

**IN PRIMO  
PIANO**

# Le frontiere della genetica

## *Sfide e interrogativi di tecnologie rivoluzionarie*

FRANCO FRAIOLI\* e FLAVIA FUMO\*\*

*Un giorno saremo come Dio,  
solitari in una Terra morta.*

**Ernst Wiechert**  
filosofo e scrittore  
(1887-1950)

Oggi noi siamo ad un punto tale, con l'ingegneria genetica, che non riteniamo più fantascienza ma normalità qualcosa che certamente cambierà tutto per sempre. Gli uomini hanno manipolato da sempre gli esseri biologici della Terra. Attraverso allevamenti selettivi gli umani hanno selezionato specie diverse, modificandole nella loro struttura. Finora e specie negli ultimi due secoli abbiamo manipolato il gene, ma senza capirne veramente il come e il perché. Fino a quando, alla fine del secolo precedente, non abbiamo scoperto il codice della vita, il codice genetico che è contenuto in una piccola struttura, l'acido desossiribonucleico (DNA). Una molecola complessa, il fulcro della crescita e dello sviluppo di tutto ciò che è vivo. L'informazione è codificata nella struttura, sono quattro nucleotidi accoppiati che creano il codice che porta con sé le istruzioni. Cambiando le istruzioni cambierà la natura stessa della vita.

Da quando fu scoperto il DNA, gli scienziati hanno cercato di sfruttarlo. Negli anni Sessanta e Settanta cercarono di irradiare piante e animali allo scopo di cambiare il DNA, per ottenere mutazioni casuali. Tutto quindi era affidato al caso. La variazione per ottenere una specie diversa di piante ad esempio era casuale, qualche volta questo funzionò ma spesso non era riproducibile. Successivamente gli scienziati inserirono dei batteri con il loro codice, nel tentativo di modificare quello in cui veniva inserito. E con tale sistema furono modificati e messi in commercio i cosiddetti prodotti transgenici.

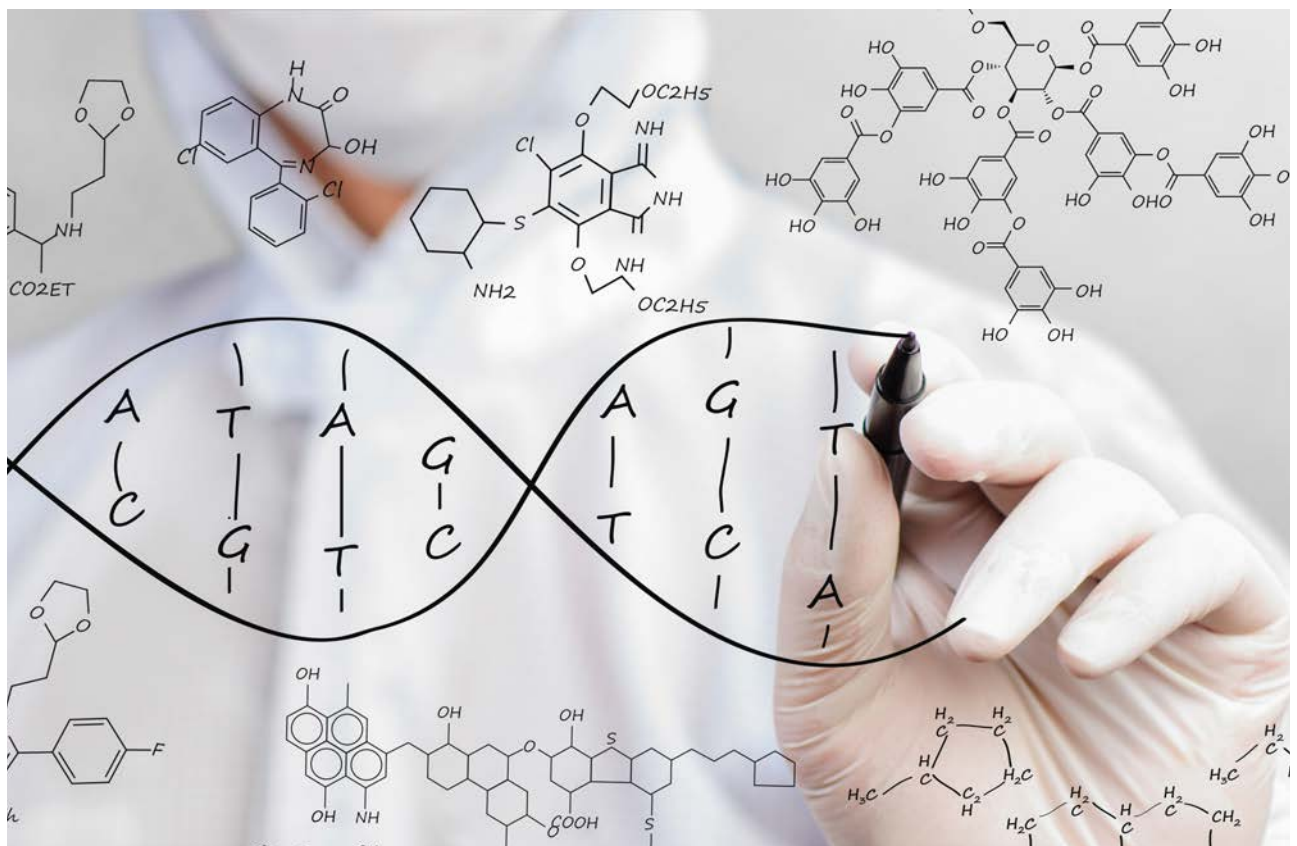
Il primo animale geneticamente modificato nacque nel 1974. I primi esperimenti furono fatti su topi e incredibilmente i poveri topini hanno salvato milioni di vite umane, contribuendo alla ricerca in particolare sui farmaci. Nel 1980 fu modificato il primo batterio creandone uno nuovo in grado di assorbire il petrolio, contrastando i grandi disastri ecologici creati dalla perdita di petrolio in mare. Oggi con questi sistemi genetici, progettiamo molti farmaci e non solo, ma anche sostanze biologiche naturali come ormoni, ad esempio l'insulina, che prima dovevamo prendere direttamente dagli organi di animali o nell'uomo, da cadaveri. Tutto ciò non solo fa progredire la scienza ma anche l'economia e l'occupazione tramite la commercializzazione di questi prodotti.

