

Perché chiamiamo “fondamentale” la Cenerentola della ricerca? (di M. Brunori)

Neanche nel Pnrr si trovano speranze di cambiamento e iniziative coraggiose per la ricerca di base. Ma nelle scienze della vita non sono rare le scoperte nate da progetti di ricerca curiosity driven che richiedono tempo per portare risultati

Soci dell'Accademia dei Lincei.

(a cura di Maurizio Brunori, Prof. emerito di Chimica e Biochimica, Sapienza Università di Roma, Presidente emerito della Classe di Scienze FMN dell'Accademia dei Lincei)

Nelle scienze della vita non sono infrequenti le scoperte innovative nate da progetti di ricerca di base, iniziati per cercare di comprendere qualche importante proprietà di un essere vivente, misteriosa ma ovviamente necessaria se è stata conservata nel corso dell'evoluzione. Questi progetti sono quelli che si iniziano per curiosità intellettuale, ma richiedono libertà di iniziativa, impegno pluriennale e molto coraggio in quanto di difficile soluzione.

Un successo straordinario noto a molti è quello ottenuto dieci anni fa da due straordinarie ricercatrici, Emmanuelle Charpentier e Jennifer Doudna; che a dicembre hanno ricevuto dal Re di Svezia il Premio Nobel per la Chimica con la seguente motivazione: “for the development of a new method for genome editing”. Nel 2018 in occasione di una conferenza magistrale che la Charpentier tenne presso l'Accademia Nazionale dei Lincei, avevo pubblicato sul Blog di HuffPost un pezzo per commentare l'importanza della scoperta di CRISPR/Cas9, un kit molecolare taglia-e-cuci che consente di modificare con precisione ed efficacia senza precedenti il genoma di qualsiasi essere vivente: batteri, piante, animali, compreso l'uomo.



© Nobel Media. Ill. Niklas Elmehed.

Emmanuelle Charpentier

Prize share: 1/2



© Nobel Media. Ill. Niklas Elmehed.

Jennifer A. Doudna

Prize share: 1/2

NOBEL PRIZE Nobel Chimica

Non era mai accaduto che due donne vincessero insieme il Premio Nobel. Due brillanti professoresse di biochimica e genetica, che lavoravano indipendentemente su aspetti complementari riguardanti la genetica dei batteri. Nel 2011 si incontrarono a San Juan de Puerto Rico per un convegno di microbiologia, e decisero di fare insieme un esperimento che fu un successo, pubblicato su Science nel 2012.

Per la facilità d'uso, la grande precisione, la rapidità del risultato, il costo molto contenuto il nuovo metodo è stato una specie di BIG BANG della biologia molecolare. Il lavoro su Science ha avuto un enorme seguito; attualmente sono circa 7000 i lavori di Biotecnologia che hanno utilizzato CRISPR/Cas9 per produrre nuovi farmaci, curare malattie genetiche, estendere la diagnostica, migliorare la resistenza delle piante, e altro. Abbiamo capito che Homo Sapiens potrebbe adesso modificare la sua stessa evoluzione tramite il gene editing, un risultato inimmaginabile e di grande responsabilità.

Nel febbraio 2019 Emmanuelle Charpentier parlò di molti aspetti della sua storia personale in un'intervista con Kevin Davies, Executive Editor di CRISPR J.:

KD: Ti sei interessata alla microbiologia molto precocemente?

EC: Sono stata sempre affascinata dalle scienze in generale.... Mia madre mi ha detto che quando avevo 11-12 anni, tornando da scuola dissi: "Un giorno io lavorerò all'Istituto Pasteur".

