

NONOSTANTE I DIVIETI, ANCHE
NEL NOSTRO PAESE SI LAVORA SU QUESTE
CELLULE. OBIETTIVO: LA CURA
PER DEMENZA, PARKINSON, INFARTO
E TANTE ALTRE MALATTIE

UN MESE fa Obama riammetteva agli ingenti finanziamenti pubblici la ricerca sulle staminali embrionali. Le stesse cellule alla base della "fabbrica" del sangue, annunciata qualche giorno dopo da ricercatori inglesi e che dovrebbe funzionare tra tre anni (il condizionale è d'obbligo quando si fanno previsioni scientifiche). I due eventi hanno riaperto le polemiche anche in Italia, dove le embrionali sono escluse dai fondi pubblici. Intanto i nostri scienziati ci lavorano lo stesso e ad altissimo livello, vista l'entità dei finanziamenti che raccolgono all'estero. In queste pagine i 10 centri più avanzati e le patologie su cui indagano. (a. d'a.)

Washington, 9 marzo 2009: il presidente Barack Obama, firma la reintroduzione dei fondi federali per la ricerca delle staminali embrionali



di Susanna Jacona Salafia

Capire chi controlla i "controllori" del nostro corpo, i meccanismi ancora segreti che determinano la nascita, la proliferazione e la morte delle nostre cellule. La ricerca sulle cellule staminali embrionali dopo oltre un decennio di studi è oggi a un passo da traguardi importantissimi in biologia molecolare come nella genetica di base, e quindi nelle applicazioni terapeutiche.

Anche in Italia queste cellule "totipotenti", in grado cioè di evolvere e differenziarsi in qualsiasi tessuto del corpo proprio perché derivate dall'embrione, sono oggetto di studi da gruppi di scienziati (che nel 2007 hanno firmato il "Manifesto" del gruppo les coordinato da Elena Cattaneo), tutti dopo aver ricevuto il parere etico favorevole dai rispettivi centri di ricerca. Il divieto della legge 40 riguarda infatti solo l'estrazione di cellule "blastomero" di un embrione di cinque giorni. Rimangono perciò inutilizzati migliaia di embrioni congelati, avanzati nelle procedure di fecondazione assistita, che non possono essere né impiantati né destinati alla ricerca.

Nulla vieta però, previa approvazione del comitato etico dell'istituto, di farsi

spedire dall'estero "linee" cellulari embrionali, che con la loro totipotenza, racchiudono segreti determinanti e non sostituibili con lo studio delle staminali "adulte", pluripotenti, che si trasformano solo in alcuni tessuti.

Oltre alle "primitive" coltivate di origine embrionale, in Italia, per continuare a fare questo tipo di ricerca, si deve ricorrere alle murine, embrionali di topo, oppure alle partenoti, una sorta di "surrogato" delle staminali embrionali.

