



FEDERCHIMICA
ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo
delle biotecnologie

POSITION PAPER

NUOVE TECNICHE GENOMICHE “GENOME EDITING e CISGENESI”

(ovvero TEA Tecniche di Evoluzione Assistita)

GRUPPO DI LAVORO CONGIUNTO CLUSTER CL.A.N., FEDERCHIMICA ASSOBIOTEC

Documento redatto con il contributo di:

Simona Baima, Luigi Cattivelli, Alessia Fiore, Michele Morgante, Silvio Salvi,
Elena Sgaravatti, Gabriele Fontana.

Sommario

1. PERIMETRO DI RIFERIMENTO	2
• Produttività e sostenibilità dell'agricoltura come sfide future	2
• Condivisione degli obiettivi della ricerca biotecnologica con la società civile	4
• Aspetti legati alla comunicazione.....	6
2. REGOLAMENTAZIONE DELLE NUOVE TECNOLOGIE GENOMICHE.....	7
• L'approccio normativo nel mondo.....	7
• Osservanza delle norme di regolamentazione	8
• Valutazione dei risultati sperimentali e del prodotto risultante.....	9
• Valutazione della sicurezza.....	10
• Protezione della proprietà intellettuale.....	10
• L'impatto della sentenza della corte di giustizia europea sugli organismi ottenuti mediante mutagenesi	11
3. PROSPETTIVE E PRIORITÀ DELLA RICERCA.....	13
• La ricerca pubblica italiana e il programma BIOTECH.....	13
• Indirizzi e priorità della ricerca	14
4. ELEMENTI STRATEGICI PER AFFRONTARE IL FUTURO DELLE TEA IN ITALIA.....	16

1. PERIMETRO DI RIFERIMENTO

- **Produttività e sostenibilità dell'agricoltura come sfide future**

Le sfide per la sicurezza alimentare e per una nutrizione adeguata dal punto di vista qualitativo sono di rilevanza prioritaria a livello globale, in quanto premessa per migliorare lo stato generale di salute delle popolazioni. Tutto questo deve inoltre essere inserito in un contesto di sostenibilità per limitare l'impatto dell'attività agricola sull'ambiente e sviluppare resilienza verso i mutamenti climatici. La scienza e la tecnologia possono svolgere un ruolo importante per contribuire a migliorare la produttività e la qualità nutrizionale diminuendo al contempo l'impronta ambientale dell'agricoltura. In particolare, la ricerca genetica, incluso l'uso delle nuove tecniche genomiche (NGT, *genome editing* e *cisgenesis*) in Italia note anche come *Tecniche di Evoluzione Assistita* (TEA), si configura come strategia fondamentale per selezionare piante, animali o cellule capaci di fornire prodotti in grado di garantire una produzione adeguata di alimenti aumentandone il valore nutrizionale e la salubrità, in un contesto quanto più sostenibile possibile. La disponibilità di metodi avanzati per lo studio della funzione dei geni e la capacità di sequenziare/risequenziare l'intero genoma delle specie di interesse, insieme alla possibilità di intervenire con le tecniche precise di *genome editing* e di verificarne puntualmente, alla fine del processo di miglioramento, la sicurezza,, hanno aperto scenari estremamente promettenti per migliorare la produzione ed i prodotti (cibi e principi nutritivi) e rappresentano un'importante e strategica opportunità per lo sviluppo economico del Paese.

Sull'utilizzo delle nuove tecniche genomiche sembra puntare anche l'Unione Europea, al fine di raggiungere gli ambiziosi obiettivi di sostenibilità ambientale che si è data con la strategia *From Farm to Fork*, che rientra nel *Green Deal Europeo*. È probabile che, alla luce della crisi

alimentare globale conseguente alla guerra fra Ucraina e Russia, tale strategia debba essere rivista profondamente e che il ricorso a metodologie innovative di miglioramento genetico quali le TEA diventi più rilevante per garantire un approvvigionamento sufficiente di alimenti all'Unione Europea senza compromettere troppo gli obiettivi di sostenibilità ambientale.

Nell'ambito delle nuove tecniche genomiche, il *genome editing* offre la possibilità di modificare in modo voluto e preciso una specifica sequenza di DNA senza spostarla dalla sua posizione naturale nel genoma. Il modo più efficace è noto come CRISPR/CAS9. L'enzima CAS9 è una "nucleasi", cioè un enzima in grado di tagliare il DNA. CAS9 è diretto verso posizioni precise del genoma grazie ad una molecola guida, un piccolo RNA, che può essere facilmente modificato in laboratorio e inserito all'interno di una cellula insieme al gene che codifica CAS9 o all'enzima stesso. Una volta raggiunto il sito bersaglio, CAS9 taglia il DNA. La nucleasi opera il taglio nella molecola di DNA e il meccanismo di riparazione cellulare del DNA provvede a risaldare le estremità. Frequentemente, questo processo di riparazione produce mutazioni nel sito scelto per il taglio, che possono consistere in sostituzioni nucleotidiche oppure l'aggiunta o perdita di uno o pochi nucleotidi. Quando usato in questa maniera, il *genome editing* può essere considerato a tutti gli effetti un metodo di mutagenesi biologica mirata. La stessa tecnica può anche essere utilizzata per inserire in una posizione precisa del genoma un intero tratto genetico di origine esterna ed in questo caso la tecnologia CRISPR/CAS9 opera una trasformazione non dissimile dai tradizionali OGM.

