

PASQUALE VITO

A BILLION DOLLAR MOLECULE, LUCI ED OMBRE DELLE IMPRESE BIOTECH

1. *Introduzione*

Da alcuni decenni la genetica ha totalmente compenetrato il nostro quotidiano: il cotone e le lane dei nostri vestiti, le verdure, i cereali, le carni, le bevande alcoliche, i cibi fermentati di cui ci nutriamo sono il risultato di lunghi programmi e selezioni genetiche.

Per non dire di come gli antibiotici e, più recentemente, le proteine ricombinanti hanno cambiato il corso della storia umana. La genetica influenza anche la visione del mondo. Lo studio dei meccanismi che regolano il flusso di informazioni da una generazione all'altra e le interrelazioni tra specie diverse hanno un impatto sul modo di vedere e concepire la vita, come essa si genera e si perpetua, dando luogo ad interpretazioni che spesso sconfinano in argomentazioni filosofiche.

2. *Le origini di una rivoluzione*

Le biotecnologie genetiche sono piombate come un missile sull'opinione pubblica con una data ed un luogo: la data era il 15 ottobre 1980, il luogo era *Wall Street*. Quella mattina si registrò il più veloce aumento di una quotazione mai avvenuto negli ultimi dieci anni. Le azioni della *Genentech*, una piccola *biotech* nata solo quattro anni prima, passarono in soli venti minuti dal valore di 35 dollari a 89 dollari. Il motivo dell'impressionante rialzo: i genetisti della *Genentech* erano riusciti a produrre insulina umana in cellule batteriche. La storia della *Genentech* è emblematica nella storia delle biotecnologie e dell'imprenditoria creativa. Anzitutto ha nobili origini, essendo stata fondata dal *venture capitalist* Robert Swanson e dal genetista Herbert Boyer. Già, Herbert Boyer, proprio lui. Boyer infatti non è un genetista qualsiasi. Nel 1973, tre anni prima di fondare *Genentech*, Boyer, che allora lavorava alla *University of California, San Francisco*, insieme ad un suo collega, Stanley Cohen della *Stanford University*, hanno

dimostrato che gli enzimi di restrizione possono essere usati come forbici molecolari per tagliare frammenti di DNA di interesse dal genoma di una specie, ed essere inseriti in un vettore plasmidico tagliato allo stesso modo. Era la prova che il DNA può essere ricombinato; significava, cioè, che il materiale genetico di una specie può essere introdotto nel genoma di un'altra specie. È il nocciolo duro dell'ingegneria genetica. L'altro socio fondatore della *Genentech*, Robert Swanson, aveva subito intuito che la tecnologia del DNA ricombinante poteva essere impiegata per creare prodotti commerciali in un tempo relativamente breve. Ma non riusciva a convincere nessuno: tutte le persone che avvicinava per spiegare cosa aveva in mente di fare, tra cui la stragrande maggioranza degli scienziati, gli rispondevano che per arrivare a «quelle cose» che lui aveva in mente ci sarebbero voluti 15, 20 anni, forse di più. Ma lui non demorde, un giorno chiama Boyer e lo convince. Era il gennaio del 1976, nasce la *Genentech*. È un anno terrificante, il 1976. In Italia si vota in un clima cupo e preoccupato: cadono come birilli le vittime degli anni di piombo ed esplodono bombe di cui non saranno mai trovati i responsabili. Esce il primo numero del quotidiano la Repubblica, scoppia lo scandalo *Lockheed* che si concluderà con dimissioni eccellenti, un terremoto distrugge buona parte dell'Alto Friuli e una nube tossica rende inagibile per anni una vasta area attorno all'industria ICMESA di Seveso. Lo scudetto lo vince il Torino di Gigi Radice, e Gimondi il Giro d'Italia. Ad Atene un milione e mezzo di persone accorrono per i funerali di Alekos Panagulis, che resterà immortale nelle pagine di un libro di Oriana Fallaci che segna per sempre i sentimenti di una generazione. Ma l'Italia è sempre un paese impacciato e timido, contraddittorio: viene vietata la proiezione di *Ultimo tango a Parigi* di Bernardo Bertolucci e vengono bruciate tutte le copie del film, la camera dei deputati approva la legge sull'aborto che considera la pratica reato, migliaia di donne invadono le strade di Roma nella prima consapevolezza femminista italiana.