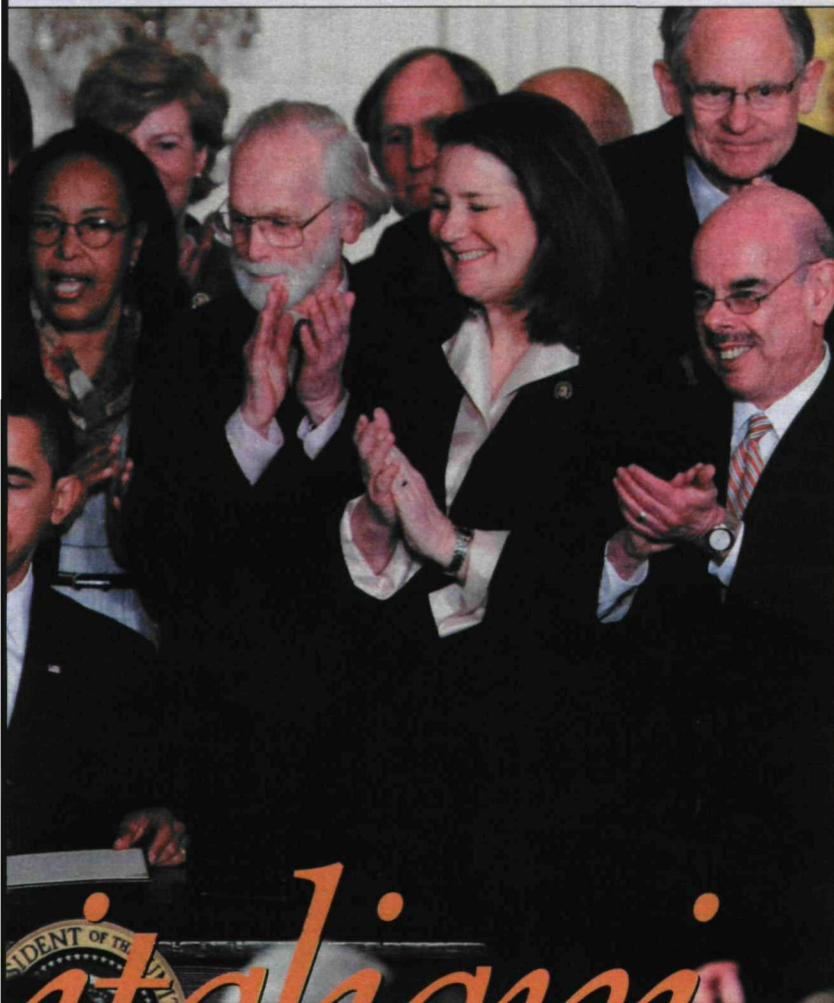
La stimolazione di ovociti

Al laboratorio di Embriologia Medica dell'Università di Milano, la ricercatrice Tiziana Brevini e il direttore Fulvio Gandolfi (in collaborazione con la Clinica Mangiagalli) ottengono questi "sostituti" stimolando chimicamente gli ovociti scartati in sede di fecondazione assistita e donati alla ricerca.

Studi sulle "linee embrionali" (in alcuni casi si è già arrivati al brevetto di nuovi farmaci) in Italia, essenzialmente, si rivolgono a cinque aree patologi-

Embrioni

Staminali totipotenti, ecco i



italiani

principali centri di ricerca

che: le malattie neurodegenerative (dal Parkinson alla Corea di Huntington), la Talassemia, la Fibrosi cistica e le patologie del cuore e del polmone.

All'Università di Milano (dove il primo parere etico favorevole a questo tipo di ricerca si è avuto nel 2005) Elena Cattaneo, nel suo laboratorio di **Biologia delle cellule staminali e farmacologia delle malattie neurodegenerative**, insieme al suo team di 14 ricercatori, studia l'evoluzione del gene che ha causato la Corea di Huntington, anche gra-

zie alle staminali embrionali. Nel progetto internazionale "Neurostemcell", finanziato dal 7° programma quadro dell'Ue con quasi 12 milioni di Euro, coordinato dal laboratorio italiano della Cattaneo insieme a quello di Anders Björklund, a Lund, in Svezia, e che coinvolge 13 istituti di ricerca, si cerca di identificare la "linea cellulare" più adatta per la rigenerazione dei neuroni di tipo dopaminergico e gabaergico che vengono a mancare nelle malattie degenerative del cervello come Corea,

Parkinson e demenze. Si studia sia sulle embrionali e le cellule neurali da esse derivate che sulle nuove "iPs" (*induced pluripotent stem*), le cellule di pelle "riprogrammate" allo stadio primitivo con inserimento di alcuni geni.

Le cellule del cuore

Al Centro Interuniversitario di Medicina Molecolare e Biofisica Applicata di Firenze, diretto da Elisabetta Corbai, si studiano le embrionali per generare popolazioni di cardiomiociti, le cellule che contraendosi permettono al cuore di assolvere alla sua funzione vitale di pompa del sangue. In terapia potrebbero servire dunque a "riparare" il muscolo cardiaco indebolito nell'insufficienza cardiaca o a seguito di infarto o come conseguenza di chemioterapia antileucemica, per forme dilatative idiopatiche o conseguenti a infezioni virali.

«Le cellule staminali embrionali possono ripopolare il cuore infartuato e differenziarsi in cardiomiociti», spiega Elisabetta Corbai, «in particolare, le cellule staminali embrionali hanno mostrato la capacità di contribuire consistentemente a generare una popolazione cardiomiocitaria di nuova formazione». Cosa che invece non è possibile con le staminali adulte del midollo osseo che, continua la Corbai, «dopo i primi esaltanti risultati di laboratorio, hanno dato risultati deludenti nelle sperimentazioni sui pazienti».