Quando utilizzato per indurre mutazioni il *genome editing* consente di indirizzare modifiche genetiche in modo controllato e in punti precisi del genoma anche attraverso la sola correzione di una "lettera" (nucleotide) nella sequenza di un gene, e permette di introdurre nuovi caratteri senza dover ricorrere all'inserimento di geni da altre specie come quando si interviene con le tecniche consolidate di modificazione genetica. Proprio perché in grado di modificare un solo carattere, magari quello che può rendere un organismo resistente a un parassita o più resiliente ad un cambiamento ambientale, o capace di fornire un prodotto più nutriente, il *genome editing* consente di conservare inalterato il patrimonio genetico di una varietà tipica esattamente com'è e come piace oggi. Si tratta inoltre di una tecnologia relativamente semplice ed economica, facilmente applicabile

al sistema produttivo italiano ricco di varietà e razze tipiche ed antiche, colture di nicchia e piccole imprese. Sulla base di quanto già emerso nella letteratura scientifica è altamente probabile che il *genome editing* avrà uno straordinario impatto in tutti gli ambiti produttivi basati sulla utilizzazione di esseri viventi (piante, animali, microrganismi) così come in campo medico.

Fra le TEA è inclusa anche la produzione di organismi cisgenici (*cisgenesis*). Con *cisgenesis* si intende il trasferimento di un intero gene, inclusa la sua sequenza regolatrice posta di fronte al tratto codificante, tra due individui tra loro interfertili cioè appartenenti alla stessa specie o a due specie filogeneticamente molto vicine tale da consentire incroci interspecifici.

Le moderne biotecnologie attraverso la conoscenza del genoma trovano inoltre applicazione pratica nella caratterizzazione degli alimenti, garantendone attraverso l'impronta digitale genetica l'origine, la composizione, le caratteristiche reali, a salvaguardia del consumatore nei confronti delle contaminazioni e anche delle truffe alimentari.

- **Condivisione degli obiettivi della ricerca biotecnologica con la società civile**

La ricerca biotecnologica offre straordinarie opportunità, tuttavia il futuro delle biotecnologie agrarie in Europa è oggetto di dibattito ed allo stato attuale varietà ibridi o razze ottenute tramite TEA sono soggette alle stesse normative restrittive dei cosiddetti OGM. Attualmente in Europa non esiste una normativa specifica, ed è in corso un acceso dibattito nell'opinione pubblica con chiare prese di posizione favorevoli (la scienza e larga parte del comparto produttivo) e contrarie (associazioni ambientaliste ed associazioni agricole biologiche). Diversi paesi extraeuropei ed anche il Regno Unito, si sono già pronunciati in merito ed in tutti i casi è prevalsa la posizione per cui genotipi selezionati mediante *genome editing* in cui siano stati mutati solo brevissimi tratti di specifici geni in modo del tutto analogo a quanto ottenibile mediante mutazioni naturali o mutagenesi, siano da assoggettare alla normativa prevista per gli organismi selezionati in modo tradizionale.

Per favorire un dibattito basato sulle conoscenze e rendere consapevole l'opinione pubblica del ruolo positivo delle nuove tecniche genomiche è opportuno che la ricerca operi attraverso programmi condivisi con l'opinione pubblica e orientati a soddisfare le esigenze di specifiche filiere, mettendo a disposizione delle imprese agricole, di quelle della trasformazione e del consumatore prodotti il cui valore sia riconoscibile e condiviso da tutti. Le nuove biotecnologie devono operare per lo sviluppo di prodotti che dimostrino un potenziale di impatto positivo sui consumatori (miglioramento qualitativo e nutrizionale) garantendo una maggiore redditività della produzione primaria e una razionale promozione dei prodotti sulla base della loro impronta ambientale.

