



ARIANNA FINOS

È la tecnica che renderà l'ingegneria genetica facile come un copia e incolla. Si chiama Crispr e permette di tagliare una particella cromosomica e sostituirla con un'altra. Riesce a modificare anche più geni in modo rapido ed efficace. Dal cancro all'Aids, dalla distrofia all'anemia: viene usata per studiare nuove cure. Con risultati promettenti per tanti. Ma in altri ha già risvegliato la paura dell'eugenetica

ELENA DUSI

È stato soprannominato il "motore della genesi", il metodo che renderà l'ingegneria del Dna "facile come un copia e incolla". Di facile non ha certo il nome, questa tecnica che da un paio d'anni sta rivoluzionando i laboratori di biologia di tutto il mondo. Si chiama Crispr (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) e nasce in natura

come strategia dei batteri per sminuzzare il Dna dei virus invasori. Agli scienziati permette di tagliare un gene ed eventualmente sostituirlo con un altro. A differenza delle tecniche usate nella "preistoria" dell'ingegneria genetica, Crispr riesce a modificare più geni insieme ed è rapido, economico, efficiente.

Tanto efficiente da risvegliare la paura dell'eugenetica, mettendo in allarme gli stessi ricercatori che lo hanno inven-

tato e lo usano. Ad aprile due richieste di moratoria pubblicate dalle riviste *Science* e *Nature* hanno chiesto alla comunità scientifica di usare il metodo saggiamente, e non sugli embrioni dell'uomo. Introdotti in cellule uovo, spermatozoi o embrioni, i cambiamenti del Dna si estenderebbero infatti alla discendenza futura. È stato inutile. Pochi giorni dopo un'équipe cinese ha usato Crispr per modificare il Dna di alcuni embrioni umani, ancorché difetto-

si e incapaci di dar vita a bambini.

Mentre il dibattito etico prosegue, Crispr inizia a essere usato nella lotta a un ventaglio amplissimo di malattie con base genetica: dal cancro all'epatite, dalla cecità all'Aids, dalla distrofia all'anemia mediterranea. Bill Gates e Google Ventures ad agosto hanno partecipato al finanziamento di 120 milioni di dollari per Editas, una startup specializzata nell'uso di Crispr che vuole provare a

trattare i tumori del sangue, un difetto ereditario della retina che porta a cecità e anemia mediterranea. «Oggi al mondo ci sono 2mila sperimentazioni cliniche per le varie malattie genetiche. Crispr può sostituirle tutte, perché permette di inattivare geni difettosi o di sostituirli con geni sani in modo molto più facile», spiega George Church, uno dei più vivaci biologi del mondo, che lavora ad Harvard e al Mit di Boston ed è tra i fondatori di Editas.

