

# Per un mucchio di dollari. Il Crispr alla battaglia dei brevetti

*(A cura di Maurizio Brunori, professore emerito Università La Sapienza, già Presidente della Classe di Scienze FMN, Accademia dei Lincei)*

Il 28 giugno 2012 Emmanuelle Charpentier, Jennifer Doudna e collaboratori pubblicarono su *Science* una metodologia innovativa per modificare il Dna di un vivente, metodologia che si è rivelata rivoluzionaria. Il procedimento è basato sull'utilizzazione di un sistema molecolare detto Crispr/Cas9 che i batteri mettono in gioco per difendersi dall'attacco di virus e plasmidi, una sorta di sistema immunitario adattativo dei microbi che può essere utilizzato anche in animali e piante.

Questa metodologia utilizza Cas9, un enzima che può essere opportunamente "istruito" per tagliare in un punto preciso il Dna a doppia elica, e pertanto utilizzato per inattivare un gene o sostituirlo con un altro scelto a piacere. Il significato e le potenzialità della scoperta sono emersi nella conferenza magistrale tenuta dalla Charpentier all'Accademia Nazionale dei Lincei del 9 febbraio scorso (*CRISPR-Cas9: a game changer in genetic engineering*).

La tecnologia Crispr, forse la più importante scoperta in Biotecnologia dopo la metodologia Pcr (Polymerase Chain Reaction) per amplificare il Dna, è stata utilizzata con profitto da una miriade di scienziati che dal 2013 hanno prodotto oltre 10.000 pubblicazioni; secondo molti la scoperta è degna di alta considerazione per l'assegnazione del Nobel. Nell'attesa le due *signore dell'editing genetico* continuano a lavorare e collezionare prestigiosi riconoscimenti; fra gli altri il Kavli Prize condiviso con il Prof. Virginijus Šikšnys dell'Università di Vilnius per i suoi contributi alla natura di Crispr. Jennifer Doudna è stata insignita il 4 ottobre 2018 del titolo di "*eroina della scienza*" e ha ricevuto il Pearl Meister Greengard Prize dalla Rockefeller University.

Le enormi potenzialità applicative di questa scoperta per la medicina, l'agricoltura e le biotecnologie furono immediatamente evidenti; e i potenziali profitti stimati in molti -forse moltissimi- miliardi di dollari. Alcune multinazionali del farmaco, quali Novartis Dupont e Bayer, erano all'erta per acquisire licenze; la competizione è stata molto vivace e presto entrarono in campo gli avvocati.

Doudna e Charpentier (tramite gli uffici preposti di UC Berkeley e U Vienna) avevano presentato domanda di brevetto il 25 maggio 2012 cioè circa un mese prima della pubblicazione su *Science*. Si scoprì presto che fra i numerosi competitori Feng Zhang, scienziato del Broad Inst. di MIT&Harvard, era riuscito a dimostrare che la tecnologia Crispr/Cas9 consente di modificare il Dna in cellule di topo, e quindi era applicabile anche ad animali e piante. Poco dopo anche Doudna e Charpentier pubblicarono analoghi risultati su cellule di eucarioti.

Il lavoro di Feng Zhang, su *Science* del 3 gennaio 2013, era stato anticipato (dicembre 2012) dal deposito di una richiesta di brevetto che fu approvata rapidamente -aprile 2014- dall'Ufficio brevetti Usa; MIT & Harvard, pagando una tassa aggiuntiva, ottennero una procedura accelerata e conseguentemente acquisirono priorità. Nonostante l'ufficio legale della UC Berkeley avesse presentato (al US Patent & Trademark Office) richiesta di sospensiva, il 30 aprile 2018 la Corte d'Appello Federale ha deliberato convalidando la posizione di priorità del brevetto di Feng Zhang. Nel frattempo, i competenti uffici legali di UC Berkeley e U Vienna avevano inviato all'Ufficio Brevetti Europeo (EPO) richiesta di brevetto; la domanda approvata senza particolari restrizioni, ha riconosciuto che la tecnologia scoperta da Doudna and Charpentier è una genuina *invenzione*.

È forse interessante e istruttivo illustrare quale sia la *conditio sine qua non* di cui i giudici devono valutare l'applicabilità per concedere il brevetto sui risultati di una ricerca. Per deliberare che una scoperta è effettivamente definibile come "*invenzione*" (e quindi degna di priorità e brevetto), è necessario vagliare documenti e testimonianze per definire la sussistenza o meno del requisito di "*non-ovvietà*". Questa espressione (*nonobviousness* in inglese), introdotta nel 1952 da due specialisti di diritto brevettuale PJ Federico e GS Rich, definisce che una ricerca non è brevettabile se le differenze rispetto alle precedenti

conoscenze dovessero apparire a una persona dotata di normale senso critico, ovvie o scontate. Per approfondire gli aspetti giuridici del concetto di "non-ovvietà" è interessante leggere il lavoro di Jacob Sherkow pubblicato su EMBO Reports. Nel caso di Crispr, la delibera del collegio di appello Usa in favore del Broad Inst. MIT & Harvard è sembrata a molti criticabile e verrà probabilmente contestata con richiesta di riesame alla Corte federale; ci vorrà tempo per arrivare a una sentenza definitiva, forse solo con accordo fra le parti.

Nonostante questa disputa legale che vede in campo manipoli di avvocati di livello internazionale, la ricerca su Crispr/Cas è continuata con risultati a volte sorprendenti. Mi sembra interessante menzionare il lavoro pubblicato il 24 settembre 2018 su Nature Biotechnology dal gruppo di Andrea Crisanti, professore all'Imperial College di Londra ma nato nella scuola romana di malariologia resa celebre da Grassi, Marchiafava, Bignami, Bastianelli e più recentemente dal compianto Mario Coluzzi, socio linco. Utilizzando una strategia detta del *drive genetico* basata sulla metodologia Crispr, i ricercatori hanno ingegnerizzato *Anopheles gambiae*, la zanzara che trasmette la malaria, modificando un gene cruciale detto *double sex* e di fatto programmando la zanzara per l'auto-estinzione: la diffusione e prevalenza di questo mutante nella popolazione autoctona determinerebbe nel giro di 7-11 generazioni l'estinzione di *Anopheles*. Questa previsione è stata appunto suffragata dallo straordinario risultato del gruppo di Crisanti, alimentando la speranza che il mutante, di per sé incapace di trasmettere la malaria, possa sostituire e di fatto eradicare il vettore naturale, magari in tutta l'Africa. Un progetto cosmico di enorme importanza sanitaria che, ovviamente, ha sollevato perplessità; ma, come dice Andrea Crisanti, "nel 2016 sono stati circa 216 milioni i casi di malaria e circa 445.000 i decessi in tutto il mondo, per lo più di bambini sotto i cinque anni". Visto che il vaccino contro la malaria non è ancora a punto, chi spiegherà ai malati di malaria che l'eradicazione di *Anopheles* non s'ha da fare?

Articolo pubblicato il 30 ottobre 2018 su  
<https://www.huffingtonpost.it/author/accademia-dei-lincei/>