Con riferimento all'ambito del miglioramento genetico vegetale, obiettivi primari della ricerca raggiungibili con l'uso delle moderne biotecnologie sono riconducibili all'introduzione di resistenze alle principali malattie, di aspetti qualitativi di interesse per il consumatore o per l'industria di trasformazione, di caratteri capaci di migliorare la produttività e/o la resilienza verso i cambiamenti climatici, sia in varietà tradizionali (es. i cloni di vite) sia attraverso la selezione di nuovi genotipi ottenuti tramite *genome editing*. Sono già numerosi gli esempi di pubblicazioni scientifiche che riportano come attraverso il *genome editing* sia possibile sviluppare varietà con nuove caratteristiche (dalla resistenza alle malattie a nuovi caratteri nutrizionali) e diverse piante ottenute tramite *genome editing* sono già in fase pre-commerciale ed a breve potranno essere presenti sui mercati dei paesi dove la regolamentazione già ne consente l'utilizzo.

Aspetti simili possono essere declinati nel contesto delle produzioni animali in cui l'uso del *genome editing* ha già dimostrato di poter rispondere alle richieste del settore nell'ambito del benessere animale, della resistenza alle malattie ed alla tolleranza agli stress, e per altre applicazioni non direttamente riconducibili alle produzioni agrarie come gli xenotrapianti. Un esempio emblematico è rappresentato dall'eliminazione genetica delle corna degli animali. La maggior parte delle razze bovine e delle linee migliorate per la produzione di latte presenta le corna, questo carattere impone la decornificazione dei vitelli, una pratica veterinaria particolarmente invasiva ma necessaria per la sicurezza degli operatori per evitare ferimenti tra animali. La decornificazione pone evidenti problemi dal punto di vista del benessere animale oltre ad essere onerosa per

l'allevatore. Anche se vi sono già bovini che non presentano corna, in particolare tra le razze da carne, l'introduzione nelle linee da latte altamente produttive del carattere assenza di corna (*polled*) attraverso incroci non è perseguibile in quanto ne verrebbe limitata la potenzialità produttiva e/o richiederebbe tempi estremamente lunghi. È evidente che la selezione di bovini in cui l'assenza di corna è indotta utilizzando *genome editing* costituisce una soluzione efficace e rispettosa del benessere degli animali.

Infine, per lo sviluppo competitivo del sistema agroalimentare italiano una corretta politica di sicurezza alimentare non può prescindere dalla conoscenza dei fattori che condizionano la moltiplicazione e/o la sopravvivenza dei microrganismi patogeni e tossigeni responsabili di infezioni ed intossicazioni. Anche in questo ambito, l'uso del *genome editing* con la possibilità di indirizzare in modo controllato le modifiche genetiche verso precise regioni del genoma potrà consentire l'ottenimento di ceppi non patogeni e/o atossigeni in grado di prevenire, attraverso la competizione biologica, l'insorgenza di attacchi da parte di microrganismi patogeni e tossigeni.

- **Aspetti legati alla comunicazione**

L'aspetto normativo è in larga misura connesso al sentimento dell'opinione pubblica in fatto di biotecnologie, e questo porta a discutere il ruolo della comunicazione e della formazione scientifica in una società sempre più polarizzata, che spesso esprime paure ingiustificate da evidenze oggettive. In questa situazione risulta essenziale evitare l'acuirsi di questa polarizzazione, e riconoscere la presenza di posizioni e sensibilità diverse favorendone la coesistenza ed evitando che questo ostacoli lo sviluppo tecnologico, o impedisca lo sviluppo integrato di diversi tipi di agricoltura.

L'ipotesi che si rinnovino cornici comunicative superficialmente orientate a sostenere forme reali o presunte di produzioni "tradizionali", da preservare da ogni ulteriore miglioramento, e indipendentemente dal loro effettivo valore, in contrapposizione alle opportunità offerte dall'*editing* del genoma anche quando orientate a offrire reali benefici al consumatore (es. maggiore salubrità

degli alimenti come nel caso delle micotossine), può rivelarsi esiziale per la valorizzazione dei risultati di ricerca e sviluppo, fino a impedirne la realizzazione negando quindi all'agricoltura italiana un importante fattore di competitività. La valorizzazione del concetto di *biotecnologie per la sostenibilità* deve rientrare come componente rilevante dei programmi di ricerca di filiera e trovare adeguato sostegno a livello istituzionale. Vista la crescente sensibilità ambientale in vasti settori dell'opinione pubblica, in particolare in quelli più giovani, sarà di fondamentale importanza sottolineare nella comunicazione i benefici che possono derivare dall'utilizzo delle TEA in termini di sostenibilità ambientale delle pratiche agricole. Si dovrà fare ricorso anche a specifici esempi concreti in cui il *genome editing* può consentire di migliorare il profilo di sostenibilità ambientale di varietà tradizionali dell'agricoltura italiana per dimostrare che innovazione e tradizione possono andare a braccetto e non sono concetti antitetici. Uno degli esempi più eclatanti riguarda l'uso delle TEA per rendere più resistenti alle malattie i tradizionali vitigni italiani riducendo i trattamenti contro le avversità fungine e i relativi costi, senza modificare nulla delle caratteristiche dei vitigni tradizionali italiani e delle caratteristiche qualitative del vino.