Il primo alimento modificato è stato ottenuto in vitro nel 1994, fu un pomodoro chiamato Flayers Avr, capace di resistere a lungo senza marcire (lunga conservazione), dove un gene trasferito nel pomodoro reprime l'enzima che favorisce la decomposizione. Tuttavia non è così facile e negli esseri superiori praticamente la derepressione enzimatica porta alla moltiplicazione cellulare

senza controllo. Negli anni Novanta si è cominciato a mettere mano all'ingegneria genetica umana. Le prime incursioni in questo campo sono state fatte su donne infertili che andavano incontro a Procreazione Medicalmente Assistita, modificando le informazioni genetiche fino ad arrivare alla possibilità di generare esseri umani con diversi padri biologici. Nell'animale invece si sono fatte le più ampie mutazioni ed abbiamo la possibilità di avere maiali muscolosi, salmoni a crescita rapida, polli senza piume, pesci zebra fluorescenti ecc.

## Scienza o fantascienza? Grazie al CRISPR si manipolano in modo selettivo porzioni di DNA

Tutto ciò è molto sorprendente ma anche inquietante e causa polemiche internazionali specie in ambienti religiosi, in cui è difficile accettare la manipolazione della vita. Fino a diversi anni fa la manipolazione del gene, e comunque gli studi genetici, avevano costi molto elevati ma negli ultimi dieci anni nuove tecnologie si sono affacciate, tra cui la CRISPR, un modello super-avanzato per manipolare in maniera selettiva porzioni di DNA applicandone dei tagli precisi e selettivi. In pratica è come possedere una forbicina di alta precisione per tagliare pezzi e ricombinarli come in un puzzle. In breve tempo i costi si sono abbattuti del 99 per cento, portando la possibilità di fare indagini genetiche anche in laboratori non estremamente specializzati. Queste metodiche hanno la capacità di esplorare, rimodellare, in pratica alterare le sequenze genetiche con grande semplicità. In pratica, l'umanità ha nelle sue mani la possibilità futura di cambiare il proprio destino.





