Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. 1994. *Immunologia cellulare e molecolare*. Milano: Edra; Golub E.S. 1989. *Immunologia, una sintesi*. Bologna: Zanichelli).

antigene. In teoria, una volta identificato un anticorpo neutralizzante efficace, è possibile produrne copie perfette, nelle quantità necessarie, ottenendo un farmaco specifico ed efficace. Nella realtà dei fatti, quando avviene un'infezione, si attua l'immunità naturale e gli anticorpi generati contro l'agente infettante non sono formati da una sola proteina anticorpale, ma da un insieme di proteine prodotte dai globuli bianchi specifiche per i numerosi punti antigenici presenti sulla superficie dell'agente infettante (epitopi), per cui gli anticorpi prodotti sono specifici solo per l'epitopo. Questo comporta anche che gli anticorpi neutralizzanti, cioè quelli che bloccano specificamente l'attacco dell'agente infettante alla cellula umana, sono solo una frazione del totale, quindi meno efficaci. Gli anticorpi prodotti dall'immunità naturale, sono detti policlonali, e trovano scarse applicazioni nella clinica e nella diagnostica proprio perché non si sa con certezza contro quale antigene siano diretti. Di fatto andrebbero ulteriormente purificati con una complessa metodologia, non sempre attuabile. Anche nei processi tumorali si generano anticorpi e c'è un tipo di tumore, il mieloma multiplo, che attiva la proliferazione di un clone cellulare neoplastico, appartenente al sistema immunitario cellulare del midollo

osseo che, pur avendo la funzione di produrre anticorpi, comincia a proliferare incontrollatamente e a produrre grandi quantità di un solo tipo di anticorpo con profonde anomalie cariotipiche e con l'attivazione di oncogeni. Questi anticorpi sono quindi monoclonali e hanno enormi potenzialità cliniche perché, a causa della loro elevata specificità, si possono usare per ricercare una specifica proteina e legarla. Possono quindi neutralizzare, per esempio, una proteina tumorale o, anche, rivelare particolari proteine che segnalano la presenza di un'infezione in un test diagnostico.

La seconda categoria di farmaci a cui si faceva riferimento è quella a base di mRNA che, insieme a quelli a RNA antisense (asRNA), a RNA interference (RNAi) e ad aptameri dell'RNA, fanno parte dell'ampia famiglia dei medicinali a RNA¹³⁹.

L'RNA è una sostanza ereditaria intermedia nel dogma centrale¹⁴⁰, la cui sigla sta per RiboNucleic Acid, ossia Acido RiboNucleico. Come il DNA, anche l'RNA è un attore coinvolto nella "gestione" del patrimonio genetico. Ma la differenza tra queste due molecole è evidente già nelle loro strutture: mentre il DNA è caratterizzato dalla famosa doppia elica, l'RNA è una molecola formata da un singolo filamento di

¹³⁹La classificazione dei medicinali a base RNA è naturalmente molto più complessa: a questo proposito, si rinvia a St Laurent G., Wahlestedt C., Kapranov P. 2015. "The Landscape of long noncoding RNA classification". *Trends in genetics*, maggio 31 (5): pp. 239-251.

¹⁴⁰Il "dogma centrale" della biologia molecolare è un principio formulato negli anni Cinquanta da Francis Crick, secondo cui, in biologia molecolare, il flusso dell'informazione genetica si caratterizza per essere monodirezionale, muovendosi dagli acidi nucleici per arrivare alle proteine (cfr., Crick F. 1970. "Central dogma of molecular biology". *Nature*, 227: pp. 561-563).

nucleotidi. L'RNA può essere distinto in RNA codificante e RNA non-codificante; dal primo si originano le proteine, mentre il secondo è coinvolto in attività di regolazione a vari livelli.

L'RNA codificante si genera a partire dal DNA e mediante il processo di "trascrizione" a livello ribosomiale attiva la sintesi proteica, che traduce in proteine le informazioni genetiche complementari provenienti dal DNA. Gli organismi cellulari procarioti ed eucarioti utilizzano, dunque, l'mRNA per tradurre le informazioni genetiche in proteine specifiche.

Per il ruolo di "controllo e regolazione" che svolge sul genoma e i suoi prodotti, l'RNA ha un potenziale altissimo dal punto di vista farmacologico. Modularlo significa, per esempio, poter ripristinare la produzione di una specifica proteina nel caso in cui il blocco traduzionale/trascrizionale sia la causa di una condizione patologica. Oppure, al contrario, si può agire attraverso gli RNA non codificanti per "silenziare" l'espressione di geni codificanti nella sintesi di proteine dannose per l'organismo, come accade in molte malattie genetiche¹⁴¹.

L'mRNA fu scoperto per la prima volta nel 1961¹⁴² anche se il concetto di

farmaco a base di mRNA non fu concepito fino al 1989, quando fu dimostrato che l'mRNA poteva essere transfettato con successo in varie cellule eucariotiche mediante un lipide anfifilico-cationico¹⁴³. Nel 1990, l'mRNA trascritto in vitro fu espresso nelle cellule muscolari scheletriche di topo attraverso iniezione diretta: questo esperimento rappresentò il primo tentativo riuscito di espressione dell'mRNA *in vivo*, dimostrando la fattibilità dello sviluppo di un medicinale a mRNA¹⁴⁴. Da allora, le ricerche sulle funzioni e sulla struttura dell'mRNA hanno compiuto importanti passi in avanti per permetterne un efficace utilizzo terapeutico, superando, o quanto meno contenendo, alcune criticità significative, quali per esempio, l'instabilità dell'mRNA, l'elevata immunogenicità intrinseca e l'inefficiente somministrazione in vivo¹⁴⁵.

Le possibilità di intervento sull'RNA individuate nei laboratori biotecnologici in questi anni sono state d'altronde numerose. Una parte essenziale di queste ricerche ha puntato sui meccanismi di regolazione genica mediante silenziamento da parte del RNA. È stato infatti dimostrato che molecole corte di RNA regolano l'espressione genica mediante due

¹⁴¹Cfr., Ferlini A., Goyenvalle A., Muntoni F. 2021. "RNA-targeted drugs for neuromuscular diseases". *Science*, gennaio, 371 (6524): pp. 29-31.

¹⁴²Cfr., Brenner S., Jacob F., Meselson M. 1961. "An Unstable Intermediate Carrying Information from Genes to Ribosomes for Protein Synthesis". *Nature*, 190: pp. 576-581.

¹⁴³Cfr., Malone R.W., Felgner P.L., Verma I.M. 1989. "Cationic liposome-mediated RNA transfection". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86 (16): pp. 6077-6081.

¹⁴⁴Cfr., Wolff J., Malone R., Williams P., Chong W., Acsadi G., Jani A., Felgner P. 1990. "Direct gene transfer into mouse muscle in vivo". *Science*, 247: pp. 1465-1468.

¹⁴⁵Cfr., Xu S., Yang K., Li R., Zhang L. 2020. "mRNA Vaccine Era-Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospection". *International journal of molecular sciences*, settembre 9, 21(18): p. 6582.

meccanismi citoplasmatici (la degradazione dell'mRNA e l'inibizione o l'arresto della traduzione)¹⁴⁶, che portano, appunto, al silenziamento genico¹⁴⁷. A tal proposito, l'ingegnerizzazione di "small RNA molecules"¹⁴⁸ si sono dimostrate un filone molto fecondo per lo sviluppo di nuovi farmaci¹⁴⁹. Per esempio, sono stati progettati oligonucleotidi antisenso¹⁵⁰ capaci di "attaccarsi" all'RNA proprio nel tratto in cui è presente l'errore in modo da ripristinare la sintesi delle proteine mancanti. Altri approcci innovativi di farmaci a base di RNA hanno riguardato farmaci orfani per alcune malattie rare ereditarie, tra cui la distrofia muscolare di Duchenne e l'amiotrofia spinale infantile¹⁵¹.

Nella compagine dei medicinali a base mRNA, un settore che esprime risultati sempre più significativi è quello dei vaccini. Questi vaccini, mediante l'inoculazione di frammenti di mRNA (un mRNA modificato chimicamente) nelle cellule umane, stimolano una risposta immunitaria adattativa inducendo la

produzione di anticorpi neutralizzanti contro antigeni di organismi patogeni (come, per esempio, contro la proteina SpikeS1 del virus SARS-CoV-2) o anche contro antigeni tumorali¹⁵².

