

SCIENZA
IN PILLOLE

Scarabeo rinoceronte

Lo scarabeo rinoceronte asiatico, una delle specie più invasive del mondo, minaccia di invadere le piantagioni australiane, a rischio l'ecosistema locale.



Fegato ok con il caffè

Bere caffè è associato a un rischio minore di contrarre malattie del fegato: vale per qualunque miscela e preparazione, incluso il decaffeinato.



Un piano per Venere

La nuova missione dell'Agenzia spaziale europea verso Venere si chiama EnVision: riuscirà a rispondere alle domande aperte sul gemello diverso della Terra?



AL MICROSCOPIO

Malattie genetiche e la tecnologia dei vaccini Rna

MAURO GIACCA

I vaccini di Pfizer e Moderna sono una pietra miliare nel campo della medicina, non soltanto per il controllo dell'attuale epidemia, ma anche (e forse soprattutto) per aver portato alla ribalta una nuova tecnologia per la somministrazione dell'Rna. Ne è una prima prova uno studio pubblicato la scorsa settimana sul *New England Journal of Medicine* che utilizza la medesima tecnologia dei vaccini per correggere una malattia ereditaria mortale.

Il crescendo di questa storia è entusiasmante. Tutto nasce nel 2013, quando Emmanuelle Charpentier, una ricercatrice francese in quegli anni a Umeå in Svezia e Jennifer Doudna, biochimica americana all'Università di Berkeley, descrivono come un fattore presente nei batteri, la proteina Cas9, sia in grado di stimolare la correzione di una mutazione del Dna.

Cas9 può essere veicolata a livello di una mutazione semplicemente disegnando un Rna, chiamato Crispr, complementare alla regione dove la mutazione è localizzata. È la prima volta che la comunità scientifica ha a disposizione uno strumento semplice per affrontare un campo che sembrava lontano anni luce, quello dell'editing genetico preciso, ovvero la possibilità di cambiare direttamente la sequenza del patrimonio genetico di una cellula. Nell'uomo, piccoli errori nella sequenza del Dna da carico di oltre 4mila geni sono responsabili dello sviluppo di altrettante malattie ereditarie, nella maggior parte dei casi incurabili. Con Crispr/Cas9, si può finalmente pensare di correggere direttamente queste mutazioni. Lo scorso anno, Doudna e Charpentier hanno vinto il premio Nobel per aver portato alla luce questa possibilità.

Pfizer e Moderna sono una pietra miliare non solo per l'epidemia ma pure per altre patologie

Ma se il sistema Crispr/Cas9 in pochi anni ha già cambiato il modo in cui si fa ricerca nei laboratori, applicare questa tecnologia nei pazienti è rimasto ancora complicato. Per correggere una mutazione, è necessario veicolare l'Rna di Crispr e il gene della proteina Cas9 direttamente negli organi. Qui può venire in aiuto la terapia genica, che ha sviluppato una serie di virus modificati da usare come vettori per il trasferimento dei geni. Ma dei vettori che hanno più successo, i lentivirus derivati dal virus dell'Aids funzionano solo nelle cellule dei pazienti coltivate in laboratorio, mentre gli adenovirus causano una forte reazione infiammatoria, salutare per i vaccini (ne è la prova l'efficacia di quelli di AstraZeneca e Johnson&Johnson per il coronavirus), ma del tutto da evitare nella cura di una malattia genetica. Per Crispr/Cas9, resta solo un tipo di virus utilizzabile, l'innocuo virus Aav. Ma i vettori Aav sono basati su un virus di piccole dimensioni, mentre il gene che codifica per la proteina Cas9 è molto grande. Difficile farlo stare dentro un virus così piccolo. E poi Aav è molto efficace e consente una terapia genica permanente, che nel caso di Cas9 non è così desiderabile, visto che questa è una proteina dei batteri e può quindi scatenare una reazione immunitaria.

