

Che cosa si può fare con CRISPR?

- Nell'ambito delle **malattie congenite**, risalgono al novembre 2016 due importanti studi in cui è stata dimostrata l'efficacia di CRISPR, almeno in laboratorio, per **correggere nelle cellule staminali in vitro la mutazione alla base dell'anemia falciforme** e, nei topi, quella responsabile di un tipo di **emofilia** causata dalla mancanza del fattore IX della coagulazione.
- Di appena poche settimane fa, invece, l'annuncio che, in cellule staminali in vitro, **CRISPR può correggere il difetto alla base di una grave immunodeficienza congenita**.

Che cosa si può fare con CRISPR?

- Anche sul fronte delle **malattie infettive** sono stati fatti molti progressi. Con CRISPR è possibile indurre mutazioni che **inibiscono la replicazione degli herpes virus**, responsabili di infezioni ricorrenti; altri ricercatori hanno sfruttato CRISPR per scoprire proteine importanti per la replicazione del virus Zika e dengue. Non mancano ovviamente i tentativi anche nel campo della ricerca sul virus HIV e l'AIDS: un gruppo di ricercatori ha per esempio utilizzato CRISPR per **selezionare le mutazioni che rendono le cellule immuni all'infezione da HIV** e altri stanno cercando un modo per modificare il genoma del virus per impedirne la replicazione e, di fatto, disinnescarlo in modo definitivo.

le utilizziamo come fanno i batteri

Herpes VIRUS → Herpes labiale/genitale
→ fuoco di sant'Antonio
→ Varicella

Che cosa si può fare con CRISPR?

- Una frangia della ricerca su CRISPR si sta inoltre espandendo anche alla **terapia dei tumori**. Molti tumori sono, di fatto, malattie genetiche causate dall'attivazione anomala di un oncogene o dalla soppressione di un oncosoppressore.
- Perché non provare con CRISPR a ristabilire l'ordine nell'anarchia genetica che governa il comportamento dei tumori?
- Sulla scia di questa idea ha preso ufficialmente avvio nel novembre 2016 il primo protocollo di immunoterapia antitumorale.

Blocca la replicazione o

l'angiogenesi → formazione
di vasi per
nutrire il tumore

Affiancato da metodi
nutrizionali → si fanno mangiare
meno le persone,
"affamando" il tumore

Che cosa si può fare con CRISPR?

- Per la prima volta verrà testata negli esseri umani la tecnologia CRISPR:
- In 10 pazienti affetti da tumore verrà inattivata nei linfociti T la proteina PD-1, da tempo nota come uno dei meccanismi con cui i tumori sfuggono alla sorveglianza del sistema immunitario.
- Con lo stesso sistema i ricercatori sono inoltre riusciti a creare linfociti T con una proteina CXCR4 mutata: questa proteina è la stessa che permette al virus di HIV di infettare i linfociti e mutarla significa sbattere la porta in faccia al virus e alla sua diffusione.

Quali sono i limiti tecnici dell'utilizzo della «tecnologia» CRISPR?

- L'entusiasmo di poter applicare questa metodologia anche all'uomo, per correggere geni mutati o eradicare malattie infettive, deve infatti fare i conti con i problemi legati alla sicurezza.
- Dal punto di vista tecnico, il problema principale è quello della precisione della metodica: un **editing incompleto** coinvolgerebbe solo alcune cellule, portando a un mosaicismo genetico potenzialmente rischioso per la salute. Anche un **editing inaccurato** potrebbe ritorcersi contro, causando mutazioni non volute, attivando proto-oncogeni o innescando imprevedibili riarrangiamenti cromosomici.

→ Non c'è legislazione

→ Non sappiamo se questi enzimi una volta
iniettati praticano dei tagli solo dove serve

Quali sono i limiti tecnici dell'utilizzo della «tecnologia» CRISPR?

- Anche se la sicurezza del sistema è già stata dimostrata anche nelle **cellule umane** la cautela non è mai troppa. Ecco perché i ricercatori hanno sviluppato un sistema per **scovare gli errori creati da CRISPR/Cas9**.
- Promettente è anche il sistema per **bloccare l'attività di Cas9 nel caso qualcosa andasse storto**: utile in questo senso è il sistema anti-CRISPR che alcuni virus utilizzano per sfuggire al sistema di difesa dei batteri.
- Per evitare spiacevoli sorprese, molti scienziati stanno inoltre indirizzando i loro sforzi verso **enzimi alternativi a Cas9**. Il caso più emblematico è quello di **Csf1, che riconosce sequenze diverse rispetto a Cas9** e garantisce un'accuratezza di editing di gran lunga superiore.
- Molte speranze sono riposte anche in un **nuovo sistema CRISPR, che anziché agire sulla sequenza del DNA, interferisce con gli RNA**: un simile approccio permetterebbe di evitare l'editing del DNA e, per alcuni tipi di applicazioni, potrebbe rivelarsi un approccio ugualmente efficace ma più sicuro.

non si modifica il genoma → meno effetti, ma più sicuro

- <https://www.youtube.com/watch?v=aR8-FHFflgk>