

SILVIA SABENI

Dottoranda in Scienze mediche Generali e Scienze dei Servizi, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche DIMEC, Università di Bologna

C'è posta per il DNA

Una consegna speciale fa ripartire l'energia della cellula

Usare un 'drone molecolare' per trasportare nel DNA le istruzioni genetiche necessarie a riavviare la catena produttiva della cellula: è una possibile soluzione per una drammatica malattia rara che colpisce soprattutto i bambini. Una nuova terapia personalizzata sta decollando nel gruppo di ricerca del laboratorio dell'Università di Bologna guidato dalla professoressa Caterina Garone e di cui fa parte il progetto di dottorato di Silvia Sabeni.

All'interno di una cellula umana, un'unità complessa composta da più reparti specializzati che comunicano tra loro, gran parte del DNA è custodito nel nucleo, ma una percentuale più piccola si trova invece in un'altra sede, all'interno dei mitocondri. Questi sono piccole strutture cellulari, che oltre ad avere le proprie istruzioni genetiche che dipendono dal DNA nucleare, sono anche le "centrali energetiche" della cellula, perché producono l'energia necessaria per farci vivere.

Entrambi i DNA, quello nucleare e quello mitocondriale, hanno in comune la loro struttura: sono formati da quattro tipi di mattoncini che si susseguono con una forma a elica. Raffinati meccanismi governano il rapporto tra questi due patrimoni genetici, in particolare i quattro tipi mattoncini che formano il DNA mitocondriale dipendono dalle istruzioni di quello nucleare. Un meccanismo altamente complesso e che funziona perfettamente fino a quando qualcosa nel DNA nucleare non smette di funzionare. In tal caso può avvenire che alcuni mattoncini vadano 'fuori produzione' e iniziano a creare dei difetti anche nel DNA mitocondriale. È come se qualcosa non potesse più essere letto, come una pagina mancante nel manuale delle istruzioni; A quel punto un passaggio nella catena di montaggio salta e il prodotto finale risulta scadente e inutilizzabile.

Nel caso della malattia rara studiata dal gruppo di Garone, la parte che contiene il difetto è una sequenza del DNA nucleare ben precisa, il gene *RRM2B*. Questa è la causa di una malattia rara mitocondriale di cui ad oggi sono riportati solo poche decine di casi. Qualche anno fa, il caso del piccolo Charlie Gard aveva avuto una risonanza mediatica importante portando per la prima volta l'attenzione su queste malattie rare mitocondriali. Nei pazienti *RRM2B*, in cui la parte del gene manca, o è semplicemente danneggiata, i mitocondri non

funzionano più correttamente e la cellula rimane priva di energia. Questa malattia rara colpisce muscoli e cervello, spegnendoli nel corso del tempo.

L'obiettivo è quindi quello di riportare l'istruzione integra al DNA così da far ripartire la produzione. Il primo passo è stato fatto nel laboratorio di medicina mitocondriale di Bologna in cui è stato creato un modello animale, che rispecchia la malattia dell'uomo, su cui testare la terapia. Per farlo, è stata usata una tecnologia capace di modificare direttamente il DNA, una sorta di "forbice molecolare" che taglia con precisione parte del gene *RRM2B*. Questa innovazione ha raggiunto una grande popolarità in seguito all'assegnazione del Nobel per la chimica nel 2020 alle sue ideatrici: le scienziate Emmanuelle Charpentier e Jennifer Doudna. Una volta ottenuto il "modello raro" si è ora passati alla fase successiva: trasportare la copia nuova e intatta delle istruzioni direttamente alle cellule. Ma gli ostacoli da oltrepassare per arrivare alla nuova terapia non sono pochi. C'è bisogno di una confezione abbastanza resistente da riuscire ad arrivare alla cellula e che soprattutto arrivi alle cellule giuste. Inoltre, la copia deve essere facilmente trasportabile e risultare poi leggibile. Qui è il cuore di tutta la ricerca e la soluzione è una sorta di 'drone molecolare' per le consegne. Una volta che l'informazione corretta viene consegnata alla cellula non rimane altro che leggerla e far ripartire la catena di produzione.

La prospettiva futura è produrre dei droni molecolari a misura d'uomo, che riescano a trasportare in sicurezza e in modo molto preciso e personalizzato le informazioni del DNA mancante alle cellule umane. Per adesso, la sperimentazione è ancora in fase pre-clinica, ma la speranza è di arrivare alla terapia in pochi anni facendo partire una flotta di droni capaci di consegnare la copia del gene funzionante anche per altre malattie mitocondriali.