Il problema attualmente è riuscire a generare un numero sufficiente di cardiomiociti, dalle staminali embrionali, per un trapianto di successo. Allo scopo, il laboratorio di Firenze, anche in collaborazione con quello di Marisa Jaconi di Ginevra, analizza e studia tutte le tappe cruciali che porta una staminale embrionale a divenire cardiomiocita adulto e funzionante. Si è scoperto infatti che la maturazione in coltura (da staminale a cardiomiocita) è estremamente lenta e si svolge in non meno di tre mesi attraverso tante piccole fasi.

Anche al laboratorio di Gianluigi Condorelli, dell'Università "La Sapienza" di Roma, si cerca un nuovo metodo per trasformare le cellule staminali embrionali in cellule cardiache. In particolare, il team composto tutto da giovani ricercatori ha sperimentato un sistema che consente di selezionare, con certezza, dalle staminali in coltura, quelle che diventeranno cardiomiociti da quelle che non lo diventeranno. Condorelli usa un vettore virale che contiene un promotore cardiaco

◆ segue a pagina 10

◆ segue da pagina 9

che si esprime poi solo nelle cellule cardiache. La troponina umana testata in vitro è risultata il promotore più adatto. È stata poi clonata ed inserita nel vettore virale, riuscendo così ad ottenere una trasformazione dell'embrionale in cellula cardiaca con cardiospecificità piuttosto elevata. Attraverso la fluorescenza viene infine facile individuare i cardiomiociti tra la vasta popolazione cellulare. Le istituzioni coinvolte, oltre all'Università la Sapienza di Roma, sono il **laboratorio Cisi di Milano** e l'Università San Diego in California (Usa).

Tessuti artificiali

Alla cura dell'infarto ma anche della distrofia muscolare punta il laboratorio di Nicola Elvassore, **BioERA lab dell'Università di Padova** e del *Venetian Institute of Molecular Medicine*, dove lavorano ingegneri chimici e biotecnologi per produrre muscolo cardiaco e scheletrico umano ingegnerizzato a partire da staminali adulte ed embrionali. Si stanno sviluppando nuovi sistemi di coltura per ottenere tessuti artificiali del tutto simili al tessuto naturale. In particolare, le cellule embrionali sono al momento utilizzate per generare le cellule del cuore con un'elevatissima efficienza grazie alla collaborazione internazionale con Gordon Keller della *Division of Stem Cell and Developmental Biology Ontario Cancer Institute*, Toronto, Canada. Ad oggi, sono in grado di produrre tessuti cardiaci umani delle dimensioni di 300 micron in grado di contrarsi ritmicamente.

A Ferrara invece il lavoro del **ThalLab** (*Laboratory for the Development of Pharmacological and Pharmacogenomic Therapy of Thalassemia*) del dipartimento di Biochimica e Biologia Molecolare (una fondazione finanziata anche da privati) di Roberto Gambari sulle staminali embrionali umane, serve a comprendere i meccanismi di differenziamento di molecole che possono essere sfruttate nella terapia della talassemia, grave anemia genetica. La ricerca ha già portato al brevetto di 7 nuove molecole in grado di indurre differenziamento in globuli rossi ed incrementare la produzione di emoglobina in cellule isolate da pazienti beta-talassemici. Ai progetti di ricerca (finanziati da Telethon e Cassa di Risparmio di Padova e Rovigo) hanno collaborato la *Cornell University* e l'*Hadassah Hospital* di Gerusalemme.

