

SCOPRI TU, CHE SCOPRO ANCH'IO

È in corso un'aspra lotta sui brevetti dei CRISPR, la innovativa metodica di editing del DNA, che potrebbe rivoluzionare la terapia genica e arricchire i ricercatori vincenti.

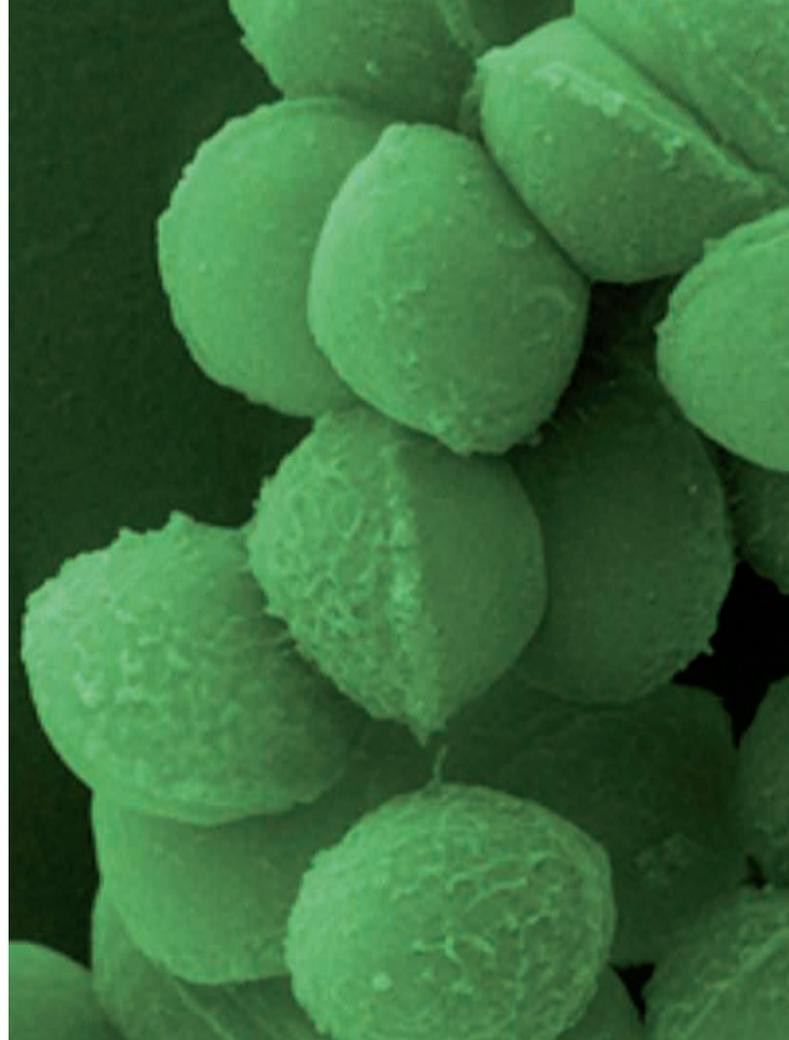
Antonio Regalado

Il mese scorso nella Silicon Valley, le biologhe Jennifer Doudna ed Emmanuelle Charpentier si sono presentate in abito da sera per ricevere i 3 milioni di dollari del Breakthrough Prize, uno sfarzoso premio promosso da miliardari di Internet, come Mark Zuckerberg. Hanno vinto per avere sviluppato il CRISPR-Cas9, «una potente tecnologia generale» per modificare i genomi, che è stata acclamata come un sensazionale passo in avanti nella biotecnologia.

A non essersi vestito per l'occasione è stato Feng Zhang, un ricercatore del MIT-Harvard Broad Institute di Cambridge. Sempre quest'anno, però, Zhang ha ottenuto il suo premio. Nel mese di aprile, infatti, ha ottenuto un ampio brevetto sul CRISPR-Cas9, che potrebbe garantire a lui e alla sua ricerca un controllo su quasi ogni applicazione commerciale di rilievo della tecnologia. Come hanno fatto il vistoso premio per il CRISPR e il brevetto a finire in mani differenti? Questa è una domanda che si trova ora al centro di un acceso dibattito su chi avrebbe inventato cosa, e quando, che coinvolge tre start-up ben finanziate, una mezza dozzina di università e migliaia di pagine di documenti legali.