Il vaccino è quindi un vero e proprio farmaco che stimola il sistema immunitario a produrre anticorpi deputati a combattere i microrganismi che causano malattia. In altre parole, quando un individuo si vaccina, il suo sistema immunitario reagisce come se stesse affrontando un'infezione, senza tuttavia averla contratta. La vaccinazione lo rende cioè capace di riconoscere, attraverso lo sviluppo della memoria immunologica, l'agente estraneo contro cui il vaccino è diretto e di innescare una risposta immune. La vaccinazione sviluppa, infatti, particolari cellule di origine linfocitica, dette cellule della memoria immunologica, che rende l'organismo capace di ricordare e riconoscere in futuro l'agente estraneo contro cui il vaccino è diretto poiché innesci una risposta immunitaria adattativa cellulo-mediata. Questa

¹⁴⁶All'interno del nucleo questo stesso processo avviene attraverso metilazione nel DNA di residui di citosina (cfr., Klug W.S., Spencer C.A. *Op. cit.*, p. 467).

¹⁴⁷Cfr., *ibidem*.

¹⁴⁸I microRNA (miRNA) sono RNA che regolano l'espressione di RNA messaggeri complementari (cfr., Ambros V. 2004. "The functions of animal microRNAs". *Nature*, 431, pp. 350-355). I miRNA hanno una lunghezza di circa ventidue nucleotidi e si trovano in tutti i metazoi studiati finora (cfr., Bartel DP. 2004 "MicroRNAs: genomica, biogenesi, meccanismo e funzione". *Cella*, 116: pp. 281-297).

¹⁴⁹Cfr., Ambros V. *Op. cit.*

¹⁵⁰Per oligonucleotide antisense si intende un breve frammento di DNA che contiene la sequenza nucleotidica complementare del filamento di DNA codificante (senso) o di RNA messaggero (mRNA). Grazie a questa sua "peculiarità", l'oligonucleotide antisense è capace di congiungersi con il DNA codificante (senso) o con l'mRNA annullandone l'attività biologica. Gli oligonucleotidi impiegati in terapia sono sintetici, benché siano stati individuati nelle cellule anche oligonucleotidi endogeni, di cui però è ancora ignota la funzione. Il loro utilizzo si concentra sulle malattie gene-specifiche e, attualmente, le piattaforme più promettenti sono rappresentate dagli oligonucleotidi antisense (ASO) e gli RNA interferenti corti (siRNA) (cfr., Chi X., Gatti P., Papoian T. 2017. "Safety of antisense oligonucleotide and siRNA-based therapeutics". *Drug discovery today*, maggio 22 (5): pp. 823-833).

¹⁵¹Cfr., Ferlini A., Goyenvalle A., Muntoni F. *Op. cit.*

¹⁵²Cfr., Lundstrom K. 2015. "RNA-based drugs and vaccines". *Expert review of vaccine*, febbraio, 14 (2): pp. 253-263.

risposta si sviluppa molto più velocemente rispetto a quanto avviene nei confronti di un'infezione naturale in un soggetto che non abbia precedentemente contratto la malattia¹⁵³.

Prima dell'introduzione di strategie preventive e terapeutiche efficaci, le malattie infettive costringevano l'umanità a una aspettativa di vita minore di cinquant'anni¹⁵⁴. A questo proposito, si pensi agli effetti catastrofici in termini di vite umane perdute provocate da pandemie come la peste di Giustiniano (542-546 d.C.) che, pare, provocò cento milioni di morti; la peste bubbonica (1347-50), nota anche come "peste nera", che uccise quasi un terzo dell'intera popolazione umana dell'epoca¹⁵⁵; l'influenza "spagnola" (1918-1919) che causò un numero di morti, su cui gli storici ancora si interrogano, tra i cinquanta e cento milioni in tutto il mondo, riducendo della metà la popolazione europea¹⁵⁶.

Se contro le infezioni batteriche sono stati trovati farmaci molto efficaci come gli antibiotici, contro le infezioni virali non si è potuto disporre di presidi

parimenti validi, per cui si è dovuto ricorrere alla protezione dei vaccini. Ciononostante, grazie ai vaccini pericolose malattie sono state completamente debellate mentre altre, come la poliomielite e il morbillo, sono state poste sotto controllo.

Per contenere un'epidemia virale, è fondamentale che gli anticorpi agiscano in modo rapido e "contemporaneamente" all'interno della popolazione oggetto dell'epidemia. Come è stato accennato, spesso in natura queste difese si attivano troppo tardi per impedire all'invasore di arrecare danni. In questa prospettiva, la condizione ideale si verifica quando i meccanismi cellulari per produrre gli anticorpi sono già attivi all'interno dell'organismo. L'effetto che produce un vaccino è proprio questo, anticipare la produzione di anticorpi per contrastare un attacco virale. L'azione di un vaccino consiste, infatti, nella "presentazione" dell'antigene all'organismo, per stimolare la produzione di anticorpi corrispondenti. Questi anticorpi restano nel sangue per un certo periodo di tempo durante il quale se subentra il

¹⁵³Cfr., Istituto Superiore di Sanità. 2019. *I vaccini*, in < https://www.iss.it/focus/-/asset_publisher/92GBB5m5b1hB/content/vaccini >.

¹⁵⁴Cfr., Rappuoli R., Pizza M., Del Giudice G., De Gregorio E. 2014. "Vaccines, new opportunities for a new society". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, agosto 111 (34): pp. 12288-12293.

¹⁵⁵Cfr., Alchon S.A. 2003. *A pest in the land: new world epidemics in a global perspective*, Albuquerque: University of New Mexico Press; e WHO. 2000. *WHO Report on Global Surveillance of Epidemic-Prone Infectious Diseases*, in < https://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/WHO_Report_Infectious_Diseases.pdf?ua=1 >, pp. 25-31; e Schmid B.V., Büntgen U., Easterday W.R., Ginzler C., Walløe L., Bramanti B. 2015. "Climate-driven introduction of the Black Death and successive plague reintroductions into Europe". *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America*, 112: pp. 3020-3025.

¹⁵⁶Cfr., Taubenberger J.K., Morens D.M. 2006. "1918 influenza: the mother of all pandemics". *Emerging infectious diseases*, gennaio 12 (1): pp. 15-22; e Morens D.M., Taubenberger J.K., Harvey H.A., Memoli M.J. 2010. "The 1918 influenza pandemic: lessons for 2009 and the future". *Critical care medicine*, 38 (4 Suppl.): e10-e20.

microbo invasore si attivano per eliminarlo.

Il primo vaccino fu sperimentato con successo da Edward Jenner che nel luglio del 1796 inoculò in un bambino di 8 anni, James Phipps, affetto da vaiolo del materiale purulento prelevato da una giovane cameriera, Sarah Nelms, che presentava lesioni fresche di vaiolo bovino sulle mani e sulle braccia¹⁵⁷. Jenner aveva capito che il vaiolo bovino non solo proteggeva dal vaiolo umano, ma poteva anche essere utilizzato quale meccanismo preventivo e deliberato di protezione¹⁵⁸. Attualmente, nello sviluppo di molti vaccini si adottano principi analoghi. Per esempio, quando si adopera un vaccino vivo come quello di Jenner, si selezionano i cosiddetti ceppi attenuati, ossia indeboliti, in modo che possano replicarsi nel corpo e stimolare una forte produzione di anticorpi. Questo meccanismo espone però al rischio che il ceppo indebolito si possa mutare in una forma virulenta. Un'alternativa a tale tecnica consiste nell'uso di virus morti (inattivati) che scatenano una risposta efficace, benché permanga il pericolo che qualcuno dei

virus possa sopravvivere al trattamento chimico o termico con cui li si uccide. Un terzo tipo di vaccini sfrutta solo l'antigene isolato dal virus: questa è la scelta più sicura, dato che non si usano virus integri. La difficoltà è nell'usare l'antigene giusto dal momento che i virus possono avere in superficie numerose molecole in grado di agire da antigeni. Inoltre, questi tre approcci richiedono che si coltivi il virus in un fermentatore, una procedura che impone una grande attenzione poiché bisogna escludere completamente la presenza di virus ancora vivi all'interno della produzione di lotti di virus uccisi o di antigeni.

L'ingegneria genetica ha permesso di fare un grande passo in avanti nella produzione di vaccini, creando antigeni puri senza far ricorso a virus vivi. Il primo vaccino prodotto in tal modo è stato quello per l'epatite B ricavato a partire dal suo antigene di superficie (*Hepatitis B surface antigen* - HbsAg)¹⁵⁹, ottenuto da cellule di lieviti (*Saccharomyces cerevisiae*) mediante la tecnica del DNA ricombinante e, dunque, privo di particelle virali.