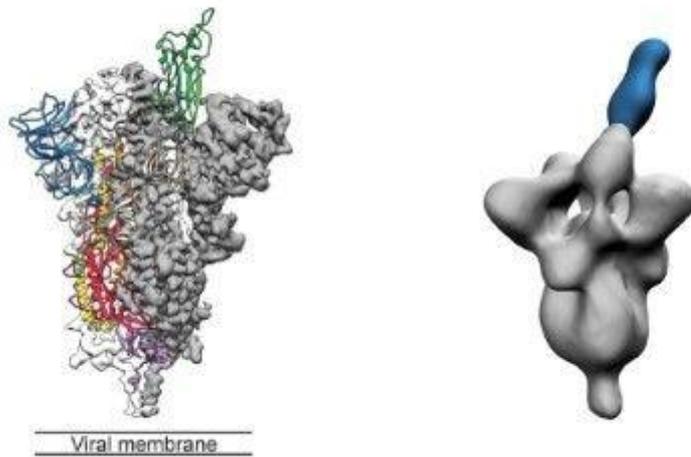
KD: Nel corso di 27 anni hai lavorato in 5 diversi paesi e molte differenti Istituzioni: perché?

EC: è sempre stato per me molto importante essere indipendente, e ho cercato una Istituzione che mi permettesse di iniziare la mia ricerca nel modo in cui io avevo deciso!

Si potrebbe presumere che la sua canzone preferita sia: "I DID IT MY WAY"

La scoperta di CRISPR/Cas9 è paradigmatica del ruolo insostituibile della ricerca scientifica fondamentale cosiddetta curiosity driven. Il progetto di Charpentier e Doudna era stato affrontato per comprendere la funzione di una bizzarra caratteristica del genoma dei batteri che era misteriosa: la presenza di molte sequenze geniche ripetute che sottendono un meccanismo di difesa del batterio contro l'attacco da virus. Dopo molti anni di duro lavoro, il loro studio ha condotto in modo del tutto casuale alla scoperta di CRISPR/Cas9, una procedura di genome editing di enorme importanza fondamentale e applicativa, con evidenti potenzialità e importanti ricadute pratiche ed economiche che non erano prevedibili.

Non posso non menzionare un'altra straordinaria storia di successo che ha avuto un impatto sulla pandemia da CoV-2 e sul bersaglio dei vaccini. La struttura tridimensionale della proteina SPIKE, che consente al virus di legarsi alle cellule e quindi penetrare nel nostro organismo, è mostrata nella Figura. Questa struttura è stata determinata a tempo di record utilizzando la Cryo-EM (cryo electron microscopy). (Wrapp D. et al, Science, 13 marzo 2020). La "fotografia" di SPIKE consente di progettare molecole che potrebbero contrastare il legame del virus con il recettore; come evidenziato nella figura che mostra il complesso di SPIKE con un anticorpo (Fab) prodotto da Rappuoli, Ippolito e coll. (Andreano et al., Cell, April 1, 2021).



..A sinistra il modello della struttura tridimensionale della proteina SPIKE da Covid 19, nello stato di trimero (Wrapp D. et al, Science, 13 marzo 2020). Il dominio colorato in verde è la regione responsabile del legame con il recettore ACE2 (human Angiotensin-Converting Enzyme) sulla superficie delle nostre cellule. A destra SPIKE in complesso con un frammento (indicato in blu) del super anticorpo monoclonale preparato da Rappuoli, Ippolito e coll. (Andreano et al., Cell, April 1, 2021).

Cryo-EM è una metodologia innovativa per risolvere la struttura 3D delle proteine, ormai pienamente competitiva con il metodo classico di diffrazione dei Raggi X. Le enormi potenzialità di questa metodologia sono state riconosciute nel 2017 dal comitato Nobel con l'assegnazione del Premio per la Chimica a R. Henderson, J. Dubochet e J. Frank.

