

PUNTATA 4

EDITING GENOMICO 2.0

CRISPR



CRISPR è un'innovativa tecnica di manipolazione del DNA che sta rivoluzionando il mondo delle biotecnologie e aprendo nuovi orizzonti terapeutici e diagnostici. La scoperta di questo nuovo strumento di editing genomico è valsa un premio Nobel tutto al femminile nel 2020.



**OSSERVATORIO
TERAPIE
AVANZATE**

MANIPOLARE IL DNA



Nel DNA umano sono racchiuse le istruzioni per la vita, un "testo" lunghissimo – circa 3 miliardi di lettere – scritto in un alfabeto un po' particolare, composto da sole 4 lettere: A, T, C e G. Queste informazioni sono suddivise e racchiuse in circa 20mila geni, cioè sequenze in grado di svolgere una funzione specifica, ad esempio produrre una proteina.

Negli anni '70 l'avvento dell'ingegneria genetica ha aperto una finestra sulla manipolazione del DNA. Con il passare dei decenni le tecnologie si sono evolute fino alla messa a punto di sistemi di editing genomico che permettono di "riscrivere" alcune lettere del DNA

CHE COS'È CRISPR?



La tecnica più sofisticata e famosa di editing genomico è CRISPR: una macchina molecolare capace di modificare in modo preciso una sequenza di DNA. Spesso descritta come un coltellino svizzero, nella sua versione base è formata da una guida a RNA (una "bussola"), che riconosce il pezzetto di DNA da correggere, e da una proteina in grado di tagliare il DNA nel punto indicato (una "forbice"). Una volta tagliato, il DNA può essere aggiustato dai meccanismi di riparazione della cellula oppure viene utilizzato uno stampo da copiare per inserire la correzione voluta. Nelle sue versioni successive, CRISPR ha acquisito altre funzioni: ad esempio, modificare una lettera senza tagliare il DNA, come se si usassero gomma e matita, o indicare segmenti specifici di DNA, come se fosse un evidenziatore.

LA SCOPERTA DI CRISPR

CRISPR è stata scoperta nei batteri, dove funziona come una specie di sistema immunitario che riconosce e neutralizza i virus che li infettano. Da allora, CRISPR è utilizzata nei laboratori di tutto il mondo e le sue potenzialità sono uscite allo scoperto: uno strumento efficace e preciso, più semplice da usare rispetto ad altre tecniche conosciute e molto più flessibile.



Ma la storia di CRISPR inizia nel 1993, anno in cui il microbiologo Francisco Mojica stava studiando alcune specie di organismi unicellulari, isolate nelle paludi salate di Santa Pola in Spagna.

Analizzando il DNA di questi organismi, il ricercatore notò una struttura curiosa: più copie di una sequenza palindromica che si ripeteva a intervalli regolari. Proseguendo con le sue ricerche, trovò quelle sequenze particolari anche in altri procarioti e le battezzò proprio CRISPR.



FRANCISCO MOJICA

INIZIA LA "CRISPeRIVOLUZIONE"



EMMANUELLE CHARPENTIER

JENNIFER DOUDNA

Dopo anni di ricerca, la descrizione puntuale di questa tecnica di editing genomico è stata pubblicata nel 2012 su *Science*: le autrici sono le due pioniere di CRISPR Emmanuelle Charpentier, direttrice al Max Plank Institute di Berlino, e Jennifer Doudna, professoressa di biochimica presso l'Università della California. CRISPR ha dimostrato, fin da subito, una potenzialità e una versatilità fino a poco prima inimmaginabili. Qualunque tipo di cellula può essere modificata geneticamente, in maniera programmata, e la correzione può avvenire anche per un singolo errore e ovunque nel genoma.

UN NOBEL PER CRISPR



Una vera rivoluzione per le biotecnologie, che ha portato le due scienziate a vincere il Premio Nobel per la Chimica nel 2020, dopo soli 8 anni dalla pubblicazione del loro studio. Si tratta di un Nobel storico, che per la prima volta è stato vinto da 2 donne insieme. Emmanuelle Charpentier e Jennifer Doudna hanno scoperto uno strumento genetico che “ha rivoluzionato la scienza di base e che porterà a nuovi trattamenti medici all'avanguardia”.

Prima di Charpentier e Doudna, solo 5 donne hanno ricevuto il Premio Nobel per la Chimica e solo due - Marie Curie (1911) e Dorothy Crowfoot Hodgkin (1964) - non lo hanno condiviso con colleghi uomini.

I PIONIERI DI CRISPR

Oltre a Doudna e Charpentier, altri ricercatori hanno contribuito a sviluppare e far evolvere CRISPR. Nell'album dei pionieri dobbiamo includere almeno altri tre nomi, quelli che finora si sono fatti notare di più, tutti localizzati nell'area di Boston, tra Harvard e MIT.



FENG ZHANG

Il primo è il sino-americano Feng Zhang, ideatore di nuove importanti tecnologie in ambito biomedico come l'optogenetica e CRISPR.