Un'ulteriore, e forse più decisiva svolta, si

¹⁵⁷Cfr., Jenner E. 1800. "Dr. Jenner, on the Vaccine Inoculation". *The Medical and physical journal*, giugno, 3 (16): pp. 502-503. Jenner, suggestionato dai racconti di madri protette dal vaiolo umano dopo aver sofferto del vaiolo bovino, aveva iniziato a maturare l'idea dei possibili effetti protettivi del vaiolo bovino già durante il suo apprendistato con George Harwicke negli anni Settanta del Settecento (cfr., Willis N.J. 1997. "Edward Jenner and the eradication of smallpox". *Scottish Medical Journal*, agosto 42 (4): pp. 118-121).

¹⁵⁸Cfr., Riedel S. 2005. "Edward Jenner and the History of Smallpox and Vaccination". *Proceedings / Baylor University Medical Center*, gennaio 18 (1): pp. 21-25.

¹⁵⁹L'Hepatitis B surface antigen (HbsAg) fu scoperto da Baruch Samuel Blumberg nel 1964 nel sangue di un aborigeno australiano, motivo per il quale fu inizialmente chiamato "antigene australiano" (cfr., Blumberg B. S. 1964. "Polymorphisms of the serum proteins and the development of iso-precipitins in transfused patients". *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, maggio 40 (5): pp. 377-386). Sulla base di questa scoperta, per la quale vinse il premio Nobel nel 1976, Blumberg progettò un test di screening per il virus dell'epatite B (che permise di prevenire la diffusione di questa malattia nelle donazioni di sangue) e, soprattutto, sviluppò un vaccino di cui, scelta non comune, decise di distribuire gratuitamente il brevetto (Das P. 2002. "Baruch Blumberg - hepatitis B and beyond". *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 2 (12): pp. 767-771).

è avuta con i vaccini a vettore virale e quelli a mRNA (Fig.3). Se nei vaccini vivi attenuati, come quelli per il morbillo, la parotite e la rosolia, i virus indeboliti incorporano le loro istruzioni genetiche nelle cellule ospiti, inducendo il corpo a "sfornare" copie virali che provocano risposte anticorpali e dei linfociti T, nei vaccini a vettore virale e in quelli a mRNA è possibile sintetizzare e inserire istruzioni genetiche di antigeni del patogeno di interesse per indurre risposte immunitarie¹⁶⁰.

La tecnica del vettore virale trasporta le informazioni genetiche del virus che si vuole combattere usando un genoma virale integro a cui è stata eliminata la proteina che induce la riproduzione di nuovi virioni. In tal modo, viene introdotto un virus inattivo e meno dannoso - spesso un comune adenovirus (per esempio quello che causa il raffreddore) progettato in modo da integrarsi nell'ospite senza potersi replicare - con l'obiettivo di fornire anche le indicazioni necessarie per codificare l'antigene desiderato nelle cellule ospiti del soggetto ricevente¹⁶¹. In altre parole, i vaccini a vettore virale introducono un virus svuotato dalla sua capacità di riprodursi con all'interno un DNA utile per formare l'antigene che induce la protezione dal virus.

I vaccini a mRNA agiscono, invece, attraverso l'inoculazione di frammenti di mRNA nelle cellule umane in modo da indurre attraverso i ribosomi l'antigene per la risposta immunitaria, cioè si usano molecole di mRNA per dare alle cellule dell'ospite informazioni necessarie per generare gli anticorpi. In tal senso, il vaccino a mRNA transfetta molecole di RNA sintetico in cellule immunitarie e, una volta al loro interno, l'RNA del vaccino funziona come un normale mRNA che stimola le cellule a costruire una proteina estranea che normalmente sarebbe prodotta dall'agente patogeno (come un virus) o anche da una cellula cancerosa. Queste molecole proteiche stimolano una risposta immunitaria adattativa che insegna al corpo come identificare e distruggere il corrispondente agente patogeno o cellule cancerose. La risposta che si ottiene è una risposta immunitaria adattativa che insegna al corpo come identificare e distruggere uno specifico agente patogeno o delle cellule cancerose¹⁶².

Se da un punto di vista puramente astratto la teorizzazione di un vaccino a mRNA non ha presentato grandi difficoltà, non pochi problemi sono sorti quando si è cercato concretamente di mettere in commercio preparati flessibili, facili da produrre, sicuri ed efficaci¹⁶⁴.

¹⁶⁰Cfr., Abbasi J. 2020. "COVID-19 and mRNA Vaccines-First Large Test for a New Approach". *JAMA*, settembre, 324 (12): pp. 1125-1127.

¹⁶¹Cfr., de Vries R.D., Rimmelzwaan G.F. 2016. "Viral vector-based influenza vaccines". *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 12 (11): pp. 2881-2901.

¹⁶²Cfr., Verbeke R., Lentacker I., De Smedt S.C., Dewitte H. 2019. "Three decades of messenger RNA vaccine development". *Nano Today*, ottobre, 28, 100766.

¹⁶³Le fonti, a partire dalle quali è stata realizzata questa figura, sono: University of Oxford, AstraZeneca, Pfizer, Bloomberg research.

¹⁶⁴Cfr., Pardi N., Hogan M.J., Weissman D. 2020. "Recent advances in mRNA vaccine technology". *Current Opinion in Immunology*, agosto, 65: pp. 14-20.

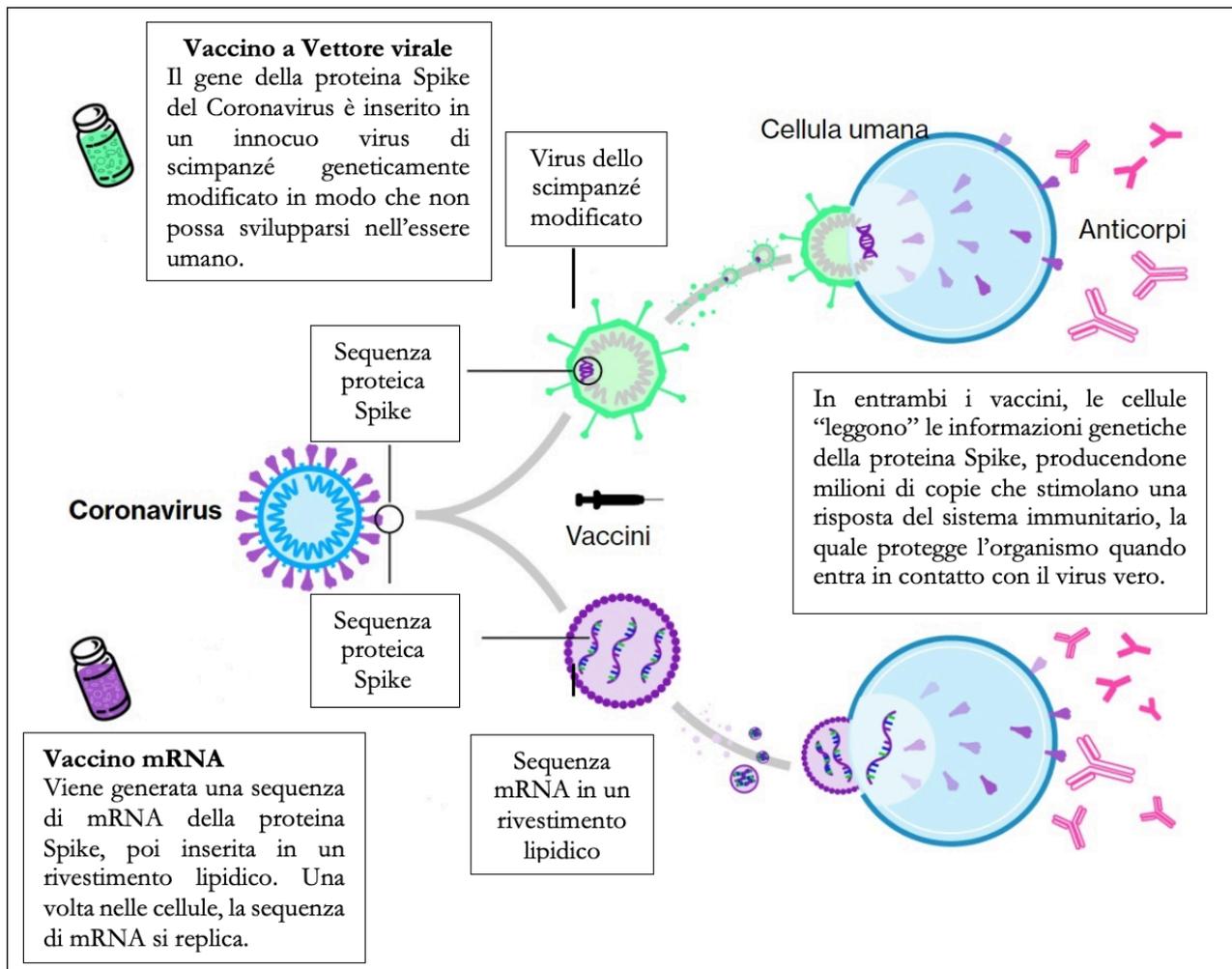


Figura 3: Differenza tra un vaccino anticovid a vettore virale e un vaccino a mRNA¹⁶³.

