

La strategia

Molte malattie dell'uomo sono dovute a un'alterazione di geni (dai tumori alle patologie cardiovascolari). L'idea è quella di correggere i «circuiti genetici» responsabili di malattia introducendo dall'esterno «circuiti normali» che possano ristabilire lo stato di salute

I «circuiti genetici sani», composti da sequenze di Dna, vengono «sommministrati» all'organismo malato attraverso batteri

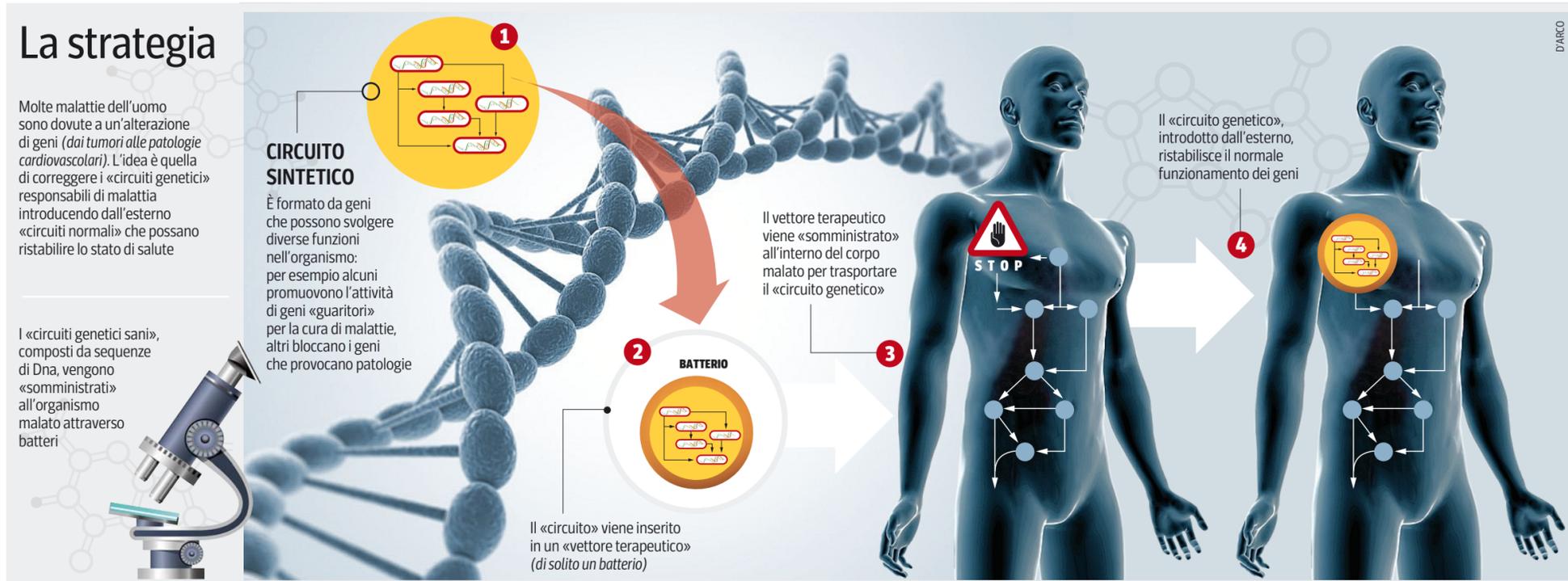
CIRCUITO SINTETICO

È formato da geni che possono svolgere diverse funzioni nell'organismo: per esempio alcuni promuovono l'attività di geni «guaritori» per la cura di malattie, altri bloccano i geni che provocano patologie

Il «circuit» viene inserito in un «vettore terapeutico» (di solito un batterio)

Il vettore terapeutico viene «sommministrato» all'interno del corpo malato per trasportare il «circuit genetico»

Il «circuit genetico», introdotto dall'esterno, ristabilisce il normale funzionamento dei geni



Le prospettive Per eliminare difetti dovuti a mutazioni in futuro si modificheranno direttamente le basi alterate

L'obiettivo finale è «riscrivere» il genoma

Si eviterà l'insorgere di gravi malattie con «correzioni» già prima della nascita

C'è una bella differenza fra la «vecchia» ingegneria genetica e la «nuova» biologia sintetica. La prima va per tentativi. Con l'obiettivo di modificare un organismo vivente, per esempio un batterio, e costringerlo a produrre un farmaco, per esempio l'insulina, si prova a inserire il gene dell'ormone e si verifica se funziona. La biologia sintetica va, invece, a colpo sicuro e fa cose molto più complesse.

