

“Dal Parkinson all'autismo: inventeremo nuovi farmaci grazie alle cellule avatar”

GIANNA MILANO

Per complessità e mole di esperimenti è un lavoro immenso. Ed è stato pubblicato su «Nature Genetics», la rivista di genetica più importante. La ricerca conferma in modo decisivo che le cellule umane possono essere «riprogrammate» per tornare allo stadio di staminali pluripotenti ed essere utilizzate come modello per lo studio di molte malattie di origine genetica.

«Così le staminali diventano “avatar” delle patologie più svariate, come Parkinson, Alzheimer, schizofrenia, diabete, sclerosi multipla. Grazie alle cellule riprogrammate, infatti, si possono analizzare in vitro i meccanismi molecolari di una malattia e testare nuovi farmaci. Tutto su tessuti altrimenti inaccessibili, come le cellule cerebrali»: a spiegarlo è Giuseppe Testa, del dipartimento Scienze della Salute all'Università di Milano e direttore del Laboratorio di Epigenetica delle cellule staminali all'Istituto Europeo di Oncologia, oltre che «principal investigator» dello studio che ha coinvolto un eterogeneo team di ricercatori.

L'rna messaggero

Un successo a cui si è arrivati grazie al finanziamento dello «European Research Coun-

cil», destinato proprio a questo ambizioso progetto e denominato «Disease Avatars». E grazie anche al contributo del ministero della Salute, del Cnr e della bio-banca Telethon, oltre al sostegno delle associazioni delle famiglie di pazienti colpiti dalla sindrome di Williams.

Lo studio è incentrato sugli «avatar» di due patologie, la sindrome di Williams e una forma recentemente identificata di autismo: per ottenerli è stata utilizzata una variante della tecnica che valse nel 2012 il Nobel a Shinya Yamanaka. È stato lui ad aprire la strada alla riprogrammazione delle cellule adulte, già specializzate, perché tornino allo stadio di staminali pluripotenti e si comportino come quelle dell'embrione, capaci di generare ogni tipo di cellula. «La nostra tecnica rappresenta un ulteriore avanzamento, perché non siamo ricorsi a virus, ma a molecole di Rna messaggero, l'mRna, che esprime le informazioni genetiche racchiuse nel Dna - spiega Testa -. Il vantaggio è che l'espressione dei geni che riprogrammano le cellu-

le è più efficiente e avviene in modo temporaneo».

Dai campioni di pelle di alcuni pazienti i ricercatori hanno ottenuto i fibroblasti, cellule abbondanti nel derma, e le hanno poi fatte «tornare indietro». Cinque dei pazienti avevano la sindrome di Williams, in cui mancano 26 geni in uno dei due cromosomi 7 presenti in tutte le cellule, mentre due pazienti erano afflitti da una forma di autismo, in cui di questi stessi geni c'è invece una copia in più: 3 in tutto, dunque, contro le 2 degli individui sani e la singola copia dei pazienti con sindrome di Williams. «Le due malattie sono, in pratica, causate da alterazioni speculari del dosaggio genico: rispettivamente la perdita o l'aggiunta di una copia di questi 26 geni. E le conseguenze delle anomalie, simmetricamente opposte, sono strabilianti», dice Testa. Se nella sindrome di Williams, a fronte di un ritardo mentale paragonabile alla sindrome di Down, il linguaggio è in gran parte risparmiato, nell'autismo è compromesso.

