

L'uomo del futuro / 3 La trasformazione del corpo in un laboratorio

Saremo come lucertole, con organi **rigenerati** e "coltivati" in provetta

Con interventi genetici mirati, coltura di staminali e super farmaci sarà possibile riparare il cuore dopo un infarto o curare l'Alzheimer. Le nuove frontiere della ricerca imitano **vermi, pesci, salamandre**

di **Eliana Liotta**

Verrà un giorno, chissà, in cui somiglieremo alle lucertole. Così come la loro coda mozzata rispunta, i nostri arti potranno ricrescere. Idem gli organi interni, il cervello e il sistema nervoso. Il rene da dialisi rinascerà, i neuroni minacciati dall'Alzheimer rifioriranno, il midollo spinale interrotto del paraplegico si ricongiungerà. Suona come fantascienza, eppure le aspettative si concentrano su questo: la medicina rigenerativa, la possibilità di attivare a comando la capacità di ogni cellula di replicarsi generando tessuti o, con copie via via differenziate, intere parti del corpo.

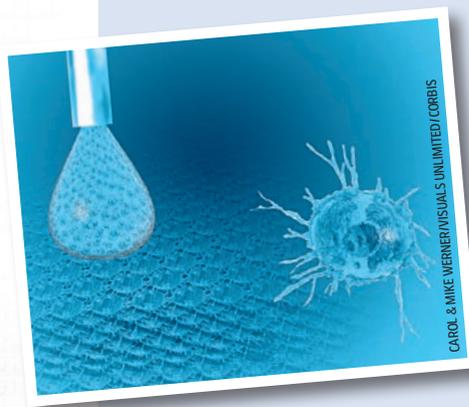
I rami di studio sono due: il più nuovo è l'intervento genetico, per indurre la divisione cellulare a monte, agendo sul Dna, il più battuto è la coltura di staminali da impiantare nel paziente. «Credo che i due filoni confluiranno», commenta il genetista Edoardo Boncinelli. «Ci vorrà del tempo, le difficoltà restano notevoli, e sono deluso da ciò che non è successo con le staminali».

Tra quanto arriveremo al traguardo? «Arduo fare previsioni, ma se qualche anno fa mi avessero raccontato i risultati di oggi, io per primo non ci avrei creduto», risponde Valerio Cervelli dell'Università Tor Vergata, presidente della Conferenza

internazionale sulla chirurgia plastica rigenerativa che si terrà a Roma a dicembre. «Posso dire che in tutto il mondo gli scienziati lavorano per trasformare il corpo in un laboratorio prodigioso che produca da sé i pezzi di ricambio».

Quel che non va più risorge. «Il futuro è della medicina rigenerativa, è l'unica soluzione», si dice convinto anche Mauro Giacca, professore di Biologia molecolare all'Università di Trieste, nonché direttore del Centro internazionale di ingegneria genetica e biotecnologie (Icgeb). «La vita si allunga, ma restiamo incapaci di riparare i danni che alcuni organi fondamentali subiscono nel tempo. Ed è il motivo

Parti del corpo su misura? Le otterremo dalle biostampanti 3D



«**M**i stampi un polmone, per piacere». Sembra incredibile ma un domani si potrebbe sentire una frase del genere. «Il sogno è la creazione di una **biostampante 3D** in grado di generare tessuti e organi, partendo dalle staminali», racconta Valerio Cervelli, direttore della cattedra di Chirurgia plastica dell'Università Tor Vergata di Roma e consigliere della Società italiana di chirur-

gia plastica, ricostruttiva ed estetica (Sicpre), che ha istituito un capitolo di ricerca dedicato proprio alla rigenerazione. Diversi istituti universitari sperimentano la possibilità. Gli scienziati del Fraunhofer Institute of Interfacial Engineering and Biotechnology (Igb) di Stoccarda, per esempio, hanno sviluppato un idrogel a base di cellule che si solidifica quando viene irradiato da raggi

ultravioletti: potrebbe essere usato per stampare i tessuti, vasi capillari inclusi, in modo da permettere il flusso sanguigno. E negli **Stati Uniti** operano società private per la produzione di bioprinter. La strada è segnata, la domanda è "quando". Cinque anni o anche meno, rispondono gli ottimisti. Negli ospedali si fa già ricorso a una serie di trattamenti che inducono la riparazione di ossa o tessuti molli, per esempio

dopo incidenti stradali. «Da tempo utilizziamo le staminali contenute nel grasso, prelevato da fianchi o pancia del paziente, e le aggiungiamo con i fattori di crescita», **continua Cervelli**. «Stiamo studiando come aumentare la capacità di differenziazione delle cellule, in modo da ottenere tessuti muscolari, ossei o cartilaginei da pochi centimetri cubi di grasso».

