



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

LAUREA AD HONOREM IN SCIENZE E TECNOLOGIE AGRARIE A EMMANUELLE CHARPENTIER

Bologna, 27 settembre 2024

Lectio magistralis **Emmanuelle Charpentier** *(Italian version below)*

Dear Rector, Prof. Giovanni Molari,
Dear Deputy Rector, Prof. Simona Tondelli,
Dear Vice Rector, Prof. Alberto Credi,
Dear Director General Dr. Sabrina Luccarini,
Dear Prof. Rosalba Lanciotti, Prof. Silvio Salvi, Prof. Roberto Tuberosa, from the
Department of Agricultural and Food Sciences, and all members of the Department,
Distinguished Faculty, Professors, Researchers and Colleagues
Dear Students, Graduates, Under-Graduates,
Dear Ladies and Gentlemen,

Today, it is a great privilege and honor for me to receive an honorary doctorate in Agricultural Sciences and Technologies from your university, the University of Bologna, the oldest continuously operating university in the world, and it is a pleasure to celebrate it with you.

This supreme distinction mainly recognizes my work and that of my team and co-workers on the transformative gene-editing technology CRISPR-Cas9.

This technology, commonly known as “programmable gene scissors” or the “swiss arm knife of DNA”, makes it possible to precisely modify the DNA, genes and genomes of living organisms.

Let’s consider the genome (both protein-coding and non-coding) as a text, the series of genes as sentences, the genes as words made up of letters that define the code of life (the DNA bases), the CRISPR-Cas technology can search for a gene or a piece of DNA and modify the gene or, more precisely, the code of interest at will, just as a software program would search for a sentence, a word or a letter in a text to modify, correct, delete or add a word or letters.

It is the CRISPR-Cas technology that makes it possible to rewrite the code of life in a precise, versatile and efficient way.

CRISPR-Cas9 has become very fast a popular and versatile genetic tool to edit genes

and their expression in all types of cells and organisms from bacteria and plants to animal and human cells.

Considered one of the most transformative breakthroughs in the life sciences, CRISPR-Cas9 has opened up unprecedented possibilities for medicine, agriculture and many other fields, and holds great promise for numerous biotechnological and biomedical applications.

Research into genome editing and the use of CRISPR-Cas has indeed revolutionized many areas of the life sciences, from microbiology (the study of microbes ranging from bacteria to viruses, archaea, yeasts and fungi) to infection biology, immunology, cell biology, developmental biology, cancer and brain research, using research models ranging from flies, fish, mice, plants, human cells and organoids.

In the space of just twelve years, numerous scientific papers have been published on the development of the CRISPR-Cas gene editing technology, from version 1.0 to multiple subsequent versions that have improved the technology's specificity, efficiency and versatility.

Since the discovery of CRISPR-Cas9, a wealth of knowledge has been accumulated on the understanding of molecular and cellular mechanisms in a growing number of cells and organisms.

In the agricultural sector, it offers new opportunities to grow safer plant crop varieties better adapted to sustainable production systems and more resilient to climate change.

In fact, it also stimulates research aimed at better understanding the processes that govern plant resistance to drastic environmental changes, enabling us to better anticipate the crops to be developed for the future.

There is an urgent need for the European Court of Justice to review the regulation of crops and plants modified by CRISPR-Cas, a technology enabling the production of “clean” crops, so that they are no longer considered as conventional “GMOs” (Genetically Modified Organisms) engineered using other genetic technologies.

In the medical sector, gene editing using CRISPR-Cas is making a major contribution to the development of innovative therapies for cancer through immunotherapy and for hereditary diseases through gene therapy.

Numerous screens have been developed in human cells, tissues and organoids, and many edited human cells, tissues and organoids have been generated, with the aim of better understanding disease mechanisms, finding new targets for therapies and developing more clinically relevant disease models for testing drugs and medicines in development, thus greatly benefiting research and development in the pharmaceutical industries, biotech companies, clinical and academic laboratories and institutions.

A first concrete example of a CRISPR-Cas9-based medicine to treat human genetic diseases is the first approved cell-based gene therapy, Casgevy, which uses the CRISPR-Cas9 gene-editing technology to cure sickle cell disease (a blood genetic disorder) and

was developed by CRISPR Therapeutics and Vertex Pharmaceuticals (CRISPR Therapeutics which I co-founded over 10 years ago with Rodger Novak and Shaun Foy). It's a great achievement for Rodger Novak, his teams at CRISPR Therapeutics and later, the Vertex Pharmaceuticals teams who joined the effort, to develop a cure for patients just ten years after the discovery of the CRISPR-Cas9 technology.

Scientists, developers and clinicians celebrating their success, which began with an obscure research project in my laboratory, aimed in particular at understanding the role of small RNA molecules in a bacterium, *Streptococcus pyogenes*, that causes disease in humans, and how this bacterium uses CRISPR-Cas9 to defend itself against virus attack.

CRISPR-Cas is a perfect example of how fundamental research into what might initially have appeared as an obscure set of repeats in bacterial genomes first evolved into the discovery of an immune system in prokaryotic organisms (bacteria and archaea).

In my laboratory, we first identified a novel small RNA molecule, tracrRNA, in *Streptococcus pyogenes*. We then understood that this tracrRNA molecule worked with the CRISPR-Cas9 system to enable *S. pyogenes* to defend itself against viral attacks. We deciphered the tracrRNA-CRISPR-Cas9 molecular mechanism, our work leading to the exploitation of CRISPR-Cas9 as a powerful technology, the gene scissors. Long live fundamental research, always at the origin of technological, medical and other innovations!

Long live publicly funded research, universities (like the University of Bologna) and institutions that tirelessly support teachers in training the next generation of scientists and researchers in their quest for knowledge and curiosity for a better world!

The last twelve years have seen the creation of new scientific journals dedicated to research on the bacterial CRISPR-Cas systems and research using the CRISPR technology.

Numerous inventions based on the CRISPR-Cas technology have been patented worldwide.

Numerous research groups and laboratories focusing on the development of the CRISPR-Cas technology or its applications, as well as on understanding CRISPR-Cas systems in bacteria and the discoveries of new defense systems, have been set up.

The world of scientific communication has also been interested in CRISPR-Cas from the very beginning of its development, and numerous articles have been written in the media and discussed on radio and television.

Numerous conferences focusing on research using CRISPR technologies have also been organized.

The discovery of CRISPR-Cas has also made its way into biology textbooks, and students as young as 12 have heard about CRISPR-Cas at school.

Telling you about my scientific journey could take a whole day, but what I can tell you today is that along the way, many places and people have shaped my life and my research.

My research on CRISPR-Cas9 began with my team at the University of Vienna in Austria, then at the University of Umea in Sweden.

Mobility has played an essential role in my career and has been a process of self-improvement.

I left France for the United States; I lost part of myself, but I gained something new. I left the US and moved to Vienna; I kept the best of the US and left the rest. Then I moved to Umea, where most of the CRISPR project was developed. Today, I am in Germany, still fighting for my vision and simply to find a place for myself in a German institution. New positions always come with new challenges. It is always a fight, but a fight for such a good cause: science!

Although it is not easy, it is important to find the right balance between being true to yourself and respecting and integrating into the new environment. By doing so, you will be able to draw on and be receptive to new ideas.

A few iterations of this cycle - five in my case - and you end up with the core or essence of yourself that is imbued with your experiences.

It helped me to become aware of my fundamental values as a person and as a scientist.

I think all of us here understand that the values of mobility and diversity go beyond the benefits to the individual.

Scientific research around the world, including our research that led to the development of the CRISPR-Cas9 genome engineering technology, benefits enormously from international exchanges, whether in the form of young visiting scientists or international collaboration.

These exchanges bring fresh ideas, new perspectives and different ways of approaching problems, all of which are catalysts for the innovation that is helping us to tackle global challenges such as climate change, cancer and infectious diseases.

Perhaps more subtly, these interactions show us that despite our differences in culture, ethnicity and nationality, the reasons why we work together far outweigh those that might drive us apart.

And in these uncertain, 'post-truth' times, when the fundamental values of science are under threat, I think it is crucial that all countries keep an open door to international scientists, especially those from countries where mobility is necessary.

To the new generations: be inspired and be a source of inspiration for those who follow you!

Be persistent, tenacious, curious, passionate and keep yourself well informed!

Have the courage to take risks and turn your failures into new motivation to do better next time!

Every challenge you encounter along the way will force you to reflect on yourself. It will broaden your vision of things and teach you something new about yourself. That is what makes challenges such a valuable experience. For me, it has been a process of self-improvement.

Science is experiencing an unprecedented growth due to the development of

technologies that are themselves the fruit of science.

Science and technologies through innovation is so powerful, offer and will continue to offer the solutions to the challenges that we are currently facing for a more sustainable agriculture to protect the environment and feed the planet, for water for all, for one health for all and for more peace.