Ed è a questo punto che la tecnologia dei vaccini di Pfizer e Moderna entra in gioco. Un'azienda biotech americana, la Intellia Therapeutics, di cui Doudna è una delle fondatrici, ha sintetizzato l'Rna messaggero di Cas9 e l'Rna di Crispr e, per veicolarli all'interno dell'organismo, anziché i vettori virali, ha utilizzato delle sferette di lipidi ottenute con il medesimo metodo con cui sono



stati prodotti i vaccini. La tecnologia è quella delle nanoparticelle lipidiche, palline di circa 100 nanometri in cui l'involucro è formato da 4 particolari tipi di grassi, mentre all'interno sono contenute le molecole di Rna che si vogliono veicolare (l'Rna messaggero di Spike nel caso dei vaccini, mentre quello di Cas9 e l'Rna di Crispr nel caso dell'editing genetico). La malattia che Intellia vuole correggere è un raro difetto genetico del fegato, l'amiloidosi ereditaria, dovuta alla mutazione del gene che codifica per la proteina transtiretina. La malattia è progressiva, culminando nella morte solo pochi anni dopo la diagnosi per l'accumulo della proteina mutata, prodotta dal fegato e circolante nel sangue, a livello di tutti gli organi, in particolare nei nervi e nel cuore.

Nello studio appena pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, a 6 pazienti con questa malattia sono state iniettate delle nanoparticelle lipidiche contenenti l'RNA messaggero di Cas9 e l'Rna di Crispr in grado di veicolare questa proteina a livello del gene della transtiretina mutata, in modo da modificare il Dna in questa localizzazione. Iniettate nel sangue, le sferette sono state captate, e quindi internalizzate, specificamente dal fegato. Dopo un mese dall'iniezione, i livelli patologici di transtiretina sono risultati ridotti dall'80% al 96% nei pazienti trattati, un risultato straordinario e superiore a qualsiasi altra terapia finora disponibile. Al di là di questa specifica malattia, questo studio apre scenari entusiasmanti per la medicina, dal momento che la convergenza delle due tecnologie (utilizzo di (fattori che consentono l'editing genetico preciso e nanoparticelle lipidiche per la loro somministrazione efficace) promette applicazioni finora impensabili per una lunga lista di malattie ereditarie ad oggi incurabili. —

VETTORI ADENOVIRALI

Sistema nervoso, una terapia con spin-off Sissa

Lorenza Masè

Portare i risultati della ricerca dal laboratorio alla clinica in modo che possano beneficiarne direttamente i pazienti con un focus specifico sulle malattie genetiche o rare.

È questo l'obiettivo di Borea Therapeutics, azienda fondata nel 2020 da Paul Heppenstall, neurobiologo di origine scozzese, con oltre 25 anni di esperienza nel settore e professore ordinario alla Sissa, e dall'Embl, l'European Molecular Biology Lab, un'organizzazione intergovernativa di ricerca europea.

Le attività di ricerca della start-up sono svolte proprio nei laboratori della Sissa. Borea sta sviluppando vettori adenovirali di nuova generazione specificamente mirati al sistema nervoso centrale e periferico per la terapia genica.

In pratica, il vettore virale si comporta come una macchina telecomandata con cui si veicola il gene che va a correggere la specifica malattia genetica, riuscendo ad arrivare in uno specifico distretto, cellula o tessuto.

Una volta verificato che il telecomando funzioni bene, ovvero che il targeting sia efficace, si cambia il gene specifico per andare a colpire malattie diverse, da qui deriverebbe l'estrema versatilità di questa tecnologia.

Paul Heppenstall, fondatore di Borea, spiega: «Il lavoro che Borea sta facendo, di portare la ricerca dal laboratorio alla clinica per sviluppare tera-

pie per i pazienti, è fondamentale. Pazienti affetti da rare malattie genetiche, oggi hanno pochissime opzioni terapeutiche e gli sviluppi della terapia genica di Borea hanno il potenziale per avere un impatto significativo sulla vita dei pazienti».

La start-up biotech con sede a Milano, ha ricevuto un finanziamento iniziale da Sofinnova Partners, fondo di investimento europeo, con sede a Parigi, Milano e Londra, dedicato al finanziamento di biotecnologie innovative. «L'obiettivo - prosegue Lucia Faccio, Partner di Sofinnova Partners e membro del board di Borea Therapeutics - è la validazione di una tecnologia innovativa, in cui i vettori virali vengono modificati in modo tale da essere in grado di mirare in modo selettivo cellule o tessuti, andando a curare nello specifico il sistema nervoso centrale e periferico», conclude la sua esposizione.