E. L.



CRISCO/CORBIS

Traguardi sempre più avanzati

Le nuove scoperte in materia di rigenerazione dei tessuti hanno già permesso di affrontare le grandi ustioni, di ricostruire la cornea, il trattamento di malattie immuno-ematologiche, il trapianto di midollo. Ma la nuova frontiera riguarda la cura delle malattie cardiache, le patologie degenerative del cervello, i reni, il pancreas.

condo: servono a sostituire, per esempio, globuli rossi e globuli bianchi, intestino o pelle. Il corpo sana le proprie ferite o le ossa fratturate. E il fegato, ricordando il mito greco di Prometeo, può ricostituirsi dopo asportazioni fino a due terzi del totale. «Sangue o pelle si svecchiano di continuo, le loro staminali sono delle "professioniste", mentre nel cervello o nel cuore lavorano delle "staminali dilettanti", così come nel muscolo, che si rinnova solo due, tre volte nella vita», spiega Giulio Cossu, professore di Medicina rigenerativa all'Università di Manchester, tra i protagonisti del simposio "The future of science", in programma a Venezia dal 17 al 19 settembre. «Non a caso gli ambiti in cui si sono ottenuti successi con le staminali sono il trattamento di grandi ustioni, la ricostruzione della cornea, il trattamento di malattie immuno-ematologiche, il trapianto di midollo».

Cossu, insieme a un team internazionale, è riuscito qualche mese fa per la prima volta a ricreare nei topi un muscolo. Cellule adulte, modificate geneticamente per produrre un fattore di crescita proteico che stimola lo sviluppo dei vasi sanguigni, sono state coltivate in laboratorio e innestate, all'interno di uno specifico biomateriale, al posto di un tibiale danneggiato: hanno dato origine a un muscolo che ha ripreso la sua attività. «Siamo confortati dal successo del nostro lavoro, ma è chiaro che dovremo continuare a sperimentare prima di iniziare studi clinici sull'uomo», precisa Cossu, che tenta da anni di risolvere i problemi delle distrofie muscolari.

Le modifiche genetiche. La ricerca avanza su più fronti: copiare dal mondo animale, lavorare sulle staminali, sperimentare l'ingegneria genetica. È notizia recentissima che un pool di biologi dell'americana Tufts University abbia ricostruito il procedimento che consente a un piccolo verme, la planaria, di rimediare addirittura a una metà del suo corpo, riproducendo tutte le cellule, da quelle dell'intestino ai neuroni. La qualità straordinaria di questo invertebrato degli stagni è stata un rompicapo

per cui sono in crescita vertiginosa le malattie degenerative. Una persona su tre sopra gli 80 anni è affetta da una forma di demenza, perché non si rigenerano i neuroni della corteccia cerebrale. Niente da fare per le cellule beta del pancreas, con 170 milioni di diabetici nel mondo. Tra gli over 75, la metà ha un problema dell'udito e oltre il 30 per cento della retina. Anche le cellule del cuore non si riformano e, purtroppo, lo scompenso cardiaco è una delle prime cause di morte nel mondo, secondo l'Organizzazione mondiale della Sanità». È il decadimento legato alla vecchiaia, un dramma individuale, economico e sociale.

I successi con le staminali. Il punto di vista incoraggiante è che non c'è da inventare nulla. «Bisogna scoprire il programma genetico in base al quale alcuni processi di rigenerazione avvengono in natura e altri invece cessano», dice Boncinelli. Nei mammiferi non succede quel che è prassi in animali come salamandre o pesci, in cui le parti amputate vengono rimpiazzate. È vero però che nello sviluppo embrionale le staminali danno origine a tutto il corpo: ogni vivente si forma sempre a partire da una sola cellula. E il processo di rigenerazione non si esaurisce in fase fetale o infantile. Un essere umano adulto produce 25 milioni di nuove cellule al se-

Un gruppo di ricercatori ha scoperto come un piccolo verme, la planaria, riesce a ricostruire la metà del suo corpo: una capacità che i mammiferi devono recuperare

per circa un secolo e c'è voluto un sistema di intelligenza artificiale per riunire tutti i dati disponibili, fino a scoprire il mix di geni e meccanismi molecolari che controllano le cellule staminali, autrici della rigenerazione. Sarà un modello di ricerca per tecniche, si spera, utili a noi umani che, nel corso dell'evoluzione, abbiamo perso come gli altri mammiferi il lusso di rinascere da noi stessi.