«La proprietà intellettuale in questo contesto è questione alquanto complessa», ha detto Rodger Novak, un ex dirigente dell'industria farmaceutica, che ora è CEO della CRISPR Therapeutics, start-up di Basilea, in Svizzera, che è stata co-fondata dalla Charpentier. «Tutti sono al corrente di queste rivendicazioni conflittuali».

Sono in gioco i diritti su un'invenzione che potrebbe risultare la più importante tecnica di ingegneria genetica mai realizzata dagli inizi dell'era della biotecnologia negli anni Settanta. Il siste-



ma CRISPR, soprannominato “funzione di ricerca e sostituzione” del DNA, permette agli scienziati di disabilitare con facilità i geni o di modificarne la funzione sostituendo le lettere del DNA. Negli ultimi mesi, gli scienziati hanno mostrato che è possibile utilizzare il CRISPR per liberare i topi dalla distrofia muscolare, curarli da una rara malattia al fegato, rendere le cellule umane immuni al HIV e modificare geneticamente le scimmie.

Non esiste ancora un farmaco riferibile al CRISPR, ma se il CRISPR si dovesse rivelare tanto importante quanto sperato dagli scienziati, il controllo commerciale sulla tecnologia sottostante potrebbe valere miliardi. Il controllo dei brevetti è cruciale per diverse start-up che insieme hanno rapidamente raccolto più di 80 milioni di dollari per convertire il CRISPR in cure per malattie devastanti. La Editas Medicine e la Intellia Therapeutics, che hanno entrambe sede a Cambridge, nel Massachusetts, sono solamente due di queste società a sostenere che i test clinici potrebbero già cominciare nel giro di tre anni.

Zhang ha co-fondato la Editas Medicine e questo mese la start-up ha annunciato di avere registrato il brevetto del Broad Institute. La Editas, però, non ha il controllo totale sul CRISPR perché anche la Doudna, una biologa strutturale dell'Università della California, a Berkeley, era stata co-fondatrice della società. Da quando è stato riconosciuto il brevetto di Zhang, la Doudna ha lasciato la società e la sua proprietà intellettuale – nella forma di un suo brevetto – è finita all'interno della Intellia, una start-up competitor comparsa solo il mese scorso. A peggiorare le cose, la Charpentier ha venduto i suoi diritti per la stessa applicazione di brevetto alla CRISPR Therapeutics.



Alla fine dello scorso anno, Dick Costolo, CEO di Twitter, e l'attrice Cameron Diaz hanno consegnato il Breakthrough Prize alle biologhe Jennifer Doudna ed Emmanuelle Charpentier a Mountain View, California. Entrambe hanno ricevuto 3 milioni di dollari.

Fotografia: M. Rohde e Justin Bishop / Breakthrough Prize.

Nella pagina precedente. Questi batteri di *Streptococcus pyogenes* combattono i virus utilizzando una difesa che permette loro di ritagliare il DNA. Il sistema, denominato CRISPR, viene ora sfruttato per curare malattie genetiche umane.

Fotografia: per gentile concessione dell'Helmholtz Centre for Infection Research (HZI).

Dalle buone idee ai diritti contestati

I laboratori accademici non stanno aspettando che le rivendicazioni sui brevetti vengano risolte. Piuttosto, stanno affrettandosi per formare gruppi ingegneristici molto grandi attraverso i quali perfezionare e migliorare questa tecnica di editing del genoma. Nel campus della scuola medica di Harvard, per esempio, George Church, uno specialista in tecnologie genomiche, dice di avere messo al lavoro 30 persone su questa tecnologia.

Secondo Zhang, a causa di tutte le nuove ricerche, l'importanza di qualunque brevetto, incluso il suo, non è del tutto chiara: «È un passaggio importante, ma non presto veramente attenzione al problema dei brevetti. La forma finale di questa tecnologia in grado di cambiare la vita delle persone potrebbe risultare molto diversa».