We need a new generation of talented, enthusiastic and ambitious people to tackle the many issues that are yet to be addressed.

I would like to share this recognition with my former and present team members and colleagues who have supported me during my career.

The prize recognizes hard work and dedication of a team of young researchers with whom I have worked in a very cheerful, enjoyable and dynamic environment.

To name a few who have contributed to the work awarded today: Maria Eckert, Elitza Deltcheva, Chris Chylinsky and Martin Jinek.

I acknowledge my colleagues who have joined me on the CRISPR-Cas9 journey and who have trusted my guidance, hypotheses, ideas and interpretations, visions and wishes in this project, which I have conducted mainly in Austria, Sweden and then Germany.

My personal achievements recognised by this award would also not have been possible without the institutions that enabled me to set up my laboratories and develop my research projects, and without the funding bodies in Austria, Sweden and Germany that generously provided financial support for my project ideas.

With that, I would like to thank again my colleagues here at the University of Bologna for this great honor.

Thank you!

Emmanuelle Charpentier

Caro Rettore, Prof. Giovanni Molari,

Gentile Prorettrice Vicaria, Prof.ssa Simona Tondelli,

Caro Prorettore per la Ricerca, Prof. Alberto Credi,

Gentile Direttore Generale Dott.ssa Sabrina Luccarini,

Gentili Prof. Rosalba Lanciotti, Prof. Silvio Salvi, Prof. Roberto Tuberosa, del Dipartimento di Scienze e Tecnologie Agro-Alimentari, e tutti i membri del Dipartimento,

illustri Professori, Ricercatori e Colleghi

Care studentesse e cari studenti, laureati e laureandi,

Gentili Signore e Signori,

è per me un grande privilegio e un onore ricevere oggi la laurea honoris causa in Scienze e Tecnologie Agrarie dalla vostra Università, l'Università di Bologna, la più antica università del mondo ininterrottamente in attività, ed è un piacere celebrarla con voi.

Questa suprema onorificenza riconosce principalmente il mio lavoro e quello del mio team e dei miei collaboratori sulla tecnologia di editing genetico CRISPR-Cas9.

Questa tecnologia, comunemente nota come “forbici genetiche programmabili” o “coltello svizzero del DNA”, consente di modificare con precisione il DNA, i geni e i genomi degli organismi viventi.

Consideriamo il genoma (sia codificante per le proteine che non codificante) come un testo, la serie di geni come frasi, i geni come parole composte da lettere che definiscono il codice della vita (le basi del DNA), la tecnologia CRISPR-Cas può cercare un gene o un pezzo di DNA e modificare il gene o, più precisamente, il codice di interesse a piacimento, proprio come un programma software cercherebbe una frase, una parola o una lettera in un testo per modificare, correggere, eliminare o aggiungere una parola o delle lettere.

È la tecnologia CRISPR-Cas che permette di riscrivere il codice della vita in modo preciso, versatile ed efficiente.

La CRISPR-Cas9 è diventata molto rapidamente uno strumento genetico popolare e versatile per modificare i geni e la loro espressione in tutti i tipi di cellule e organismi, dai batteri e dalle piante alle cellule animali e umane.

Considerata una delle scoperte più rivoluzionarie nel campo delle scienze della vita, la CRISPR-Cas9 ha aperto possibilità senza precedenti per la medicina, l'agricoltura e molti altri campi e promette bene per numerose applicazioni biotecnologiche e biomediche.

La ricerca sull'editing del genoma e l'uso di CRISPR-Cas ha infatti rivoluzionato molte aree delle scienze della vita, dalla microbiologia (lo studio di microbi che vanno dai batteri ai virus, agli archei, ai lieviti e ai funghi) alla biologia delle infezioni, all'immunologia, alla biologia cellulare, alla biologia dello sviluppo, alla ricerca sul cancro e sul cervello, utilizzando modelli di ricerca che vanno dalle mosche, ai pesci, ai topi, alle piante, alle cellule umane e agli organoidi.

Nell'arco di soli dodici anni, sono stati pubblicati numerosi articoli scientifici sullo sviluppo della tecnologia di editing genico CRISPR-Cas, dalla versione 1.0 alle molteplici versioni successive che hanno migliorato la specificità, l'efficienza e la versatilità della tecnologia.

Dalla scoperta di CRISPR-Cas9, si è accumulata una grande quantità di conoscenze sulla comprensione dei meccanismi molecolari e cellulari in un numero crescente di cellule e organismi.

Nel settore agricolo, offre nuove opportunità per la coltivazione di varietà vegetali più sicure, più adatte a sistemi di produzione sostenibili e più resistenti ai cambiamenti climatici.

Infatti, stimola anche la ricerca volta a comprendere meglio i processi che regolano la resistenza delle piante a drastici cambiamenti ambientali, consentendoci di anticipare meglio le colture da sviluppare per il futuro.

È urgente che la Corte di giustizia europea riveda la regolamentazione delle colture e delle piante modificate mediante CRISPR-Cas, una tecnologia che consente la produzione di colture “pulite”, in modo che non siano più considerate come “OGM” (Organismi Geneticamente Modificati) convenzionali ingegnerizzati con altre tecnologie genetiche.

Nel settore medico, l'editing genico mediante CRISPR-Cas sta contribuendo in modo

significativo allo sviluppo di terapie innovative per il cancro attraverso l'immunoterapia e per le malattie ereditarie attraverso la terapia genica.

Sono stati sviluppati numerosi schermi in cellule, tessuti e organoidi umani e sono state generate molte cellule, tessuti e organoidi umani modificati, con l'obiettivo di comprendere meglio i meccanismi delle malattie, trovare nuovi bersagli per le terapie e sviluppare modelli di malattia più rilevanti dal punto di vista clinico per testare farmaci e medicinali in fase di sviluppo, con grande beneficio per la ricerca e lo sviluppo nelle industrie farmaceutiche, nelle aziende biotecnologiche, nei laboratori clinici e accademici e nelle istituzioni.

Un primo esempio concreto di farmaco basato su CRISPR-Cas9 per il trattamento di malattie genetiche umane è la prima terapia genica cellulare approvata, Casgevy, che utilizza la tecnologia di editing genico CRISPR-Cas9 per curare la malattia della falce (una malattia genetica del sangue) ed è stata sviluppata da CRISPR Therapeutics e Vertex Pharmaceuticals (CRISPR Therapeutics che ho co-fondato oltre 10 anni fa con Rodger Novak e Shaun Foy).

È un grande risultato per Rodger Novak, per i suoi team di CRISPR Therapeutics e successivamente per i team di Vertex Pharmaceuticals che si sono uniti a questo sforzo, sviluppare una cura per i pazienti solo dieci anni dopo la scoperta della tecnologia CRISPR-Cas9.

Scienziati, sviluppatori e clinici che festeggiano il loro successo, iniziato con un oscuro progetto di ricerca nel mio laboratorio, volto in particolare a comprendere il ruolo delle piccole molecole di RNA in un batterio, lo *Streptococcus pyogenes*, che causa malattie nell'uomo, e come questo batterio utilizza CRISPR-Cas9 per difendersi dall'attacco dei virus.

CRISPR-Cas è un esempio perfetto di come la ricerca fondamentale su ciò che inizialmente poteva apparire come un oscuro insieme di ripetizioni nei genomi batterici si sia prima evoluta nella scoperta di un sistema immunitario negli organismi procariotici (batteri e archei).

Nel mio laboratorio abbiamo identificato per la prima volta una nuova piccola molecola di RNA, il tracrRNA, nello *Streptococcus pyogenes*. Abbiamo poi capito che questa molecola di tracrRNA lavorava con il sistema CRISPR-Cas9 per consentire a *S. pyogenes* di difendersi dagli attacchi virali. Abbiamo decifrato il meccanismo molecolare tracrRNA-CRISPR-Cas9 e il nostro lavoro ha portato allo sfruttamento di CRISPR-Cas9 come una potente tecnologia, le forbici dei geni.

Lunga vita alla ricerca fondamentale, sempre all'origine delle innovazioni tecnologiche, mediche e di altro tipo!

Viva la ricerca finanziata con fondi pubblici, le università (come l'Università di Bologna) e le istituzioni che sostengono instancabilmente i docenti nella formazione della prossima generazione di scienziati e ricercatori nella loro ricerca di conoscenza e curiosità per un mondo migliore!

Negli ultimi dodici anni sono nate nuove riviste scientifiche dedicate alla ricerca sui sistemi CRISPR-Cas batterici e alla ricerca che utilizza la tecnologia CRISPR.

Numerose invenzioni basate sulla tecnologia CRISPR-Cas sono state brevettate in tutto il mondo.

Sono stati creati numerosi gruppi di ricerca e laboratori incentrati sullo sviluppo della tecnologia CRISPR-Cas o sulle sue applicazioni, nonché sulla comprensione dei sistemi CRISPR-Cas nei batteri e sulla scoperta di nuovi sistemi di difesa.