2. REGOLAMENTAZIONE DELLE NUOVE TECNOLOGIE GENOMICHE

- L'approccio normativo nel mondo

Come già avvenuto in passato per altre tecniche basate su una modifica esterna del patrimonio genetico degli organismi vegetali ed animali, il *genome editing* si presta a considerazioni etiche e deve essere oggetto di specifiche normative. Tuttavia, la maggiore precisione della tecnologia e la possibilità di distinguere a priori tra l'uso dell'*editing* per creare semplici mutazioni e l'uso dell'*editing* per l'inserimento mirato di transgeni dovrebbe consentire una regolamentazione differenziata; gli organismi vegetali in cui è stato utilizzato il *genome editing* per effettuare mutazioni precise dovrebbero essere di fatto equiparati agli altri organismi ottenuti mediante mutagenesi di altra natura, anche perché indistinguibili a livello genetico da questi ultimi. Così come gli organismi ottenuti a seguito del trasferimento di un singolo gene derivante da un altro

organismo della stessa specie o di una specie interfertile (*cisgenesis*) dovrebbero essere regolati alla stregua delle normali varietà ottenute a seguito di incrocio. Alla luce di quanto detto sopra la definizione delle *best practice* costituisce un aspetto fondamentale per assicurare la qualità ed il valore degli organismi ottenuti con l'uso delle TEA.

Negli ultimi anni molti Paesi si sono attrezzati per regolamentare le tecnologie di *genome editing*, cercando di definire regole chiare e semplici che valutano le nuove varietà indipendentemente dai metodi utilizzati per la loro selezione. In molti Paesi il discriminante principale è rappresentato presenza o meno di DNA esogeno nella varietà oggetto di iscrizione (dove per esogeno si intende proveniente da un organismo non interfertile con l'organismo ricevente), in assenza di DNA esogeno le nuove varietà non sono oggetto del regolamento OGM. Ad esempio, negli Stati Uniti sono esentati dalla normativa OGM (e quindi sono considerati alla stregua di una qualsiasi varietà) i prodotti ottenuti tramite editing se i loro genomi presentano delezioni di qualsiasi dimensione, sostituzioni mirate di singole lettere del DNA o introduzione di nuovo materiale genetico proveniente esclusivamente da specie sessualmente compatibili (*cisgenesis*). Allo stato attuale, l'approccio normativo sulle TEA in Europa è completamente disallineato rispetto a quello applicato in altri Paesi (es. Stati Uniti, Canada, Argentina, Brasile, Cile, Australia, Giappone, Israele, Regno Unito) che hanno adottato normative basate sulla valutazione delle singole varietà anziché sul metodo con cui sono state sviluppate. Questa mancanza di armonizzazione normativa pone problemi nel commercio globale e nel settore delle sementi e ostacola l'innovazione e il progresso scientifico in Europa.

- **Osservanza delle norme di regolamentazione**

Il panorama legislativo in Europa è tuttora in via di definizione, in quanto, anche se ad oggi un organismo creato con la tecnica del *genome editing* o *cisgenesis* è considerato di fatto un OGM, sarebbe opportuno distinguere tra le varie modalità di *genome editing* possibili. Infatti, alcune modalità di editing sono assimilabili alle tecniche che generano gli OGM (mediante, ad esempio, l'inserimento di frammenti di DNA esogeno), mentre altre, inserendo mutazioni puntiformi o

estremamente limitate, generano di fatto organismi indistinguibili da quelli ottenuti per mutagenesi classica. È necessario definire il quadro normativo di riferimento, i tempi e le modalità di implementazione dei passi formali eventualmente necessari per ottenere autorizzazioni o effettuare notifiche. I due diversi prodotti generati dovranno necessariamente essere regolati in modo diverso. Infine, si dovrà preliminarmente valutare la possibilità che eventuali prodotti alimentari derivanti da varietà ottenute mediante *genome editing* possano ricadere nella normativa relativa ai nuovi alimenti e ingredienti alimentari o rientrare in una definizione diversa assoggettata alle nuove regolamentazioni.

- **Valutazione dei risultati sperimentali e del prodotto risultante**

Una accurata caratterizzazione dei materiali genetici ottenuti da processi di *genome editing*, al di là di quanto richiesto dalle valutazioni di sicurezza, deve essere sempre prevista in modo da garantire primariamente l'assenza di mutazioni *off target*, cioè mutazioni presenti in geni diversi da quello target; infatti, malgrado la tecnica di *genome editing* sia molto precisa, non è infallibile; può accadere che il taglio avvenga in una regione diversa del DNA (non target). Ne consegue che la possibilità di generare mutazioni *off target* sollevi questioni di sicurezza. La rivelazione di eventuali mutazioni off-target è comunque oggi tecnicamente fattibile nella fase di valutazione grazie alla possibilità di sequenziare integralmente il genoma di qualsiasi varietà prima della sua diffusione commerciale.