Fino al 2000, la linea di ricerca più promettente sembrava essere quella basata sul DNA¹⁶⁵ visti anche gli allora insormontabili ostacoli posti dell'RNA soprattutto in termini di instabilità, di risposte infiammatorie eccessive e di inefficienza del rilascio in vivo. La produzione di RNA messaggero (mRNA) trascritto *in vitro* (IVT) è un processo

abbastanza semplice¹⁶⁶, ma la creazione di mRNA "terapeutico" di alta qualità che fosse altamente traducibile e non inducesse gravi infiammazioni era, per le conoscenze dell'epoca, irrealizzabile.

Il quadro mutò radicalmente a partire dal 2005 con gli studi Katalin Karikó e Drew Weissman sull'incorporazione di nucleosidi modificati¹⁶⁷. Agli inizi degli

¹⁶⁵Cfr., Suschak J.J., Williams J.A., Schmaljohn C.S. 2017. "Advancements in DNA vaccine vectors, non-mechanical delivery methods, and molecular adjuvants to increase immunogenicity". *Human vaccines & immunotherapeutics*, dicembre 13 (12): pp. 2837-2848.

¹⁶⁶Cfr., Pardi N., Muramatsu H., Weissman D., Kariko K. 2013. "In vitro transcription of long RNA containing modified nucleosides". *Methods in molecular biology*, 969: pp. 29-42; e Weissman D., Pardi N., Muramatsu H., Kariko K. 2013. "HPLC purification of in vitro transcribed long RNA". *Methods in molecular biology*, 969: pp. 43-54.

¹⁶⁷Cfr. Kariko K., Buckstein M., Ni H., Weissman D. 2005. "Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA". *Immunity*, agosto, 23 (2): pp. 165-175; e Kariko K., Muramatsu H., Welsh F.A., Ludwig J., Kato H., Akira S., Weissman D. 2008. "Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability". *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*, novembre, 16 (11), pp. 1833-1840.

anni 2010 furono introdotte delle innovative metodiche per l'ottimizzazione delle sequenze codificanti¹⁶⁸ e la purificazione dell'mRNA IVT mediante cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC)¹⁶⁹ per rimuovere l'RNA a doppio filamento (dsRNA) contaminanti¹⁷⁰. Si comprese, poi, come proteggere l'mRNA dalla degradazione troppo rapida nel corpo racchiudendolo in molecole di trasporto lipidico. Questi veicoli di rilascio permisero all'mRNA di attraversare la membrana cellulare e generare un effetto adiuvante immunostimolante.

La piattaforma produttiva dei vaccini a mRNA si caratterizza per essere capace di sviluppare prodotti estremamente versatili che sono in grado di intervenire su diverse tipologie di malattia o che possono modificare con relativa semplicità parte della loro costituzione in caso di varianti espresse dai virus. In realtà, anche le altre tipologie di vaccino possono essere rimodulate nei confronti di nuove varianti, ma questa "rimodulazione" richiede un lasso di tempo di alcuni mesi. Con la tecnologia mRNA, invece, sono sufficienti poche settimane poiché non appena la sequenza di un virus viene resa nota, le

sue caratteristiche sono registrate in un comune file informatico e da lì è poi sviluppato il vaccino.

La procedura estremamente digitalizzata dei vaccini a mRNA ha anche il non trascurabile vantaggio che gli errori umani durante la progettazione siano un'evenienza piuttosto rara. Inoltre, a differenza dei vaccini convenzionali, i vaccini a mRNA, non essendo coltivati nelle uova o nelle cellule, procedure, come è noto, lunghe e costose, possono essere realizzati con tempistiche più brevi e su larga scala, sebbene, prima del 2021, quando furono usati per contrastare l'infezione pandemica da COVID-19, non erano mai stati prodotti per essere somministrati in pochi mesi a milioni di persone¹⁷¹.

4. Principi e responsabilità

Da ciò che è stato scritto finora, appare ben chiaro quanto l'impatto delle biotecnologie in ambito farmaceutico sia stato significativo. Questi nuovi farmaci hanno rivoluzionato le terapie prima esistenti, definendo percorsi curativi divenuti poi imprescindibili per affrontare molte patologie. Un successo scientifico, spesso di portata storica, che

¹⁶⁸Cfr., Thess A., Grund S., Mui B.L., Hope M.J., Baumhof P., Fotin-Mleczek M., Schlake T. 2015. "Sequence-engineered mRNA without chemical nucleoside modifications enables an effective protein therapy in large animals". *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*, settembre 23 (9): pp. 1456-1464.

¹⁶⁹Cfr., Kariko K., Muramatsu H., Ludwig J., Weissman D. 2011. "Generating the optimal mRNA for therapy: HPLC purification eliminates immune activation and improves translation of nucleoside-modified, protein-encoding mRNA". *Nucleic acids research*, novembre 39 (21): e142.

¹⁷⁰Cfr., Sahin U., Kariko K., Tureci O. 2014. "mRNA-based therapeutics – developing a new class of drugs". *Nature Reviews Drug Discovery*, ottobre, 13: pp. 759-780; e Pardi N., Hogan M.J., Porter F.W., Weissman D. 2018. "mRNA vaccines - a new era in vaccinology". *Nature Reviews Drug Discovery*, 17: pp. 261-279; Kowalski P.S., Rudra A., Miao L., Anderson D.G. 2019. "Delivering the messenger: advances in technologies for therapeutic mRNA delivery". *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*, febbraio 27: pp. 710-728.

¹⁷¹Cfr., Abbasi J. *Op. cit.*

si è accompagnato a un non meno importate successo economico¹⁷². Nel volgere di pochi anni, infatti, le aziende di farmaci biotecnologici, pur soffrendo di quella tendenza al monopolismo¹⁷³ tipica dell'economia capitalista in generale e di quella globalizzata in particolare, sono state acquisite o sono diventate delle Giant Corporation¹⁷⁴, ponendosi così sul gradino più alto delle gerarchie finanziarie contemporanee, controllando e condizionando ricerca e mercato a livello mondiale¹⁷⁵.

L'interconnessione tra farmaci e guadagni ha accesso aspri dibattiti sulle reali finalità delle aziende biotecnologiche, soventi accusate di puntare più ai profitti che alla salute. Del resto, soprattutto nel settore delle biotecnologie, la demarcazione tra valutazioni medico-sanitarie e valutazioni economiche è una linea piuttosto difficile da tracciare anche perché si presta a molteplici ambiguità, siano esse volute o inconsapevoli. Ambiguità che però alimentano diffidenze e un senso di insicurezza sociale che si ripercuote negativamente tanto sul rapporto tra cittadini e imprese "for profit", quanto

sulle stesse possibilità di profitto da parte delle aziende coinvolte. Si pensi, a questo proposito, alle varie campagne di boicottaggio contro alcune di queste multinazionali per le loro condotte giudicate "non etiche", campagne che in taluni casi hanno provocato il crollo in borsa dei rispettivi titoli e fomentato violente polemiche contro la cosiddetta "Big Pharma"¹⁷⁶.

Il nodo della questione ruota intorno al fatto che se da un lato le industrie chimiche farmaceutiche contribuiscono al miglioramento della salute pubblica attraverso la ricerca e la produzione di farmaci essenziali, dall'altro la loro azione solleva non pochi problemi etici, concernenti, per esempio la proprietà intellettuale, i requisiti etici dei trials clinici, il prezzo dei farmaci e la possibilità di accesso esteso a essi, la trasparenza dell'informazione, la commercializzazione dei test genetici¹⁷⁷. Per cui, se è vero che lo sviluppo e la sperimentazione di un farmaco sono processi costosi e rischiosi dal punto di vista degli investimenti, è vero anche che produrli richieda un "sovrappiù di responsabilità" rispetto a un comune

¹⁷²Cfr., Bruzzi S. 2009. *Economia e strategia delle imprese farmaceutiche*, Milano: Giuffrè.