Anche il mondo della comunicazione scientifica si è interessato a CRISPR-Cas fin dall'inizio del suo sviluppo e numerosi articoli sono stati scritti dai media e discussi alla radio e alla televisione.

Sono state organizzate anche numerose conferenze incentrate sulla ricerca con le tecnologie CRISPR.

La scoperta di CRISPR-Cas è entrata anche nei libri di testo di biologia e gli studenti di 12 anni hanno sentito parlare di CRISPR-Cas a scuola.

Raccontare il mio percorso scientifico potrebbe richiedere un'intera giornata, ma quello che posso dirvi oggi è che lungo il percorso, molti luoghi e persone hanno plasmato la mia vita e la mia ricerca.

La mia ricerca su CRISPR-Cas9 è iniziata con il mio team all'Università di Vienna in Austria, poi all'Università di Umea in Svezia.

La mobilità ha svolto un ruolo essenziale nella mia carriera ed è stata un processo di auto-miglioramento.

Ho lasciato la Francia per gli Stati Uniti; ho perso parte di me stessa, ma ho guadagnato qualcosa di nuovo. Ho lasciato gli Stati Uniti e mi sono trasferita a Vienna; ho tenuto il meglio degli Stati Uniti e ho lasciato il resto. Poi mi sono trasferita a Umea, dove è stata sviluppata la maggior parte del progetto CRISPR. Oggi mi trovo in Germania, ancora in lotta per la mia visione e semplicemente per trovare un posto per me stessa in un'istituzione tedesca. Le nuove posizioni comportano sempre nuove sfide. È sempre una lotta, ma una lotta per una causa così buona: la scienza!

Anche se non è facile, è importante trovare il giusto equilibrio tra l'essere fedeli a se stessi e rispettare e integrarsi nel nuovo ambiente. Così facendo, diventi in grado di attingere a nuove idee e di essere ricettivo nei loro confronti. Dopo alcune ripetizioni di questo ciclo - cinque nel mio caso - arrivi ad ottenere il nucleo o l'essenza di te stesso, intriso delle tue esperienze.

A me ha aiutato a prendere coscienza dei miei valori fondamentali come persona e come scienziata.

Credo che tutti noi qui comprendiamo che i valori della mobilità e della diversità vanno oltre i benefici per l'individuo.

La ricerca scientifica in tutto il mondo, compresa la nostra ricerca che ha portato allo sviluppo della tecnologia di ingegneria genomica CRISPR-Cas9, trae enormi benefici dagli scambi internazionali, sia sotto forma di giovani scienziati in visita che di collaborazione internazionale.

Questi scambi portano idee nuove, nuove prospettive e modi diversi di affrontare i problemi, tutti catalizzatori dell'innovazione che ci aiuta ad affrontare sfide globali come il cambiamento climatico, il cancro e le malattie infettive.

Forse, in modo più sottile, queste interazioni ci dimostrano che, nonostante le differenze di cultura, etnia e nazionalità, le ragioni per cui lavoriamo insieme superano di gran lunga quelle che potrebbero allontanarci.

In questi tempi incerti, di "post-verità", in cui i valori fondamentali della scienza sono

minacciati, credo sia fondamentale che tutti i Paesi mantengano una porta aperta agli scienziati internazionali, soprattutto a quelli provenienti da Paesi in cui la mobilità è necessaria.

Alle nuove generazioni: siate ispirati e siate fonte di ispirazione per coloro che vi seguono!

Siate perseveranti, tenaci, curiosi, appassionati e tenetevi ben informati!

Abbiate il coraggio di rischiare e trasformate i vostri fallimenti in nuove motivazioni per fare meglio la prossima volta!

Ogni sfida che incontrerete lungo il cammino vi costringerà a riflettere su voi stessi. Amplierà la vostra visione delle cose e vi insegnerà qualcosa di nuovo su voi stessi. È questo che rende le sfide un'esperienza così preziosa. Per me è stato un processo di miglioramento personale.

La scienza sta vivendo una crescita senza precedenti grazie allo sviluppo di tecnologie che sono esse stesse il frutto della scienza.

La scienza e le tecnologie attraverso l'innovazione sono così potenti, offrono e continueranno a offrire soluzioni alle sfide che stiamo affrontando per un'agricoltura più sostenibile per proteggere l'ambiente e nutrire il pianeta, per l'acqua per tutti, per una salute per tutti e per una maggiore pace.

Abbiamo bisogno di una nuova generazione di persone talentuose, entusiaste e ambiziose per affrontare le numerose questioni che devono ancora essere affrontate. Vorrei condividere questo riconoscimento con gli ex e attuali membri del mio team e con i colleghi che mi hanno sostenuto durante la mia carriera.

Questo premio riconosce il duro lavoro e la dedizione di un gruppo di giovani ricercatori con cui ho lavorato in un ambiente molto allegro, divertente e dinamico.

Per citarne alcuni che hanno contribuito al lavoro premiato oggi: Maria Eckert, Elitza Deltcheva, Chris Chylinsky e Martin Jinek.

Esprimo la mia gratitudine per i colleghi che si sono uniti a me nel viaggio di CRISPR-Cas9 e che si sono fidati della mia guida, delle mie ipotesi, delle mie idee e interpretazioni, delle mie visioni e dei miei desideri in questo progetto, che ho condotto principalmente in Austria, Svezia e poi in Germania.

I risultati personali riconosciuti da questo premio non sarebbero stati possibili senza le istituzioni che mi hanno permesso di creare i miei laboratori e di sviluppare i miei progetti di ricerca, e senza gli enti finanziatori in Austria, Svezia e Germania che hanno generosamente fornito sostegno finanziario alle mie idee progettuali.

Vorrei quindi ringraziare ancora una volta i colleghi dell'Università di Bologna per questo grande onore.

Grazie!

Emmanuelle Charpentier



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

LAUREA AD HONOREM IN SCIENZE E TECNOLOGIE AGRARIE A EMMANUELLE CHARPENTIER

Bologna, 27 settembre 2024

Lectio magistralis **Emmanuelle Charpentier** *(Italian version below)*

Dear Rector, Prof. Giovanni Molari,
Dear Deputy Rector, Prof. Simona Tondelli,
Dear Vice Rector, Prof. Alberto Credi,
Dear Director General Dr. Sabrina Luccarini,
Dear Prof. Rosalba Lanciotti, Prof. Silvio Salvi, Prof. Roberto Tuberosa, from the
Department of Agricultural and Food Sciences, and all members of the Department,
Distinguished Faculty, Professors, Researchers and Colleagues
Dear Students, Graduates, Under-Graduates,
Dear Ladies and Gentlemen,

Today, it is a great privilege and honor for me to receive an honorary doctorate in Agricultural Sciences and Technologies from your university, the University of Bologna, the oldest continuously operating university in the world, and it is a pleasure to celebrate it with you.

This supreme distinction mainly recognizes my work and that of my team and co-workers on the transformative gene-editing technology CRISPR-Cas9.

This technology, commonly known as “programmable gene scissors” or the “swiss arm knife of DNA”, makes it possible to precisely modify the DNA, genes and genomes of living organisms.

Let’s consider the genome (both protein-coding and non-coding) as a text, the series of genes as sentences, the genes as words made up of letters that define the code of life (the DNA bases), the CRISPR-Cas technology can search for a gene or a piece of DNA and modify the gene or, more precisely, the code of interest at will, just as a software program would search for a sentence, a word or a letter in a text to modify, correct, delete or add a word or letters.

It is the CRISPR-Cas technology that makes it possible to rewrite the code of life in a precise, versatile and efficient way.

CRISPR-Cas9 has become very fast a popular and versatile genetic tool to edit genes

and their expression in all types of cells and organisms from bacteria and plants to animal and human cells.

Considered one of the most transformative breakthroughs in the life sciences, CRISPR-Cas9 has opened up unprecedented possibilities for medicine, agriculture and many other fields, and holds great promise for numerous biotechnological and biomedical applications.

Research into genome editing and the use of CRISPR-Cas has indeed revolutionized many areas of the life sciences, from microbiology (the study of microbes ranging from bacteria to viruses, archaea, yeasts and fungi) to infection biology, immunology, cell biology, developmental biology, cancer and brain research, using research models ranging from flies, fish, mice, plants, human cells and organoids.

In the space of just twelve years, numerous scientific papers have been published on the development of the CRISPR-Cas gene editing technology, from version 1.0 to multiple subsequent versions that have improved the technology's specificity, efficiency and versatility.

Since the discovery of CRISPR-Cas9, a wealth of knowledge has been accumulated on the understanding of molecular and cellular mechanisms in a growing number of cells and organisms.

In the agricultural sector, it offers new opportunities to grow safer plant crop varieties better adapted to sustainable production systems and more resilient to climate change.