Cellule dell'epitelio polmonare da

Embrionali o adulte

Polemiche basate sull'

di Elena Cattaneo *

IL 9 MARZO 2009 Barack Obama rimuove il veto al finanziamento pubblico della ricerca sulle cellule staminali embrionali umane. Passa dalle promesse ai fatti e rilancia, nella consapevolezza che le crisi economiche si superano aumentando gli investimenti per la scienza di base. Ma la straordinarietà dell'intervento sta nella misura del suo discorso. Aprendo alle embrionali, Obama non ha promesso la cura di tutte le malat-

tie. Ha detto, con una consa-

pevolezza superiore a quella di molti politici italiani e anche di alcuni scienziati "pro-staminali cura-tutto" (adulte o embrionali, salvo poi dimostrarlo), che «la completa potenzialità della ricerca sulle cellule staminali resta sconosciuta e non deve essere esagerata». Studiarle significa avere la possibilità di far fare un salto di qualità alle conoscenze, solamente grazie alle quali si potrà sperare che «forse un giorno, forse non durante la nostra vita, o nemmeno durante quella dei nostri figli, altri potranno beneficiarne». Questa è una visione concreta ed intelligente



10 laboratori

in Italia stanno lavorando su linee cellulari di embrionali importate dall'estero

staminali embrionali sono invece ricavate dal **Laboratorio di Genetica Medica dell'università Tor Vergata di Roma**, diretto da Giuseppe Novelli e Federica Sangiuolo. Le cellule sono state testate sia in "vitro", per valutarne tutte le caratteristiche, che in "vivo" su modelli animali. A circa due mesi dall'inoculazione di queste staminali embrionali divenute polmonari su un topo malato di fibrosi polmonare, è stato verificato il ripristino della funzionalità dell'organo. «Il passo successivo», spiega Sangiuolo,

«sarà quello di combinare questa terapia con protocolli di terapia genica finalizzati invece alla correzione della mutazione genica della fibrosi cistica cioè del gene CFTR, proprio grazie alle conoscenze acquisite nella coltura e differenziamento di staminali».

Cellule riprogrammate

Sull'ampio capitolo aperto, nella ricerca di base, dalle cellule "riprogrammate", scoperte nel 2007 da un gruppo di ricerca statunitense e giapponese, stanno attual-

ignoranza

della situazione.

Quello di Obama è lo stesso ragionamento di qualunque scienziato intellettualmente onesto che, sulla base di conoscenze, oltre che di principi etici e morali non meno validi di quelli di chiunque altro, valuta, in primo luogo, la sua ricerca così come valuta le conseguenze del "non fare", che non è mai comportamento neutrale. Le staminali embrionali umane già esistenti e che si studiano nei laboratori non sono persone. E per molti non lo sono nemmeno le blastocisti in vitro (embrioni ai primi stadi di sviluppo *n.d.r.*), aggre-

gati di circa 200 cellule, dalle quali le embrionali vengono estratte (ricordiamo che le blastocisti, dalla natura stessa, vengono eliminate nel 70-80% dei casi). Ma, quand'anche per qualcuno fossero persone, non cambia il fatto che giacciono a migliaia abbandonate nei congelatori d'Italia. Inutili? Dimenticate? Qual'è il peso del "non fare"?

È anche quantomeno ovvio che, una volta che lo scienziato decida di studiare le embrionali (o le adulte), sa bene di non sapere cosa troverà nel corso della sua ricerca e quali le eventuali ricadute delle sue scoperte. Se ritenesse di conoscere in anticipo i risultati, non sarebbe uno scienziato. Sarebbe un indovino. Così come chiunque se ne arroghi la capacità si pone al livello di un chiro-mante. Che lo dicano esponenti in vista della Chiesa cattolica e alcuni politici o pensatori privi di logica, non ha a che fare con la scienza anche se equivale a distorcere la realtà. Ma uno scienziato che sostenga l'inutilità di ricerche ancora da pensare (fra l'altro, mai le proprie) e di risultati ancora da vedere sfida il ridicolo, anzi ne è artefice. Un po' come fece Lord Kelvin quando predisse, nel 1895, che «il volo con macchine più pesanti dell'aria è impossibile».

Il progresso delle conoscenze della scienza è un'altra cosa. La ricerca sulle staminali embrionali umane inizia nel 1998, quando J.Thomson le isola per la prima volta. Allora come oggi, sono prelevate da blastocisti già destinati alla distruzione in quanto residuo sovranumerario della fecondazione in vitro. Queste cellule contengono tutti quei formidabili segreti che le portano a generare gli oltre 250 tipi di cellule specializzate del corpo umano. Sanno formare tutte le nostre cellule mature (sono pluripotenti) ma non un organismo. Con esse vogliamo capire come si generano i nostri tessuti. Forse potranno anche aiutarci a capire come degenerano e, un domani, essere utili per contrastare alcune malattie.