3. Una rivoluzione biologica, ma non solo

Ma il mondo intanto corre: l'IBM introduce la prima stampante laser, Steve Jobs e Steve Wozniak fondano la *Apple computer*, nei circoli del pensiero biologico si discute di Richard Dawkins che pubblica il suo *best-seller* "Il Gene Egoista".

Intanto, mentre Cohen si restituisce al mondo accademico, Swanson e Boyer fondano la *Genentech*. Gli inizi sono difficili: l'impresa nasce senza *assets* (come li definiscono i commercialisti), uffici in affitto, attrezzature

in affitto e una segretaria *part-time*. Swanson lavorava senza uno stipendio vero e proprio, mantenendosi con un sussidio di disoccupazione. Ma ha «grandi idee». Il primo prodotto che Boyer e Swanson avrebbero voluto sviluppare era l'insulina umana. Ma Arthur Riggs e Keiichi Itakura, biologi presso il *City of Hope National Medical Center* di *Duarte, California*, li convincono a provare prima a clonare il gene umano della somatostatina, per vedere se i batteri avrebbero quindi prodotto l'ormone umano. In realtà, Riggs e Itakura avevano già dei dati preliminari ed avevano chiesto un finanziamento governativo per portare avanti il progetto. Il finanziamento gli era stato tuttavia rifiutato, con la motivazione che le possibilità di successo erano vicine allo zero: nessuno aveva mai prodotto un ormone umano in un microorganismo. Swanson e Boyer concordano che *Genentech* finanzia gli esperimenti per la sintesi della somatostatina umana in batteri. Ci riescono dopo solo qualche mese. Philip Handler, Presidente dell'Accademia Nazionale delle Scienze, comunica in una commissione al Senato degli Stati Uniti che la dimostrazione della somatostatina umana prodotta in batteri era un avanzamento scientifico di primissimo ordine. *Science*, la rivista della *American Association for Advancement of Science*, scrive che si è inaugurata una nuova «rivoluzione nella biologia». Meno di un anno dopo, nell'agosto 1978, *Genentech* è in grado di annunciare di aver impiegato con successo la nuova tecnologia per la produzione di insulina umana. L'anno seguente, un annuncio simile fu fatto per l'ormone della crescita umano, e poi per l'interferone gamma, e poi per altri ed altri ancora. *Genentech* era diventata un fiume in piena.

La nuova era che la *Genentech* aveva inaugurato non era soltanto tecnologica, ma anche di mentalità. Innanzitutto nel reclutamento: *Genentech* vuole e cerca gli scienziati migliori, mettendosi in competizione con il mondo accademico nel reclutamento. Nei primi anni, accettare un'offerta da *Genentech* non era una decisione facile per scienziati brillanti e con prospettive accademiche prestigiose. A quei tempi, la comunità accademica considerava quasi una vergogna che uno scienziato «ufficiale», bravo e brillante, andasse a lavorare in una industria. Nessuno di loro aveva mai fatto una scelta come quella prima d'allora. E quando adesso qualcuno quella scelta comincia a farla, essa è considerata come un atto di «svendita», una commercializzazione della ricerca scientifica, appunto. La risposta quasi universale tra gli accademici di fronte a questa migrazione di teste d'uovo nella impresa biotecnologica era fondamentalmente di disprezzo. Ma fu una decisione presa da molti tra i migliori e più brillanti ricercatori, dai più avventurosi, da quelli più propensi all'assunzione di rischi, da quelli dell'*unconventional thinking*, quelli più *foolish*. Ben presto *Genentech* si

conquista la reputazione di essere uno dei posti dove si «fa» la scienza più bella e creativa del mondo.