«La novità è che si tratta di una tecnologia estremamente versatile in cui si modificano i vettori virali e che potrebbe essere utilizzata per tante malattie diverse».

«L'importanza di formare ed esporre gli scienziati alla mentalità imprenditoriale è fondamentale - commenta il professor Stefano Ruffo, Direttore della Sissa - siamo orgogliosi di supportare i nostri scienziati nello sviluppo di proprie aziende che rappresentano un'opportunità per trattenere i talenti, creare crescita occupazionale per gli scienziati». —

© RIPRODUZIONE RISERVATA

UNA RICERCA DEL CNR-IOM

Nanotecnologie, una risorsa per l'energia fotovoltaica

Gian Marco Pierantozzi: «Abbiamo studiato come gli elettroni di superficie, eccitati dalla luce laser, trasmettono energia prima che sparisca»

Le nanotecnologie potrebbero essere la chiave per lo sviluppo di materiali innovativi da impiegare per costruire celle solari sempre più efficienti, che rendano più competitiva la produzione di energia foto-

voltica. Uno studio del Consiglio nazionale delle ricerche (Cnr), in collaborazione con l'Università di Genova, il Politecnico e l'Università di Milano aggiunge un prezioso tassello alla comprensione dei processi alla base della produzione di energia con luce solare. La ricerca, pubblicata sulla rivista *Small*, ha coinvolto quattro istituti del Cnr: l'Istituto superconduttori, materiali innovativi e dispositivi

(Cnr-Spin), l'Istituto nanoscienze (Cnr-Nano), l'Istituto di struttura della materia (Cnr-Ism) e l'Istituto officina dei materiali (Cnr-Iom), che ha sede a Trieste in Area SciencePark.

Per rendere più efficienti la fotocatalisi e la conversione dell'energia solare è cruciale comprendere a fondo il principale meccanismo che sta alla loro base, ovvero l'eccitazione degli elettroni di un mate-

riale da parte della luce. Lo studio ha riguardato nello specifico l'interazione della luce laser con nanoparticelle, che rispetto a un materiale solido hanno una maggiore efficienza nell'assorbimento della luce. «Abbiamo osservato il comportamento di nanoparticelle d'oro, con dimensioni di qualche decina di nanometri (un nanometro = un milionesimo di metro) che, quando sono colpite dalla radiazione, producono un effetto chiamato plasmon di superficie. Questo fenomeno implica una maggiore efficienza di assorbimento della radiazione elettromagnetica», spiega Gian Marco Pierantozzi, ricercatore del Cnr-Iom. «Abbiamo studiato come gli elettroni di superficie, eccitati

dalla luce laser, trasmettono energia agli altri, prima che questa energia venga dissipata nel reticolo cristallino del materiale».

Questi processi si svolgono su scale temporali ridottissime, dell'ordine di centinaia di femtosecondi (un femtosecondo = un milionesimo di miliardesimo di secondo). Per indagarli i ricercatori hanno impiegato la tecnica nota come fotoemissione "pump and probe", accessibile grazie alla strumentazione Sprint ospitata dal Nffa Trieste, l'infrastruttura open access coordinata dal Cnr-Iom per esperimenti di nanoscienza. «Questa tecnica, che chiamiamo "risposta in tempo" impiega due laser, uno che induce l'eccitazione del sistema, l'altro che

va a vedere cos'è successo tramite fotoemissione. Il secondo laser, il cui tempo di arrivo rispetto al primo può essere regolato con precisione di poche centinaia di femtosecondi, consente di fotografare ogni istante del processo, osservando il comportamento degli elettroni degli strati più esterni, che sono i più energetici e quindi i più interessanti nei processi di conversione energetica», evidenzia Pierantozzi. L'esperimento, ideato a Genova e realizzato a Trieste, costituisce una prova di principio: esperimenti come questo sono importanti per comprendere i fenomeni di conversione dell'energia su scale temporali molto brevi e aprono la strada a studi futuri. —

G.B.