Inoltre, per il principio di sostanziale equivalenza, è da valutare caso per caso, la possibilità di accompagnare alla fenotipizzazione, una analisi metabolomica dell'organismo editato per verificare che la modifica a livello genomico non abbia alterato in maniera significativa la distribuzione e la quantità dei metaboliti primari e secondari.

- **Valutazione della sicurezza**

La valutazione della sicurezza dei prodotti ottenuti attraverso piccole mutazioni ancorché indotte tramite *genome editing*, non dovrebbe scostarsi dalle norme che regolano la sicurezza di altri materiali genetici selezionati a seguito di mutagenesi chimica, fisica o di mutazioni naturali. In particolare, si dovrebbe procedere attraverso una valutazione basata sui consolidati criteri di: i) caratterizzazione genetica, metabolica e fenotipica dei nuovi genotipi, ii) principio di sostanziale equivalenza ed ipotesi di effetti indesiderati. Le valutazioni dovrebbero in ogni caso essere definite caso per caso sulla base delle specifiche caratteristiche ed utilizzo della specie e del genotipo ottenuto. Non appare logico un approccio basato su schemi di valutazione rigidi e che richiedano verifiche a prescindere dalle caratteristiche della specie e del genotipo oggetto di analisi. Questo ancor di più considerando le differenze tra piante ed animali.

- **Protezione della proprietà intellettuale**

CRISPR/CAS9 è ritenuta la maggior innovazione biotech dai tempi della PCR ma sono in molti a chiedersi se sia solo la scoperta di un processo naturale utilizzato dai batteri per difendersi dalle infezioni o una piattaforma tecnologica. Questa definizione è importantissima perché a questa sono legati brevetti e proprietà intellettuale. Ad esempio, nel caso si consideri la tecnica del *genome editing* solo come la scoperta di un processo naturale, la proprietà intellettuale avrebbe per così dire un peso minore, se invece la si considera come una vera e propria piattaforma biotecnologica, la proprietà intellettuale assume un ruolo importante. In questo contesto, la valutazione delle modalità di protezione della proprietà intellettuale deve avere uno spazio importante nei progetti e nelle leggi future.

Nell'ambito della questione relativa alla gestione della proprietà intellettuale delle piante contenenti caratteri ottenuti mediante TEA, si segnala l'iniziativa *Agricultural Crop Licensing*

Platform (<https://aclp.eu/>) volta a rendere compatibile il *breeder's right* assicurato dalla normativa sulle privative vegetali con i brevetti derivati dalle TEA.

- **L'impatto della sentenza della corte di giustizia europea sugli organismi ottenuti mediante mutagenesi**

Le moderne biotecnologie costituiscono un passo avanti rispetto ai tradizionali OGM e la comunità scientifica internazionale ritiene che le piante generate con *genome editing* siano sostanzialmente diverse dagli OGM tradizionali e ritiene pertanto che debbano essere regolate diversamente da essi. Una posizione confermata anche dall'EFSA che in un parere richiesto dalla Commissione Europea, ha dichiarato che alcune modalità di *genome editing* non sono assimilabili alle tecniche che generano gli OGM ma alle tecniche convenzionali (EFSA Journal 2012,10(2):2561; EFSA Journal 2012, 10(10):2943). Tuttavia, il pronunciamento della Corte di Giustizia Europea (sentenza sul caso C-528/16 del 25 luglio 2018) ha stabilito che tutte le tecniche di mutagenesi danno luogo ad OGM e che solo gli organismi ottenuti con tecniche di mutagenesi convenzionali e con una storia d'uso sono escluse dall'applicazione della Direttiva EU 2001/18 (la direttiva che regola la diffusione degli OGM) in quanto espressamente indicate nell'Allegato I B. Il possibile impatto negativo di questa sentenza sullo sviluppo commerciale e tecnologico in Europa nel campo dell'innovazione genetica, e l'impossibilità tecnica (European Network of GMO Laboratories Report, 26 March 2019, JRC116289) di rilevare e identificare, distinguendoli da quelli ottenuti per mutazione casuale, i prodotti ottenuti mediante le nuove tecnologie, come richiesto dalla Direttiva, ha spinto il Consiglio Europeo a chiedere alla Commissione uno studio per valutare l'inquadramento delle TEA all'interno della normativa europea e di proporre, se opportuno, un successivo piano d'intervento. Questo studio, basato su una ampia consultazione degli Stati Membri, delle commissioni di esperti (EFSA, JRC e Autorità Nazionali Competenti) e di tutti i principali portatori d'interessi e pubblicato il 29 aprile 2021, ha confermato il significativo interesse sia in UE che a livello globale per l'applicazione delle TEA. Sebbene i temi della sicurezza d'uso di queste tecnologie, dell'etichettatura, della libertà di scelta del consumatore e del loro possibile