¹⁷³Nel 2014 erano per esempio presenti più di duecento prodotti biotecnologici sul mercato, il 74% dei quali erano commercializzati da ventisette aziende farmaceutiche da sole o in partnership con altre società (cfr., Walsh G. 2010. "Biopharmaceutical benchmarks". *Nature Publishing Company*, settembre 28 (9): pp. 917-924).

¹⁷⁴Sulla nascita e l'affermazione delle Giant Corporation, in italiano, con una espressione un po' impropria, "aziende multinazionali", nonché sulla loro organizzazione e sui loro meccanismi d'azione, si veda il datato ma sempre valido Chandler A.D. 1992. *La mano visibile. La rivoluzione manageriale nell'economia americana*, Milano: Franco Angeli.

¹⁷⁵Cfr., Walsh G. 2010. "Biopharmaceutical benchmarks". *Op. cit.*; e Ohba M., Figueiredo P. 2007. "Innovative capabilities and strategic alliances: Who is gaining what in the pharmaceutical industry?". *Journal of Commercial Biotechnology*, 13: pp. 273-282.

¹⁷⁶Cfr., La Torre M.A. 2009. *Questioni di etica d'impresa. Oltre l'Homo Oeconomicus*, Milano: Giuffrè, pp. 209-210. L'espressione "Big Pharma" è un termine di derivazione giornalistica con il quale si suole identificare i maggiori agglomerati farmaceutici che, collettivamente, formano un'industria del valore di diversi milioni di dollari.

¹⁷⁷Cfr., Santoro A.M., Gorrie T.M. 2005. *Ethics and Pharmaceutical Industry*, Cambridge University Press: Cambridge.

bene di consumo. Invece, talvolta l'affermazione di un prodotto farmaceutico sul mercato non dipende tanto dalla sua qualità ed efficacia, ma dalla capacità di marketing delle imprese nei riguardi di medici e di pazienti¹⁷⁸. Il rischio, in questi casi, è che il farmaco assuma, in modo improprio, la natura di un qualsiasi altro bene, e non riesca a essere il risultato di quel difficile bilanciamento tra esigenze economiche, tutela della salute, valori morali, questioni di giustizia mondiale.

A ben vedere, tutta la questione può forse essere ricondotta, anche in un'ottica prospettica, alla nota distinzione weberiana tra "etica dei principi" ed "etica della responsabilità". La caratteristica distintiva dell'etica dei principi è la considerazione dei fini come *incondizionati*, che devono essere quindi perseguiti indipendentemente dai mezzi e dalle condizioni indispensabili per realizzarli¹⁷⁹. Al contrario, l'etica della responsabilità prescrive che si debba «rispondere delle *conseguenze* del proprio agire»¹⁸⁰, ossia agire tenendo conto anche delle conseguenze: chi agisce in base a un'etica siffatta estende la propria valutazione dal fine ai mezzi necessari per conseguirlo, e quindi alle conseguenze dell'impiego di questi¹⁸¹. In altre parole, chi agisce in base a un'etica

della responsabilità compie le sue scelte non soltanto in base ai fini che intende perseguire ma anche alla compatibilità tra questi e i mezzi che deve impiegare, assumendosi la responsabilità delle conseguenze delle proprie azioni. Non è tuttavia possibile secondo Weber stabilire se, e quando, si debba agire in base all'una o altra forma di etica, perché pur nella loro antitesi le due forme di etica «non costituiscono due poli assolutamente opposti, ma due elementi che si completano a vicenda e che soltanto insieme creano l'uomo autentico»¹⁸².

Sia chiaro, non si intende qui ricadere in un orizzonte da *Comma 22*¹⁸³, tutt'altro questo ragionamento tenta di sussumere uno di quei tratti che, nella sua accezione di complessità, distingue il mondo, nel quale ogni elemento che lo compone, in principio si afferma come "neutrale", in attesa che gli venga attribuito quel senso "particolare" e "unico" che lo caratterizzerà per un determinato tempo e in un determinato luogo. Per cui la responsabilità - che, non si dimentichi, deriva da "rispondere" nella sua declinazione di "rispondere di un'azione di fronte a una istanza" - deve essere compresa anche nello sforzo di chi compie azioni, o chi quelle azioni le accetta, per aprirsi un varco, qualcuno

¹⁷⁸Cfr., La Torre M.A. *Op. cit.*, pp. 209-210.

¹⁷⁹Cfr., Rossi P. 2018. "Max Weber, le due etiche e il rapporto con la politica". *Rivista di filosofia*, aprile CIX (1): pp. 29 -48, e in particolare si veda p. 37.

¹⁸⁰Weber M. 2001, *La scienza come professione - La politica come professione*, Torino: Edizioni di Comunità, p. 102.

¹⁸¹Cfr., Rossi P. *Op. cit.*, p. 37.

¹⁸²Weber M. *Op. cit.*, p. 111.

¹⁸³Il richiamo è al titolo (e naturalmente alla trama) del bellissimo libro di Joseph Heller del 1961 (Heller J. 2019. *Comma 22*, Milano, Bompiani).

direbbe una luce, in quella dimensione di assoluto e di inconoscibile che è l'ignoto, il quale «evoca senza posa domande, senza mai fornire risposte certe»¹⁸⁴.

Riferimenti bibliografici

- AaVv. 2003. Le biotecnologie vegetali e le varietà OGM. Rapporto della Commissione congiunta delle accademie nazionali dei Lincei e delle Scienze, in < <https://www.accademiaxl.it/wp-content/uploads/2016/07/Biotecnologie-vegetali-e-variet%a0-OGM.pdf> >.
- Abbagnano N. 1962. Storia delle scienze. Torino: UTET.
- Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. 1994. Immunologia cellulare e molecolare. Milano: Edra.
- Abbasi J. 2020. "COVID-19 and mRNA Vaccines-First Large Test for a New Approach". JAMA, settembre, 324 (12): pp. 1125-1127.
- Aiello V., Rubini M. 2016. Atlante degli eteromorfismi cromosomici, Varazze (SV), PM edizioni.
- AIFA. 2018 *Position Paper. Approccio farmacologico all'infertilità di coppia: le gonadotropine*, in < https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2018/03/AIFA_Position-Paper-gonadotropine.pdf >.
- Alchon S.A. 2003. *A pest in the land: new world epidemics in a global perspective*, Albuquerque: University of New Mexico Press.
- Aldridge S. 1999, *Il filo della vita*, Bari: Edizioni Dedalo.
- Altmann D.M. 2018. "A Nobel Prize-worthy pursuit: cancer immunology and harnessing immunity to tumour neoantigens". *Immunology*, 155 (3): pp. 283-284.
- Ambros V. 2004. "The functions of animal microRNAs". *Nature*, 431, pp. 350-355.
- Andreoli A. 2009. *Identità alla prova: la controversa storia del test del DNA tra crimini misteri e battaglie legali*. Milano: Sironi editori.
- Avery O.T., MacLeod C.M., MacCarty M. 1944. "Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of Pneumococcal types. Induction of transformation by a deoxyribonucleic acid fraction isolated from Pneumococcus type III". *The Journal of experimental medicine*. 79: pp. 137-159.
- Awad M., Khanna R. 2015. *Efficient Learning Machines. Theories, Concepts, and Applications for Engineers and System Designers*, Apress: Berkeley (< <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-1-4302-5990-9.pdf> >).
- Ayyar V.S. 2011 "History of growth hormone therapy". *Indian journal of endocrinology and metabolism*, settembre, 15(3): pp. 162-165 (< <https://www.ijem.in/article.asp?>

¹⁸⁴Travis P.L. 2019. *La sapienza segreta delle api*, Macerata: Liberilibri, p. 7.

