

Biologia rigenerativa. Si chiama nuclear transfer
Consente di "ricreare" geneticamente tutte le cellule di un corpo adulto
Ha rivoluzionato la scienza. E promette cure per cancro, Alzheimer e Parkinson

Quelle staminali si riprogrammano

CARLO ALBERTO REDI*

Ecco la sintesi della relazione del professor Redi alla conferenza mondiale *The Future of Science* della [Fondazione Veronesi](#) che si terrà a Venezia, Isola di San Giorgio, nei giorni 17, 18 e 19 settembre.

GÌA HANS SPEMANN, Nobel nel 1935, aveva intuito la formidabile opportunità per la ricerca biologica costituita dalla generazione di cloni a partire da nuclei di cellule adulte. Ma, dati i mezzi del tempo, riuscì a fare ben poco. Oggi il "nuclear transfer", e le applicazioni che si sono delineate, permettono la riprogrammazione genetica di nuclei di cellule di un corpo adulto (somatici) inserendole in cellule uovo. Questa operazione ricostituisce artificialmente un embrione unicellulare (equivalente a quello prodotto dalla fecondazione della cellula uovo) utile sia per la produzione di cloni (se trasferito in utero) sia di staminali embrionali (se coltivato in provetta). Grazie a leggi ad hoc (come nel Regno Unito), la tecnica viene usata per trasferire mitocondri sani in ovociti umani in cui questi organelli malati provocherebbero la morte del nascituro.

Il trasferimento di nuclei invece è oggi impiegato per diverse applicazioni: per inserire geni sani, spermatozoi nell'ovulo nella riproduzione assistita, sino a quello di nuclei somatici per clonazione riproduttiva (in medicina veterinaria) e la produzione di staminali embrionali. Quest'ultima applicazione ha valso il Nobel nel 2012 a Sir John B. Gurdon, condiviso con Shinya Yamanaka, che ottiene lo stesso

risultato ma con l'ingegneria genetica.

Grazie ai trasferimenti di nuclei e all'embrione così generato è possibile infatti, ricostruire nel dettaglio le interazioni tra i geni nel nucleo e i fattori - contenuti nel citoplasma e nel nucleo - che li influenzano. Questa opportunità ha rivoluzionato molti dei paradigmi concettuali della biologia contemporanea aprendo il nuovo fronte della epigenetica. Ovvero, l'influenza delle proteine e altri fattori esterni al Dna sul funzionamento del Dna stesso, che proprio nel corso dello sviluppo embrionale è possibile studiare molto bene. Sono questi sistemi di regolazione dei geni a determinare la maturazione delle staminali in cellule dei vari organi nonché la loro moltiplicazione e la loro morte. Sono infatti queste modificazioni epigenetiche del Dna che permettono di capire come sia possibile che dal lievito sino all'uomo siano sempre all'incirca gli stessi 20.000 geni ad essere in azione, in tempi e modi tanto diversi quanto capaci di produrre un moscerino o un uomo. E di capire che processi biologici tanto drammatici come la crescita neoplastica che porta al tumore, sono, di fatto, una riprogrammazione genetica in vivo: una cellula perde il controllo

della replicazione e si comporta come l'embrione unicellulare, moltiplicandosi velocemente. E così si è potuto capire che a mantenere in vita il tumore è infatti una cellula staminale cancerosa la quale possiede le stesse proprietà delle cellule staminali: ne basta una per mantenere attivo il tumore perché le staminali sono "clonogeniche", da una cellula si può produrre un numero di cellule pressoché infinito, come fa lo zigote! E si è capito che non si muore di tumore ma per la diffusione nel corpo delle staminali tumorali, le metastasi. È una svolta nella ricerca contro il cancro che ora si può affrontare con tutto l'armamentario tecnico e concettuale della biologia delle cellule staminali; di più, permette di "portare in provetta la malattia", producendo staminali cancerose per capire *in vitro* come funzionano e come bloccarle.

E col trasferimento nucleare si può portare in vitro qualunque altra malattia. Si pensi alle patologie neurodegenerative, tanto per fare un solo esempio, come Alzheimer, Sla o Parkinson.

Chiaro che esistono, purtroppo, vincoli biopolitici alla tecnica del trasferimento nucleare poiché nell'immaginario di massa è legata alla produzione di cloni (umani). Sarebbe bene fare campagne di alfabetizzazione culturale per spiegare che la tecnica è una

cosa, il prodotto della tecnica un'altra cosa! Il clone umano non si può fare per tante ragioni, da quelle morali ed etiche a quelle scientifiche e mediche. I cloni in genere nascono malati (sindrome degli organi dilatati, dismorfie, etc etc) e muoiono presto.