impatto ambientale siano ancora oggetto di posizioni molto contrastanti è stato anche riconosciuto che le TEA potrebbero dare un contributo sostanziale al raggiungimento degli obiettivi dell'*European Green Deal* e delle strategie *Farm To Fork* e *Biodiversity* per un sistema agro-alimentare più resiliente e sostenibile. È stato anche riconosciuto che l'attuale sistema regolativo impone alle autorità competenti controlli in materia di autorizzazione, tracciabilità ed etichettatura difficili da realizzare per i prodotti TEA che non contengono materiale genetico estraneo. Questi controlli inoltre risultano sproporzionati e spesso non giustificati in quanto, come indicato da EFSA, le tecniche di breeding convenzionali, il *genome editing* e la *cisgenesis* possono produrre piante con profili di rischio simili. Lo studio conclude quindi che è necessario superare la rigidità dell'attuale normativa che non riesce ad assicurare una valutazione del rischio adeguata al progresso scientifico e crea una sproporzione regolativa tra prodotti ottenuti con tecniche diverse ma con un livello di rischio simile. La Commissione, pertanto, ha avviato un'iniziativa politica per proporre un nuovo quadro giuridico per le piante ottenute mediante mutagenesi e *cisgenesis* mirate e per gli alimenti e i mangimi da esse ottenuti. L'iniziativa deve mantenere gli obiettivi dell'attuale legislazione per quanto riguarda gli elevati livelli di protezione della salute umana ed animale e dell'ambiente ma anche consentire di cogliere i frutti dell'innovazione nel sistema agroalimentare permettendo ai prodotti sicuri ottenuti mediante le TEA di contribuire al raggiungimento degli obiettivi del Green Deal e della strategia *Farm to Fork* e ad una economia più competitiva, che sono al centro delle attuali priorità dell'UE. Allo scopo di raccogliere le opinioni di tutti i soggetti interessati su questa iniziativa legislativa la Commissione ha predisposto nel 2021 un documento preliminare che delinea schematicamente i possibili impatti di una legislazione specifica relativa alle TEA e quindi avviato nel maggio 2022 una consultazione pubblica. L'adozione da parte della Commissione del nuovo strumento legislativo è prevista per il secondo trimestre del 2023.

In attesa della discussione e del completamento dell'iter normativo a livello UE è auspicabile che la ricerca non si fermi. Va infatti considerato che anche qualora non fossero trasferibili direttamente in campo per un vincolo della normativa, i risultati ottenuti con l'uso di *genome editing* potrebbero comunque essere utili nei programmi di miglioramento genetico tramite approcci più tradizionali. Pertanto, le conoscenze che verranno acquisite con le moderne biotecnologie rimarranno comunque nel patrimonio genetico dell'agricoltura italiana, qualunque sia

la normativa che in futuro regolerà questo settore. Sarebbe opportuno, quindi, proseguire la ricerca in questo campo in modo deciso, consentendo, nel rispetto della normativa vigente e di un approccio basato sulle conoscenze scientifiche, la sperimentazione anche fuori dai laboratori. A questo riguardo è di notevole interesse il Disegno di Legge (A.C.3310) presentato alla Commissione Agricoltura della Camera dei Deputati il 15/12/2021 che punta a introdurre una procedura semplificata per la sperimentazione in campo aperto per fini scientifici e di ricerca delle piante ottenute mediante mutagenesi mirata e *cisgenesis* modificando il Decreto Legislativo 224 del 2003 che recepisce in Italia la Direttiva EU 2001/18 e superando la moratoria di fatto determinata dalla mancata identificazione dei siti idonei per i campi sperimentali prevista dal Decreto del Ministero delle politiche agricole, alimentari e forestali del 19 gennaio 2005.