Un altro padre di CRISPR è il suo ex mentore, George Church: c'è il suo contributo dietro a tutti i più importanti avanzamenti degli ultimi decenni per sequenziare, manipolare e riscrivere il DNA.



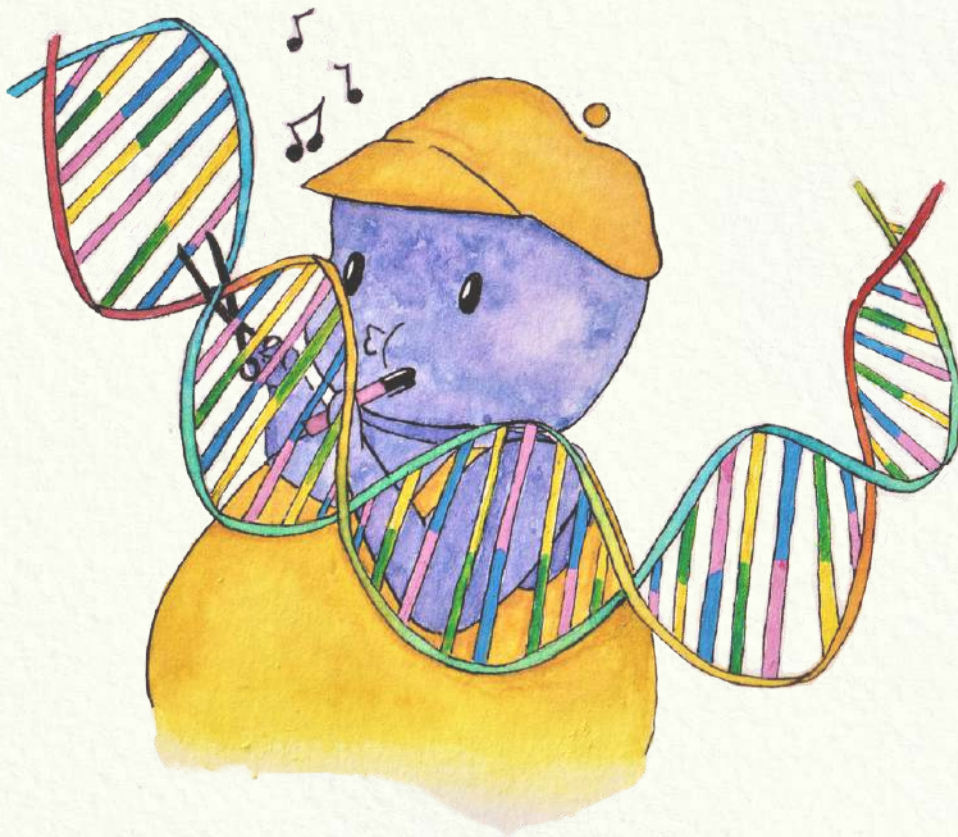
GEORGE CHURCH



DAVID LIU

Il terzo nome è quello di David Liu. Nel suo laboratorio le forbici genetiche di CRISPR si sono trasformate in correttori automatici come quelli che usiamo quando scriviamo al computer.