Tra la fine degli anni '70 e gli inizi degli anni '80, *Genentech* crea un ambiente di lavoro dove il livello di personalità scientifica e intelligenza è straordinariamente alto, le discussioni avvengono in una atmosfera competitiva ed intensa. *Genentech* sponsorizza borse di studio post-dottorato nella ricerca di biologia molecole, non l'aveva fatto nessuna altra azienda prima in modo così sistematico. La filosofia di *Genentech* era assumere le persone migliori, dare loro la libertà di fare del loro meglio, fidarsi di loro, dare loro il credito dei risultati raggiunti. La mattina non si timbra il cartellino all'ingresso. La determinazione di Swanson di fare di *Genentech* un'impresa «diversa» non si ferma. L'età media dei ricercatori di *Genentech* è di fine anni '20-primi anni '30, un periodo in cui molti ricercatori stavano avendo figli e avrebbero davvero voluto avere una possibilità per la loro cura durante la giornata lavorativa. Nonostante il parere negativo della maggioranza del consiglio di amministrazione, Swanson impone la creazione di un asilo nido in azienda. Siamo negli anni '90, qualche rara azienda negli Stati Uniti comincia a sperimentare l'organizzazione di asili nidi in azienda. *Genentech* ne crea uno tra i più organizzati, attrezzati e soprattutto grande, capace di ospitare più di 250 bambini. Insomma, *Genentech* è un'azienda davvero speciale. Non a caso, è il posto dove si fa l'insulina ricombinante. Ma perché l'insulina è così importante?

4. *Ma perché l'insulina è così importante?*

Sin dal giorno dopo della sua scoperta, nel 1921, l'insulina diventa una delle molecole più studiate della storia della scienza. Nonostante il diabete, come malattia, sia noto da almeno 3000 anni, la sua causa rimane oscura fino all'inizio di questo secolo. Nei primi anni '20 si comincia a sospettare che il diabete sia causato dal malfunzionamento di una ghiandola dell'apparato digerente, il pancreas, un piccolo organo posto immediatamente sopra al fegato. Agli inizi del secolo, l'unico modo per controllare il diabete era attraverso una dieta a basso contenuto di carboidrati e zuccheri, e ad alto contenuto di grassi e proteine. Invece della morte poco dopo la diagnosi, questa dieta permetteva ai diabetici di vivere ancora qualche anno.

Ma il problema, o la causa che determinava lo stravolgimento del metabolismo degli zuccheri nelle persone affette da diabete era sempre rimasto oscuro, fino a quando un gruppo di ricercatori canadesi purificano insulina, nel 1921, e dimostrano che il diabete è una malattia dovuta alla mancanza

