

Riscrivere il DNA e curare tutte le malattie

di David R. Liu – Il DNA è la cosa che di fatto ereditiamo da nostro padre e nostra madre. Ma è un dono fragile. La luce del sole, il fumo, il cibo, persino gli errori spontanei delle cellule, causano tutti cambiamenti al tuo genoma. Così giorno dopo giorno, le tue cellule accumulano mutazioni.

La maggior parte di queste mutazioni, dette “puntiformi”, sono innocue. Ma di tanto in tanto, una di queste fa sì che una cellula si comporti in modo dannoso.

Ora il punto è abbastanza semplice. Con l’età accumuliamo normalmente questo tipo di errori, ma si può verificare che l’errore sia ereditario o può avvenire presto nel corso dello sviluppo. Questo di solito non è un bene. Può portare anche a malattie genetiche.

Questo tipo di malattie genetiche sono particolarmente frustranti, perché spesso conosciamo esattamente cosa le causa e, in teoria, si potrebbe anche curare. Per esempio, milioni di persone soffrono di anemia falciforme. Ma in realtà è una singola mutazione che dalla lettera A, diventa una T in entrambe le copie del loro gene di emoglobina. O ancora, i bambini con progeria, nascono con una T in una singola posizione nel loro genoma in cui dovrebbe esserci una C. Questi bambini invecchiano molto rapidamente e scompaiono all’incirca a 14 anni.

Il fatto è che la medicina non è in grado di correggere quell’errore. Ma forse fino ad ora.

Perché recentemente il mio laboratorio è riuscito a sviluppare tale capacità. Noi la chiamiamo “editing di base”. Questo meccanismo è meglio conosciuto come CRISPR. È una proteina viola che agisce come forbice e taglia il DNA. Ma la

caratteristica più sorprendente è che queste forbici possono essere programmate per cercare, legare e tagliare solo una specifica sequenza di DNA.

Ma c'è un problema. Tagliare il gene mutato non ripristinerà le normali capacità del DNA. E introdurre nuove sequenze di DNA nella parte tagliata, non funziona nella maggior parte dei casi.

Ma non mi sono arreso.

Essendo un chimico, ho iniziato a studiare modi per risolvere veramente le mutazioni che causano malattie genetiche. I risultati dei nostri sforzi sono delle macchine molecolari, chiamate "editor di base".

Gli editor di base invece di tagliare il DNA, convertono direttamente una base in un'altra base. Quindi, se le proteine CRISPR sono come forbici, gli editor di base sono come matite, in grado di riscrivere direttamente una lettera di DNA in un'altra.

Ma anche a questo punto, il nostro lavoro era solo a metà. Perché il DNA è un po' complicato e, per esempio la C si accoppia solo con una G, e la T accoppia solo con una A. Quindi cambiando semplicemente una lettera, si crea una mancata corrispondenza, e non funziona.

Ma dopo diversi anni di duro lavoro, siamo riusciti a sviluppare una prima classe di editor di base, che converte Cs in Ts, e Gs in As. In posizioni mirate di nostra scelta.

Lo so che sono sequenze che alla maggior parte delle persone non dicono nulla. Ma la cosa importante è questa: tra le oltre 35.000 mutazioni associate a malattie conosciute, questo primo editor di base può invertire circa il 14% delle mutazioni puntiformi patogenetiche.

Ma volevamo fare di più, arrivando a correggere metà delle

mutazioni puntiformi patogenetiche. Per questo ci siamo messi a lavoro per sviluppare una seconda classe di editor di base. Ma abbiamo subito riscontrato un incredibile problema: non esiste alcuna proteina conosciuta che può convertire A in G, o T in C in DNA.

Così abbiamo deciso di svilupparla in laboratorio. E ci siamo riusciti. Con un sistema di selezione darwiniana, che ha esplorato decine di milioni di varianti di proteine, e ha permesso di selezionare solo quelle rare varianti utili.

Ora avevamo la prima proteina che poteva fare le conversioni che ci servivano. Questo è il secondo editor di base, ed è stato fatto in soli 5 anni.

Solo un anno e mezzo fa è finito lo sviluppo del secondo editor, ma l'editing di base è diventato ampiamente utilizzato dalla comunità di ricerca biomedica. In tutto il mondo si sta sperimentando.

E sebbene questi strumenti siano troppo nuovi per le sperimentazioni cliniche umane, gli scienziati riescono già a correggere negli animali, quelle mutazioni che causano malattie nell'uomo.

Molto lavoro ci attende prima che l'editing di base possa essere usato pienamente. Ma se 5 anni fa mi avessero detto che macchine molecolari sarebbero state in grado di cercare, sostituire e correggere pezzetti di DNA, sarei scoppiato a ridere. Gli avrei chiesto, "Che romanzo di fantascienza stai leggendo?". Per questo continuo a lavorare. Perché sono curioso di vedere cosa saremo in grado di fare tra altri 5 anni.