

Etiche e super Ecco le staminali che ci guariranno

E boom di ricerche sulle pluripotenti
“Sveleranno i perché di molte malattie”

CAROLA PONZETTO
ANDREA COCHIS
UNIVERSITA' DI TORINO

L'apertura del presidente americano Barack Obama sulla possibilità di utilizzare i fondi governativi per la ricerca sulle cellule embrionali staminali, che tanto ha irritato l'establishment conservatore e il Vaticano, può essere arrivata in ritardo sulla scienza.

Negli ultimi tre anni, infatti, partendo peraltro da conoscenze acquisite sulle cellule staminali embrionali, sono stati effettuati incredibili passi avanti in una direzione completamente nuova: oggi, infatti, le staminali totipotenti, utili per la medicina rigenerativa, le possiamo «fare in casa». E non a partire da embrioni e neanche da cellule-uovo ottenute da donatrici, ma da semplici cellule somatiche quali quelle della pelle, facilmente prelevabili con una biopsia.

Un chirurgo giapponese

Nel 2006 un relativamente oscuro (allora!) chirurgo giapponese, Shinya Yamanaka, lavorando all'Università di Kyoto, ha dimostrato che è possibile, grazie a un cocktail di soli quattro geni, riprogrammare il genoma delle cellule differenziate, facendole tornare indietro alla totipotenza. Lo studioso definì le cellule così ottenute «cellule pluripotenti indotte» (ips, induced pluripotent stem cells) e dimostrò che potevano essere fatte diffe-

renziare in tutti i tipi cellulari. Da allora il risultato ha scatenato una gara per migliorare la metodologia di Yamanaka (eliminando i vettori virali potenzialmente pericolosi) e per superarla. Raramente si sono visti tanti progressi in un tempo così ristretto, tanto che nel dicembre 2008 la riprogrammazione nucleare è stata designata dalla rivista «Science» come «la scoperta dell'anno» e il biologo Douglas Melton di Harvard - che è riuscito, basandosi sullo stesso principio, a trasformare cellule di pancreas esocrino in pancreas endocrino in vivo nel topo (aprendo così inedite possibilità alla cura del diabete) - è stato inserito da «Time» nella lista tra i 100 uomini più influenti del pianeta.

Ora sono tre le direzioni in cui ci si muoverà. A lungo termine sarà possibile produrre «ips» da singoli pazienti, farle moltiplicare e differenziare in laboratorio nel tipo cellulare

Chi è
Carola Ponzetto
Biologa

RUOLO: È PROFESSORESSA DI BIOCHIMICA ALL'UNIVERSITÀ DI TORINO E RICERCATRICE DEL CERMS (CENTRO DI RICERCA IN MEDICINA SPERIMENTALE) ALL'OSPEDALE MOLINETTE DI TORINO

desiderato e poi reimpiantarle nel paziente senza timori di rigetto. Ma nel frattempo sarà anche possibile (ed è già stato fatto) produrre «ips» da pazienti affetti da varie patolo-

gie con tre scopi. 1) Queste cellule rappresenteranno una fonte «immortalizzata» di cellule utili per una migliore comprensione delle malattie. 2) Una volta fatte differenziare nel tipo cellulare affetto dalla patologia, le «ips» consentiranno il test di nuovi farmaci. 3) Infine, se sottoposte a terapia genica e fatte differenziare, le «ips» consentiranno la correzione di difetti genetici una volta reimpiantate nel paziente.

La storia dietro le scoperte di Yamanaka e Melton è molto interessante. La prova concettuale che il genoma delle cellule somatiche è riprogrammabile alla totipotenza la offrì, già nel 1966, un embriologo di Cambridge, J.B. Gurdon, che ottenne lo sviluppo di una rana da un ovocita, privato del nucleo, nel quale era stato inserito il nucleo di una cellula di fegato, ovvero di un tessuto completamente differenziato. Tuttavia, benché convincente, questa prova di riprogrammabilità restò confinata per un trentennio all'anfibio. La nostra presunta superiore complessità faceva ritenere impossibile un analogo esperimento nei mammiferi. Ma il preconcetto crollò quando I. Wilmut, nel 1997, duplicò l'esperimento di Gurdon, producendo la famosa pecora Dolly, ottenuta dal nucleo di una cellula mammaria inserito in un oocita enucleato. Restava però da capire che cosa ci fosse di «magico» nel citoplasma della cellula uovo, capace di

cancellare la memoria della cellula somatica di partenza, riportandone il nucleo alla totipotenza. E qui Yamanaka ha dato il suo contributo dirompente, dimostrando che la realtà era più semplice del previsto.

Fattori trascrizionali

Nulla di magico accade nella cellula uovo, nulla che non possa essere ricapitolato da quattro fattori trascrizionali che il gruppo di Yamanaka ha selezionato tra i più di 20 che erano stati identificati come critici per la totipotenza delle staminali embrionali. Partendo da questo concetto, Melton, che si era fatto le ossa da giovane nel laboratorio di Gurdon ed è stato spinto a questi studi dal diabete giovanile che aveva colpito i suoi figli, ha trasformato cellule esocrine di pancreas in cellule endocrine in grado di produrre insulina. La novità è che la riprogrammazione ottenuta da Melton è diretta, vale a dire consente di passare da un tipo cellulare

ad un altro senza il ritorno a ritroso nella staminalità.

Si apre adesso l'ultima fase per convalidare le caratteristiche delle «ips» rispetto alle staminali embrionali e trasferire quindi i risultati alla clinica. Non è chiaro quali saranno i primi malati a beneficiarne e quando. Ma abbiamo la chiave della riprogrammazione nucleare e questo ci consentirà di bypassare gli scogli etici che avrebbero rappresentato un ostacolo per la medicina rigenerativa.