

Mutanti di APOBEC1 per lo sviluppo di nuovi Base Editors con ridotti RNA/DNA Off-targets

INVENTORI: Silvestro Conticello

CONTITOLARI: Francesco Severi, Francesco Donati

STATUS PATENT: domanda

N° PRIORITÀ: 102020000028688

DATA DELLA DOMANDA: 27/11/2020

ESTENSIONE: EUROPA

L'invenzione



Gli ultimi anni hanno visto lo sviluppo di una serie di tecnologie volte all'editing genomico, sia nell'ambito della terapia genica sia in ambito dello sviluppo agro-alimentare, tra cui troviamo i Base Editor. Nonostante il loro potenziale, diversi studi hanno messo in evidenza come l'espressione dei Base Editor provochi mutazioni indesiderate sia sull'RNA sia sul DNA. I Base Editor sviluppati dal gruppo di ricerca, in collaborazione con ISPRO, presentano un maggiore grado di sicurezza rispetto al Base Editor originale.

Il Base Editor originale deriva dalla fusione tra una Cas9 modificata, che serve per indirizzare la molecola sul bersaglio, e una deaminasi attiva sul DNA, che media l'editing C>T. Queste molecole permettono la modifica di singole basi in una regione specifica del DNA e sono state sviluppate per evitare la rottura della doppia elica del DNA mediata dai sistemi CRISPR/Cas9. Purtroppo l'attività enzimatica della deaminasi può portare alla generazione di mutazioni off-target su RNA e DNA.

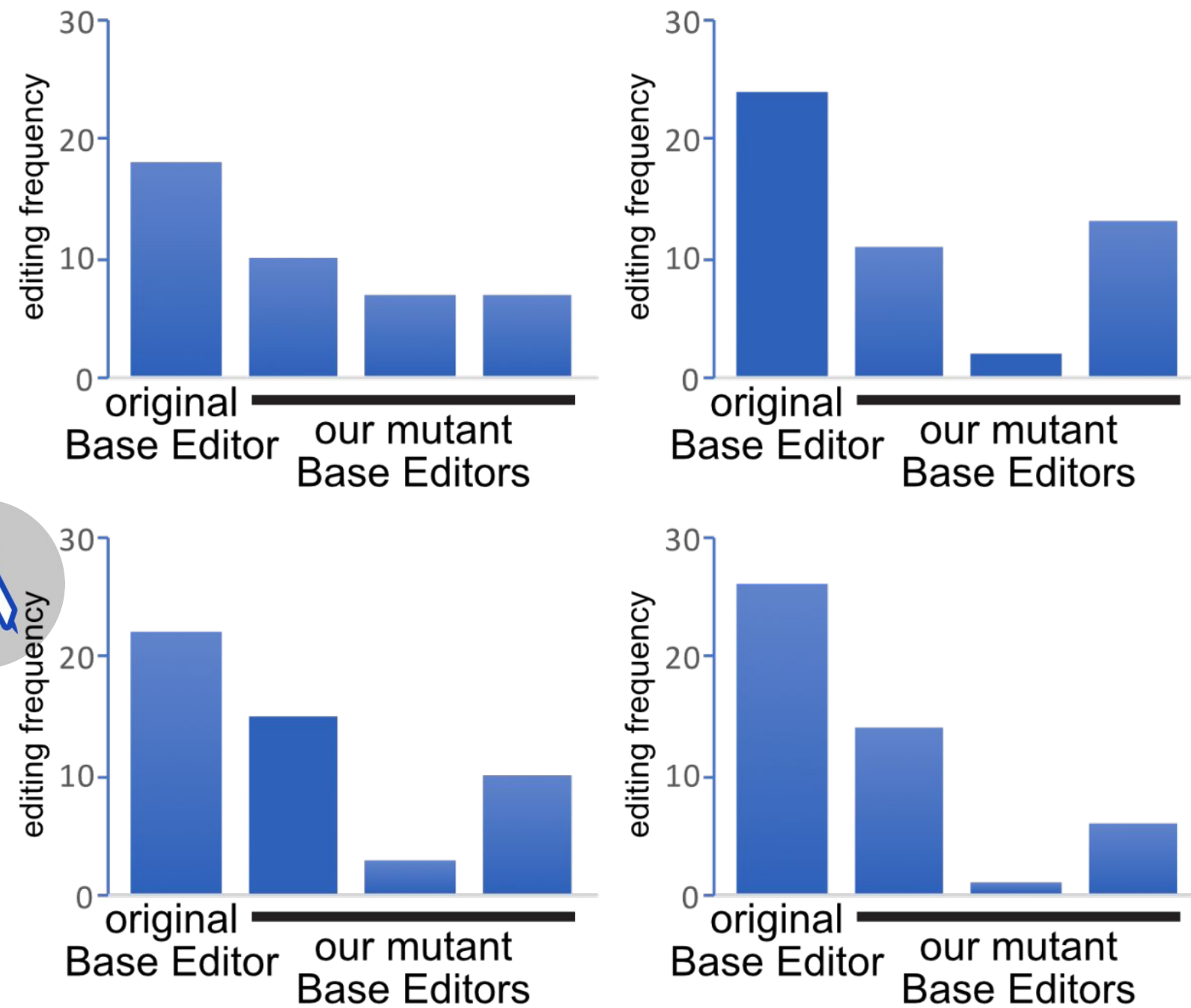
Per limitare queste mutazioni, mediante screen batterici e test in cellule umane il gruppo di ricerca ha sviluppato dei mutanti della deaminasi APOBEC1 di ratto (un potente mutatore del DNA che agisce fisiologicamente sull'RNA per l'editing C>T), il cui utilizzo all'interno del Base Editor induce un numero considerevolmente ridotto di mutazioni, sia sull'RNA sia sul DNA.