«La biologia sintetica — spiega Diego di Bernardo, ingegnere biomedico, ricercatore al Tigem (Telethon institute of genetics and medicine) di Napoli — prima di modificare un organismo, studia un modello matematico al computer per verificare che cosa succederà a quell'organismo quando viene inserito, nel suo Dna, un gene estraneo o addirittura un circuito di geni».

Un circuito è un insieme di geni (o di frammenti di Dna) collegati fra loro in maniera innovativa (ma può prevedere anche altre componenti, oltre al Dna, come per esempio proteine o cellule). È un po' come succede per i circuiti elettrici, dove ho diverse componenti che posso collegare come voglio a seconda di quello che desidero ottenere, per esempio una radio o un sensore di movimento.

Per il momento, l'obiettivo della biologia sintetica è quello di prendere diversi geni (e le relative proteine), categorizzarli, cioè definire la loro funzione (quella, per esempio, di fabbricare proteine fluorescenti visibili o produrre recettori o attivare altri geni) e poi combinarli per scopi diversi, per esempio ottenere nuove armi per combattere i tumori.

A tutt'oggi i geni, utilizzabili per costruire circuiti, non sono ancora ben caratterizzati e non si sa ancora come ogni componente genetica agisca in microrganismi diversi. Questi circuiti, infatti, possono essere inseriti in batteri o in lieviti e, grazie a questi, essere addirittura «sommministrati» agli esseri umani. «Per semplificare le cose (e per ovviare al problema legato ai diversi microrganismi) si tende a utilizzare l'Escherichia coli (E.coli), un batterio che si trova un po' dappertutto, anche nel corpo umano» precisa di Bernardo.

INTERRUTTORI GENETICI — I primi risultati della biologia sintetica si sono cominciati a

vedere nel 2000 con la costruzione di un «interruttore genetico» da parte di ricercatori di Boston: questo dispositivo funziona come quelli elettrici ed è formato da due geni che possono essere accesi o spenti e possono così controllare la produzione di determinate proteine da parte della cellula batterica.

Più sofisticato è l'orologio batterico, un circuito formato da

zurre) — spiega di Bernardo — usano l'energia solare e l'anidride carbonica (CO₂) per riprodursi. Se vengono modificati, grazie a un circuito di geni, a un certo punto smettono di riprodursi e utilizzano energia solare e CO₂ per fabbricare idrocarburi (formati da catene di atomi di carbonio). Questi idrocarburi vengono poi espulsi dalla cellula batterica e raccolti». Alcune

principi della fisica e lavorando con molecole infinitamente piccole. La biologia sintetica parte, invece, da quello che c'è già in natura e lo modifica.

«Un'altra idea — aggiunge di Bernardo — è quella di modificare i batteri, che vivono in simbiosi con noi, in modo che diventino sentinelle del nostro stato di salute e possano intervenire per correggere eventuali malattie con la cura giusta. Per esempio, un batterio può essere modificato perché intercetti una determinata sostanza prodotta da tessuti colpiti da un'infezione e, di conseguenza, produrre, proprio in questi tessuti, l'antibiotico per curarla».

Un chilo di peso del nostro organismo è costituito da batteri che vivono sulla pelle, in bocca, in gola, nell'apparato respiratorio e in quello riproduttivo, ma soprattutto nell'intestino dove esiste il cosiddetto microbioma: un insieme di microrganismi che contribuiscono al nostro stato di salute. E su tutti questi microrganismi che si può intervenire per intercettare malattie e per somministrare cure.

