

MUSEO
MINERALOGICO
CAMPANO

FONDAZIONE
DISCEPOLO

con patrocinio e contributo



Regione Campania



Città di
VICO EQUENSE

con patrocinio



Università degli Studi
Federico II di Napoli



Consiglio Nazionale delle Ricerche



Unione
Giornalisti
Italiani
Scientifici



vico
equense.it

in collaborazione



I.S.I.S.
"Francesco de Gennaro"

con il contributo



CENTRO POLISPECIALISTICO MEDITERRANEA DIAGNOSTICA



WOME.N.
WORLD MEDITERRANEAN NETWORK ODR
RE DI SOCO COORDINATORE



DAI 1902
ANTICA PASTA DI GRAGNANO
NAPOLI - ITALIA



www.pastificio Martino.it



Premio «CAPOD'ORLANDO» VICO EQUENSE (NA)

SORRENTO COAST INTERNATIONAL PRIZE

VENTIQUATTRESIMA EDIZIONE

Vico Equense, 7 ottobre 2022



Emmanuelle Charpentier Premio Nobel per la Chimica



www.premiocapodorlando.it
scientificamente comunicativo.

Un'invenzione che riscrive il DNA e il futuro delle scienze della vita

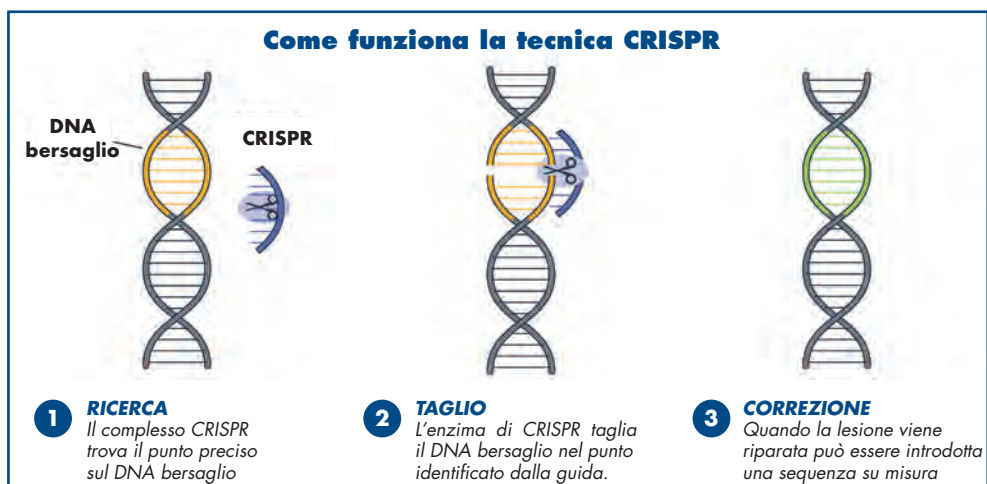
Anna Meldolesi

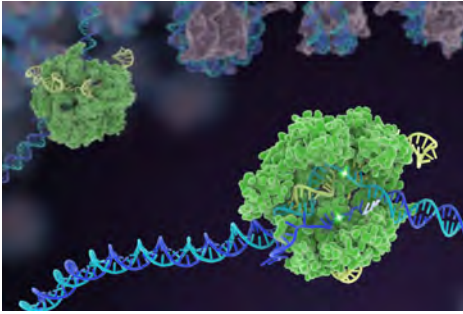
Si scrive CRISPR ma si legge "crisper". La tecnica di correzione dei genomi premiata con il Nobel 2020 per la chimica ha soltanto dieci anni di vita ma ha già segnato uno spartiacque nella ricerca che riguarda gli organismi viventi. Microrganismi, piante e animali: tutte le specie, uomo compreso, possono essere modificate con l'aiuto di queste forbici genetiche programmabili, che hanno reso facili esperimenti prima difficili e possibili progetti prima impossibili. Se molti ricercatori parlano di era avanti CRISPR e dopo CRISPR, non è soltanto per le innumerevoli applicazioni a cui si lavora in campi che vanno dai test dia-

gnostici di nuova generazione all'individuazione di nuovi bersagli per trattamenti anti-cancro, dalla terapia genica per le malattie rare alla frontiera dei trapianti con organi animali, dal risanamento ambientale all'agricoltura sostenibile.

L'entusiasmo è dovuto anche e soprattutto all'enorme flusso di conoscenze che gli scienziati possono generare accendendo e spegnendo i geni degli organismi di interesse, singolarmente o a tappeto, nello sforzo di decifrare le basi molecolari dei processi fisiologici e patologici, quelli necessari per vivere e quelli che ci fanno ammalare.

Se pensiamo al genoma come





La proteina Cas9

al grande libro della vita, l'atto di intervenire sulle sue sequenze ricorda il lavoro editoriale, ragion per cui spesso si usa l'espressione "editing genetico" o "editing genomico". Con le tecniche dell'ingegneria genetica classica, quelle che hanno aperto la stagione biotecnologica precedente, al massimo era possibile inserire un nuovo paragrafo in un punto casuale del genoma. Ora possiamo riscrivere le "frasi" difettose e correggere gli "errori ortografici" con la precisione della singola lettera, e persino inserire note a margine che non modificano il testo ma ne chiosano le possibili interpretazioni (in quest'ultimo caso si parla di *editing "epigenetico"*).