di insulina. Come per la maggior parte delle grandi scoperte scientifiche, le fondamenta per la scoperta dell'insulina erano state poste molto tempo prima che i ricercatori canadesi la isolassero. Già nel 1889, due ricercatori europei, Minkowski e von Mering, avevano osservato che dei cani a cui era stato rimosso il pancreas hanno sviluppato tutti i sintomi del diabete. Minkowski e von Mering sono i primi ad intuire che il pancreas ha un ruolo cruciale nel metabolismo degli zuccheri. Nel 1910, lo scozzese Sharpey-Shafer scopre che è una singola sostanza chimica a mancare nel pancreas in soggetti diabetici. Propone di chiamare questa sostanza chimica *insulina*, e più tardi i ricercatori canadesi che la scoprono si ricorderanno di questo suggerimento. Nel frattempo, uno scienziato americano, *Scott*, era riuscito ad estrarre parzialmente l'insulina in un estratto alcolico. Ma è Paulesco, un rumeno, che per primo prepara un estratto di pancreas capace di abbassare i livelli di glucosio nel sangue dei cani. Molti sostengono che sia stato Paulesco il primo scopritore dell'insulina. Invece il grande successo arriva nel 1921, quando Frederick Banting e Charles Best riescono a preparare un estratto dalle isole di *Langerhans* di cani sani che, quando iniettato in cani diabetici, li riporta alla normalità, in cui restavano per tutto il tempo in cui venivano trattati con l'estratto. Banting e Best, con l'aiuto di un collega biochimico, Collip, riescono a mettere a punto una formulazione ragionevolmente pura di insulina estratta dal pancreas di bovini da macello. Nel gennaio del 1922, un adolescente diabetico in un ospedale di Toronto è la prima persona a ricevere una iniezione di insulina. Migliora notevolmente, la notizia si diffonde, tutto il mondo viene a conoscenza dell'insulina. Le aziende farmaceutiche cominciano la produzione di insulina e già nei primi mesi del 1923, solo un anno dopo la prima iniezione, l'insulina diventa ampiamente disponibile, salvando innumerevoli vite. Nel 1926 l'insulina è una delle prime proteine ad essere cristallizzata in forma pura, nel 1955 la prima proteina ad essere sequenziata e nel 1963 la prima proteina ad essere sintetizzata chimicamente in laboratorio. Ma il preparato di Banting e Best è piuttosto grezzo. Complessivamente, l'insulina animale funziona bene, ma non è una copia esatta dell'ormone umano, a volte provoca reazioni avverse, come per esempio eruzioni cutanee e spesso da intolleranza. Fino a che non arriva l'annuncio della *Genentech*. *Humulin*, come il prodotto venne commercialmente chiamato, ha rivoluzionato il trattamento del diabete quando è diventato ampiamente disponibile nei primi anni '80. Oggi, quasi tutte le persone diabetiche usano l'insulina umana ricombinante.

5. Lo spettro del profitto

I primi anni di vita di *Genentech* segnano l'inizio dell'epoca d'oro delle imprese *biotech*. Come molte altre imprese, le imprese biotecnologiche non sono scovre da un nocciolo intrinsecamente inquietante, che nasce dalla commistione di due poteri: quello della scienza e quello del capitale. L'inquietudine scaturisce dall'unione della potenza dell'ingegneria genetica con la spregiudicatezza del *business* aggressivo. E a *Genentech* questo non manca, avendo scritto uno dei capitoli più emblematici della cosiddetta «finanza creativa». Le alleanze iniziali con le università sono state seguite da patti strategici con aziende farmaceutiche che hanno prodotto costi di licenze e brevettuali. Per far fronte all'aumento dei costi di ricerca e sviluppo, *Genentech* crea partenariati, che generano una grande quantità di denaro raccolto da *venture capitalists*, dalla vendita di quote ad investitori istituzionali, e, infine, mediante offerta pubblica di azioni e obbligazioni convertibili. La filosofia di *Genentech*, fin dall'inizio, era che tutti i dipendenti dovrebbero essere anche azionisti. Alcuni di loro si ritrovano ricchi, la mattina del 15 ottobre del 1980.

In ogni caso, la storia di *Genentech* è una delle pagine più entusiasmanti della ricerca biotecnologia. I prodotti ricombinanti di *Genentech* erano fortemente voluti, aspettati, richiesti pressantemente, quasi pretesi dalle associazioni dei pazienti diabetici.

Più spesso però il risultato dell'alleanza della potenza dell'ingegneria genetica con quella del capitale ha dato come risultato una miriade di prodotti di cui nessuno sentiva l'esigenza e la necessità e che nessuno aveva chiesto. Abbiamo così assistito all'invasione nei supermercati mondiali di specie vegetali geneticamente modificate: soia, mais, riso, pomodori, cetrioli, ecc. I nuovi prodotti si sono presentati sul mercato accompagnati da evidenti pressioni affinché non venissero commercializzati con diversa etichettatura, negando così di fatto al consumatore la possibilità di scegliere, cioè praticamente imponendone il consumo.