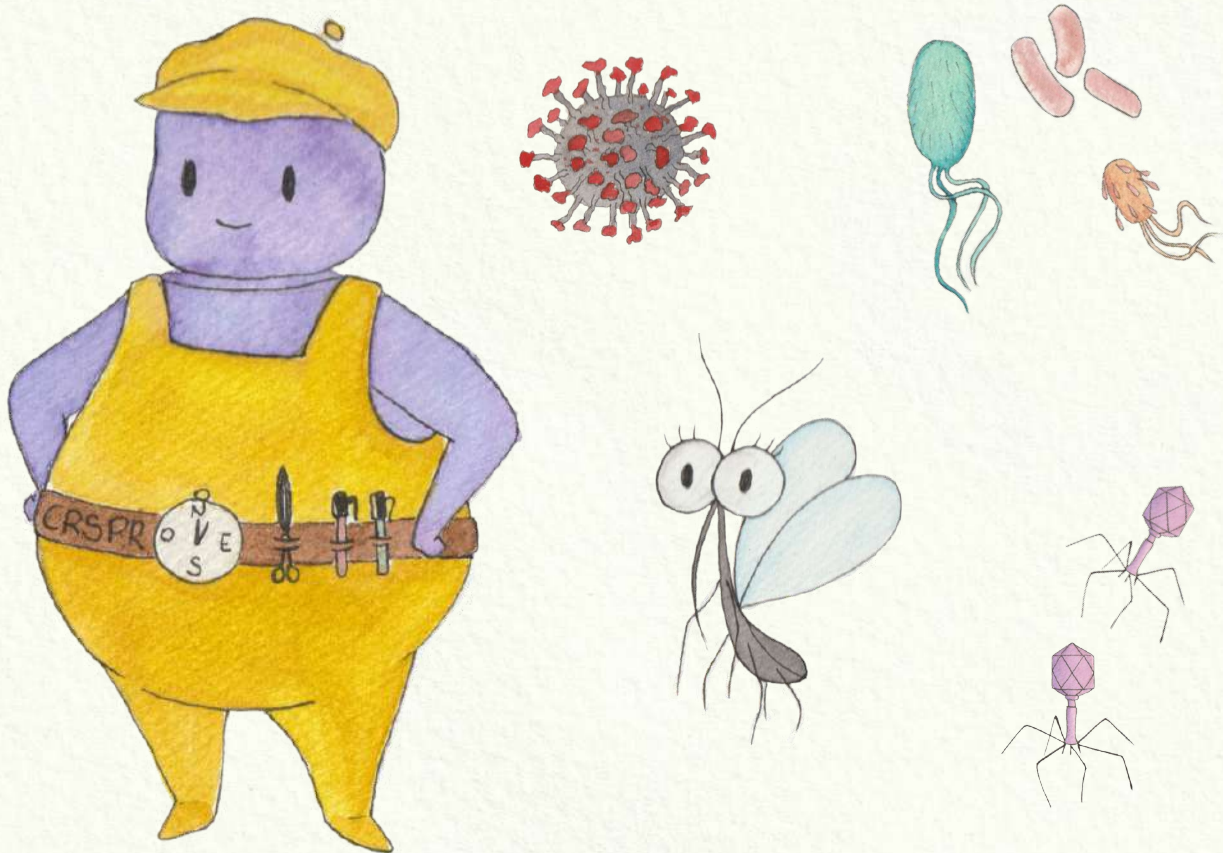
CRISPR E LE MALATTIE GENETICHE



In ambito medico, l'applicazione più ovvia di CRISPR è la correzione di sequenze difettose del DNA che sono la causa di alcune malattie genetiche, ma con questa innovativa tecnica di manipolazione genetica la comunità scientifica sta puntando anche ai tumori e infezioni.

CRISPR è già in fase di studio o sperimentazione per alcune malattie di sangue, tra cui l'emofilia A, l'anemia falciforme e la beta-talassemia, e per altre gravi patologie come la fibrosi cistica e la distrofia muscolare di Duchenne. Alcuni trial clinici sono condotti anche in Italia. La comunità scientifica è ovviamente cauta perché vanno valutate la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di queste terapie.

NON SOLO MALATTIE GENETICHE



CRISPR è uno strumento in continua evoluzione e con nuove applicazioni nei settori più disparati. Risale al 2016 la pubblicazione del primo studio sull'uso in diagnostica, in questo caso per il virus Zika. Rimanendo in tema virus, nel 2021 si è cominciato a parlare di strategie basate su CRISPR per identificare SARS-CoV-2. E poi c'è CRISPR contro la resistenza agli antimicrobici: in poche parole, trasformare un sistema che origina dai batteri in uno strumento contro loro stessi. Un'altra importante ricerca riguarda la malaria, che ogni anno causa la morte di circa mezzo milione di persone. CRISPR viene usata per modificare le zanzare che trasmettono il plasmodio della malaria: facendo nascere solo esemplari di sesso maschile, che non pungono l'uomo, viene impedita la diffusione della malattia.

CRISPR-BABIES



Un avvenimento che ha fatto molto discutere di editing genomico è stata la nascita di due gemelline cinesi modificate con CRISPR. A novembre 2018 il biochimico cinese He Jiankui comunicò la nascita dei primi esseri umani geneticamente modificati con CRISPR. Le gemelline, soprannominate Lulu e Nana e di cui non si conoscono le generalità, sono state sottoposte a un processo di correzione di un gene quando erano ancora nelle primissime fasi di sviluppo dell'embrione. Le azioni del ricercatore, che non aveva le autorizzazioni per portare avanti un progetto del genere, hanno scatenato un dibattito nella comunità scientifica internazionale e hanno portato alla sua condanna per pratica medica illegale.

LA SCIENZA E I SUOI EQUILIBRI



Le storie dei primi pazienti trattati con CRISPR fanno oggi ben sperare, ma la strada per portare questa terapia fino a loro è stata lunga e spesso in salita, ma anche ricca di successi. CRISPR è circondata da un alone di speranza: alcuni risultati sono davvero incoraggianti, ma la scienza ha i suoi tempi e regole ben precise per cui ci vorranno ancora un po' di anni per vedere il primo trattamento a base di CRISPR applicato nella pratica medica standard. Se gli studi clinici portati avanti seguendo le regole tutelano il più possibile i pazienti, chi supera i limiti etici – e va fuori legge – mette in pericolo non solo la vita dei pazienti ma anche la ricerca stessa, minando la fiducia dei cittadini nella scienza.

testi a cura di
Francesca Ceradini
Rachele Mazzaracca
Enrico Orzes

illustrazioni a cura di
Matilda Mazzaracca

tratto da RESHAPE, il podcast di  OSSERVATORIO
TERAPIE
AVANZATE



realizzato con il contributo non condizionante di

Celgene |  Bristol Myers Squibb™
Company

 NOVARTIS

 Orchard
therapeutics

 Pfizer

 PTC
THERAPEUTICS

 Roche

 SANOFI GENZYME