La caratteristica che ha conquistato gli scienziati sin dal 2012 – l'anno dell'invenzione di CRISPR – è la facilità di programmazione dell'enzima che è l'ingrediente base della tecnica. Infatti basta fornire alla proteina Cas9 una breve stringa di istru-

zioni (sotto forma di una piccola molecola guida di RNA) per indirizzarla verso il sito prescelto sul DNA e reciderlo, consentendo interventi mirati. L'altra grande virtù, che la comunità scientifica ha imparato ad apprezzare col passare del tempo, è la versatilità. Sulla proteina programmabile, infatti, possono essere montati altri elementi attivi, capaci di svolgere compiti diversi dal taglio. In questo modo CRISPR non assomiglia più soltanto a un paio di forbici, ma diventa un segnalibro, una penna capace di sovrascrivere le lettere del DNA, un evidenziatore e molte altre cose ancora. Poiché oggi il lavoro editoriale si svolge in gran parte sullo schermo di un computer, la similitudine più al passo con i tempi è quella che paragona CRISPR alla funzione "trova e sostituisci" di word.

L'atto di nascita di questa straordinaria tecnologia è stato un articolo scientifico pubblicato su Science il 28 giugno 2012 dal gruppo della microbiologa francese Emmanuelle Charpentier in collaborazione con il team della biochimica statunitense Jennifer Doudna. Non è un caso che la scintilla decisiva sia partita da una microbiologa, perché la piattaforma tecnologica CRISPR si ispira alle forbici genetiche CRISPR usate da molti batteri per difendersi dai virus che li at-

taccano (i *fagi*). In effetti il nome della tecnica è un acronimo che si riferisce proprio alle sequenze che custodiscono la memoria immunitaria microbica (vuol dire “brevi ripetizioni palindrome raggruppate e regolarmente interspaziate”).

CRISPR, dunque, è al tempo stesso un’invenzione della natura (quando con questa parola indichiamo il sistema immunitario microbico) e un’innovazione



Invasione di Streptococchi in cellule umane

della scienza (quando ci riferiamo alla piattaforma biotech).

Charpentier ha iniziato a interessarsi al versante microbico di CRISPR quando il suo laboratorio era ancora situato a Vienna e questa sigla era ancora sconosciuta alla gran parte della comunità scientifica.

Studiando un batterio patogeno per l’uomo (*Streptococcus pyogenes*), la scienziata ha messo in fila gli indizi, fatti di piccoli RNA microbici, che poi hanno por-

tato all’esperimento del Nobel, eseguito dopo il trasferimento in Svezia. In pratica si è trattato di ricostruire in provetta, insieme a Doudna, il sistema microbico CRISPR che nella versione più semplice è costituito da due piccoli RNA (detti rispettivamente *crispr* e *tracr*) e dalla proteina Cas9. Poi è bastato far funzionare i due RNA in duplex, semplificando la ricetta a un unico RNA guida da fornire alla proteina. E, infine, suggerirne il possibile utilizzo come strumento biotech di precisione.

Nei dieci anni trascorsi da questa pubblicazione, che altri esperti del campo hanno definito “immortale”, Charpentier è tornata a studiare i batteri, per decifrare altri meccanismi oscuri. Altri gruppi, invece, hanno portato avanti il lavoro per ottimizzare le prestazioni della tecnica, migliorandone la precisione e l’efficienza. Come qualsiasi trattamento, infatti, CRISPR presenta dei rischi (può provocare mutazioni indesiderate) oltre che dei benefici (la correzione mirata dei difetti genetici). Il rapporto rischi-benefici, almeno per il momento, ne sconsiglia l’utilizzo sugli embrioni umani, perché le correzioni genetiche verrebbero ereditate dalla progenie degli individui trattati anziché riguardare soltanto loro, come invece accade quando



la terapia genica è eseguita su organi e tessuti di pazienti già nati. In questi dieci anni solo un ricercatore ha varcato la linea rossa usando CRISPR a scopo riproduttivo, in Cina nel 2018, ma ha pagato l'azzardo con tre anni di carcere e con la condanna unanime della comunità scientifica.

Le preoccupazioni bioetiche su eventuali utilizzi controversi, comunque, non hanno oscurato i risultati positivi delle linee di ricerca che trovano consenso pressoché unanime. Nel frattempo, infatti, sono andate avanti le sperimentazioni cliniche con terapie a base di CRISPR per gravi malattie per le quali esistono poche o nessuna opzio-

ne terapeutica soddisfacente. Attualmente se ne contano una ventina e la più avanzata ha già



ottenuto i primi successi, riattivando la produzione di emoglobina funzionante in pazienti con anemia falciforme e talassemia, anche in Italia.