I nuovi base editor ottenuti con questi mutanti possono essere utilizzati per indurre editing genomico con un elevato grado di sicurezza rispetto al Base Editor originale.

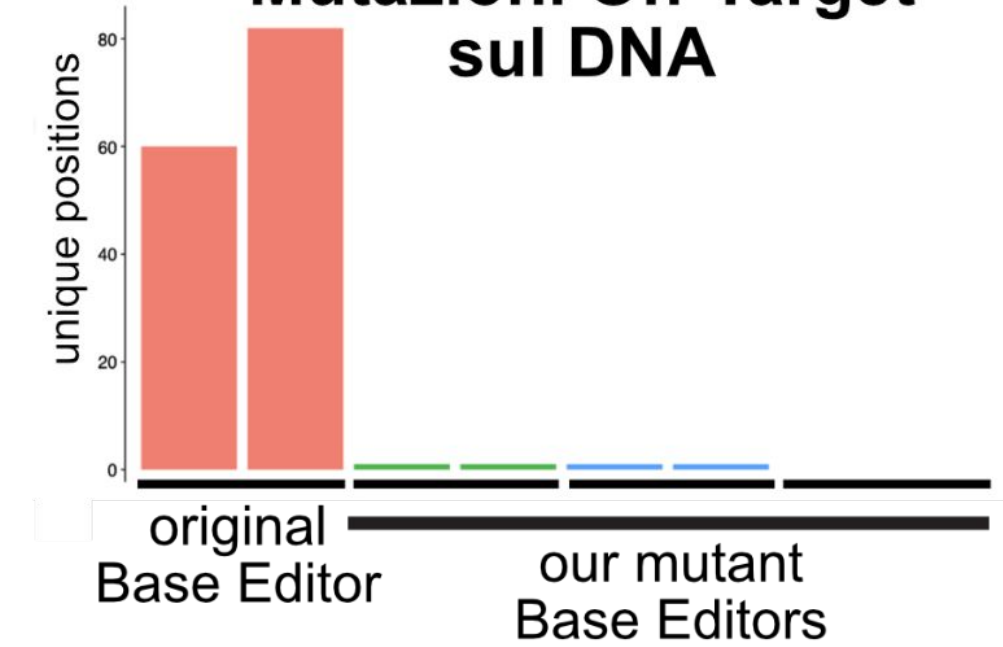
Disegni e Immagini



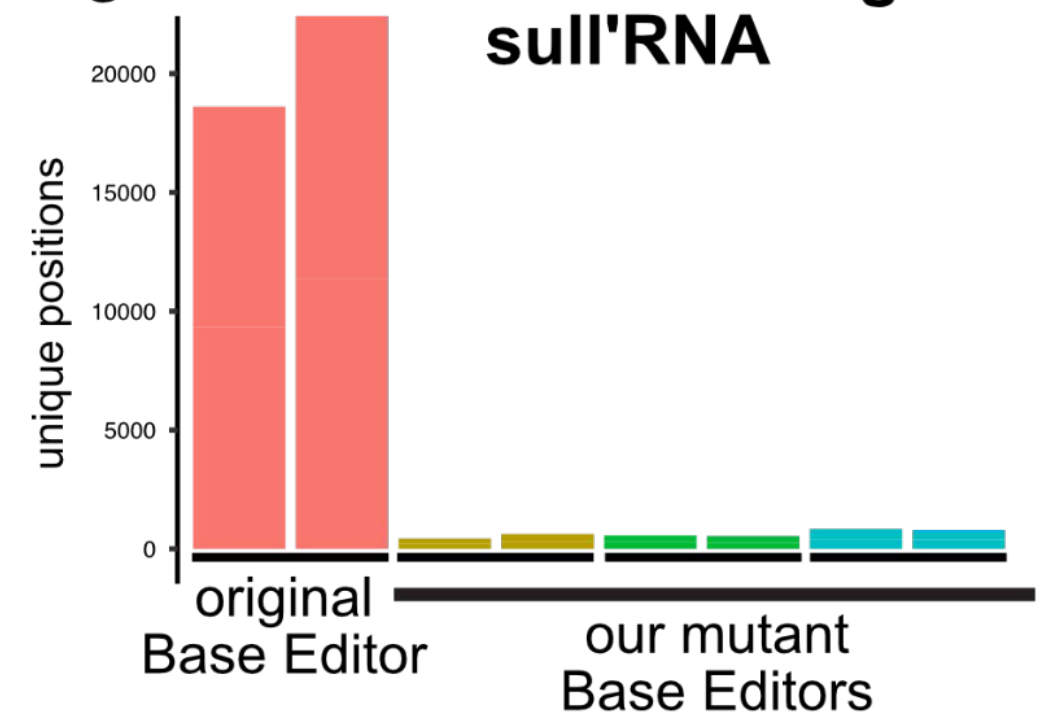
A Efficienza di Editing su bersagli standard



B Mutazioni Off-Target sul DNA

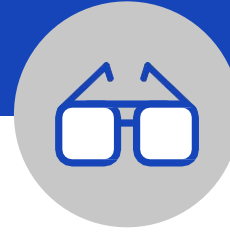


C Mutazioni Off-Target sull'RNA



Confronto tra il Base Editor originale e i mutanti sviluppati dal gruppo di ricerca: A) efficienza di editing su bersagli genomici standard; B) mutazioni off-target sul DNA; C) mutazioni off-target sull'RNA.

Applicabilità Industriale



Terapia genica applicabile nel settore sanitario, ma anche nell'allevamento e nell'agricoltura (aziende farmaceutiche, startup biotech).

Ottimizzazione della tecnologia.

Minori costi legati alla possibilità di stipulare accordi appositi sulla tecnologia.

Cessione della tecnologia da parte di un non-competitor.

Possibilità di attingere alle competenze tecnico-scientifiche del gruppo di ricercatori con possibilità di ulteriore sviluppo.

Possibili Evoluzioni



Il brevetto è disponibile in Italia e in Europa nei territori ove è coperto.

Identificazione della patologia tra trattare e trial clinico della tecnologia; possibile ulteriore sviluppo della tecnologia per migliorare l'efficienza dell'editing mantenendo il rischio di off-target basso come allo stato attuale.

Livello 4-5.

Per maggiori informazioni:



Unità di Valorizzazione della Ricerca del CNR

Sede: Piazzale Aldo Moro n. 7, Roma

Sito web: <https://www.cnr.it/it/valorizzazione-della-ricerca>

E-mail: barbara.angelini@cnr.it

Per maggiori informazioni:



Ufficio Regionale di Trasferimento Tecnologico

Sede: Via Luigi Carlo Farini, 8 50121 Firenze (FI)

E-mail: urtt@regione.toscana.it