Catturate in laboratorio pos-

siamo propagarle, oggi, come tra sei mesi, mantenendo quella pluripotenza a 250 "carrati". Crescono adese al fondo del piattino di laboratorio, generando cellule figlie quanto più uguali tra loro e alla cellula madre è oggi possibile ottenere. Divisione dopo divisione, come nessun'altra staminale sa fare. Con queste e tante altre conoscenze, possiamo capire come si formano le cellule del cuore o quelle del pancreas, o come si formano i neuroni che sono poi destinati a morire, causando con la loro scomparsa la Corea di Huntington o il Morbo di Parkinson, e cercare di riprodurli in laboratorio.

Vogliamo capire come queste cellule sopportano mutazioni che nell'età postnatale sono letali o malattie che subentrano proprio in queste cellule. O quanto efficienti siano dopo un trapianto. Possibilità di studio infinite i cui risultati influenzano, aiutano, potenziano anche la conoscenza sulle staminali adulte. È a questi segreti, che uno scienziato degno di questo nome non può considerare separati tra di loro ma, al contrario, strettamente interrelati, che punta la ricerca.

E dal 2007 conosciamo una staminale in più, quella "riprogrammata", ottenuta da cellule della pelle fatte regredire nel tempo fino allo stadio di staminale embrionale, o quasi. Una scoperta di grande significato biologico e celebrata - incoerentemente - anche dagli oppositori delle embrionali "autentiche", in quanto con essa si generano cellule con la pluripotenza delle embrionali, senza passare dalla blastocisti. Perché incoerentemente? Perché questo è un successo della scienza, come ricordano gli scopritori, al quale non si sarebbe mai giunti senza i 10 anni di studio delle embrionali. Eppure, ancora e con pervicace cocciutaggine, c'è chi continua a bollarle come "inutili".

E in più, se lo studio delle embrionali "autentiche" fosse davvero inutile, che senso avrebbe celebrare le staminali riprogrammate "surrogate", che mirano a emulare le potenzialità delle embrionali vere? Ecco che per sostenere un postulato si ricorre alla più imperante e sconclusionata incoerenza.

* Dir. Ricerca staminali, Dip. Scienze Farmacologiche, Univ. Milano

Una colonia di cellule staminali embrionali osservate al microscopio; qui sotto, staff al lavoro in una "cell factory"



mente lavorando (comparazione con le embrionali) due gruppi. Il team di ricerca di Roberto Mantovani dell'Università di Milano studia anche tutti i geni espressi nelle cellule staminali embrionali (OCT3, SOX2, KLF4, Nanog e altri) che non sono espressi invece nelle cellule adulte e differenziate (cute, fibroblasti, etc). La comparazione con le staminali embrionali murine permette di capire il meccanismo di riprogrammazione di questi geni espressi "a forza" nelle nuove iP dalla cute.

Salvatore Oliviero, del Laboratorio Molecolare dell'Università di Siena, sta studiando uno dei 4 geni, il Myc, alla base della "riprogrammazione cellulare". Si vuole sapere in che rapporto sta con gli altri tre geni "riprogrammatori" delle cellule e quale è il suo ruolo. «La ricerca sulle cellule riprogrammate al momento è molto empirica e utilizza anche geni potenzialmente pericolosi», spiega Oliviero, «per questo necessita ancora di essere studiata e paragonata con le staminali embrionali. Ciò renderà pos-

sibile identificare i geni coinvolti nella "riprogrammazione" cellulare».

Infine, anche al Laboratorio di Tecnologie della Riproduzione di Cremona (famoso per la clonazione riuscita di un toro e altri animali), si utilizzano cellule staminali embrionali nell'area di ricerca biomedica. Giovanna Lazzari e Cesare Galli hanno ricevuto un finanziamento europeo per "testing" alternativi (animali e pazienti) dei farmaci: tessuti cellulari ricavati dalle embrionali per testare tossicità e sperimentare nuovi farmaci. ♦