Laureato in Fisica a Edinburgo, Richard Henderson fu attratto dalla Biofisica e dopo un colloquio con Max Perutz (fondatore del Laboratorio di Biologia Molecolare del MRC), si unì al gruppo di Cambridge. Intorno al 1970 durante il suo post-doc a Yale (USA), Richard decise che si sarebbe dedicato alla risoluzione della struttura della batterio-rodopsina, una proteina integrale della membrana del batterio *Halobacterium halobium*, capace di produrre energia tramite l'assorbimento della luce. All'epoca la struttura tridimensionale delle proteine di membrana era ignota dato che queste macromolecole non producono cristalli di qualità. Tornato a Cambridge, Richard decise di affrontare il problema con la microscopia elettronica, iniziando un difficilissimo percorso di ricerca per migliorare drasticamente non solo la strumentazione ma anche la preparazione della proteina. Nel 1975 iniziò una fruttuosa collaborazione con Nigel Unwin: i due scoprirono che

l'aggiunta di glucosio al campione riduceva il danno prodotto sulla batteriorodopsina dal bombardamento con elettroni. Anche grazie a questo trucco Henderson & Unwin ottennero per primi nel 1980 la struttura della batteriorodopsina a bassa risoluzione, scoprendo la topografia trans-membrana che in seguito si rivelò caratteristica di moltissime altre proteine di membrana.

Nel 1990 Henderson capì che sarebbe stato teoricamente possibile ottenere la struttura 3D di una proteina a livello atomico analizzando un grande numero di singole molecole proteiche orientate in modo casuale e congelate rapidamente in strato sottile (Cryo-EM). Nel corso di 20 anni Henderson lavorò per migliorare le prestazioni del microscopio elettronico e sviluppare software ultra sofisticati per l'analisi delle singole immagini. In questa fase la collaborazione con Jacques Dubochet e Joachim Frank, con cui divise il premio Nobel, fu assolutamente cruciale per ottenere strutture 3D a livello atomico.

In buona sostanza, Richard Henderson ha lavorato più di trenta anni su un progetto di ricerca fondamentale senza ovvie applicazioni pratiche: un percorso di vita cosperso di frustrazioni ma anche ricco di risultati veramente innovativi degni del Premio Nobel. Hugh Pelham, Direttore del Laboratorio di Biologia Molecolare di Cambridge, ha dichiarato: "Questo Premio è un fantastico riconoscimento del lavoro di molti anni necessario per sviluppare questa nuova tecnologia che ha già contribuito a risolvere importanti problemi riguardanti la salute dell'umanità. E' incredibile che si possa adesso fare ciò che solo ieri sembrava impossibile".



..Richard Henderson, a destra, e Nigel Unwin in relax a Cambridge UK, 1991 (reproduced with kind permission of the MRC Laboratory of Molecular Biology).

Queste storie di scienza e di scienziati/e hanno una morale. Nelle scienze della vita non sono rare le scoperte nate da progetti di ricerca curiosity driven che solo a distanza di anni hanno prodotto risultati eccezionali e ricadute pratiche. In Italia la ricerca fondamentale è sempre stata la cenerentola. La nostra classe dirigente si è dimostrata refrattaria a finanziare in modo congruo programmi impegnativi a medio/lungo termine, da assegnare con procedure competitive per affrontare problemi ambiziosi e di frontiera, quali quelli raccontati in questa nota. Un programma di finanziamenti all'altezza di un obiettivo fondamentale potrebbe invogliare ricercatori di talento a impegnarsi in progetti di ricerca individuali ambiziosi e rischiosi, che richiedono libertà d'iniziativa, coraggio, impegno pluriennale e curiosità intellettuale.

Purtroppo non sembra ci siano speranze di cambiamento e iniziative coraggiose neppure nel PNRR appena varato dal Governo. Si potrebbe umilmente suggerire di trarre ispirazione dalla filosofia di Max Perutz, il padre della Biologia strutturale e fondatore nel 1962 del Laboratorio di Biologia Molecolare a Cambridge; Istituzione che, dal dopoguerra ad oggi, ha

collezionato 10 premi Nobel. Quando gli chiesero come avesse fatto a creare un'Istituzione scientifica così straordinaria, Max rispose: "Scelte le persone di talento, ho lasciato che seguissero la loro ispirazione e mi sono limitato a fornire loro i mezzi per lavorare per molti anni su un problema fondamentale e spesso molto difficile, con l'obiettivo di ottenere risultati innovativi". As simple as that.

Articolo pubblicato il 7 maggio 2021 2021 su
<https://www.huffingtonpost.it/author/accademia-dei-lincei/>