

Il taglio del Dna è fototelecomandato

Smart drug. Editing del genoma Crispr e nanoparticelle d'oro uniti insieme per creare una terapia attivata dalla luce in grado di curare tumori e virus mortali in modo sicuro. Il sistema è sviluppato dall'Università di Pisa nell'ambito del progetto europeo I Gene

Michela Moretti



Nanoparticelle d'oro. La nuova terapia Crispr contro il melanoma si basa su vettori non virali, ossia nanoparticelle d'oro biocompatibili molto sicure ed efficaci

Un materiale prezioso, l'oro, e un altrettanto preziosa tecnica, l'editing del genoma Crispr, uniti insieme per creare una terapia potenzialmente in grado di curare tumori e virus mortali in modo sicuro. È il sistema sviluppato dall'Università di Pisa nell'ambito del progetto europeo I Gene, in collaborazione con partner accademici (Iit, Genova) e industriali (Prochimia, Polonia; Lionix, Paesi Bassi).

«Lo scopo del progetto era di dimostrare con uno studio preclinico l'efficacia di una tecnica di editing genomico più sicura rispetto a Crispr Cas-9, per la cura del melanoma - spiega Vittoria Raffa, professoressa ordinaria di Biologia molecolare dell'Università di Pisa e coordinatrice del progetto europeo -. La nostra terapia Crispr contro il melanoma si basa su vettori non virali, ossia nanoparticelle d'oro biocompatibili molto sicure ed efficaci». Il gruppo di Pisa ha sviluppato anche una tecnica per evitare che il sistema Crispr-Cas faccia tagli indesiderati nel genoma, definiti come "off target". «Abbiamo creato un meccanismo secondo cui la proteina Cas può essere attivata solo quando giunge nel punto in cui vogliamo che agisca - riprende Raffa - Ciò è possibile tramite la foto-attivazione della proteina Cas».

Ciò che ne nasce è una terapia di nuova generazione, una smart drug, ossia un

farmaco “intelligente”, che viene attivato da una fonte luminosa esterna quando raggiunge il target desiderato. Una sorta di forbici telecomandate.

L'efficacia del meccanismo di foto-attivazione è stata validata con studi, sia in colture cellulari che in organoidi, che in zebrafish, piccoli pesci usati come modelli in laboratorio. «Il nostro obiettivo è fare l'editing su alcune cellule del melanoma, in modo tale che il sistema immunitario le riconosca e possa attivarsi contro le altre cellule tumorali, anche quelle che non sono vicine al punto di editing - precisa Raffa - Ora stiamo rendendo più efficace la tecnica: non sempre la proteina Cas riesce a entrare nel nucleo della cellula, dove dovrebbe arrivare per poter tagliare il Dna del tumore, ma rimane nel citoplasma». Un punto di debolezza, che si è trasformato in ispirazione per testare la tecnica di editing genetico anche su un virus che si replica proprio nel citoplasma delle cellule, il Sars-CoV-2.

Il gruppo di Pisa ha quindi sviluppato una terapia basata su Crispr-Cas 13 trasportata dalle nanoparticelle d'oro, in grado di tagliare l'Rna genomico del coronavirus. «Qui la foto-attivazione non è necessaria, perchè la proteina Cas taglia solo l'Rna e non modifica nessuna parte del Dna», spiega il virologo Michele Lai del dipartimento di Ricerca Traslazionale e Nuove Tecnologie dell'Università di Pisa. L'obiettivo è di creare una terapia aerosol che si possa utilizzare nelle fasi iniziali della malattia, quando arginare la replicazione virale nei polmoni è cruciale: «tagliando l'Rna del virus ne impediamo la duplicazione e al contempo aiutiamo le cellule del sistema immunitario ad avere tempo di riconoscerlo e combatterlo», spiega Lai. Anche questo sistema funziona nei test di laboratorio, con efficacia analoga ai farmaci oggi a disposizione contro il Covid. «Il vantaggio risiede nella velocità di preparazione: bastano poche settimane per adattare il sistema a un virus emergente, come è stato Sars-CoV-2, per cui si è dovuto attendere almeno un anno per la distribuzione della terapia farmacologica» afferma Michele Lai.

Il team sta anche lavorando su una terapia contro il virus dell'Hiv. «Sappiamo che Crispr Cas-9 funziona sul virus dell'Aids, perché sono già stati svolti studi clinici, anche in Europa. Ma al momento il rapporto rischio-beneficio non rende la terapia un'opzione ottimale, a meno che non trattiamo pazienti che non rispondono più a tutte le altre terapie antiretrovirali», aggiunge il virologo dell'Università di Pisa. La terapia sarebbe un grande passo avanti: «Con un Crispr Cas-12, le particelle d'oro che trasportano queste forbici per tagliare il Dna e la foto-attivazione possiamo rendere questa terapia sicura per tutte persone che hanno l'Hiv», racconta Lai.

Il lavoro del gruppo di Pisa dovrebbe poi portare alla nascita di un spin-off per trasformare le scoperte in potenziali terapie salvavita.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