Anziani più sani. E la modalità adottata da salamandre e pesci è stata alla base del risultato di Mauro Giacca, che con la sua équipe è riuscito a risanare senza alcuna cicatrice il cuore infartuato dei topi, guadagnandosi una pubblicazione su Nature nel 2012. Come? I ricercatori triestini hanno identificato frammenti di materiale genetico, per la precisione 40 molecole di microRna, in grado di risvegliare quei geni che nel feto fanno crescere il cuore e che negli adulti si mettono a dormire, in modo che possano innescare il sistema antico in grado di produrre nuove cellule cardiache. «Questi microRNA, somministrati con un'iniezione a un topino che ha subito un infarto, rimettono in moto le cellule cardiache adulte, che si moltiplicano», continua Giacca, che sarà tra i relatori di un incontro dedicato alla medicina rigenerativa a Trieste Next, il salone europeo della ricerca scientifica in calendario dal 25 al 27 settembre. Sempre nei roditori, scienziati dell'Università di Edimburgo, l'anno scorso, sono riusciti a indurre la formazione del timo, che alberga vicino al cuore. Nei vertebrati, umani inclusi, quest'organo è fondamentale nel sistema immunitario: attivissimo alla nascita, può atrofizzarsi negli anziani, che diventano più vulnerabili perfino a una banale influenza. Ai topi è bastato somministrare una proteina (Foxn1) che agisse sul genoma, modificandolo, per stimolare poi con un farmaco la ricostruzione del timo da parte di cellule di tipo staminale. Se funzionasse anche per gli uomini, ci assicurerebbero una vecchiaia meno fragile. «La visione prevalente, fin qui, è stata di coltivare tessuti in laboratorio con staminali prelevate dal paziente», dice Giacca. «Purtroppo i risultati sono stati fallimen-



REINHARD DIRSCHER/JULSTEIN BILD VIA GETTY IMAGES

Strutturati per non invecchiare mai

Un verme piatto marino (*pseudocerus*): può essere considerato "immortale", essendo in possesso di una capacità illimitata di rigenerare le proprie cellule. Più che non morire, non invecchia mai.

tari in molti ambiti. Aggiungo: se anche tra dieci anni si mettesse a punto questo sistema sarebbe laborioso, personalizzato e costoso. Siamo sette miliardi nel mondo, una metodica del genere sarebbe di beneficio per una percentuale esigua. Da tre, quattro anni la ricerca mira piuttosto a capire come ripristinare il programma genetico che stimoli gli organi a rigenerarsi direttamente nei pazienti». Ma in che cosa consiste un intervento genetico? «Si usano e si useranno sempre di più farmaci biotecnologici», spiega Giacca, «ossia basati su proteine (fattori di crescita) o su frammenti di Dna e Rna. Queste sostanze possono entrare nel nucleo cellulare e modificare l'espressione di uno o più geni». Molecole inoculate o ingerite per riportarci alle origini, quando il corpo era ancora da costruire e la vita nascente.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

È italiano il primo farmaco al mondo per ricostruire la cornea

Il primo prodotto medicinale al mondo a base di staminali è stato brevettato in Italia a febbraio scorso. Si chiama Holoclar e sarà presto disponibile per ridare la vista a pazienti che hanno subito ustioni fisiche o chimiche della cornea, la parte anteriore dell'occhio, ricostruendo l'epitelio a partire da poche cellule moltiplicate in laboratorio. Il successo si deve alla ricerca ventennale di due scienziati del Centro di medicina rigenerativa "Stefano Ferrari" dell'Università di Modena e Reggio Emilia, Michele De Luca e Graziella Pellegrini. «La cura è personalizzata, ma a viaggiare sono solo le cellule», ha spiegato Pellegrini. «A partire da un prelievo di 1-2 millimetri da un'area integra del paziente, possiamo produrre nel nostro Centro

una nuova superficie corneale che l'organismo riconoscerà come propria». Secondo le stime, sarebbero un migliaio l'anno i pazienti europei a poter essere trattati con Holoclar, che in alcuni casi rappresenta un'alternativa al trapianto di cornea. L'intervento, anche a distanza di anni dall'incidente, riesce produce una guarigione definitiva in oltre tre quarti dei casi, come ha descritto nel 2010 uno studio dell'équipe pubblicato sul New England Journal of Medicine. E ora i ricercatori sono già al lavoro per ottenere la registrazione di Hologene, lembi di pelle geneticamente modificata per trattare una rara malattia genetica, l'epidermolisi bollosa.

E. L.