In fact, it also stimulates research aimed at better understanding the processes that govern plant resistance to drastic environmental changes, enabling us to better anticipate the crops to be developed for the future.

There is an urgent need for the European Court of Justice to review the regulation of crops and plants modified by CRISPR-Cas, a technology enabling the production of “clean” crops, so that they are no longer considered as conventional “GMOs” (Genetically Modified Organisms) engineered using other genetic technologies.

In the medical sector, gene editing using CRISPR-Cas is making a major contribution to the development of innovative therapies for cancer through immunotherapy and for hereditary diseases through gene therapy.

Numerous screens have been developed in human cells, tissues and organoids, and many edited human cells, tissues and organoids have been generated, with the aim of better understanding disease mechanisms, finding new targets for therapies and developing more clinically relevant disease models for testing drugs and medicines in development, thus greatly benefiting research and development in the pharmaceutical industries, biotech companies, clinical and academic laboratories and institutions.

A first concrete example of a CRISPR-Cas9-based medicine to treat human genetic diseases is the first approved cell-based gene therapy, Casgevy, which uses the CRISPR-Cas9 gene-editing technology to cure sickle cell disease (a blood genetic disorder) and

was developed by CRISPR Therapeutics and Vertex Pharmaceuticals (CRISPR Therapeutics which I co-founded over 10 years ago with Rodger Novak and Shaun Foy). It's a great achievement for Rodger Novak, his teams at CRISPR Therapeutics and later, the Vertex Pharmaceuticals teams who joined the effort, to develop a cure for patients just ten years after the discovery of the CRISPR-Cas9 technology.

Scientists, developers and clinicians celebrating their success, which began with an obscure research project in my laboratory, aimed in particular at understanding the role of small RNA molecules in a bacterium, *Streptococcus pyogenes*, that causes disease in humans, and how this bacterium uses CRISPR-Cas9 to defend itself against virus attack.

CRISPR-Cas is a perfect example of how fundamental research into what might initially have appeared as an obscure set of repeats in bacterial genomes first evolved into the discovery of an immune system in prokaryotic organisms (bacteria and archaea).

In my laboratory, we first identified a novel small RNA molecule, tracrRNA, in *Streptococcus pyogenes*. We then understood that this tracrRNA molecule worked with the CRISPR-Cas9 system to enable *S. pyogenes* to defend itself against viral attacks. We deciphered the tracrRNA-CRISPR-Cas9 molecular mechanism, our work leading to the exploitation of CRISPR-Cas9 as a powerful technology, the gene scissors. Long live fundamental research, always at the origin of technological, medical and other innovations!

Long live publicly funded research, universities (like the University of Bologna) and institutions that tirelessly support teachers in training the next generation of scientists and researchers in their quest for knowledge and curiosity for a better world!

The last twelve years have seen the creation of new scientific journals dedicated to research on the bacterial CRISPR-Cas systems and research using the CRISPR technology.

Numerous inventions based on the CRISPR-Cas technology have been patented worldwide.

Numerous research groups and laboratories focusing on the development of the CRISPR-Cas technology or its applications, as well as on understanding CRISPR-Cas systems in bacteria and the discoveries of new defense systems, have been set up.

The world of scientific communication has also been interested in CRISPR-Cas from the very beginning of its development, and numerous articles have been written in the media and discussed on radio and television.

Numerous conferences focusing on research using CRISPR technologies have also been organized.

The discovery of CRISPR-Cas has also made its way into biology textbooks, and students as young as 12 have heard about CRISPR-Cas at school.

Telling you about my scientific journey could take a whole day, but what I can tell you today is that along the way, many places and people have shaped my life and my research.

My research on CRISPR-Cas9 began with my team at the University of Vienna in Austria, then at the University of Umea in Sweden.

Mobility has played an essential role in my career and has been a process of self-improvement.

I left France for the United States; I lost part of myself, but I gained something new. I left the US and moved to Vienna; I kept the best of the US and left the rest. Then I moved to Umea, where most of the CRISPR project was developed. Today, I am in Germany, still fighting for my vision and simply to find a place for myself in a German institution. New positions always come with new challenges. It is always a fight, but a fight for such a good cause: science!

Although it is not easy, it is important to find the right balance between being true to yourself and respecting and integrating into the new environment. By doing so, you will be able to draw on and be receptive to new ideas.

A few iterations of this cycle - five in my case - and you end up with the core or essence of yourself that is imbued with your experiences.

It helped me to become aware of my fundamental values as a person and as a scientist.

I think all of us here understand that the values of mobility and diversity go beyond the benefits to the individual.

Scientific research around the world, including our research that led to the development of the CRISPR-Cas9 genome engineering technology, benefits enormously from international exchanges, whether in the form of young visiting scientists or international collaboration.

These exchanges bring fresh ideas, new perspectives and different ways of approaching problems, all of which are catalysts for the innovation that is helping us to tackle global challenges such as climate change, cancer and infectious diseases.

Perhaps more subtly, these interactions show us that despite our differences in culture, ethnicity and nationality, the reasons why we work together far outweigh those that might drive us apart.

And in these uncertain, 'post-truth' times, when the fundamental values of science are under threat, I think it is crucial that all countries keep an open door to international scientists, especially those from countries where mobility is necessary.

To the new generations: be inspired and be a source of inspiration for those who follow you!

Be persistent, tenacious, curious, passionate and keep yourself well informed!

Have the courage to take risks and turn your failures into new motivation to do better next time!

Every challenge you encounter along the way will force you to reflect on yourself. It will broaden your vision of things and teach you something new about yourself. That is what makes challenges such a valuable experience. For me, it has been a process of self-improvement.

Science is experiencing an unprecedented growth due to the development of

technologies that are themselves the fruit of science.

Science and technologies through innovation is so powerful, offer and will continue to offer the solutions to the challenges that we are currently facing for a more sustainable agriculture to protect the environment and feed the planet, for water for all, for one health for all and for more peace.

We need a new generation of talented, enthusiastic and ambitious people to tackle the many issues that are yet to be addressed.

I would like to share this recognition with my former and present team members and colleagues who have supported me during my career.

The prize recognizes hard work and dedication of a team of young researchers with whom I have worked in a very cheerful, enjoyable and dynamic environment.

To name a few who have contributed to the work awarded today: Maria Eckert, Elitza Deltcheva, Chris Chylinsky and Martin Jinek.

I acknowledge my colleagues who have joined me on the CRISPR-Cas9 journey and who have trusted my guidance, hypotheses, ideas and interpretations, visions and wishes in this project, which I have conducted mainly in Austria, Sweden and then Germany.

My personal achievements recognised by this award would also not have been possible without the institutions that enabled me to set up my laboratories and develop my research projects, and without the funding bodies in Austria, Sweden and Germany that generously provided financial support for my project ideas.

With that, I would like to thank again my colleagues here at the University of Bologna for this great honor.

Thank you!

Emmanuelle Charpentier

Caro Rettore, Prof. Giovanni Molari,

Gentile Prorettrice Vicaria, Prof.ssa Simona Tondelli,

Caro Prorettore per la Ricerca, Prof. Alberto Credi,

Gentile Direttore Generale Dott.ssa Sabrina Luccarini,

Gentili Prof. Rosalba Lanciotti, Prof. Silvio Salvi, Prof. Roberto Tuberosa, del Dipartimento di Scienze e Tecnologie Agro-Alimentari, e tutti i membri del Dipartimento,

illustri Professori, Ricercatori e Colleghi

Care studentesse e cari studenti, laureati e laureandi,

Gentili Signore e Signori,

è per me un grande privilegio e un onore ricevere oggi la laurea honoris causa in Scienze e Tecnologie Agrarie dalla vostra Università, l'Università di Bologna, la più antica università del mondo ininterrottamente in attività, ed è un piacere celebrarla con voi.

Questa suprema onorificenza riconosce principalmente il mio lavoro e quello del mio team e dei miei collaboratori sulla tecnologia di editing genetico CRISPR-Cas9.

Questa tecnologia, comunemente nota come “forbici genetiche programmabili” o “coltello svizzero del DNA”, consente di modificare con precisione il DNA, i geni e i genomi degli organismi viventi.

Consideriamo il genoma (sia codificante per le proteine che non codificante) come un testo, la serie di geni come frasi, i geni come parole composte da lettere che definiscono il codice della vita (le basi del DNA), la tecnologia CRISPR-Cas può cercare un gene o un pezzo di DNA e modificare il gene o, più precisamente, il codice di interesse a piacimento, proprio come un programma software cercherebbe una frase, una parola o una lettera in un testo per modificare, correggere, eliminare o aggiungere una parola o delle lettere.

È la tecnologia CRISPR-Cas che permette di riscrivere il codice della vita in modo preciso, versatile ed efficiente.