La gran parte delle piante transgeniche oggi create sono ingegnerizzate per essere resistenti a pesticidi, commercializzati dalla stessa azienda produttrice delle sementi geneticamente modificate. Quindi, le varietà transgeniche consentono l'impiego massiccio di erbicidi, che eliminano indiscriminatamente le altre specie. La comprensione pubblica nei nuovi prodotti è stata promossa con l'argomentazione che le sementi geneticamente modificate sarebbero state resistenti alle malattie e agli insetti, avrebbero dato raccolti più abbondanti; in definitiva, avrebbero sfamato il mondo e ne avrebbero, in qualche modo, limitato le diseguaglianze. Quello che però è

successo è stato la crescente monopolizzazione nella produzione e distribuzione dei prodotti alimentari: più dei tre quarti del commercio mondiale dei cereali è controllato da multinazionali; le sementi geneticamente modificate, protette da brevetti, sono di fatto di proprietà delle multinazionali e, come tali, non possono essere conservate dai contadini per la risemina. In definitiva, è cambiato ben poco: mentre il nord del mondo continua a soffrire di obesità e di malattie legate alla sovralimentazione, il sud del mondo continua a morire di fame.

Il razionale che sottende tutto questo era (ed è): i geni possono essere isolati, clonati e trasferiti a piacere, saltando specie, generi ed anche regni, che di fatto diventano soltanto limiti semantici. Posso cioè introdurre un gene di un *virus* in una mucca, quello di un batterio in un cocomero, quello di una trota in un pesce. Il codice genetico è universale, non conosce barriere né biologiche né semantiche. Dalla scoperta della doppia elica in poi, il determinismo genetico ha poco a poco soppiantato il neodarwinismo, in cui pure affondava le radici. Partendo dalla constatazione (vera) che ad alcuni definiti genotipi corrispondono univoci fenotipi, gli anni '80 e '90 della ricerca in genetica e biologia molecolare hanno assistito alla spettacolarizzazione della manipolazione genetica nel topo: geni deleti, geni rimpiazzati, geni che vanno via a comando, geni che si invertono e poi ritornano al loro posto. Valanghe di esperimenti che spesso non hanno dato risposte e probabilmente mai potevano darne alcuna, visto che non c'era una domanda a cui rispondere. Si possono citare decine e decine di esperimenti in cui la delezione di un gene non ha dato origine ad alcun fenotipo apprezzabile. Ridondanza genica, viene definita. D'altra parte, la manipolazione genetica del topo ha aperto spazi enormi per la nostra comprensione dei sistemi biologici complessi: modifico il genotipo, osservo un fenotipo. È il core del determinismo genetico: modifico il genotipo, osservo un fenotipo. Richard Dawkins nel suo *Il gene egoista* propone una teoria secondo la quale il comportamento di un intero organismo può essere esclusivamente interpretato in termini di geni che pervicacemente tentano di riprodurre se stessi. Siamo in pieno riduzionismo genetico. L'organismo cessa di avere senso, potendo essere visto come un semplice veicolo che porta a spasso geni. La teoria è affascinante, ma pur spiegando alcuni tratti comportamentali di alcuni organismi, non spiega la sessualità: perché la sessualità si esplica nel mettere in comune genomi diversi, mentre il gene egoista odia il diverso da sé perché competitore, e quindi aborrisce il sesso. Però di fatto la sessualità esiste. E la teoria è inoltre socialmente inquietante. Perché assolutizza il genoma alienando e deresponsabilizzando l'individuo. I comportamenti antisociali o violenti non sono più imputabili all'individuo ma solo ai