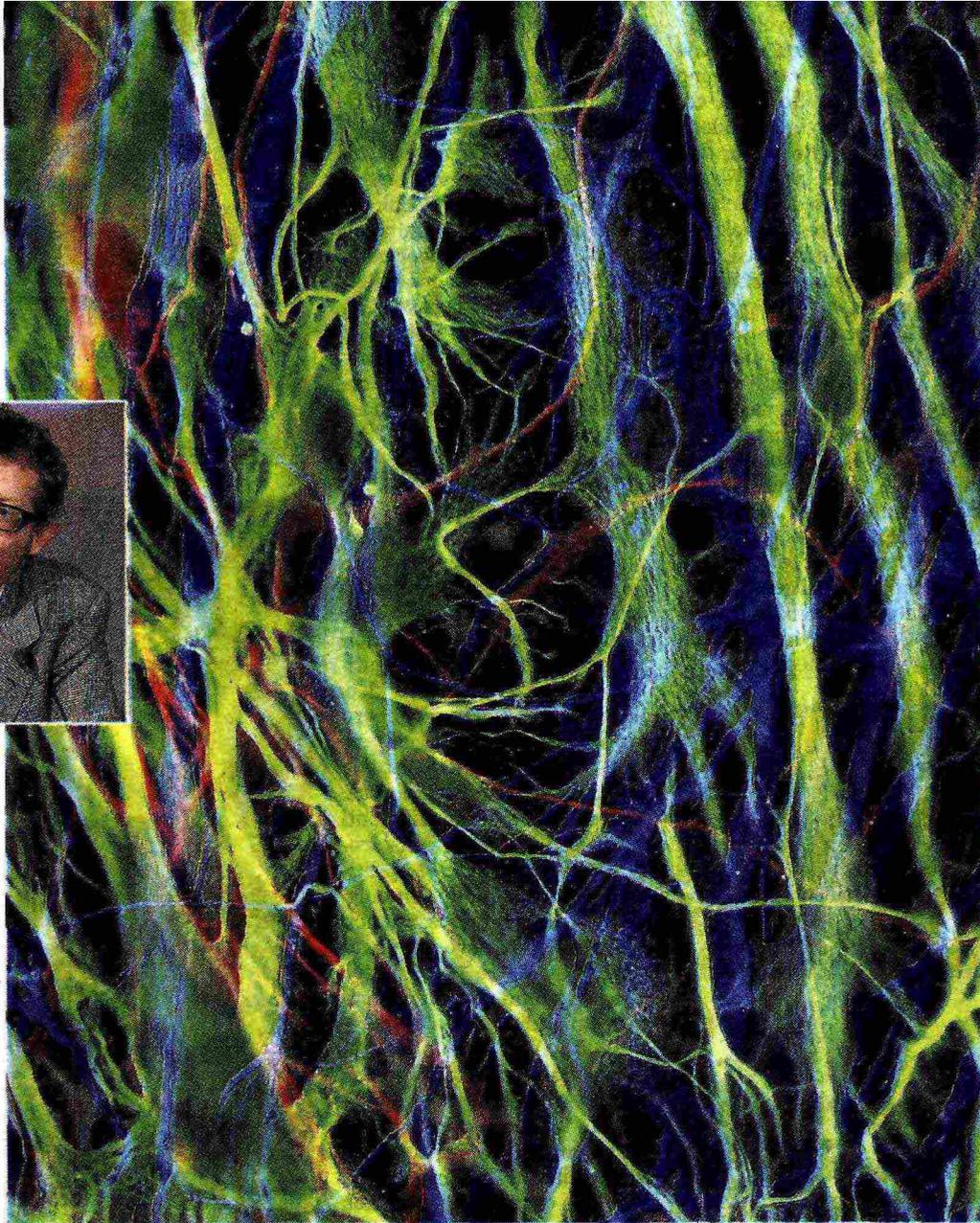
I ricercatori hanno inoltre notato che le alterazioni del «dosaggio genico» provocano a cascata altre anomalie nella regolazione di molti altri geni

legati allo sviluppo del cervello e anche del cuore e delle strutture del volto. E le alterazioni - sottolinea Testa - compaiono già nelle staminali pluripotenti, fin dai primi stadi dello sviluppo, e si amplificano quando le cellule si differenziano nei vari tessuti. E non è tutto.

Da un gene all'altro

Lo studio ha permesso di scoprire che nel segmento dei 26 geni delle due sindromi ce n'è uno - chiamato «GTF2L» - che a sua volta regola l'attività di molti altri geni. Ed è considerato «il gene chiave» sia nella sindrome di Williams sia nell'autismo. «Abbiamo scoperto che la proteina prodotta da questo gene interagisce con un importante regolatore epigenetico: è una di quelle proteine che regolano il Dna non direttamente, ma modificando l'impalcatura biochimica in cui è avvolto - spiega -. La proteina, che abbiamo chiamato LSD1, è coinvolta in molti tipi di tumore e si è anche visto che, inibendola, si ripristina il corretto funzionamento di alcuni importanti circuiti molecolari. Si apre così la strada all'uso di questi inibitori farmacologici anche nell'autismo e più in generale nelle malattie mentali».

Ed è proprio sui neuroni riprogrammati a partire dalla cute dei pazienti delle due sindromi che partirà ora lo «screening» farmacologico di nuovi composti. Con straordinarie prospettive di cura.



GETTY

Cellule staminali. Nella foto piccola Giuseppe Testa, direttore del Laboratorio di Epigenetica all'Icafo