La CRISPR-Cas9 è diventata molto rapidamente uno strumento genetico popolare e versatile per modificare i geni e la loro espressione in tutti i tipi di cellule e organismi, dai batteri e dalle piante alle cellule animali e umane.

Considerata una delle scoperte più rivoluzionarie nel campo delle scienze della vita, la CRISPR-Cas9 ha aperto possibilità senza precedenti per la medicina, l'agricoltura e molti altri campi e promette bene per numerose applicazioni biotecnologiche e biomediche.

La ricerca sull'editing del genoma e l'uso di CRISPR-Cas ha infatti rivoluzionato molte aree delle scienze della vita, dalla microbiologia (lo studio di microbi che vanno dai batteri ai virus, agli archei, ai lieviti e ai funghi) alla biologia delle infezioni, all'immunologia, alla biologia cellulare, alla biologia dello sviluppo, alla ricerca sul cancro e sul cervello, utilizzando modelli di ricerca che vanno dalle mosche, ai pesci, ai topi, alle piante, alle cellule umane e agli organoidi.

Nell'arco di soli dodici anni, sono stati pubblicati numerosi articoli scientifici sullo sviluppo della tecnologia di editing genico CRISPR-Cas, dalla versione 1.0 alle molteplici versioni successive che hanno migliorato la specificità, l'efficienza e la versatilità della tecnologia.

Dalla scoperta di CRISPR-Cas9, si è accumulata una grande quantità di conoscenze sulla comprensione dei meccanismi molecolari e cellulari in un numero crescente di cellule e organismi.

Nel settore agricolo, offre nuove opportunità per la coltivazione di varietà vegetali più sicure, più adatte a sistemi di produzione sostenibili e più resistenti ai cambiamenti climatici.

Infatti, stimola anche la ricerca volta a comprendere meglio i processi che regolano la resistenza delle piante a drastici cambiamenti ambientali, consentendoci di anticipare meglio le colture da sviluppare per il futuro.

È urgente che la Corte di giustizia europea riveda la regolamentazione delle colture e delle piante modificate mediante CRISPR-Cas, una tecnologia che consente la produzione di colture “pulite”, in modo che non siano più considerate come “OGM” (Organismi Geneticamente Modificati) convenzionali ingegnerizzati con altre tecnologie genetiche.

Nel settore medico, l'editing genico mediante CRISPR-Cas sta contribuendo in modo

significativo allo sviluppo di terapie innovative per il cancro attraverso l'immunoterapia e per le malattie ereditarie attraverso la terapia genica.

Sono stati sviluppati numerosi schermi in cellule, tessuti e organoidi umani e sono state generate molte cellule, tessuti e organoidi umani modificati, con l'obiettivo di comprendere meglio i meccanismi delle malattie, trovare nuovi bersagli per le terapie e sviluppare modelli di malattia più rilevanti dal punto di vista clinico per testare farmaci e medicinali in fase di sviluppo, con grande beneficio per la ricerca e lo sviluppo nelle industrie farmaceutiche, nelle aziende biotecnologiche, nei laboratori clinici e accademici e nelle istituzioni.

Un primo esempio concreto di farmaco basato su CRISPR-Cas9 per il trattamento di malattie genetiche umane è la prima terapia genica cellulare approvata, Casgevy, che utilizza la tecnologia di editing genico CRISPR-Cas9 per curare la malattia della falce (una malattia genetica del sangue) ed è stata sviluppata da CRISPR Therapeutics e Vertex Pharmaceuticals (CRISPR Therapeutics che ho co-fondato oltre 10 anni fa con Rodger Novak e Shaun Foy).

È un grande risultato per Rodger Novak, per i suoi team di CRISPR Therapeutics e successivamente per i team di Vertex Pharmaceuticals che si sono uniti a questo sforzo, sviluppare una cura per i pazienti solo dieci anni dopo la scoperta della tecnologia CRISPR-Cas9.

Scienziati, sviluppatori e clinici che festeggiano il loro successo, iniziato con un oscuro progetto di ricerca nel mio laboratorio, volto in particolare a comprendere il ruolo delle piccole molecole di RNA in un batterio, lo *Streptococcus pyogenes*, che causa malattie nell'uomo, e come questo batterio utilizza CRISPR-Cas9 per difendersi dall'attacco dei virus.

CRISPR-Cas è un esempio perfetto di come la ricerca fondamentale su ciò che inizialmente poteva apparire come un oscuro insieme di ripetizioni nei genomi batterici si sia prima evoluta nella scoperta di un sistema immunitario negli organismi procariotici (batteri e archei).

Nel mio laboratorio abbiamo identificato per la prima volta una nuova piccola molecola di RNA, il tracrRNA, nello *Streptococcus pyogenes*. Abbiamo poi capito che questa molecola di tracrRNA lavorava con il sistema CRISPR-Cas9 per consentire a *S. pyogenes* di difendersi dagli attacchi virali. Abbiamo decifrato il meccanismo molecolare tracrRNA-CRISPR-Cas9 e il nostro lavoro ha portato allo sfruttamento di CRISPR-Cas9 come una potente tecnologia, le forbici dei geni.

Lunga vita alla ricerca fondamentale, sempre all'origine delle innovazioni tecnologiche, mediche e di altro tipo!

Viva la ricerca finanziata con fondi pubblici, le università (come l'Università di Bologna) e le istituzioni che sostengono instancabilmente i docenti nella formazione della prossima generazione di scienziati e ricercatori nella loro ricerca di conoscenza e curiosità per un mondo migliore!

Negli ultimi dodici anni sono nate nuove riviste scientifiche dedicate alla ricerca sui sistemi CRISPR-Cas batterici e alla ricerca che utilizza la tecnologia CRISPR.

Numerose invenzioni basate sulla tecnologia CRISPR-Cas sono state brevettate in tutto il mondo.

Sono stati creati numerosi gruppi di ricerca e laboratori incentrati sullo sviluppo della tecnologia CRISPR-Cas o sulle sue applicazioni, nonché sulla comprensione dei sistemi CRISPR-Cas nei batteri e sulla scoperta di nuovi sistemi di difesa.

Anche il mondo della comunicazione scientifica si è interessato a CRISPR-Cas fin dall'inizio del suo sviluppo e numerosi articoli sono stati scritti dai media e discussi alla radio e alla televisione.

Sono state organizzate anche numerose conferenze incentrate sulla ricerca con le tecnologie CRISPR.

La scoperta di CRISPR-Cas è entrata anche nei libri di testo di biologia e gli studenti di 12 anni hanno sentito parlare di CRISPR-Cas a scuola.

Raccontare il mio percorso scientifico potrebbe richiedere un'intera giornata, ma quello che posso dirvi oggi è che lungo il percorso, molti luoghi e persone hanno plasmato la mia vita e la mia ricerca.

La mia ricerca su CRISPR-Cas9 è iniziata con il mio team all'Università di Vienna in Austria, poi all'Università di Umea in Svezia.

La mobilità ha svolto un ruolo essenziale nella mia carriera ed è stata un processo di auto-miglioramento.

Ho lasciato la Francia per gli Stati Uniti; ho perso parte di me stessa, ma ho guadagnato qualcosa di nuovo. Ho lasciato gli Stati Uniti e mi sono trasferita a Vienna; ho tenuto il meglio degli Stati Uniti e ho lasciato il resto. Poi mi sono trasferita a Umea, dove è stata sviluppata la maggior parte del progetto CRISPR. Oggi mi trovo in Germania, ancora in lotta per la mia visione e semplicemente per trovare un posto per me stessa in un'istituzione tedesca. Le nuove posizioni comportano sempre nuove sfide. È sempre una lotta, ma una lotta per una causa così buona: la scienza!

Anche se non è facile, è importante trovare il giusto equilibrio tra l'essere fedeli a se stessi e rispettare e integrarsi nel nuovo ambiente. Così facendo, diventi in grado di attingere a nuove idee e di essere ricettivo nei loro confronti. Dopo alcune ripetizioni di questo ciclo - cinque nel mio caso - arrivi ad ottenere il nucleo o l'essenza di te stesso, intriso delle tue esperienze.

A me ha aiutato a prendere coscienza dei miei valori fondamentali come persona e come scienziata.

Credo che tutti noi qui comprendiamo che i valori della mobilità e della diversità vanno oltre i benefici per l'individuo.

La ricerca scientifica in tutto il mondo, compresa la nostra ricerca che ha portato allo sviluppo della tecnologia di ingegneria genomica CRISPR-Cas9, trae enormi benefici dagli scambi internazionali, sia sotto forma di giovani scienziati in visita che di collaborazione internazionale.

Questi scambi portano idee nuove, nuove prospettive e modi diversi di affrontare i problemi, tutti catalizzatori dell'innovazione che ci aiuta ad affrontare sfide globali come il cambiamento climatico, il cancro e le malattie infettive.

