

La nascita di una rivoluzione negli studi sul Dna

A cura del prof. Maurizio Brunori, presidente della Classe di Scienze Fisiche, Matematiche e Naturali e Vice Presidente dell'Accademia Nazionale dei Lincei.

EC: "Ascolta, perché non facciamo insieme un esperimento su CRISPR-Cas9?".
JD: "Buona idea, potrebbe anche essere un successo, ma dobbiamo fare presto".

Fu approssimativamente questo lo scambio di battute fra Emmanuelle Charpentier e Jennifer Doudna mentre passeggiavano nel 2011 per le strade di San Juan de Puerto Rico durante l'intervallo di un convegno di microbiologia. Due giovani donne, brillanti professoressi di biochimica e genetica, che lavoravano su problemi riguardanti i meccanismi molecolari messi in atto dai batteri per difendersi dall'attacco di virus; un tema di ricerca fondamentale che aveva stimolato la loro curiosità e catturato tutta la loro attenzione.

L'esperimento in collaborazione fu un successo: risultati quantitativi, chiari e interpretabili riportati nel lavoro firmato da Doudna, Charpentier e quattro collaboratori, ricevuto da Science l'8 giugno 2012 e pubblicato on line il 28 giugno, un record. Il titolo -molto tecnico- è "*A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity*"; il lavoro descrive i fondamentali della scoperta, una nuova metodologia che ha rivoluzionato la strategia per modificare in modo mirato la sequenza del Dna. Una procedura concettualmente lineare, molto efficace, precisa e anche economica (come amano sottolineare E&J). L'anno successivo la metodologia CRISPR-Cas9 era già stata utilizzata in circa 300 lavori scientifici pubblicati su riviste accreditate; alla fine del 2017 i lavori pubblicati che utilizzano questa metodologia sembrano ben oltre cinquemila.

Un grande successo che è considerato una rivoluzione della biologia tutta, una metodologia applicabile e applicata per modificare geni e genomi in topi, scimmie, moscerini, nematodi, lieviti, pesci, molte specie di vegetali, e altro. Risultato ottenuto da due donne di talento e coraggiose a capo di due gruppi di ricerca relativamente piccoli, ma preparati ed entusiasti, senza grandi e

costose strumentazioni. Non sorprende che nel 2015 Nature e Science abbiano definito il lavoro di Charpentier e Doudna "*the breakthrough of the year*". Molti dei lavori scientifici pubblicati a seguito di questa scoperta hanno dimostrato le enormi potenzialità della metodologia nel campo della biotecnologia e della medicina molecolare; con risultati pregevoli e innovativi ottenuti realizzando miglioramenti metodologici volti a migliorare la precisione del riconoscimento e del taglio del Dna, quale quello recentemente pubblicato su Nature Biotechnology dal gruppo CIBIO dell'Università di Trento. E siamo solo agli inizi perché il metodo sviluppato da E&J consente di veicolare in maniera molto precisa in un punto definito di un qualsiasi genoma un macchinario proteico che può essere di volta in volta adattato a specifiche esigenze. L'applicabilità di CRISPR-Cas9 alle cellule staminali embrionali di primati compreso l'uomo, come già dimostrato in alcuni laboratori, ha giustamente innescato un dibattito sugli aspetti etici dell'applicazione della tecnologia a cellule germinali umane, dibattito che come sostenuto da Jennifer Doudna richiederà discussioni e riflessioni approfondite nella comunità scientifica e nella società.

Dopo la scoperta, Charpentier e Doudna hanno ricevuto numerosi riconoscimenti internazionali e premi prestigiosi, quali the Breakthrough Prize in the Life Sciences, the Oréal-UNESCO Women in Science Award, il Japan Prize, e molti altri. Sono state candidate al premio Nobel, ed elette in alcune delle più prestigiose accademie scientifiche quali la German Academy of Sciences Leopoldina, la US National Academy of Sciences, la Académie des sciences, e altre. Attualmente la Charpentier è Honorary von Humboldt Professor e Direttore dell'Istituto Max Planck for Infective Biology a Berlino. Venerdì 9 febbraio all'Accademia dei Lincei ha tenuto una conferenza magistrale dal titolo: *CRISPR-Cas9: a game changer in genetic engineering*.

Il messaggio di politica della ricerca chiaramente espresso da Charpentier e Doudna in ogni occasione, musica celestiale per gli accademici, ribadisce che le scoperte importanti nascono dalla ricerca fondamentale (cosiddetta *curiosity driven*), svincolata da una finalizzazione precisa e immediata. È la filosofia della buona scienza da sempre sostenuta da Max Perutz, il fondatore del *Laboratory of Molecular Biology* di Cambridge (UK), laboratorio che nel campo delle scienze della vita ha sfornato 13 premi Nobel, da Crick & Watson nel 1962 a Richard Henderson nel 2017. "*People often ask me what I did to achieve such an outstanding success... The Laboratory started with so many gifted people that*

I just had to let them develop and help them to get what they needed". As simple as that.

Articolo pubblicato il 9 dicembre 2018 su
<https://www.huffingtonpost.it/author/accademia-dei-lincei/>