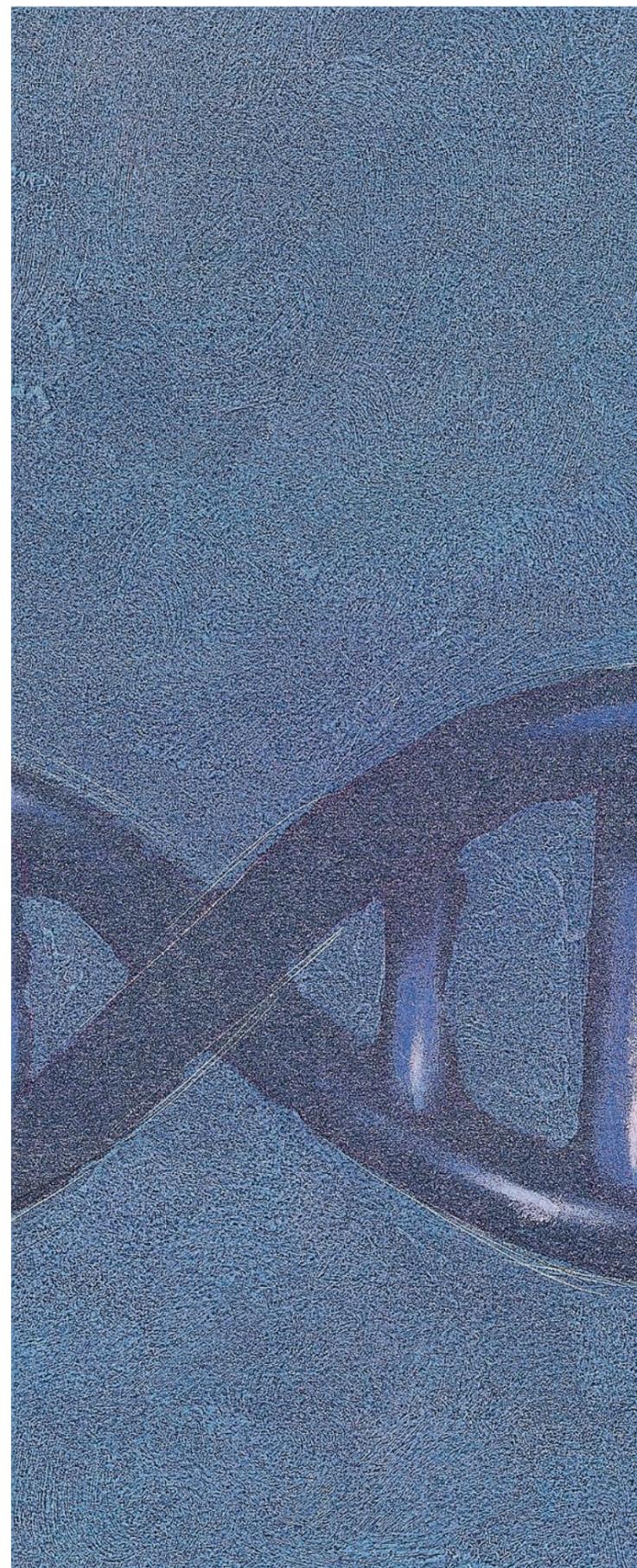
Gates e Google Ventures hanno già finanziato una start up che vuole trattare i tumori del sangue

Church usa Crispr per "aggiustare" le cellule staminali che daranno vita ai neuroni. Ma è anche riuscito a selezionare dei geni di mammut ritrovati nel permafrost siberiano e a inserirli nelle cellule di elefante. L'esperimento ha funzionato in provetta, non su un vero animale. Ma permetterebbe di rendere gli elefanti adatti anche ai poli. «Le sperimentazioni più diffuse oggi — spiega ancora Church — puntano a risolvere i problemi delle cellule del

sangue, come la talassemia o l'anemia mediterranea. Ma è possibile anche eliminare i geni che consentono ai virus di diffondersi nell'organismo».

Poiché Crispr nasce come meccanismo usato dai batteri per difendersi dalle cellule del fegato. Tentativi simili sono stati fatti ad aprile contro l'epatite C. E sempre a fine luglio, sulla rivista *Scientific Reports*, un'équipe del Mit di Boston ha dimostrato che è possibile uccidere i virus dell'epatite B penetrati nelle cellule del fegato. Tentativi simili sono stati fatti ad aprile contro l'epatite C. E sempre a fine luglio, sulla rivista *Scientific Reports*, un'équipe del Mit di Boston ha dimostrato che è possibile uccidere i virus dell'epatite B penetrati nelle cellule del fegato. Tentativi simili sono stati fatti ad aprile contro l'epatite C. E sempre a fine luglio, sulla rivista *Scientific Reports*, un'équipe del Mit di Boston ha dimostrato che è possibile uccidere i virus dell'epatite B penetrati nelle cellule del fegato. Tentativi simili sono stati fatti ad aprile contro l'epatite C. E sempre a fine luglio, sulla rivista *Scientific Reports*, un'équipe del Mit di Boston ha dimostrato che è possibile uccidere i virus dell'epatite B penetrati nelle cellule del fegato.