Forse, in modo più sottile, queste interazioni ci dimostrano che, nonostante le differenze di cultura, etnia e nazionalità, le ragioni per cui lavoriamo insieme superano di gran lunga quelle che potrebbero allontanarci.

In questi tempi incerti, di "post-verità", in cui i valori fondamentali della scienza sono

minacciati, credo sia fondamentale che tutti i Paesi mantengano una porta aperta agli scienziati internazionali, soprattutto a quelli provenienti da Paesi in cui la mobilità è necessaria.

Alle nuove generazioni: siate ispirati e siate fonte di ispirazione per coloro che vi seguono!

Siate perseveranti, tenaci, curiosi, appassionati e tenetevi ben informati!

Abbiate il coraggio di rischiare e trasformate i vostri fallimenti in nuove motivazioni per fare meglio la prossima volta!

Ogni sfida che incontrerete lungo il cammino vi costringerà a riflettere su voi stessi. Amplierà la vostra visione delle cose e vi insegnerà qualcosa di nuovo su voi stessi. È questo che rende le sfide un'esperienza così preziosa. Per me è stato un processo di miglioramento personale.

La scienza sta vivendo una crescita senza precedenti grazie allo sviluppo di tecnologie che sono esse stesse il frutto della scienza.

La scienza e le tecnologie attraverso l'innovazione sono così potenti, offrono e continueranno a offrire soluzioni alle sfide che stiamo affrontando per un'agricoltura più sostenibile per proteggere l'ambiente e nutrire il pianeta, per l'acqua per tutti, per una salute per tutti e per una maggiore pace.

Abbiamo bisogno di una nuova generazione di persone talentuose, entusiaste e ambiziose per affrontare le numerose questioni che devono ancora essere affrontate. Vorrei condividere questo riconoscimento con gli ex e attuali membri del mio team e con i colleghi che mi hanno sostenuto durante la mia carriera.

Questo premio riconosce il duro lavoro e la dedizione di un gruppo di giovani ricercatori con cui ho lavorato in un ambiente molto allegro, divertente e dinamico.

Per citarne alcuni che hanno contribuito al lavoro premiato oggi: Maria Eckert, Elitza Deltcheva, Chris Chylinsky e Martin Jinek.

Esprimo la mia gratitudine per i colleghi che si sono uniti a me nel viaggio di CRISPR-Cas9 e che si sono fidati della mia guida, delle mie ipotesi, delle mie idee e interpretazioni, delle mie visioni e dei miei desideri in questo progetto, che ho condotto principalmente in Austria, Svezia e poi in Germania.

I risultati personali riconosciuti da questo premio non sarebbero stati possibili senza le istituzioni che mi hanno permesso di creare i miei laboratori e di sviluppare i miei progetti di ricerca, e senza gli enti finanziatori in Austria, Svezia e Germania che hanno generosamente fornito sostegno finanziario alle mie idee progettuali.

Vorrei quindi ringraziare ancora una volta i colleghi dell'Università di Bologna per questo grande onore.

Grazie!

Emmanuelle Charpentier



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

LAUREA AD HONOREM IN SCIENZE E TECNOLOGIE AGRARIE A EMMANUELLE CHARPENTIER

Bologna, 27 settembre 2024

Lectio magistralis **Emmanuelle Charpentier** *(Italian version below)*

Dear Rector, Prof. Giovanni Molari,
Dear Deputy Rector, Prof. Simona Tondelli,
Dear Vice Rector, Prof. Alberto Credi,
Dear Director General Dr. Sabrina Luccarini,
Dear Prof. Rosalba Lanciotti, Prof. Silvio Salvi, Prof. Roberto Tuberosa, from the
Department of Agricultural and Food Sciences, and all members of the Department,
Distinguished Faculty, Professors, Researchers and Colleagues
Dear Students, Graduates, Under-Graduates,
Dear Ladies and Gentlemen,

Today, it is a great privilege and honor for me to receive an honorary doctorate in Agricultural Sciences and Technologies from your university, the University of Bologna, the oldest continuously operating university in the world, and it is a pleasure to celebrate it with you.

This supreme distinction mainly recognizes my work and that of my team and co-workers on the transformative gene-editing technology CRISPR-Cas9.

This technology, commonly known as “programmable gene scissors” or the “swiss arm knife of DNA”, makes it possible to precisely modify the DNA, genes and genomes of living organisms.

Let’s consider the genome (both protein-coding and non-coding) as a text, the series of genes as sentences, the genes as words made up of letters that define the code of life (the DNA bases), the CRISPR-Cas technology can search for a gene or a piece of DNA and modify the gene or, more precisely, the code of interest at will, just as a software program would search for a sentence, a word or a letter in a text to modify, correct, delete or add a word or letters.

It is the CRISPR-Cas technology that makes it possible to rewrite the code of life in a precise, versatile and efficient way.

CRISPR-Cas9 has become very fast a popular and versatile genetic tool to edit genes

and their expression in all types of cells and organisms from bacteria and plants to animal and human cells.

Considered one of the most transformative breakthroughs in the life sciences, CRISPR-Cas9 has opened up unprecedented possibilities for medicine, agriculture and many other fields, and holds great promise for numerous biotechnological and biomedical applications.

Research into genome editing and the use of CRISPR-Cas has indeed revolutionized many areas of the life sciences, from microbiology (the study of microbes ranging from bacteria to viruses, archaea, yeasts and fungi) to infection biology, immunology, cell biology, developmental biology, cancer and brain research, using research models ranging from flies, fish, mice, plants, human cells and organoids.

In the space of just twelve years, numerous scientific papers have been published on the development of the CRISPR-Cas gene editing technology, from version 1.0 to multiple subsequent versions that have improved the technology's specificity, efficiency and versatility.

Since the discovery of CRISPR-Cas9, a wealth of knowledge has been accumulated on the understanding of molecular and cellular mechanisms in a growing number of cells and organisms.

In the agricultural sector, it offers new opportunities to grow safer plant crop varieties better adapted to sustainable production systems and more resilient to climate change.

In fact, it also stimulates research aimed at better understanding the processes that govern plant resistance to drastic environmental changes, enabling us to better anticipate the crops to be developed for the future.

There is an urgent need for the European Court of Justice to review the regulation of crops and plants modified by CRISPR-Cas, a technology enabling the production of “clean” crops, so that they are no longer considered as conventional “GMOs” (Genetically Modified Organisms) engineered using other genetic technologies.

In the medical sector, gene editing using CRISPR-Cas is making a major contribution to the development of innovative therapies for cancer through immunotherapy and for hereditary diseases through gene therapy.

Numerous screens have been developed in human cells, tissues and organoids, and many edited human cells, tissues and organoids have been generated, with the aim of better understanding disease mechanisms, finding new targets for therapies and developing more clinically relevant disease models for testing drugs and medicines in development, thus greatly benefiting research and development in the pharmaceutical industries, biotech companies, clinical and academic laboratories and institutions.

A first concrete example of a CRISPR-Cas9-based medicine to treat human genetic diseases is the first approved cell-based gene therapy, Casgevy, which uses the CRISPR-Cas9 gene-editing technology to cure sickle cell disease (a blood genetic disorder) and

was developed by CRISPR Therapeutics and Vertex Pharmaceuticals (CRISPR Therapeutics which I co-founded over 10 years ago with Rodger Novak and Shaun Foy). It's a great achievement for Rodger Novak, his teams at CRISPR Therapeutics and later, the Vertex Pharmaceuticals teams who joined the effort, to develop a cure for patients just ten years after the discovery of the CRISPR-Cas9 technology.

Scientists, developers and clinicians celebrating their success, which began with an obscure research project in my laboratory, aimed in particular at understanding the role of small RNA molecules in a bacterium, *Streptococcus pyogenes*, that causes disease in humans, and how this bacterium uses CRISPR-Cas9 to defend itself against virus attack.

CRISPR-Cas is a perfect example of how fundamental research into what might initially have appeared as an obscure set of repeats in bacterial genomes first evolved into the discovery of an immune system in prokaryotic organisms (bacteria and archaea).

In my laboratory, we first identified a novel small RNA molecule, tracrRNA, in *Streptococcus pyogenes*. We then understood that this tracrRNA molecule worked with the CRISPR-Cas9 system to enable *S. pyogenes* to defend itself against viral attacks. We deciphered the tracrRNA-CRISPR-Cas9 molecular mechanism, our work leading to the exploitation of CRISPR-Cas9 as a powerful technology, the gene scissors. Long live fundamental research, always at the origin of technological, medical and other innovations!

Long live publicly funded research, universities (like the University of Bologna) and institutions that tirelessly support teachers in training the next generation of scientists and researchers in their quest for knowledge and curiosity for a better world!

The last twelve years have seen the creation of new scientific journals dedicated to research on the bacterial CRISPR-Cas systems and research using the CRISPR technology.

Numerous inventions based on the CRISPR-Cas technology have been patented worldwide.