Se CRISPR ha innescato questa rivoluzione è anche perché è arrivata con un tempismo perfetto, mentre giungevano a maturazione progressi complementari in aree che vanno dal sequenziamento ad elevato parallelismo alle tecniche di coltura cellulare. La scossa impartita alle scienze della vita, dunque, è stata elettrizzante. Già nel 2013 *Science* dedicava alla neonata tecnica un articolo intitolato "CRISPR craze", ovvero "CRISPR mania". Nel 2016 *Nature* la celebrava con un numero speciale proclamando in copertina "CRISPR è ovunque". Per avere un'idea dell'impatto, dal 2012 all'annuncio del Nobel, il lavoro firmato da Charpentier e Doudna è stato citato nella letteratura scientifica oltre 9500 volte. Circa una volta ogni otto ore. All'entusiasmo dei colleghi e delle colleghe si è aggiun-



to anche quello di tante donne attive in altre professioni, felici che l'Accademia di Stoccolma, dopo tanti premi assegnati agli uomini, avesse celebrato finalmente due scienziate. In effetti il Nobel a Charpentier e Doudna è il primo attribuito a una coppia di donne e la diffusa speranza è che il loro successo incoraggi le nuove generazioni di aspiranti ricercatrici.

Non è la prima volta che le biotecnologie si procurano nuovi potenti strumenti indagando i fenomeni che accadono nel mondo microbico (basti pensare agli enzimi di restrizione o alla reazione a catena della polimerasi), e probabilmente non sarà l'ultima. Oltre alla proteina Cas9 di *Streptococcus pyogenes*, infatti, esistono molte altre proteine simili in batteri e archeobatteri, e probabilmente questo micromondo è uno scrigno che custodisce una varietà di gemme preziose.

Proprio nella tradizionale *lecture* data in occasione del Nobel, Charpentier ha enfatizzato il debito di riconoscenza che la biochimica e la genetica hanno, e continueranno ad avere, nei confronti di batteri e virus. Continuare a studiarli è fondamentale, non solo per proteggersi dalle malattie infettive (e auspabilmente farsi trovare più pronti se e quando arriverà la



prossima minaccia pandemica), ma anche perché i microrganismi possono insegnarci tantissimo. La scienziata francese può essere definita cosmopolita e nomade perché, nell'arco di una trentina di anni, Charpentier ha lavorato in cinque paesi, sette città e dieci istituzioni, ma può anche essere conside-

rata un'erede della grande tradizione scientifica d'oltralpe. Non solo ha mosso i primi passi all'Istituto Pasteur di Parigi, dove diceva di voler andare a lavorare sin da quando era ragazzina, ma ama citare il fondatore della microbiologia, suo connazionale. *"Non esiste la scienza applicata; esistono le scienze e le applicazioni della scienza, legate a questa come frutti all'albero"*, diceva Pasteur e la storia di CRISPR gli dà ragione. L'invenzione di questa tecnica e il suo enorme impatto sono la chiara dimostrazione che non ha senso dividere la scienza in ricerca di base e applicata. Una rivoluzione tecnologica può nascere da studi mossi dalla curiosità, e a sua volta può diventare un motore di nuove conoscenze oltre che un generatore di applicazioni utili per la salute del pianeta e dell'umanità.

Anna Meldolesi ha ricevuto nel 2016 il Premio Capo d'Orlando per la divulgazione.

Alla tecnologia CRISPR ha dedicato un libro (*"E l'uomo creò l'uomo. CRISPR e la rivoluzione dell'editing genomico"*, Bollati Boringhieri, edizione aggiornata al 2021) e un blog bilingue (CRISPeR Mania).

Tiene una rubrica di scienza e bioetica su 7-Sette, il settimanale del Corriere della Sera, e si occupa di genetica su Le Scienze. Insegna giornalismo scientifico al Master di giornalismo della IULM di Milano.



Emmanuelle Charpentier, francese, Premio Nobel per la Chimica nel 2020, è Direttore Scientifico e Amministrativo dell'Istituto per le Malattie Infettive del Max Planck Institute di Berlino. E' coautrice, unitamente a Jennifer Doudna, della metodologia CRISPR, la rivoluzionaria tecnica che sta aprendo nuovi campi di ricerca in microbiologia ed applicazioni mediche.

Laureatasi alla Sorbona di Parigi, dove ha anche insegnato, ha poi diretto i laboratori di Microbiologia all'Università di Vienna e Umea (Svezia) per trasferirsi in Germania ad Hannover e poi a Berlino. Ha ricevuto dieci lauree Honoris Causa da Università di tutti i continenti, tra le quali Cambridge, Honk Kong, New York, EPFL di Losanna. E' membro delle più prestigiose Accademie Scientifiche mondiali e dal 2021 di quella dei Lincei e della Accademia Pontificia delle Scienze. Per le sue ricerche ha ricevuto numerosi e prestigiosi premi tra i quali il Wolf Prize e la nomina di Comandante dell'Ordine della Legion d'Onore (Francia). Nel 2016 è stata nominata da TIME tra le 100 personalità dell'anno, nel 2015 tra quelle più influenti al mondo, ed è stata più volte inserita da Forbes e da altre riviste internazionali tra i leaders mondiali della ricerca scientifica.