Il nuovo sistema di editing del genoma è stato scoperto nei batteri, organismi che lo utilizzano per identificare e ritagliare il DNA di virus aggressori. La ricerca si è articolata lungo un intero decennio. Nel 2012, infine, un piccolo gruppo di ricercatori guidato da Doudna e Charpentier ha pubblicato un documento chiave al cui interno veniva descritto come convertire questo meccanismo naturale in uno strumento "programmabile" con cui ritagliare un qualunque filamento di DNA, almeno in provetta.

Il passaggio successivo era chiaro: gli scienziati avrebbero dovuto scoprire se questo metodo poteva funzionare anche per il genoma delle cellule umane. Nel gennaio 2013, il laboratorio di Church ad Harvard e quello di Zhang sono stati i primi a pubblicare un documento in cui veniva data risposta positiva a

questa domanda. La Doudna avrebbe pubblicato i suoi risultati qualche settimana dopo. A quel punto, ormai, tutti si erano resi conto che il CRISPR era divenuto un sistema incredibilmente flessibile per riscrivere il DNA e magari curare rari problemi metabolici e malattie genetiche diverse quali l'emofilia e la malattia neurodegenerativa di Huntington.

Gruppi di venture capital hanno rapidamente cominciato a reclutare gli scienziati principali dietro il CRISPR, presentare brevetti e fondare start-up. La Charpentier si sarebbe cimentata con la CRISPR Therapeutics in Europa. Doudna aveva già avviato una piccola società di nome Caribou Biosciences, ma nel 2013 si unì a Zhang e Church quali co-fondatori della Editas. Con i 43 milioni di dollari investiti da Third Rock Ventures, Polaris Partners e Flagship Ventures, la Editas sembrava il dream team delle start-up per l'editing del genoma.

Nell'aprile di quest'anno, Zhang e la Broad si sono assicurati il primo di una serie di brevetti che coprono l'utilizzo del CRISPR negli eucarioti, o in qualunque specie di cellula contenga un nucleo. Ciò ha comportato l'ottenimento dei diritti per utilizzare il CRISPR su topi, maiali, bestiame ed esseri umani: in sostanza, qualunque creatura all'infuori dei batteri.

I documenti del brevetto hanno scatenato una forte costernazione. La letteratura scientifica mostra chiaramente che diversi scienziati erano riusciti a implementare il CRISPR nelle cellule umane. In effetti, la sua facile riproducibilità in diversi organismi è la caratteristica più importante ed emozionante della tecnologia. Dal punto di vista dei brevetti, quindi, sarebbe dovuto risultare "ovvio" che il CRISPR avrebbe funzionato con le cellule umane, e che quindi l'invenzione di Zhang non si sarebbe meritata un brevetto simile.

Oltretutto, è in gioco la credibilità scientifica delle ricerche. Per dimostrare di essere stato il primo a "inventare" l'uso del CRISPR-Cas nelle cellule umane, Zhang ha fornito delle immagini fotografiche tratte dai quaderni di laboratorio, che dimostrerebbero come il suo sistema era già in funzione all'inizio del 2012, prima che Doudna e Charpentier pubblicassero i loro risultati, o presentassero la domanda di brevetto.

Non tutti, però, ne sono convinti. «Posso solo dire che lo abbiamo realizzato nel mio laboratorio insieme a Jennifer Doudna», dice la Charpentier, oggi professoressa presso l'Helmholtz Centre for Infection Research e la Hannover Medical School, in Germania. «È tutto molto esagerato, perché questo è uno di quei rari casi di tecnologia che può facilmente venire sviluppata dai ricercatori e che promette di cambiare la vita».

La lotta sui brevetti non è ancora finita. Anche se la Broad si è mossa molto rapidamente, gli avvocati della Doudna e della Charpentier dovrebbero presto avviare un procedimento di interferenza negli Stati Uniti, vale a dire un procedimento legale per cui l'inventore vincente potrebbe rilevare il brevetto di un altro inventore.

La vittoria, in questo caso, andrà allo scienziato che saprà raccogliere e certificare registri di laboratorio, e-mail o altri documenti che presentino le date più vecchie. ■

Antonio Regalado è responsabile del settore biomedicale di MIT Technology Review USA.