3. PROSPETTIVE E PRIORITÀ DELLA RICERCA

- **La ricerca pubblica italiana e il programma BIOTECH**

L'avvento delle tecniche di *genome editing* basate sulla tecnica CRISPR-Cas ha enormemente semplificato i processi di introduzione di modifiche al genoma di cellule ed individui, a fini di miglioramento genetico. La tecnologia è relativamente semplice e si è velocemente diffusa tra i laboratori di ricerca che si occupano di biotecnologie applicate in Italia. Un contributo fondamentale per lo sviluppo delle nuove competenze biotecnologiche è stato dato dal progetto *Biotecnologie sostenibili in agricoltura* (BIOTECH) finanziato dal Mipaaf e coordinato dal CREA che ha promosso la ricerca basata su *genome editing* e *cisgenesis* coinvolgendo circa 30 laboratori di ricerca e operando su una quindicina di specie agrarie. Come risultato di BIOTECH e di altri progetti, attualmente in Italia esiste una buona competenza scientifica sulle biotecnologie agrarie che sta cominciando a produrre i primi risultati anche di natura applicativa. Sono state sviluppate forti competenze nel settore per cereali a paglia (orzo, riso e frumento), solanacee (pomodoro e melanzana), vite e piante da frutto (melo, pero, agrumi). Per altre specie come l'olivo ed il pesco, la difficoltà di trasformare e rigenerare in modo efficiente le piante preclude ancora la diffusione delle tecniche di *genome editing*. Problemi di trasformazione e rigenerazione si riscontrano anche in altre

specie dove la rigenerazione è limitata solo ad alcune varietà, anche se recenti sviluppi potrebbero consentire di superare questo limite. Numerose sono le ricerche in corso in Italia basate sull'uso delle TEA, tra le tante si segnalano le seguenti: i) pomodori capaci di bloccare la germinazione delle orobanche (una classe di infestanti parassite, *genome editing*); ii) pomodori con migliori caratteristiche nutrizionali (*genome editing*); iii) pomodori con migliorata resistenza allo stress salino (*genome editing*); vi) pomodori con diminuita allergenicità (*genome editing*); v) melanzane prive di semi (*genome editing*); vi) patate resistenti alle virosi (*genome editing*); vii) vitigni esistenti alla peronospora (*cisgenesis*) ed all'oidio (*genome editing*); viii) meli resistenti alla ticchiolatura (la principale patologia del melo, *cisgenesis*); ix) frumenti duri con nuovi geni di resistenza alle malattie (*cisgenesis*); x) agrumi con un maggior contenuto in sostanze antiossidanti (*genome editing*); e molto altro ancora.

Se il quadro delle competenze nazionali è complessivamente buono per quello che riguarda la ricerca pubblica, la situazione è molto carente nell'ambito della ricerca privata. Allo stato attuale, sono attivi in questo settore in Italia solo pochissimi spin-off o imprese private.

Infine, è opportuno sottolineare l'importanza e la necessità di incrementare al contempo le ricerche volte all'identificazione e al clonaggio dei geni in grado di garantire le caratteristiche desiderate, presupposto inderogabile per applicare il *genome editing* consentendo al contempo di creare nuova proprietà intellettuale.

- **Indirizzi e priorità della ricerca**

Nei prossimi anni il sistema agroalimentare italiano dovrà affrontare sfide importanti, tra le quali l'adattamento delle specie coltivate ed allevate ai cambiamenti climatici, l'adozione di pratiche agricole e di allevamento rispettose dell'ambiente, nonché il cambiamento di gusto dei consumatori e le nuove esigenze di un mercato sempre più attento agli aspetti qualitativi e nutrizionali degli alimenti.

I recenti avanzamenti tecnologici nel campo della genomica e della bioinformatica rendono il miglioramento genetico delle specie agrarie (piante, animali e microrganismi) lo strumento potenzialmente più idoneo ad affrontare le sfide dei prossimi anni. Le priorità dei programmi futuri si prefiggono di sfruttare le nuove biotecnologie, in particolare il *genome editing*, per incrementare la sostenibilità del sistema agroalimentare italiano, la qualità, il valore nutrizionale e la sicurezza degli alimenti tipici del *made in Italy*. Su questa base è stato predisposto un indirizzo generale (*flagship*) come primo passo per affermare la necessità che l'Italia si riappropri del *know-how* genetico e genomico delle specie agrarie, secondo una *vision* per cui questo *know-how* costituisce un *asset strategico* del sistema agroalimentare nazionale.

La *flagship* si articola in tre aree scientifiche (piante coltivate; zootecnia e microrganismi agroalimentari) e raccoglie attività finalizzate alla selezione di piante, animali e microrganismi capaci di migliorare la sostenibilità del sistema agroalimentare, la qualità, le caratteristiche nutrizionali e la sicurezza degli alimenti tipici del *made in Italy*.