- issn=2230-8210;year=2011;volume=15;issue=7;spage=162;epage=165;aulast=Ayyar >).
- Ball P. 2017. *Colore. Una biografia. Tra arte, storia e chimica, la bellezza del mondo del colore*, Milano: Rizzoli.
- Barrow J.D. 1999. *Impossibilità. I limiti della scienza e la scienza dei limiti*, Milano: Rizzoli.
- Bartel DP. 2004 "MicroRNAs: genomica, biogenesi, meccanismo e funzione". *Cella*, 116: pp. 281-297.
- Bedetti C., Barbaro M.C., Bertini A. 2003. *Le biotecnologie in medicina: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità.
- Beutler E. 2001. "The Cline Affair". *Molecular Therapy*, novembre, 4 (5): pp. 396-397.
- Blumberg B. S. 1964. "Polymorphisms of the serum proteins and the development of iso-precipitins in transfused patients". *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, maggio 40 (5): pp. 377-386.
- Borelli E. 2004. *La sfida delle biotecnologie*. Roma: Armando Editore.
- Bottéro J. 1994. *L'Oriente antico. Dai sumeri alla Bibbia*, Bari: Edizioni Dedalo.
- Brenner S., Jacob F., Meselson M. 1961. "An Unstable Intermediate Carrying Information from Genes to Ribosomes for Protein Synthesis". *Nature*, 190: pp. 576-581.
- Bruzzi S. 2009. *Economia e strategia delle imprese farmaceutiche*, Milano: Giuffrè.
- Bucchi M. 2000. "Il Progetto Genoma e la scienza che cambia". *Il Mulino, Rivista bimestrale di cultura e di politica*, fascicolo 6, novembre-dicembre, pp. 1031-1040.
- Buiatti M. 2004. *Le biotecnologie*, Il Mulino: Bologna.
- Califano S., Schettino V. 2018. *La nascita della meccanica quantistica*, Firenze University Press.
- Calvino I. 1997. *Ti con zero* ("Priscilla - Mitosi"), in *Tutte le cosmicomiche*, Milano: Mondadori.
- Campbell N.A. 2001. *Biologia*. Bologna: Zanichelli.
- Campbell K., McWhir J., Ritchie W., Wilmut I. 1996. "Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line". *Nature*, 380: pp. 64-66.
- Campbell N.A., Reece J.B., Simon E.J. 2008. *L'essenziale di biologia*, Torino: Paravia.
- Caprino L. 2011. *Il farmaco, 7000 anni di storia dal rimedio empirico alle biotecnologie*, Roma: Armando Editore.
- Caramelli D. 2009. *Antropologia molecolare. Manuale di base*. Firenze: Firenze University Press.
- Catalfo P. *Dalla percezione analogica al modello digitale: l'approccio contabile e la comunicazione d'azienda*, in Zambon S. (a cura di). 2010. *XBRL e informativa aziendale*, Milano: Franco Angeli.
- Chandler A.D. 1992. *La mano visibile. La rivoluzione manageriale nell'economia americana*, Milano: Franco Angeli.

- Chargaff E. 1985. *Il fuoco di Eralito*, Milano: Garzanti.
- Chi X., Gatti P., Papoian T. 2017. "Safety of antisense oligonucleotide and siRNA-based therapeutics". *Drug discovery today*, maggio 22 (5): pp. 823-833.
- Colapietro P., Beghini A. 2003. "Eterocromatina, dai cromosomi alle proteine". *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, in < <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/HeterochromID30058IS.html> >).
- Collins F.S., Fink L. 1995. "The Human Genome Project". *Alcol Health Res World*, 19 (3): pp. 190-195.
- Collins F.S., Green E.D., Guttmacher A.E., Guyer M.S. 2003. "A vision for the future of genomic research. A blueprint for the genomic era". *Nature*, 422: pp. 835-847 (< <https://www.nature.com/articles/nature01626> >).
- Colonna R., Piscitelli A., Iadevaia V. 2019. "Una breve storia della farmacologia occidentale". *Giornale Italiano di Farmacia Clinica*, aprile-giugno, vol. 33, n. 2: pp. 86-106.
- Colonna R. 2020. "Sul concetto di sopravvivere, tra Alfred Van Vogt e relativismo". *Humanities*, volume 9, n. 2, dicembre, pp. 103-117 (< <https://cab.unime.it/journals/index.php/hum/article/view/2947/2622> >).
- Crick F. 1970. "Central dogma of molecular biology". *Nature*, 227: pp. 561-563.
- Crick F. 1990. *La folle caccia. La vera storia della scoperta del codice genetico*, Milano: Rizzoli.
- Crisp A., Boschetti C., Perry M., Tunnacliffe A., Micklem G. 2015. "Expression of multiple horizontally acquired genes is a hallmark of both vertebrate and invertebrate genomes". *Genome Biology*, 16 (50) (< <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-015-0607-3#Sec10> >).
- Dahm R. 2005. "Friedrich Miescher and the discovery of DNA". *Developmental Biology*, febbraio 15, 278 (2): pp. 274-88.
- Darcy A.M., Louie A.K., Roberts L.W. 2016. "Machine Learning and the Profession of Medicine". *JAMA*, 315 (6): pp. 551-552.
- Das P. 2002. "Baruch Blumberg - hepatitis B and beyond". *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 2 (12): pp. 767-771.
- Davies N. 2004. *Isole. Storia dell'Inghilterra, della Scozia, del Galles e dell'Irlanda*. Milano: Mondadori.
- Davis K. 2002. *Il codice della vita. Genoma la storia e il futuro di una grande scoperta*, Milano: Mondadori.
- Debbia E.A., *Microbiologia Clinica*, Bologna: Esculapio.
- de Vries R.D., Rimmelzwaan G.F. 2016. "Viral vector-based influenza vaccines". *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 12 (11): pp.

- 2881-2901.
- Droysen J.G. 1966. *Istorica. Lezioni sulla enciclopedia e metodologia della storia*, Milano-Napoli: Riccardo Ricciardi Editore.
- Dulbecco R. 1986. "A turning point in cancer research: sequencing the human genome". *Science*, marzo 7, 231 (4742): pp. 1055-1056 (< <https://science.sciencemag.org/content/231/4742/1055.long> >).
- Evans M., Kaufman, M. 1981. "Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos". *Nature*, 292: pp. 154-156.
- Evens R.P., Kaitin K.I. 2014. "The biotechnology innovation machine: a source of intelligent biopharmaceuticals for the pharma industry. Mapping biotechnology's success". *Clinical pharmacology and therapeutics*, maggio 95 (5): pp. 528-532.
- Fasce F. 2018. *La musica nel tempo. Una storia dei Beatles*. Torino: Einaudi.
- Ferlini A., Goyenvalle A., Muntoni F. 2021. "RNA-targeted drugs for neuromuscular diseases". *Science*, gennaio, 371 (6524): pp. 29-31.
- Fileni F. 1996. *Analogico e digitale. La cultura e la comunicazione*, Trieste: Edizioni Goliardiche.
- Freud S. 1977. *Il perturbante*, in *Opere*, Torino: Bollati Boringhieri.
- Fumagalli G., Clementi F. 2018. *Farmacologia generale e molecolare*. Milano: Edra.
- Galeotti G. 2009. *In cerca del padre: Storia dell'identità paterna in età contemporanea*. Roma-Bari: Laterza.
- Ganellin C., Jefferis R., Roberts S. 2013. *Introduction to Biological and Small Molecule Drug Research and Development*, Amsterdam: Elsevier, pp. 122-125.
- Gashaw I., Ellinghaus P., Sommer A., Asadullah K. 2012. "What makes a good drug target?". *Drug Discovery Today*. Febbraio, 17 (S24-30): pp. 524-530.
- Gill P., Jeffreys A. J., Werrett D. J. 1985. "Forensic Application of DNA Fingerprints". *Nature*, 318: p. 67-73.
- Golub E.S. 1989. *Immunologia, una sintesi*. Bologna: Zanichelli.
- Green M.R., Sambrook J. 2018. "The Basic Polymerase Chain Reaction (PCR)". *Cold Spring Harbor protocols*, maggio 1.
- Gurdon, J., Elsdale, T. & Fischberg, M. 1958. "Sexually Mature Individuals of *Xenopus laevis* from the Transplantation of Single Somatic Nuclei". *Nature*, 182: pp. 64-65.
- Habermas J. 2002. *Il futuro della natura umana. I rischi di una genetica liberale*. Einaudi: Torino.
- Hall, J.L., Engel, D., Gindoff, P.R., Motta, G.L., & Stillman, R.J. 1993. "Experimental cloning of human polyploid embryos using an artificial zona pellucida". *The American Fertility Society, Poster Sessions*, Abstract O-001.
- Hames G. 2010. *Alcohol in World History*, New York: Routledge.
- Haynes R. H. 1998. "Heritable Variation