Il nuovo Dna che cambierà il mondo



IL COMMENTO

La sfida di investire sul futuro della salute

ELENA CATTANEO

Oggi una straordinaria innovazione basata sul meccanismo batterico del Crispr apre a strade di conoscenza del nostro genoma-Dna impensabili fino a tre anni fa. Questa è la sua vera forza.

Se manterrà le promesse e funzionerà con efficacia su tutti i genomi, potremo molto più facilmente e con precisione chirurgica interrompere, aggiungere, rimuovere, scambiare pezzi di Dna per poi studiare le conseguenze di quelle modifiche sulla fisiologia della cellula animale o vegetale e così facendo individuare elementi genici rilevanti.

Oggi possiamo leggere tutti i tre miliardi di lettere che compongono il Dna presente in ogni nostra cellula, ma conosciamo la funzione solamente di pochi di quei tratti di lettere (quelli organizzati in geni), pari a circa il 2% del Dna. C'è un 98% tutto da esplorare. In larga parte si pensa sia Dna regolatorio dell'attività di quel 2%, molto probabilmente fortemente coinvolto, con le sue lettere, nel determinare le caratteristiche che ci distinguono da tutti gli altri esseri viventi. Ma forse dentro a quel Dna inesplorato c'è un meta-codice. Bisogna studiare. Bisogna conoscere.

Oggi c'è la possibilità di combinare due strategie, cioè lo studio del genoma e la tecnologia Crispr per capire il ruolo di molte di quelle lettere. Immaginate di leggere il genoma di 10 mila persone e di scoprire che una serie di lettere ripetute in alcuni di quei genomi è associata all'insorgenza di una grave malattia neurologica. Si possono quindi identificare le cause oggi sconosciute di alcune malattie umane. Poi immaginate di disporre di uno strumento come il Crispr, con il quale tagliate in modo specifico quelle lettere in più. Funzionerà? Ridurrà la patologia? Impossibile non provare ad immaginare di sperimentare questa strada. In gioco c'è la voglia di partecipare a disegnare le frontiere del mondo in un ambito che deciderà le future strategie sulla salute.

A fronte della creazione di Genomic England, la compagnia pubblica-privata del Department of Health inglese che in quattro anni sequenzierà 100 mila genomi di 70 mila pazienti e relativi familiari britannici facendo uso di un finanziamento di 300 milioni di sterline con cui attrarre investitori privati, e alla vigilia del lancio da parte del Presidente americano Barack Obama della Precision Medicine Initiative, che sequenzierà 1 milione di genomi americani investendo 215 milioni di dollari, in Italia non c'è stato e non c'è alcun piano nazionale per la genomica. Niente che miri a capire assetti genetici, varianti italiane, predisposizioni genetiche che ci possano permettere di rivedere il nostro panorama clinico-sperimentale rendendolo adatto ai tempi o di immaginare un futuro con ipotesi di riparazione del Dna con una tecnologia stile Crispr.

L'Italia, che detiene invidiabili primati per quanto riguarda la qualità del servizio sanitario nazionale e il sistema di regolamentazione dei farmaci e i cui cittadini sono (non a caso forse) tra i più longevi al mondo, dovrebbe per questo creare una corsia privilegiata per investire nella ricerca e nell'implementazione dello studio dei nostri genomi.

È noto che il "tempo fugge" e in tema di innovazioni genomiche assistiamo a grandi accelerazioni. Saremo in grado come Paese di comprendere per tempo l'importanza di questa strada?