La clonazione ha una grande utilità in zootecnia, come per la produzione di molecole di interesse farmacologico. Ad esempio: i fattori della coagulazione VII e VIII contro l'emofilia. Si possono ricavare dal latte di pecore trans-geniche, il cui costo si aggira sul milione di euro ad animale. Che, realizzato invece con la clonazione, richiede poche decine di migliaia di euro. Clonare invece un essere umano, oltre che un delitto è una inutile sciocchezza. Sull'uomo sarebbe bello, in tema di diritti universali, discutere se riteniamo lecito o meno, in futuro, permettere nuove genitorialità che possono derivare dalla applicazione della tecnica, omo-genitorialità oppure addirittura genitorialità uni-parentali. Dalla pelle viene prelevata una cellula, si effettua il nuclear transfer, si ottengono staminali embrionali, si differenziano in gameti e si produce uno zigote: molti aspetti di questo schema sono da mettere a punto, ma nel topogì si può fare. È bene iniziare a di-

scutare ora e trovarsi pronti quando le tecniche, che ora funzionano negli animali, saranno utilizzabili anche sull'uomo.

**Dip. Biologia e Biotecnologie*

L. Spallanzani, Univ. di Pavia, Centro Medicina Rigenerativa, Pol. San Matteo. Pavia

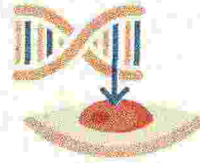
CELLULE IPS
STAMINALI
CREATE
DA CELLULE
ADULTE

2006

Shinya Yamanaka
crea le cellule IPS,
lavoro premiato
con il Nobel 2012

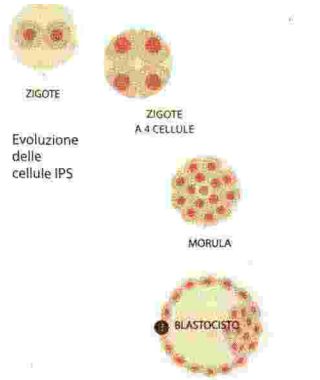


1 Nel nucleo vengono inseriti geni specifici degli ovociti

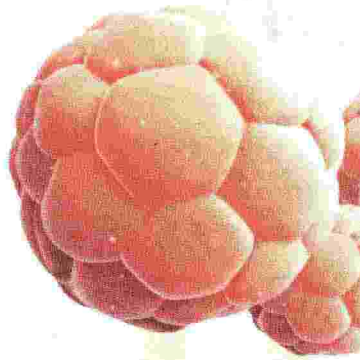


2 Cellule IPS in coltura

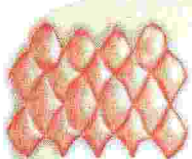




Evoluzione delle cellule IPS



CELLULE ADULTE



CELLULE ENDOTERMICHE

TESSUTI E ORGANI



FEGATO, ARTERIE, ECC



CELLULE EMATICHE



SANGUE



Con le staminali si creano modelli di malattia per capirne lo sviluppo

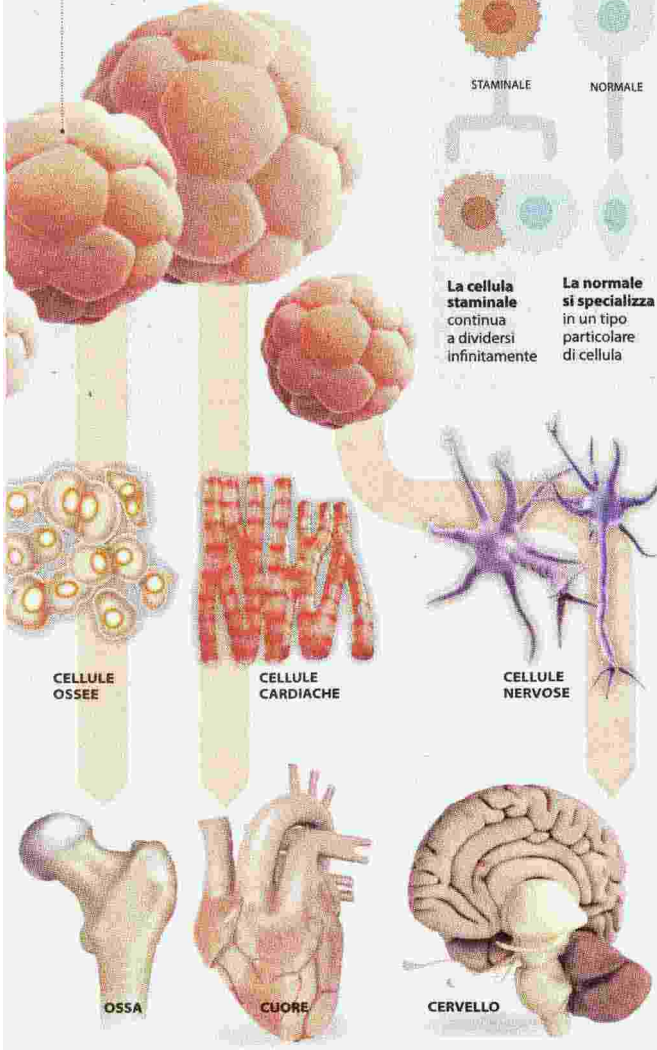
Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