- and Mutagenesis at Early International Congresses of Genetics". *Genetics Society of America*, aprile, 148 (4): pp. 1419-1431 (< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1460087/pdf/9581628.pdf> >).
- Heidegger M. 1991. *La questione della tecnica in Saggi e Discorsi*, Milano: Mursia.
- Heller J. 2019. *Comma 22*, Milano, Bompiani.
- Huxtable R. J. 1999. "A Brief History of Pharmacology, Therapeutics and Scientific Thought". *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, 42: pp. 181-223.
- International Human Genome Sequencing Consortium., Whitehead Institute for Biomedical Research, Center for Genome Research, Lander, E. *et al.* 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: pp. 860-921.
- Istituto Superiore di Sanità. 2019. *I vaccini*, in < https://www.iss.it/focus/-/asset_publisher/92GBB5m5b1hB/content/vaccini >.
- Jelkmann W. 2007. "Erythropoietin after a century of research: younger than ever". *European Journal of Haematology*, gennaio: pp. 185-205 (< <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0609.2007.00818.x> >).
- Jenner E. 1800. "Dr. Jenner, on the Vaccine Inoculation". *The Medical and physical journal*, giugno, 3 (16): pp. 502-503.
- Jordan A.M. 2018. "Artificial intelligence in drug design - the storm before the calm?". *American Chemical Society. Medicinal chemistry letters*, 9 (12): pp. 1150-1152.
- Kant I. 1982. *Tentativo per introdurre nella filosofia il concetto delle quantità negative*, in *Scritti precritici*, Roma-Bari: Laterza.
- Kaplan J.C., Delpech M. 1995. *Biologia molecolare e medicina*, Napoli: Idelson Gnocchi editore.
- Kariko K., Buckstein M., Ni H., Weissman D. 2005. "Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA". *Immunity*, agosto, 23 (2): pp. 165-175.
- Kariko K., Muramatsu H., Ludwig J., Weissman D. 2011. "Generating the optimal mRNA for therapy: HPLC purification eliminates immune activation and improves translation of nucleoside-modified, protein-encoding mRNA". *Nucleic acids research*, novembre 39 (21): e142.
- Kariko K., Muramatsu H., Welsh F.A., Ludwig J., Kato H., Akira S., Weissman D. 2008. "Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability". *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*, novembre, 16 (11), pp. 1833-1840.
- Klug W.S., Spencer C.A. 2007. *Concetti di*

- genetica*, Torino: Paravia.
- Koller B.H., Hagemann L.J., Doetschman T., Hageman J.R., Huang S., Williams P.J., First N.L., Maeda N., Smithies O. 1989. "Germ-line transmission of a planned alteration made in a hypoxanthine phosphoribosyltransferase gene by homologous recombination in embryonic stem cells". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, novembre, 86 (22): pp. 8927-8931.
- Korf B.R. 2001. *Genetica Umana: Dal problema clinico ai principi fondamentali*, Milano: Springer.
- Kowalski P.S., Rudra A., Miao L., Anderson D.G. 2019. "Delivering the messenger: advances in technologies for therapeutic mRNA delivery". *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*, febbraio 27: pp. 710-728.
- La Sala G.B., Colpi G., Palomba S., De Pascalis L., Nicoli A., Villani M.T. 2014. *Infertilità Umana: Principi e pratica*, Milano: Edra.
- La Torre M.A. 2009. *Questioni di etica d'impresa. Oltre l' Homo Oeconomicus*, Milano: Giuffrè.
- Lorenz M.G., Wackernagel W. 1994. "Bacterial gene transfer by natural genetic transformation in the environment". *Microbiological reviews*, settembre 58 (3): pp. 563-602 (< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC372978/?tool=pubmed> >).
- Loumaye E., Campbell R., Salat-Baroux J. 1995. "Human follicle-stimulating hormone produced by recombinant DNA technology: a review for clinicians". *Human Reproduction Update*, v. 1, n. 2 Oxford University Press: pp. 188-199.
- Lundstrom K. 2015. "RNA-based drugs and vaccines". *Expert review of vaccine*, febbraio, 14 (2): pp. 253-63.
- Mack, G. 2004. "Can complexity be commercialized?". *Nature biotechnology*, ottobre, 22 (10), pp. 1223-1229 (< <https://www.nature.com/articles/nbt1004-1223> >).
- Malone R.W., Felgner P.L., Verma I.M. 1989. "Cationic liposome-mediated RNA transfection". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86 (16): pp. 6077-6081.
- Mandelkern M., Elias J., Eden D., Crothers D. 1981. "The dimensions of DNA in solution". *Journal of Molecular Biology*, ottobre 152 (1): pp. 153-161.
- Mantovani A. 2016. *Immunità e vaccini*, Milano: Mondadori.
- Marchesini R. 2002. *Post-human*, Torino: Bollati Boringhieri.
- Mendel G. 1866. "Versuche über Pflanzen-Hybriden". *Verhandlungen des Naturforschenden Vereines in Brünn*, 4: pp. 3-47 (< <https://www.deutschestextarchiv.de/book/view/>

- mendel_pflanzenhybriden_1866? p=14 >).
- Menon M.G.K., Tandon P.N., Agarwal S.S., Sharma V.P. 1999. *Human Genome Research: Emerging Ethical, Legal, Social, and Economic Issues*, New Delhi: Allied.
- Mignani S., Huber S., Tomás H., Rodrigues J., Majoral J.P. 2016. "Why and how have drug discovery strategies in pharma changed? What are the new mindsets?". *Drug discovery today*, 21 (2): pp. 239-249.
- Miner J., Hoffhines A. 2007. "The Discovery of Aspirin's Antithrombotic Effects". *Texas Heart Institute journal*, 34 (2): pp. 179-186.
- Monod J. 1997. *Il caso e la necessità*, Milano: Edizioni scientifiche e tecniche Mondadori.
- Morens D.M., Taubenberger J.K., Harvey H.A., Memoli M.J. 2010. "The 1918 influenza pandemic: lessons for 2009 and the future". *Critical care medicine*, 38 (4 Suppl.): e10-e20.
- Mutchnick J. 2007. *Per una definizione di biotecnologia*, in Russo N. (a cura di). *L'uomo e le macchine. Per un'antropologia della tecnica*, Napoli: Guida.
- Nelson D.L., Cox M.M. 2000. *I principi di biochimica di Lehninger*, Bologna: Zanichelli.
- Nietzsche F. 1975. *Frammenti postumi 1885-1887*, Adelphi: Milano.
- Nilsson N.J. 2002. *Intelligenza artificiale*, Milano: Apogeo.
- Novellino E., Fuccella L.M., Barone D., Iadevaia V., Colonna R., Capone G., Cammarata S., Piscitelli A., Menditto E., Orlando V., Russo V., Putignano D., Vinci P., Guerriero F., Bocchi I., Calderazzo V., Romano S., Bonato S., De Tomasi F. 2019. *Il farmaco: ricerca, sviluppo e applicazione in terapia*, Napoli: FedOAPress.
- Ohba M., Figueiredo P. 2007. "Innovative capabilities and strategic alliances: Who is gaining what in the pharmaceutical industry?". *Journal of Commercial Biotechnology*, 13: pp. 273-282.
- Okita K., Nakagawa M., Hyenjong H., Ichisaka T., Yamanaka S. 2008. "Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors". *Science*, novembre 7, 322 (5903): pp. 949-953.
- Omero. 1926. *Odissea*, trad. it. di Romagnoli E., Bologna: Zanichelli.
- Pardi N., Hogan M.J., Porter F.W., Weissman D. 2018. "mRNA vaccines - a new era in vaccinology". *Nature Reviews Drug Discovery*, 17: pp. 261-279.
- Pardi N., Hogan M.J., Weissman D. 2020. "Recent advances in mRNA vaccine technology". *Current Opinion in Immunology*, agosto, 65: pp. 14-20.
- Pardi N., Muramatsu H., Weissman D., Kariko K. 2013. "In vitro transcription of long RNA containing modified nucleosides". *Methods in molecular biology*, 969: pp. 29-42.
- Pasteur L. 1857. "Memoire sur la fermentation appelée lactique".