Numerous research groups and laboratories focusing on the development of the CRISPR-Cas technology or its applications, as well as on understanding CRISPR-Cas systems in bacteria and the discoveries of new defense systems, have been set up.

The world of scientific communication has also been interested in CRISPR-Cas from the very beginning of its development, and numerous articles have been written in the media and discussed on radio and television.

Numerous conferences focusing on research using CRISPR technologies have also been organized.

The discovery of CRISPR-Cas has also made its way into biology textbooks, and students as young as 12 have heard about CRISPR-Cas at school.

Telling you about my scientific journey could take a whole day, but what I can tell you today is that along the way, many places and people have shaped my life and my research.

My research on CRISPR-Cas9 began with my team at the University of Vienna in Austria, then at the University of Umea in Sweden.

Mobility has played an essential role in my career and has been a process of self-improvement.

I left France for the United States; I lost part of myself, but I gained something new. I left the US and moved to Vienna; I kept the best of the US and left the rest. Then I moved to Umea, where most of the CRISPR project was developed. Today, I am in Germany, still fighting for my vision and simply to find a place for myself in a German institution. New positions always come with new challenges. It is always a fight, but a fight for such a good cause: science!

Although it is not easy, it is important to find the right balance between being true to yourself and respecting and integrating into the new environment. By doing so, you will be able to draw on and be receptive to new ideas.

A few iterations of this cycle - five in my case - and you end up with the core or essence of yourself that is imbued with your experiences.

It helped me to become aware of my fundamental values as a person and as a scientist.

I think all of us here understand that the values of mobility and diversity go beyond the benefits to the individual.

Scientific research around the world, including our research that led to the development of the CRISPR-Cas9 genome engineering technology, benefits enormously from international exchanges, whether in the form of young visiting scientists or international collaboration.

These exchanges bring fresh ideas, new perspectives and different ways of approaching problems, all of which are catalysts for the innovation that is helping us to tackle global challenges such as climate change, cancer and infectious diseases.

Perhaps more subtly, these interactions show us that despite our differences in culture, ethnicity and nationality, the reasons why we work together far outweigh those that might drive us apart.

And in these uncertain, 'post-truth' times, when the fundamental values of science are under threat, I think it is crucial that all countries keep an open door to international scientists, especially those from countries where mobility is necessary.

To the new generations: be inspired and be a source of inspiration for those who follow you!

Be persistent, tenacious, curious, passionate and keep yourself well informed!

Have the courage to take risks and turn your failures into new motivation to do better next time!

Every challenge you encounter along the way will force you to reflect on yourself. It will broaden your vision of things and teach you something new about yourself. That is what makes challenges such a valuable experience. For me, it has been a process of self-improvement.

Science is experiencing an unprecedented growth due to the development of

technologies that are themselves the fruit of science.

Science and technologies through innovation is so powerful, offer and will continue to offer the solutions to the challenges that we are currently facing for a more sustainable agriculture to protect the environment and feed the planet, for water for all, for one health for all and for more peace.

We need a new generation of talented, enthusiastic and ambitious people to tackle the many issues that are yet to be addressed.

I would like to share this recognition with my former and present team members and colleagues who have supported me during my career.

The prize recognizes hard work and dedication of a team of young researchers with whom I have worked in a very cheerful, enjoyable and dynamic environment.

To name a few who have contributed to the work awarded today: Maria Eckert, Elitza Deltcheva, Chris Chylinsky and Martin Jinek.

I acknowledge my colleagues who have joined me on the CRISPR-Cas9 journey and who have trusted my guidance, hypotheses, ideas and interpretations, visions and wishes in this project, which I have conducted mainly in Austria, Sweden and then Germany.

My personal achievements recognised by this award would also not have been possible without the institutions that enabled me to set up my laboratories and develop my research projects, and without the funding bodies in Austria, Sweden and Germany that generously provided financial support for my project ideas.

With that, I would like to thank again my colleagues here at the University of Bologna for this great honor.

Thank you!

Emmanuelle Charpentier

Caro Rettore, Prof. Giovanni Molari,

Gentile Prorettrice Vicaria, Prof.ssa Simona Tondelli,

Caro Prorettore per la Ricerca, Prof. Alberto Credi,

Gentile Direttore Generale Dott.ssa Sabrina Luccarini,

Gentili Prof. Rosalba Lanciotti, Prof. Silvio Salvi, Prof. Roberto Tuberosa, del Dipartimento di Scienze e Tecnologie Agro-Alimentari, e tutti i membri del Dipartimento,

illustri Professori, Ricercatori e Colleghi

Care studentesse e cari studenti, laureati e laureandi,

Gentili Signore e Signori,

è per me un grande privilegio e un onore ricevere oggi la laurea honoris causa in Scienze e Tecnologie Agrarie dalla vostra Università, l'Università di Bologna, la più antica università del mondo ininterrottamente in attività, ed è un piacere celebrarla con voi.

Questa suprema onorificenza riconosce principalmente il mio lavoro e quello del mio team e dei miei collaboratori sulla tecnologia di editing genetico CRISPR-Cas9.

Questa tecnologia, comunemente nota come “forbici genetiche programmabili” o “coltello svizzero del DNA”, consente di modificare con precisione il DNA, i geni e i genomi degli organismi viventi.

Consideriamo il genoma (sia codificante per le proteine che non codificante) come un testo, la serie di geni come frasi, i geni come parole composte da lettere che definiscono il codice della vita (le basi del DNA), la tecnologia CRISPR-Cas può cercare un gene o un pezzo di DNA e modificare il gene o, più precisamente, il codice di interesse a piacimento, proprio come un programma software cercherebbe una frase, una parola o una lettera in un testo per modificare, correggere, eliminare o aggiungere una parola o delle lettere.

È la tecnologia CRISPR-Cas che permette di riscrivere il codice della vita in modo preciso, versatile ed efficiente.

La CRISPR-Cas9 è diventata molto rapidamente uno strumento genetico popolare e versatile per modificare i geni e la loro espressione in tutti i tipi di cellule e organismi, dai batteri e dalle piante alle cellule animali e umane.

Considerata una delle scoperte più rivoluzionarie nel campo delle scienze della vita, la CRISPR-Cas9 ha aperto possibilità senza precedenti per la medicina, l'agricoltura e molti altri campi e promette bene per numerose applicazioni biotecnologiche e biomediche.

La ricerca sull'editing del genoma e l'uso di CRISPR-Cas ha infatti rivoluzionato molte aree delle scienze della vita, dalla microbiologia (lo studio di microbi che vanno dai batteri ai virus, agli archei, ai lieviti e ai funghi) alla biologia delle infezioni, all'immunologia, alla biologia cellulare, alla biologia dello sviluppo, alla ricerca sul cancro e sul cervello, utilizzando modelli di ricerca che vanno dalle mosche, ai pesci, ai topi, alle piante, alle cellule umane e agli organoidi.

Nell'arco di soli dodici anni, sono stati pubblicati numerosi articoli scientifici sullo sviluppo della tecnologia di editing genico CRISPR-Cas, dalla versione 1.0 alle molteplici versioni successive che hanno migliorato la specificità, l'efficienza e la versatilità della tecnologia.

Dalla scoperta di CRISPR-Cas9, si è accumulata una grande quantità di conoscenze sulla comprensione dei meccanismi molecolari e cellulari in un numero crescente di cellule e organismi.

Nel settore agricolo, offre nuove opportunità per la coltivazione di varietà vegetali più sicure, più adatte a sistemi di produzione sostenibili e più resistenti ai cambiamenti climatici.

Infatti, stimola anche la ricerca volta a comprendere meglio i processi che regolano la resistenza delle piante a drastici cambiamenti ambientali, consentendoci di anticipare meglio le colture da sviluppare per il futuro.

È urgente che la Corte di giustizia europea riveda la regolamentazione delle colture e delle piante modificate mediante CRISPR-Cas, una tecnologia che consente la produzione di colture “pulite”, in modo che non siano più considerate come “OGM” (Organismi Geneticamente Modificati) convenzionali ingegnerizzati con altre tecnologie genetiche.

Nel settore medico, l'editing genico mediante CRISPR-Cas sta contribuendo in modo

significativo allo sviluppo di terapie innovative per il cancro attraverso l'immunoterapia e per le malattie ereditarie attraverso la terapia genica.

Sono stati sviluppati numerosi schermi in cellule, tessuti e organoidi umani e sono state generate molte cellule, tessuti e organoidi umani modificati, con l'obiettivo di comprendere meglio i meccanismi delle malattie, trovare nuovi bersagli per le terapie e sviluppare modelli di malattia più rilevanti dal punto di vista clinico per testare farmaci e medicinali in fase di sviluppo, con grande beneficio per la ricerca e lo sviluppo nelle industrie farmaceutiche, nelle aziende biotecnologiche, nei laboratori clinici e accademici e nelle istituzioni.

