

Staminali

Il Balzan al padre delle cellule «etiche»

di VIVIANA DALOISO

Era il 2006 quando alla ribalta della cronaca saliva un giovane scienziato giapponese, fino ad allora pressoché sconosciuto a livello internazionale. Shinya Yamanaka aveva incontrato la biologia per caso (inizialmente era un ortopedico) e forse anche per questo sotto la lente del suo microscopio prese forma un'idea tanto bizzarra da far sorridere, inizialmente, colleghi e amici: quella di non usare, per costruire cellule capaci di riparare i tessuti (le cosiddette «staminali»), embrioni umani, ricominciando invece dal principio. Ovvero dalla risorsa base, il bene più diffuso e rintracciabile, il meno problematico da un punto di vista etico: le cellule adulte. Cellule normalissime, come quelle della pelle: milioni in un piccolissimo campione di tessuto, prelevabile in poco meno d'un secondo e in maniera del tutto innocua. L'idea bizzarra, che il giapponese nel tempo record di quattro anni ha tradotto in

realtà, è stata quella di "riprogrammare" quelle cellule: modificarle (grazie all'inserimento di alcuni geni specifici) in modo da farle tornare indietro nel tempo, ringiovanirle fino al punto in cui siano assolutamente comparabili a quelle embrionali. E capaci, come quelle, di trasformarsi in qualsiasi altro tipo di cellula umana.

È per questa scoperta che il 19 novembre Yamanaka riceverà dalle mani del presidente della Repubblica Giorgio Napolitano il Premio Balzan 2010 per la biologia. Un riconoscimento importante, e non soltanto per il prestigio. Intanto perché ai prescelti spetterà un milione di franchi svizzeri (oltre 760 mila euro), la metà dei quali dovrà essere devoluta al sostegno della ricerca. E poi, nel caso specifico di Yamanaka, per il significato che il premio riveste sul piano della bioetica.

Molto si è discusso, infatti, a partire dall'annuncio del 2006 e tutte le volte che dai laboratori di Kyoto sono arrivate nuove notizie circa il metodo

delle riprogrammate sulla portata reale che la scoperta ha avuto in campo scientifico. «Rivoluzionaria», come più volte è stato ripetuto ieri alla Fondazione *Corriere della Sera* (dove i Premi Balzan sono stati annunciati) e proprio a partire dal superamento della questione etica che tanto ha diviso il mondo della scienza e l'opinione pubblica negli ultimi anni. Perché le cellule riprogrammate innanzitutto questo hanno dimostrato: che fare scienza del futuro e pensare di poter agguantare risultati straordinari nel campo della medicina rigenerativa sono traguardi non necessariamente raggiungibili solo utilizzando, manipolando e distruggendo embrioni umani. Tutt'al più guardandoli passare sui vetrini dei laboratori – come tante volte è successo a Yamanaka – si è scelto di non sacrificare embrioni (pur lavorando in centri di ricerca dove le cellule embrionali venivano utilizzate, e individuando i geni necessari alla sua scoperta anche attingendo alla conoscenza del loro "funzio-

namento"). Ebbene: i risultati sono arrivati proprio arrestandosi davanti al confine tracciato dal rispetto per la vita umana: «Ero un assistente universitario di farmacologia e lavoravo a un progetto in cui si utilizzavano anche cellule embrionali – ha raccontato Yamanaka al *New York Times* in una lunga intervista, nel 2007 –. Un giorno un mio amico che lavorava in un clinica di procreazione assistita mi invitò a visitarla, e mi fece guardare al microscopio un embrione. Quella vista cambiò la mia carriera scientifica. Quando vidi l'embrione, improvvisamente realizzai che c'era una piccolissima differenza tra quello e le mie due figlie. Pensai che non potevamo continuare a distruggere embrioni per la nostra ricerca. E che ci doveva essere un'altra strada». Oggi quella scelta – anche etica – sta cambiando il volto della scienza e della medicina, il metodo che ne è scaturito è utilizzato in molti laboratori del mondo. E anche l'Italia ora lo riconosce, ai massimi livelli.