Ma quanto da noi scoperto era già presente in natura. Questo meccanismo di “taglia e cuci” è presente in natura da milioni di anni nel mondo dell’invisibile. I fagi sono in grado di aggredire i batteri penetrando nel loro DNA e ritagliandolo, ed a sua volta il batteriofago è in grado di condizionare i virus, uccidendoli o trasformandoli. Una meraviglia della natura che il genio umano è riuscito a riprodurre. CRISPR oggi allo stesso modo è in grado di manipolare le cellule viventi, di attivare o disattivare geni, di attivare o disattivare sequenze geniche. Funziona su ogni tipo di cellula e micro organismi animali e vegetali. Siamo in presenza di una vera rivoluzione della scienza, strumenti ancora più accurati si vanno evolvendo ed è quotidiana la probabilità di una nuova scoperta. Pensiamo per un momento alla possibilità di eliminare malattie: CRISPR è stato usato per eliminare il virus dell’HIV dalle cellule viventi. Molti virus anche nell’uomo potrebbero essere estirpati, non solo l’HIV ma anche molti retrovirus, e non dimentichiamo che il pericolo vero del futuro sono i virus verso i quali non abbiamo farmaci veramente idonei. Va da sé che su questo tipo di terapie geniche si nasconde il vero mezzo per sconfiggere la malattia più insidiosa: il cancro.

Il tumore si presenta quando le cellule si rifiutano di morire e continuano a moltiplicarsi, e riescono a nascondersi e a sfuggire al sistema immunitario. CRISPR ci dà la possibilità di modificare le cellule immunitarie, rendendole le migliori cacciatrici di cellule tumorali. Liberarsi di un tumore potrebbe in futuro significare semplicemente fare un paio di iniezioni o prendere un paio di pillole.

È il caso che spieghiamo un po’ meglio i dettagli di questa tecnica, cercando di rendere semplice qualcosa di molto complesso. L’editing del genoma è un intervento di precisione che consente la correzione mirata di una sequenza di DNA. Per effettuarlo si usano delle proteine della classe delle nucleasi, che assomigliano a delle forbici molecolari e sono capaci di tagliare il DNA nel punto desiderato. La tecnologia di editing più in voga è chiamata CRISPR/Cas9, perché generalmente utilizza la proteina Cas9, ma per brevità viene indicata solo con la prima parte della sigla: CRISPR. Spiegare il senso di questo acronimo



ci porterebbe fuori strada, per ora basti sapere che la pronuncia corretta è “crisper”. Per indirizzarla verso il bersaglio prescelto, la proteina Cas9 deve essere equipaggiata con una guida. Si tratta di una breve sequenza di RNA (complementare a quella del sito che si vuole tagliare sul DNA) e funziona come un sistema di posizionamento. Il complesso CRISPR è stato paragonato a un coltellino svizzero multifunzione, dotato di bussola per individuare il punto giusto, morsa per afferrare il DNA, cesoie per recidere. Una volta tagliato, il DNA viene aggiustato dai naturali meccanismi di riparazione della cellula. Immaginatoci più semplicemente una forbicetta che viaggia lungo tutto il DNA, ne prende un pezzo e o lo distrugge, se lo trova alterato, o lo trasporta in un altro pezzo di DNA. Questa tecnologia quindi può produrre mutazioni puntiformi, indistinguibili da quelle naturali, che possono essere impiegate per spegnere un gene dannoso oppure per correggere alterazioni più estese e far sì che un gene difettoso possa tornare funzionante.

Scienza o fantascienza? La prima prova clinica per il trattamento del cancro su pazienti umani, tramite la CRISPR, fu fatta dai cinesi che annunciarono di aver curato un cancro ai polmoni con cellule immunitarie modificate con questa nuova tecnica, il tutto nell'agosto 2016. Oggi questa tecnica sta facendo progressi incredibili in quanto le malattie genetiche sono più di tremila e alcune o portano alla morte o condannano a una vita infelice. Questo è quanto! Ma non può sfuggire il pericolo che tale tipo di tecniche possano in futuro, nelle mani di pazzi incoscienti, essere usate per scopi bellici o solo per modificare la specie umana (il sogno di Adolf Hitler). Il bagaglio quindi filosofico, psicologico, umano, religioso, che accompagna tali tecniche deve essere riempito di saggezza, prudenza e umiltà.

\* specialista e docente in Endocrinologia, Malattie del Metabolismo, Patologia Generale

\*\* specialista in Igiene e Medicina Preventiva