COSA SONO LE STAMINALI E COME SI COMPORTANO

Cellule primitive non specializzate che possono dividersi un numero indefinito di volte, maturare e specializzarsi ricoprendo una funzione in un tessuto del corpo

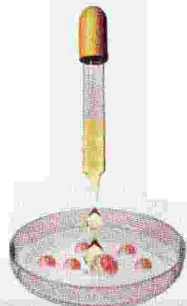
La cellula staminale si divide in due: una normale, l'altra staminale

Blastocisti
Cellule staminali pluripotenti



La cellula staminale continua a dividersi infinitamente

La normale si specializza in un tipo particolare di cellula



Sui modelli di malattia creati con le staminali si prova l'efficacia di nuovi farmaci

Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.



IL PRECURSORE
John B. Gurdon,
assieme
a Yamanaka,
riceve il premio
Nobel 2012

1962
Clona una
rana con
trasferimento
nucleare

1 Il nucleo
cellulare
di un girino
viene inserito
nell'ovocita
della rana



2 L'ovocita
modificato
da luogo
a un girino
normale



3

Il girino
diventa
un rana
adulta
normale

FONTE: RIELABORAZIONE DATI LA REPUBBLICA-SALUTE INFOGRAFICA PAULA SIMONETTI

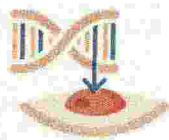
CELLULE IPS
STAMINALI
CREATE
DA CELLULE
ADULTE

2006

Shinya Yamanaka
crea le cellule IPS,
lavoro premiato
con il Nobel 2012



1 Nel nucleo
vengono
inseriti geni
specifici
degli
ovociti



2 Cellule IPS in coltura



ZIGOTE



ZIGOTE
A 4 CELLULE

“Il futuro della scienza”

E con le stampanti 3D il chirurgo preparerà l'intervento su un organo test

UMBERTO VERONESI

LA MALATTIA non è regolata da leggi democratiche e per la medicina non siamo affatto tutti uguali. Sì, possiamo talvolta condividere una stessa diagnosi ma non saranno mai gli stessi sintomi, mai le stesse risposte alla cura. Ogni disturbo dipende da un intreccio unico fra i nostri geni, il microambiente che li circonda e l'ambiente in cui viviamo.

Oggi strumenti come le biotecnologie, la matematica e la bioinformatica ci danno l'opportunità di studiare quell'unicità in un numero crescente di individui, con tempi e costi sostenibili. La chiamano medicina di precisione o personalizzata. E per alcune malattie già disponiamo di farmaci “su misu-

ra”, che funzionano su target molecolari specifici. In oncologia il padre di questa generazione di medicinali è il trastuzumab, utilizzato da vent'anni sui tumori del seno che esprimono alti livelli di una proteina chiamata HER2. Farmaci analoghi sono in uso per il melanoma cutaneo, per i tumori del colon, del polmone, per alcune forme di leucemia.

Ma c'è di più. Stiamo arrivando a comprendere i meccanismi molecolari profondi alla base delle patologie, tanto da riconsiderare le malattie non più in base a dove colpiscono, ma a come colpiscono. Chi avrebbe pensato ad esempio, fino a poco tempo fa, di curare con uno stesso farmaco un tumore della pelle, uno del polmone e uno del cervello? È ciò che ha fatto

un team internazionale di ricercatori su 122 pazienti colpiti da 15 diverse forme diverse di tumore, ma con qualcosa in comune: una stessa mutazione a livello del gene Braf, già bersaglio di un farmaco usato contro il melanoma.

Penso al passato, quando non avevamo alternative se non impiegare le poche terapie disponibili e sperare che, per qualche motivo ancora a noi ignoto, in quel particolare paziente funzionassero. In futuro potremo sempre più spesso predire l'efficacia delle cure, evitando quelle inutili, preparare interventi su modelli di organo, com'è accaduto con il cuore malformato di una bimba inglese, riprodotto con una stampante 3D. Di questa rivoluzione parleremo alla prossima Conferenza internazionale sul futuro della scienza, discutendo di riprogrammazione cellulare e clonazione, di grandi dubbi etici e delle sfide economiche. La scienza libera deve saper osare e guardare anche là dove non ci sono ancora risposte. Se si fermasse di fronte a tutto ciò che non può risolvere facilmente, che progresso avremmo?

© RIPRODUZIONE RISERVATA