INTERVENTI PRENATALI — Volendo guardare ancora più lontano si può pensare di modificare il genoma per curare malattie genetiche rare o addirittura per far nascere bambini senza quei geni che predispongono a patologie come l'Alzheimer o i disturbi cardiovascolari o i tumori. Partiamo dalle malattie rare: molte di queste sono dovute a alterazioni di singole basi (le basi sono le quattro lettere dell'alfabeto, adenina, citosina, timidina, guanina) che si succedono nell'elica del Dna: un difetto minimo di queste basi può provocare una malattia, ma potrebbe essere facilmente corretto. «Per correggere difetti genetici dovuti a mutazioni di singole basi — dice di Bernardo — non si trapianteranno più geni sani in sostituzione di quelli malati (dove, cioè, sono presenti le basi alterate), ma si correggeranno soltanto le basi grazie a macchinari genetici. Occorre, però, intervenire precocemente, sull'embrione, prima che venga impiantato in utero. E quindi si deve ricorrere alla fecondazione assistita. Il vantaggio è che se si correggono questi difetti all'origine, il Dna si replicherà normalmente».

«IL CATALOGO» — Dopo le malattie genetiche rare, arriviamo ora a un catalogo di malattie molto diffuse, come l'Alzhei-

Metodo

La procedura di solito inizia con previsioni attraverso modelli matematici

tre geni, capaci di accendersi e spegnersi in maniera ciclica: anche questa acquisizione è del 2000. Ecco come questi circuiti possono essere sfruttati, una volta inseriti in un batterio come l'E. coli. Ammettiamo di voler valutare la presenza di arsenico (tossico a certe concentrazioni per l'uomo) in un bacino idrico. Scegliamo allora geni interruttori che siano sensibili a questa sostanza. Li inseriamo in batteri che verranno poi collocati su un chip. Su quest'ultimo metteremo un campione di acqua da analizzare: in presenza di

Componenti

Come nei circuiti elettrici, si hanno elementi collegabili diversamente

arsenico i geni interruttori si accenderanno e faranno sì che il batterio produca una proteina fluorescente che li renderà visibili e potrà essere rilevata. Non solo, ma a seconda della quantità di sostanza tossica presente, varierà la frequenza con cui i geni si accendono e si spengono e misurando queste oscillazioni si potrà avere un'idea del livello di inquinamento. Alcuni biosensori sono già disponibili sul mercato, come sono in dirittura di arrivo i batteri capaci di fabbricare biocarburanti: li avremo nel giro di un anno.

«I cianobatteri naturali (chiamati impropriamente alghe az-

Progressi

Si potrebbero avere importanti risultati nel settore delle patologie rare

aziende americane (come la Joule Unlimited) dovrebbero metterli presto in commercio.

FRA DIECI ANNI — Se guardiamo, invece, ai prossimi dieci anni, le prospettive che si aprono sono davvero affascinanti. «Un'idea, nata al Mit (il Massachusetts institute of technology) nel 2006 è quella di ingegnerizzare batteri per riconoscere cellule tumorali e distruggerle — spiega di Bernardo, che è intervenuto a un incontro promosso a Milano dalla Fondazione Sigma Tau —. Le cellule tu-

Obiettivi

Un'idea è quella di ingegnerizzare microrganismi per distruggere i tumori

moral, infatti, esprimono sulla loro superficie proteine specifiche che non esistono in quelle sane. Così, se inserisco, in un batterio, un gene capace di fabbricare anticorpi che riconoscono queste proteine, e altri geni che rendono il batterio infettivo (per esempio, quei geni della Salmonella che normalmente invadono le cellule dell'intestino e provocano il tifo, ndr), ecco che potrà aggredire le cellule tumorali e provocarne la morte».

È un po' quello che stanno facendo le nanotecnologie, ma queste ultime cominciano da zero e costruiscono dispositivi ammazza-tumore sfruttando i

bambino sano, senza rischi di andare incontro, durante la vita, a certe patologie. È la prevenzione genetica. Fin qui abbiamo parlato di malattie. Ma c'è molto di più. Una volta che si identificassero i geni dell'intelligenza (qualcuno ci sta provando) o di altre abilità mentali, chi impedisce di ipotizzare una biologia sintetica capace di modificare la

personalità di una persona, grazie a un trapianto di geni? Un'ultima possibilità è quella di generare uomini con nuove funzioni. Per esempio individui resistenti alle radiazioni. A che scopo? Magari per colonizzare Marte. Oggi fantascienza, domani chissà.

abazzi@corriere.it

© RIPRODUZIONE RISERVATA