*Docente all'Università degli Studi di Milano
e senatrice a vita*

© RIPRODUZIONE RISERVATA

**LATECNICA**

Si chiama Crispr e nasce in natura come strategia usata dai batteri per sminuzzare il Dna dei virus invasori. Agli scienziati permette di tagliare un gene e sostituirlo con un altro in modo preciso, economico ed efficiente

LA RICERCA MEDICA

Crispr inizia a essere usato diffusamente nella lotta a un ventaglio amplissimo di malattie che hanno base genetica: dal cancro all'epatite, dalla cecità all'Aids, dalla distrofia all'anemia mediterranea

LE ALTRE APPLICAZIONI

Oltre alla medicina, Crispr viene usato anche per la produzione di combustibile (i batteri ingegnerizzati possono essere convinti a produrre etanolo) e per ottenere piante geneticamente modificate

gene chiamato PD-1, colpevole di "corrompere" le cellule T e di renderle cieche di fronte alle cellule del cancro, che così proliferano indisturbate. «Il nostro obiettivo — spiega Alexander Marson dell'università della California a San Francisco, coordinatore dell'esperimento — è ottenere le cellule T del paziente con un semplice prelievo di sangue, poi ingegnerizzarle in laboratorio e reinfarle nel circolo sanguigno». La prima battaglia da intra-

prendere, secondo il ricercatore, è proprio quella «per creare cellule T più aggressive nei confronti del cancro. Un'altra applicazione riguarda poi le malattie autoimmuni o quelle causate da un grave deficit del sistema immunitario».

Proprio a uno di questi disturbi, la Scid-X1 (la malattia dei bambini nella bolla che possono contrarre infezioni letali al contatto con ogni microbo) si sta dedicando Luigi Naldini, direttore dell'istituto di tera-

pia genica Tiget San Raffaele-Telethon, secondo cui «chi ha inventato Crispr è sicuramente candidato al Nobel». Il lavoro dell'équipe di Milano, spiega Naldini, consiste nel «correggere il difetto genetico nelle cellule staminali del sangue. Finora abbiamo usato dei virus per portare il gene funzionante nella cellula, ma esisteva il rischio, anche se remoto, che si inserissero in punti del genoma pericolosi, provocando il cancro».

Nella lotta contro il cancro, il Cancer Center del Beth Israel Deaconess Medical Center di Harvard è uno dei punti focali. A dirigerlo c'è Pier Paolo Pandolfi, che dice: «Da quando Crispr esiste, lo usiamo a tutta forza. Questo metodo rivoluzionerà il modo in cui studiamo i geni del cancro. Prima ne osservavamo uno alla volta, ora possiamo ricreare la complessità della malattia, accendendoli o spegnendoli per capire il loro ruolo nella genesi del tumore o nello sviluppo di una resistenza alla terapia». Francesco Muntoni, uno scienziato italiano che lavora all'University College London e all'ospedale pediatrico Great Ormond Street, usa invece Crispr nella lotta contro la distrofia di Duchenne. «Il 10-15% dei bambini con que-

sta malattia ha un pezzo di Dna in più. Con Crispr tagliamo il pezzo ridondante e lasciamo un gene completamente normale. Questi esperimenti al momento riguardano solo le

cellule dei pazienti in provetta. È davvero troppo presto per pensare a interventi sull'uomo».

Oltre alla medicina, Crispr comincia a essere usato per la

produzione di combustibile (i batteri ingegnerizzati possono essere spinti a produrre etanolo) e per ottenere nuove piante ogm. A luglio, per fare fronte a queste innovazioni, la Casa Bianca ha annunciato di voler rivedere le sue regole sugli organismi geneticamente modificati. E per dicembre l'America's National Academy of Sciences ha convocato un congresso in cui si discuterà delle implicazioni etiche. A differenza dei metodi tradizionali, Cri-

Oltre alla medicina inizia a essere usato per produrre combustibile e speciali piante ogm

spr potrebbe infatti essere usato da scienziati non professionisti. E, con un'innovazione che è stata ribattezzata "gene drive", la trasformazione genetica può essere estesa a un'intera popolazione di esseri viventi. Vari gruppi nel mondo stanno per esempio ingegnerizzando le zanzare portatrici di malaria e dengue. Ma un'azione simile ha la potenzialità di debellare non solo una malattia, ma anche una specie animale.

© RIPRODUZIONE RISERVATA