In tutto il mondo
laboratori conquistati
dal nuovo metodo

All'annuncio della scoperta del giapponese Shinya Yamanaka si era detto - a ragione - che la ricerca era a un bivio. Grazie al suo protocollo - tanto rivoluzionario quanto elementare nell'applicazione - i laboratori sparsi

Il morbo di Parkinson, ma anche la cirrosi e il cancro: la strada appena aperta si mostra già promettente per molte malattie

in tutto il mondo hanno raccolto la sfida della riprogrammazione cellulare intuendone le enormi potenzialità: da un lato, perfezionando la tecnica in termini di sicurezza ed efficacia, e dall'altro approfondendone l'applicazione nei vari campi della medicina. Nei primi mesi del 2008 Vania Broccoli e Bruno Di Stefano

dell'Istituto San Raffaele di Milano, in collaborazione con il Massachusetts Institute of Technology di Boston, sono riusciti a riprogrammare i fibroblasti della pelle in staminali pluripotenti. Nello specifico, queste cellule in vitro sono diventate "neuroni dopaminergici", vale a dire quegli elementi la cui funzionalità viene meno nel morbo di Parkinson. Nell'esperimento, una volta trapiantate in topi affetti dal morbo, sono state capaci di rimpiazzare tali neuroni migliorando sensibilmente il deficit motorio. Tra le varie tappe di miglioramento della tecnica va segnalato nel 2009 il lavoro di Hans Schoeler del Max Planck Institute di Münster, che è riuscito a

utilizzare un unico fattore genico per spostare all'indietro l'orologio biologico di alcune staminali neurali fetali anziché quattro fattori, come accadeva nel primo esperimento, semplificandone la sicurezza e la procedura. Ricercatori britannici e canadesi invece hanno introdotto i geni capaci di innescare il processo "a ritroso" senza l'ausilio di retrovirus, l'elemento inizialmente più a rischio per la sicurezza (data la loro capacità di favorire la trasformazione in senso tumorale della cellula). Un problema poi risolto dallo stesso Yamanaka. Tra i vari studi applicativi, scienziati dell'Università del Wisconsin sono riusciti a ricostruire in laboratorio cellule della retina a partire da cellule riprogrammate tratte dalla pelle, avanzando nella prospettiva del trapianto con cellule proprie per ciascun paziente. Nella stessa università e in quella del Missouri sono state riprogrammate in staminali pluripotenti cellule prelevate dalla pelle di un bimbo colpito da atrofia muscolare spinale (Sma). È stato così possibile avere un modello in laboratorio sul quale compiere analisi e soprattutto vedere cosa accade nei primissimi momenti d'insorgenza della patologia. Infine, recentemente, scienziati inglesi dell'Università di Cambridge hanno ricavato cellule epatiche da staminali della pelle umana, facendo crescere le speranze per il trapianto in persone affette da malattie come cirrosi e cancro.

DI ALESSANDRA TURCHETTI

«Una scoperta destinata a cambiare la medicina»

l'intervista

Parla la biologa francese Nicole Le Douarin: la scienza sta iniziando a guardare la vita in modo diverso

La sfida di uno diventa il metodo di tutti: eccolo, il "miracolo" compiuto da Shinya Yamanaka. La madrina per il Premio Balzan 2010, la biologa francese Nicole Le Douarin, non trova altre parole per descriverlo. Professore onorario al Collège de France, membro dell'Institut de France, segretario permanente onorario dell'Académie des Sciences nonché componente della Pontificia Accademia delle Scienze, di scienziati ne

ha visti migliaia ma di scoperte rivoluzionarie forse una decina. «E quella fatta da Yamanaka - spiega sorridendo - è assolutamente straordinaria».

Perché questa affermazione?

Perché abbiamo assistito a una scoperta destinata a cambiare il destino della scienza in modi che forse nemmeno immaginiamo. E l'abbiamo vista crescere e affermarsi in tutti i laboratori del mondo in poco più di quattro anni. Un fatto mai accaduto prima anche per i suoi tempi: impressionanti proprio dal punto di vista scientifico.

Cosa è cambiato?

Il modo di guardare allo sviluppo della vita, per come lo osserviamo nelle cellule. Fino a Yamanaka gli scienziati avevano guardato a esse come a una curva, una parabola per cui all'inizio la cellula era indifferenziata e capace di essere qualsiasi cosa (il potenziale enorme delle embrionali), poi iniziava a differenziarsi e cresceva fino a specializzarsi in un tessuto particolare (lo stadio adulto). Yamanaka ha guardato alle cellule al contrario. