

## Crispr-Cas9 la fabbrica dei geni

Nobel 2020. Le biochimiche Emmanuelle Charpentier, francese e Jennifer A. Doudna, statunitense, sono state insignite equamente del premio più importante della scienza con la seguente motivazione: “Per lo sviluppo di un metodo per la scrittura del genoma”. Cosa hanno scoperto e sviluppato queste due scienziate? Forbici genetiche che permettono di modificare il Dna e praticare terapie un tempo impossibili: la tecnologia Crispr-Cas9.



Le biochimiche Emmanuelle Charpentier e Jennifer A. Doudna. Crediti: [Nobel Media](#). Ill. [Niklas Elmehed](#).

Il DNA è una lingua con un alfabeto di sole quattro lettere (G, T, A, C) scritte in fila una dopo l'altra. A, C, G, T sono le iniziali delle quattro molecole che codificano la vita: adenina, citosina, guanina e timina. Quattro lettere che combinate formano i geni: le parole dell'enciclopedia che danno alla materia inanimata le istruzioni per diventare vita. Un gene del nostro codice genetico è un pezzetto nella lunga catena del DNA contenuto nel nucleo di quasi ogni cellula, i globuli rossi umani, per esempio, sono privi di nucleo. Ogni gene guida gli organelli della cellula nel montaggio di una specifica proteina o di uno specifico enzima, cioè dei mattoni strutturali del nostro corpo e delle nano-macchine che lo fanno funzionare. Questo intimo meccanismo funziona da quattro miliardi di anni, cioè da quando comparvero le prime cellule batteriche nelle pozzanghere calde di una Terra ancora molto giovane. Gli organelli cellulari che fabbricano le proteine e gli enzimi sono immersi nel citoplasma, cioè in quella matrice gelatinosa compresa tra il nucleo e la membrana che delimita la cellula. Il DNA non esce mai dal nucleo, come riesce a comunicare le istruzioni di montaggio agli organelli? Ci pensa l'RNA che è la copia fedele di un gene. RNA si forma direttamente sul DNA grazie a un enzima che legge l'originale come un nastro e compone la copia una lettera dopo l'altra. Quando RNA è pronto si stacca ed esce dal nucleo; quindi l'originale (DNA) resta al sicuro nel nucleo, la copia (RNA) viene spedita nel citoplasma per istruire le nano fabbriche a produrre le proteine.

Il DNA fu isolato per la prima volta dal biochimico svizzero Friedrich Miescher nel 1869, ma soltanto un secolo più tardi, nel 1953, gli scienziati statunitensi James Watson e Francis Crick ne svelarono la struttura e il funzionamento e per questo vinsero il Nobel nel 1962. La prima lettura completa di un intero codice genetico umano è stata completata nel 2003 in seno al HGP, Human Genome Project (Progetto Genoma Umano). Dalla fine degli anni sessanta del secolo scorso, l'ingegneria genetica manipola il DNA per conferire nuove caratteristiche alle piante coltivate e agli animali d'allevamento o per indurre i batteri a produrre molecole utili come l'insulina: comunque niente di quanto accade nei film

di fantascienza che raccontano le conseguenze spesso meravigliose e a volte drammatiche della manipolazione e mutazione del DNA. Poi però è arrivata la Crispr-Cas9: l'editing genetico.

Un'industria di latticini danese sviluppò questa tecnica nel 2012, studiando i meccanismi di difesa antivirale nei fermenti lattici dello yogurt. Anche i batteri si ammalano e per difendersi dai virus hanno evoluto la Cas9, una proteina che riconosce, taglia ed elimina le sequenze di DNA virale che parassitano il genoma batterico in seguito a un'infezione.

Come funziona Crispr-Cas9. In laboratorio si costruisce artificialmente una molecola di RNA complementare al tratto di DNA da tagliare. A questo RNA artificiale si attacca una Cas9 di origine batterica. Si inietta il tutto nel nucleo della cellula e si lascia fare alla natura: RNA riconosce e si lega al tratto originale sul DNA, Cas9 lo taglia. Ora si può attendere che i sistemi di riparazione ricostruiscano e aggiustino il pezzo di DNA oppure approfittare del taglio per infilare nuovi geni.

La tecnica Crispr-Cas9 può aggiustare o eliminare un gene difettoso, sostituire un gene con un altro in grado di conferire all'organismo capacità nuove, mescolare geni appartenenti a piante o animali diversi. I campi di applicazione sono innumerevoli e sicuramente in gran parte ancora inesplorati. Si potrebbe usare per curare le malattie genetiche, per migliorare le caratteristiche degli animali e delle piante alimentari, per produrre nuovi farmaci e per combattere antichi malanni.

L'animale più pericoloso al mondo è la zanzara. La natura ne ha fatto il veicolo perfetto per malattie come il virus Zika, la febbre gialla, la dengue, la chikungunya. La sola malaria uccide ogni anno mezzo milione di persone. Non esistono vaccini, possiamo solo allontanare gli insetti con gli spray, difenderci dalle punture, bonificare le aree umide dove si riproducono o respingere il plasmodio, il microorganismo che provoca la malattia, con medicinali preventivi. Il controllo di massa con i metodi tradizionali è molto complicato, per questo motivo la ricerca sta sperimentando tecniche di editing genetico per rendere le zanzare incapaci di trasportare il plasmodio. L'idea è di rilasciare nell'ambiente zanzare resistenti che, accoppiandosi con le popolazioni selvatiche, diffondano la mutazione trasformando le zanzare in esseri innocui e soltanto fastidiosi. La tecnologia CRISPR è anche economica e di facile applicazione. Questo certamente è un ulteriore punto di forza anche se c'è chi teme che biotecnologi malintenzionati e fai da te possano trafficare con i geni nel tinello di casa e produrre nuovi malanni, batteri invincibili, zanzare killer o creature mutanti. Ma questa, per fortuna, è ancora fantascienza.

*A cura di Andrea Bellati*