suoi geni. Oppresso dall'imperio del suo genoma, l'individuo si è eclissato, tendendo ad essere considerato come una semplice collezione di geni, inerte spettatore del dispiegarsi del programma genetico codificato dal suo genoma. In tale organismo, separato dalla sua esperienza individuale, si realizza l'idealismo di Weismann sulla continuità e immortalità del plasma germinale, finalmente supportato dalle evidenze sperimentali alla base del dogma centrale della biologia molecolare: il DNA che genera RNA che genera proteine in un flusso di informazioni discendente e per sua stessa natura unidirezionale. Il dogma centrale della biologia molecolare fornisce un fondamento culturale alla «barriera di Weismann», che serve ad evitare che l'influenza dell'ambiente, o qualsiasi altra esperienza occorsa durante la vita di un organismo, agisca direttamente sui geni, per evitare che vengano ereditate caratteristiche acquisite. Il non ancora nobel Nurse si arrabbia, scrive un famoso e velenoso commento su *Nature* dal titolo esemplificativo: «*The reductionism. The end of thinking*». Ma il riduzionismo genetico dai salotti intellettuali europei si affaccia nel *business*. In Inghilterra le compagnie di assicurazioni cominciano a chiedere l'esibizione di tutti i *test* genetici eventualmente condotti prima della stipula di una polizza.

Non è facile capire perché la genetica molecolare abbia avuto fin dalla sua nascita un'anima riduzionista. Probabilmente ha influito il fatto che molti dei padri della genetica moderna (cito a memoria: Benzer, Delbruck, Caspar, Gamow, Gilbert, Franklin, Crick) fossero dei fisici. Introducendo nella sperimentazione genetica metodologie della fisica, come la diffrazione a raggi X e la mutagenesi per radiazione, hanno elaborato esperimenti che sono stati fondamentali per determinare la natura del gene. Però ne hanno involontariamente accentuato l'aspetto statico e riduzionista.

Invece, oggi cominciamo a pensare che la gran parte dei geni non funziona come se fossero in una catena lineare di causalità, ma piuttosto agiscono in una complessa rete multidimensionale. E il genoma non è immobile, ma meglio rappresentato da una collezione di sequenze in continuo movimento, sia in ordine ad una scala temporale evolutiva che su quella dello sviluppo. Geni e genomi non sono cioè meccanicamente statici, ma hanno una fluidità che ne consente allo stesso tempo sia il mantenimento della stabilità sia la capacità di cambiare velocemente in risposta a stimoli ambientali. Fenomeni epigenetici correlati all'ereditarietà di stati cellulari e stati di espressione genica sono sicuramente più importanti di quanto pensato in passato.

Negli ultimi tre decenni la figura del genetista e del biologo molecolare ha subito profondi cambiamenti. Chiusi per decenni in laboratorio, ne sono usciti solo da pochi anni, spesso per calpestare gli ovattati corridoi delle

multinazionali alimentari e farmaceutiche. Oggi, la stragrande maggioranza dei genetisti e biologi molecolari affermati ha qualche rapporto, diretto o indiretto, con l'impresa. Probabilmente non è un male per principio. Forse sono esagerate le tesi di Mae-Wan Ho quando afferma che l'ingegneria genetica è per sua stessa natura una «cattiva scienza», tanto pericolosa che potrebbe portare alla fine dell'umanità e del mondo, così come noi li conosciamo. Così come lo è la critica a quel determinismo genetico di molti uomini di scienza e di alcuni media, secondo cui lo sviluppo delle nuove biotecnologie deve passare necessariamente attraverso il ritorno ad una genetica ecologica o attraverso una visione olistica, quasi premendeliana, dei processi genetici. È possibile che tra l'ingegneria genetica intrinsecamente pericolosa di Mae-Wan Ho e l'ingegneria genetica intrinsecamente generosa della propaganda Monsanto ci debba stare spazio per una ingegneria genetica intrinsecamente cosciente.