Un primo esempio concreto di farmaco basato su CRISPR-Cas9 per il trattamento di malattie genetiche umane è la prima terapia genica cellulare approvata, Casgevy, che utilizza la tecnologia di editing genico CRISPR-Cas9 per curare la malattia della falce (una malattia genetica del sangue) ed è stata sviluppata da CRISPR Therapeutics e Vertex Pharmaceuticals (CRISPR Therapeutics che ho co-fondato oltre 10 anni fa con Rodger Novak e Shaun Foy).

È un grande risultato per Rodger Novak, per i suoi team di CRISPR Therapeutics e successivamente per i team di Vertex Pharmaceuticals che si sono uniti a questo sforzo, sviluppare una cura per i pazienti solo dieci anni dopo la scoperta della tecnologia CRISPR-Cas9.

Scienziati, sviluppatori e clinici che festeggiano il loro successo, iniziato con un oscuro progetto di ricerca nel mio laboratorio, volto in particolare a comprendere il ruolo delle piccole molecole di RNA in un batterio, lo *Streptococcus pyogenes*, che causa malattie nell'uomo, e come questo batterio utilizza CRISPR-Cas9 per difendersi dall'attacco dei virus.

CRISPR-Cas è un esempio perfetto di come la ricerca fondamentale su ciò che inizialmente poteva apparire come un oscuro insieme di ripetizioni nei genomi batterici si sia prima evoluta nella scoperta di un sistema immunitario negli organismi procariotici (batteri e archei).

Nel mio laboratorio abbiamo identificato per la prima volta una nuova piccola molecola di RNA, il tracrRNA, nello *Streptococcus pyogenes*. Abbiamo poi capito che questa molecola di tracrRNA lavorava con il sistema CRISPR-Cas9 per consentire a *S. pyogenes* di difendersi dagli attacchi virali. Abbiamo decifrato il meccanismo molecolare tracrRNA-CRISPR-Cas9 e il nostro lavoro ha portato allo sfruttamento di CRISPR-Cas9 come una potente tecnologia, le forbici dei geni.

Lunga vita alla ricerca fondamentale, sempre all'origine delle innovazioni tecnologiche, mediche e di altro tipo!

Viva la ricerca finanziata con fondi pubblici, le università (come l'Università di Bologna) e le istituzioni che sostengono instancabilmente i docenti nella formazione della prossima generazione di scienziati e ricercatori nella loro ricerca di conoscenza e curiosità per un mondo migliore!

Negli ultimi dodici anni sono nate nuove riviste scientifiche dedicate alla ricerca sui sistemi CRISPR-Cas batterici e alla ricerca che utilizza la tecnologia CRISPR.

Numerose invenzioni basate sulla tecnologia CRISPR-Cas sono state brevettate in tutto il mondo.

Sono stati creati numerosi gruppi di ricerca e laboratori incentrati sullo sviluppo della tecnologia CRISPR-Cas o sulle sue applicazioni, nonché sulla comprensione dei sistemi CRISPR-Cas nei batteri e sulla scoperta di nuovi sistemi di difesa.

Anche il mondo della comunicazione scientifica si è interessato a CRISPR-Cas fin dall'inizio del suo sviluppo e numerosi articoli sono stati scritti dai media e discussi alla radio e alla televisione.

Sono state organizzate anche numerose conferenze incentrate sulla ricerca con le tecnologie CRISPR.

La scoperta di CRISPR-Cas è entrata anche nei libri di testo di biologia e gli studenti di 12 anni hanno sentito parlare di CRISPR-Cas a scuola.

Raccontare il mio percorso scientifico potrebbe richiedere un'intera giornata, ma quello che posso dirvi oggi è che lungo il percorso, molti luoghi e persone hanno plasmato la mia vita e la mia ricerca.

La mia ricerca su CRISPR-Cas9 è iniziata con il mio team all'Università di Vienna in Austria, poi all'Università di Umea in Svezia.

La mobilità ha svolto un ruolo essenziale nella mia carriera ed è stata un processo di auto-miglioramento.

Ho lasciato la Francia per gli Stati Uniti; ho perso parte di me stessa, ma ho guadagnato qualcosa di nuovo. Ho lasciato gli Stati Uniti e mi sono trasferita a Vienna; ho tenuto il meglio degli Stati Uniti e ho lasciato il resto. Poi mi sono trasferita a Umea, dove è stata sviluppata la maggior parte del progetto CRISPR. Oggi mi trovo in Germania, ancora in lotta per la mia visione e semplicemente per trovare un posto per me stessa in un'istituzione tedesca. Le nuove posizioni comportano sempre nuove sfide. È sempre una lotta, ma una lotta per una causa così buona: la scienza!

Anche se non è facile, è importante trovare il giusto equilibrio tra l'essere fedeli a se stessi e rispettare e integrarsi nel nuovo ambiente. Così facendo, diventi in grado di attingere a nuove idee e di essere ricettivo nei loro confronti. Dopo alcune ripetizioni di questo ciclo - cinque nel mio caso - arrivi ad ottenere il nucleo o l'essenza di te stesso, intriso delle tue esperienze.

A me ha aiutato a prendere coscienza dei miei valori fondamentali come persona e come scienziata.

Credo che tutti noi qui comprendiamo che i valori della mobilità e della diversità vanno oltre i benefici per l'individuo.

La ricerca scientifica in tutto il mondo, compresa la nostra ricerca che ha portato allo sviluppo della tecnologia di ingegneria genomica CRISPR-Cas9, trae enormi benefici dagli scambi internazionali, sia sotto forma di giovani scienziati in visita che di collaborazione internazionale.

Questi scambi portano idee nuove, nuove prospettive e modi diversi di affrontare i problemi, tutti catalizzatori dell'innovazione che ci aiuta ad affrontare sfide globali come il cambiamento climatico, il cancro e le malattie infettive.

Forse, in modo più sottile, queste interazioni ci dimostrano che, nonostante le differenze di cultura, etnia e nazionalità, le ragioni per cui lavoriamo insieme superano di gran lunga quelle che potrebbero allontanarci.

In questi tempi incerti, di "post-verità", in cui i valori fondamentali della scienza sono

minacciati, credo sia fondamentale che tutti i Paesi mantengano una porta aperta agli scienziati internazionali, soprattutto a quelli provenienti da Paesi in cui la mobilità è necessaria.

Alle nuove generazioni: siate ispirati e siate fonte di ispirazione per coloro che vi seguono!

Siate perseveranti, tenaci, curiosi, appassionati e tenetevi ben informati!

Abbiate il coraggio di rischiare e trasformate i vostri fallimenti in nuove motivazioni per fare meglio la prossima volta!

Ogni sfida che incontrerete lungo il cammino vi costringerà a riflettere su voi stessi. Amplierà la vostra visione delle cose e vi insegnerà qualcosa di nuovo su voi stessi. È questo che rende le sfide un'esperienza così preziosa. Per me è stato un processo di miglioramento personale.

La scienza sta vivendo una crescita senza precedenti grazie allo sviluppo di tecnologie che sono esse stesse il frutto della scienza.

La scienza e le tecnologie attraverso l'innovazione sono così potenti, offrono e continueranno a offrire soluzioni alle sfide che stiamo affrontando per un'agricoltura più sostenibile per proteggere l'ambiente e nutrire il pianeta, per l'acqua per tutti, per una salute per tutti e per una maggiore pace.

Abbiamo bisogno di una nuova generazione di persone talentuose, entusiaste e ambiziose per affrontare le numerose questioni che devono ancora essere affrontate. Vorrei condividere questo riconoscimento con gli ex e attuali membri del mio team e con i colleghi che mi hanno sostenuto durante la mia carriera.

Questo premio riconosce il duro lavoro e la dedizione di un gruppo di giovani ricercatori con cui ho lavorato in un ambiente molto allegro, divertente e dinamico.

Per citarne alcuni che hanno contribuito al lavoro premiato oggi: Maria Eckert, Elitza Deltcheva, Chris Chylinsky e Martin Jinek.

Esprimo la mia gratitudine per i colleghi che si sono uniti a me nel viaggio di CRISPR-Cas9 e che si sono fidati della mia guida, delle mie ipotesi, delle mie idee e interpretazioni, delle mie visioni e dei miei desideri in questo progetto, che ho condotto principalmente in Austria, Svezia e poi in Germania.

I risultati personali riconosciuti da questo premio non sarebbero stati possibili senza le istituzioni che mi hanno permesso di creare i miei laboratori e di sviluppare i miei progetti di ricerca, e senza gli enti finanziatori in Austria, Svezia e Germania che hanno generosamente fornito sostegno finanziario alle mie idee progettuali.

Vorrei quindi ringraziare ancora una volta i colleghi dell'Università di Bologna per questo grande onore.

Grazie!

Emmanuelle Charpentier