

La nuova strategia per alterare i geni senza tagliare il Dna

Ricerca italiana. Il team del Tiget di Milano è riuscito a ridurre l'attività di un gene che influenza i livelli di colesterolo attraverso l'editing epigenetico

Francesca Cerati



adobestock Target. L'editing epigenetico può trovare la sua nicchia all'interno di malattie che richiedono un silenziamento genico e non una correzione

Le recenti approvazioni della prima terapia di modifica mirata del Dna, basata sul sistema di editing genetico Crispr-Cas9, hanno inaugurato una nuova era della medicina. Ma un nuovo studio - appena pubblicato su Nature - dell'italiano Angelo Lombardo, responsabile del laboratorio di Regolazione epigenetica e modificazione mirata del genoma all'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (SR-Tiget) di Milano, rialza l'asticella dell'innovazione in ambito genetico, introducendo una promettente alternativa: l'editing epigenetico. Ovvero un sistema che, a differenza dell'editing genetico, regola l'attività di un gene senza però modificare la sequenza del genoma. In questo modo si evitano i possibili rischi che derivano dalla rottura e dall'alterazione irreversibile dei filamenti del Dna.

Lombardo, già nel 2016 su Cell, aveva pubblicato un paper tra i più citati al mondo sulla "nascita" della piattaforma di silenziamento epigenetico. Ora, nel nuovo studio, è riuscito a dimostrare che questo sistema funziona anche nell'organismo vivente e non solo in vitro. In particolare ha ridotto, senza correggere la sequenza del Dna ma modificando l'epigenoma, l'attività di un gene che influenza i livelli di colesterolo per un periodo prolungato. Questo conferma che è possibile aggiungere una "etichetta

chimica”, chiamata gruppo metilico, al Dna in posizioni precise per disattivare o attivare un gene.

Il team del Tiget ha utilizzato delle forbici molecolari (le zinc finger) che, proprio come il sistema Crispr-Cas9, possono legarsi a specifiche sequenze nel genoma, in questo al gene PCSK9, il bersaglio di diverse terapie esistenti per contrastare il colesterolo alto. I livelli di colesterolo degli animali sono diminuiti entro un mese dal trattamento e anche i livelli della proteina PCSK9 sono rimasti bassi per i 330 giorni in cui i ricercatori li hanno monitorati.

«L’editing epigenetico è una tecnologia diversa e potenzialmente più sicura dell’editing genetico, che potrebbe trovare applicazione in quelle malattie che richiedono l’inattivazione o l’attivazione di un gene, e non la sua correzione mirata - spiega Lombardo - Ogni giorno emergono malattie che hanno come causa diversi livelli di espressione genica e non soltanto una mutazione genica. I due sistemi, pertanto sono paralleli e alternativi».

Rispetto al futuro di questa tecnologia, Lombardo oltre che sull’ipercolesterolemia, sta lavorando anche sull’epatite B e i tumori. «L’editing epigenetico potrebbe essere la strategia anti-tumorale più adatta, in quanto il cancro è proprio una malattia in cui ci sono geni da spegnere, i famosi oncogeni. A questo scopo, nel nostro laboratorio, stiamo ingegnerizzando i linfociti T, le cellule dell’immunità, attraverso l’editing epigenetico - continua Lombardo -. In questo modo è possibile spegnere simultaneamente più geni in modo più sicuro, perché non c’è il rischio associato al taglio di multipli geni del Dna».

Questi risultati si aggiungono al già crescente entusiasmo per l’editing epigenetico. Più di dieci aziende sono impegnate nello sviluppo di terapie basate su questa piattaforma e tra queste c’è anche quella co-fondata da Lombardo con Luigi Naldini. Anche questa è una storia distintiva, che nasce con una startup innovativa, Epsilen Bio, fondata nel 2019 con un finanziamento seed del fondo Sofinnova Telethon. Dopo due anni, Epsilen Bio viene acquisita dalla statunitense Chroma Medicine, con sede a Boston, e grazie a un finanziamento di 125 milioni di dollari (il più grande investimento di Serie A di cui una biotech italiana abbia mai fatto parte) diventa la più grande società di editing epigenetico al mondo.

«Io e Naldini, co-fondatori di Epsilen Bio, siamo transitati all’interno di Chroma Medicine che ha acquisito la piattaforma di editing epigenetico e la pipeline che avevamo inizialmente posto in Epsilen Bio. Da allora c’è una collaborazione tra il mio laboratorio e quello di Chroma, anche se loro sono indipendenti da un punto di vista scientifico. Stiamo parlando di una realtà che è cresciuta molto in fretta e che oggi supera i 100 dipendenti.

«La piattaforma è molto trasversale e si adatta molto bene sia a un approccio in vivo,

ma anche a un approccio ex vivo (la tecnica che prevede il prelievo delle cellule del paziente, successivamente manipolate e poi reinfuse nel paziente, ndr) - conclude Lombardo - e ci aspettiamo nell'arco dei prossimi anni di essere in grado di individuare i candidati clinici».

© RIPRODUZIONE RISERVATA