- Comptes rendus des seances de l'Academie des Sciences*, Tomo 45, pp. 913-916 (< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2229983/pdf/molmed00048-0015.pdf> >).
- Pasteur L. 1857. *Memoria sulla fermentazione chiamata lattica*, in Verona O. (a cura di). 1972. *Opere*, Torino: UTET.
- Peirson S.N., Butler J.N. 2007. "Quantitative polymerase chain reaction". *Methods in molecular biology*, 362: pp. 349-362.
- Percival Zhang Y.H., Sun J., Ma Y. 2017. "Biomanufacturing: history and perspective". *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 44: pp. 773-784.
- Pezzuti M. 2019. "Introduzione alla genetica forense". *Il Giornale dei Biologi*, luglio/agosto, n. 7/8: pp. 86-95 (< https://issuu.com/onbpress/docs/gdb_luglio_finale >).
- Philipp M.P., Valdarnini A., D'Antonio A. 2018. "Verso terapie intelligence-driven", in "Intelligenza Applicata Tecnologie e ingegno umano per potenziare il business". *Harvard business review Italia*, 7/8, Milano: pp. 17-22 (< https://www.accenture.com/_acnmedia/pdf-81/accenture-looking-forward-pdf.pdf >).
- Portin P. 2014. "The birth and development of the DNA theory of inheritance: sixty years since the discovery of the structure of DNA". *Journal of genetics*, aprile, 93 (1): pp. 293-302.
- Puech M. 2018. *Homo sapiens technologicus*, Roma: Edizioni Nuova Cultura.
- Quammen D. 2020. *L'albero intricato*, Milano: Adelphi.
- Queen C., Schneider W.P., Selick H.E., Payne P.W., Landolfi N.F., Duncan J.F., Avdalovic N.M., Levitt M., Junghans R.P., Waldmann T.A. 1989. "A humanized antibody that binds to the interleukin 2 receptor". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, dicembre 1, 86 (24): pp. 10029-10033.
- Ramesh R., Munshi A., Panda S.K. 1992. "Polymerase chain reaction". *The National medical journal of India*, maggio, 5 (3): pp. 115-119 (< <http://archive.nmji.in/approval/archive/Volume-5/issue-3/review-article.pdf> >).
- Rappuoli R., Vozza L. 2009. *I vaccini dell'era globale*, Milano: Zanichelli.
- Rappuoli R., Pizza M., Del Giudice G., De Gregorio E. 2014. "Vaccines, new opportunities for a new society". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, agosto 111 (34): pp. 12288-12293.
- Riechmann, L., Clark, M., Waldmann, H. Winter G. 1988. "Reshaping human antibodies for therapy". *Nature*, 332: pp. 323-327.
- Riedel S. 2005. "Edward Jenner and the History of Smallpox and

- Vaccination". *Proceedings / Baylor University Medical Center*, gennaio 18 (1): pp. 21-25.
- Rifking J. 1998. *Il secolo biotech. Il commercio genetico e l'inizio di una nuova era*, Milano: Baldini & Castoldi.
- Robertson E., Bradley A., Kuehn M., Evans M. 1986. "Germ-line transmission of genes introduced into cultured pluripotential cells by retroviral vector". *Nature*, ottobre, 2-8, 323 (6087): pp. 445-448.
- Rossi P. 2018. "Max Weber, le due etiche e il rapporto con la politica". *Rivista di filosofia*, aprile CIX (1): pp. 29-48.
- Sahin U., Kariko K., Tureci O. 2014. "mRNA-based therapeutics – developing a new class of drugs". *Nature Reviews Drug Discovery*, ottobre, 13: pp. 759-780.
- Santoro A.M., Gorrie T.M. 2005. *Ethics and Pharmaceutical Industry*, Cambridge University Press: Cambridge.
- Schmid B.V., Büntgen U., Easterday W.R., Ginzler C., Walløe L., Bramanti B. 2015. "Climate-driven introduction of the Black Death and successive plague reintroductions into Europe". *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America*, 112: pp. 3020-3025.
- Schneider P., Walters W.P., Plowright A.T. et al. 2020. "Rethinking drug design in the artificial intelligence era". *Nature reviews. Drug discovery*, maggio, 19 (5): pp. 353-364.
- Serra C. 2000. *Il progetto genoma Umano*. Napoli: Cuen.
- Shorter J. 1978. "The conversion of ammonium cyanate into urea - a saga in reaction mechanisms". *Chemical Society Reviews*, vol. 7, n. 1, Royal Society of Chemistry, pp. 1-14 (< <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/1978/CS/CS9780700001#!divAbstract> >).
- Signore G. 2010. *Storia delle abitudini alimentari*, Milano: Tecniche nuove.
- Smietana K., Siatkowski M., Møller M. 2016. "Trends in clinical success rates". *Nature reviews drug discovery*, 15: pp. 379-380.
- Stazi A. 2012. *Innovazioni biotecnologiche e brevettabilità del vivente: Questioni giuridiche e profili biotici nei modelli statunitensi ed europeo*, Torino: Giappichelli.
- St Laurent G., Wahlestedt C., Kapranov P. 2015. "The Landscape of long noncoding RNA classification". *Trends in genetics*, maggio 31 (5): pp. 239-251.
- Suschak J.J., Williams J.A., Schmaljohn C.S. 2017. "Advancements in DNA vaccine vectors, non-mechanical delivery methods, and molecular adjuvants to increase immunogenicity". *Human vaccines & immunotherapeutics*, dicembre 13 (12): pp. 2837-2848.
- Tallacchini M., Terragni F. 2004. *Le biotecnologie. Aspetti etici, sociali e ambientali*, Milano: Mondadori.
- Taubenberger J.K., Morens D.M. 2006. "1918 influenza: the mother of all

- pandemics". *Emerging infectious diseases*, gennaio 12 (1): pp. 15-22.
- Thess A., Grund S., Mui B.L., Hope M.J., Baumhof P., Fotin-Mleczek M., Schlake T. 2015. "Sequence-engineered mRNA without chemical nucleoside modifications enables an effective protein therapy in large animals". *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*, settembre 23 (9): pp. 1456-1464.
- Tortora G.J., Funke B.R., Case C.L. 2008. *Elementi di microbiologia*, Torino: Pearson.
- Travis P.L. 2019. *La sapienza segreta delle api*, Macerata: Liberilibri.
- United Nation. 5 giugno 1992. *Convention on biological diversity*. Rio de Janeiro (< <https://web.archive.org/web/20080820111920/http://www.cbd.int/doc/legal/cbd-un-en.pdf> >).
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2014. *New Chemical Entity Exclusivity Determinations for Certain Fixed Combination Drug Products Guidance for Industry* in < <https://www.fda.gov/files/drugs/published/New-Chemical-Entity-Exclusivity-Determinations-for-Certain-Fixed-Combination-Drug-Products.pdf> >).
- Vegeto E., Maggi A. Minghetti P. 2020. *Farmaci biotecnologici. Aspetti farmacologici e clinici*, Milano: Casa Editrice Ambrosiana, Zanichelli.
- Venter J.C. et al. 2001. "The sequence of the human genome". *Science*, febbraio vol. 291, (< <https://science.sciencemag.org/content/sci/291/5507/1304.full.pdf> >): pp. 1304-1351.
- Verbeke R., Lentacker I., De Smedt S.C., Dewitte H. 2019. "Three decades of messenger RNA vaccine development". *Nano Today*, ottobre, 28, 100766.
- Vico G.B. 1840. *De antiquissima italorum sapientia*, Napoli: Giuseppe Jovene Libraio Editore.
- Visconti A. 2007. *I grandi trasferimenti di piante alimentari da un continente all'altro (XVII-XX secolo)*, in *Alimentazione e cultura*, a cura di Picchiarelli I. e Barone E., Milano: Franco Angeli.
- Wabl M.R., Brun R.B., Du Pasquier L. 1975. "Lymphocytes of the toad *Xenopus laevis* have the gene set for promoting tadpole development". *Science*, dicembre, 26, 190 (4221): pp. 1310-1312.
- Walsh G. 2010. "Biopharmaceutical benchmarks". *Nature Publishing Company*, settembre 28 (9): pp. 917-924.
- Watson J., Crick F. 1953. "Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid". *Nature*, aprile 25, n. 171: pp. 737-738.
- Watson J., Crick F. 1953. "Genetical Implications of the Structure of

- Deoxyribonucleic Acid". *Nature* maggio, n. 171, pp. 964-967.
- Watson J. 2016. *La doppia elica. Trent'anni dopo*, Milano: Garzanti.
- Weber M. 2001, *La scienza come professione - La politica come professione*, Torino: Edizioni di Comunità.
- Weissman D., Pardi N., Muramatsu H., Kariko K. 2013. "HPLC purification of in vitro transcribed long RNA". *Methods in molecular biology*, 969: pp. 43-54.
- WHO. 2000. *WHO Report on Global Surveillance of Epidemic-Prone Infectious Diseases*, in < https://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/WHO_Report_Infectious_Diseases.pdf?ua=1 >.
- Willis N.J. 1997. "Edward Jenner and the eradication of smallpox". *Scottish Medical Journal*, agosto 42 (4): pp. 118-121.
- Wittgenstein Ludwig. 1964. "Tractatus Logico-Philosophicus e Quaderni 1914 - 1916", trad. it. di Conte A.G., Torino: Einaudi.
- Wolff J., Malone R., Williams P., Chong W., Acsadi G., Jani A., Felgner P. 1990. "Direct gene transfer into mouse muscle in vivo". *Science*, 247: pp. 1465-1468.
- Xu S., Yang K., Li R., Zhang L. 2020. "mRNA Vaccine Era-Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospection". *International journal of molecular sciences*, settembre 9, 21(18): p. 6582.