Nel settore delle piante coltivate le specie più rilevanti per il *made in Italy* includono frumento tenero e duro, pomodoro, agrumi, riso, melo, pero, pesco, vite, olivo. In queste specie è determinante perseguire attività volte alla produzione di piante resistenti alle malattie, per limitare l'uso di prodotti chimici e la contaminazione da micotossine, piante in grado di adattarsi ai cambiamenti climatici, piante meglio capaci di sfruttare le limitate risorse nutrizionali (azoto, fosforo, acqua), piante più ricche di fattori nutrizionali (antiossidanti, fibre e vitamine), piante con tipologie di frutti che per forma, colore, profumi, sapori od altre caratteristiche risultino distinguibili sul mercato, ecc. Inoltre, è rilevante perseguire attività volte allo sviluppo di sistemi basati su colture controllate (idroponica ed *in vitro*) per la produzione in ambiente confinato di composti ad alto valore nutrizionale o tecnologico. L'adozione e lo sviluppo di un programma di miglioramento genetico basato su tecnologie innovative consentiranno di valorizzare il patrimonio di agrobiodiversità di cui l'Italia è ricca attraverso un'utilizzazione mirata dei caratteri importanti, quali la resistenza alle malattie o caratteristiche nutrizionali, di cui le varietà tradizionali sono dotate.

Nel settore zootecnico le produzioni più importanti derivano dai bovini, ovini, caprini e bufalini, con particolare riferimento alle produzioni lattiero-casearie (molte delle quali DOP), dai suini con la produzione di prosciutti e carni trasformate (unicità che caratterizza il comparto suinicolo italiano), dai polli per carne e uova e dai conigli per la carne. In tutte queste specie, stanno emergendo le esigenze di: *i*) ridurre l'impatto ambientale degli allevamenti migliorando l'efficienza di trasformazione degli alimenti e riducendo le emissioni (in particolare di metano); *ii*) inserire resistenze genetiche a malattie, che tra l'altro possono avere un impatto anche sulla salute dei consumatori nel caso di zoonosi, per contribuire ad una riduzione dell'uso di antibiotici e limitare l'insorgenza di antibiotico resistenze; *iii*) modificare la composizione di alcuni prodotti di origine animale (ad esempio, il latte con l'assenza di proteine allergeniche) intervenendo direttamente nel genoma degli animali per mettere a disposizione dell'industria alimentare prodotti innovativi, ma anche rispettosi delle tradizioni.

Nel settore microbiologico le ricerche biotecnologiche aprono importanti prospettive per la produzione di peptidi bioattivi ed enzimi, mediante l'introduzione di specifici geni e/o percorsi biosintetici in ceppi fungini (es. *Trichoderma reesei*) in grado di produrre elevate quantità di proteine ad elevato valore tecnologico. Inoltre, tali tecnologie potrebbero essere impiegate per la caratterizzazione funzionale di geni coinvolti nella regolazione del metabolismo primario e secondario appartenenti a specie patogene e/o tossigene contaminanti le filiere agroalimentari, al fine di ottenere ceppi avirulenti e atossigeni utili per applicazioni di lotta integrata e/o biologica.

4. ELEMENTI STRATEGICI PER AFFRONTARE IL FUTURO DELLE TEA IN ITALIA

Il dibattito in corso in Italia tra mondo scientifico, stakeholders e decisori politici e più in generale il dibattito nella società, evidenzia una grande attenzione ed una apertura verso le nuove tecnologie per il miglioramento genetico. Tuttavia, affinché questa apertura alle biotecnologie

determini poi un reale impatto sull'agricoltura italiana si devono tenere in considerazione tre aspetti essenziali.

1. **L'apertura normativa alle biotecnologie deve essere accompagnata da significativi investimenti pubblici e privati.** Non è pensabile un'apertura verso le TEA senza un forte investimento in ricerca, questo vanificherebbe tutto quello che è stato fatto sinora. Anche un progetto come BIOTECH, finanziato nel 2018 e che ha portato il Paese ad un buon livello di competitività nel settore, avrebbe solo un piccolo impatto sul sistema agricolo se non ci saranno altri investimenti che, sfruttando le conoscenze acquisite, consentano di sostenere il sistema scientifico italiano nella corsa all'utilizzo delle nuove biotecnologie.
2. In agricoltura **l'obiettivo deve essere la selezione di nuove varietà e ibridi**, non la sola l'identificazione di nuovi geni e caratteri. Questo significa che gli investimenti nelle biotecnologie per avere un impatto sul sistema agricolo devono riguardare, più in generale, l'area della genomica intesa come l'insieme delle tecnologie avanzate necessarie per aumentare l'efficienza del miglioramento genetico (*genomics assisted selection*).
3. **I cambiamenti climatici e gli obiettivi del green deal europeo impongono un radicale cambiamento del panorama varietale.** Se il clima dei prossimi anni sarà più caldo di quello del recente passato questo impone un cambiamento delle varietà coltivate, le vecchie varietà selezionate per il clima del passato non saranno la miglior scelta per gli anni futuri caratterizzati da alte temperature, ridotta piovosità e nuove malattie. In questo contesto **promuovere un sistema pubblico-privato di miglioramento genetico basato sulle tecnologie genomiche più avanzate è strategico per adeguare l'agricoltura nazionale al futuro** e mantenere la competitività del comparto agricolo nazionale.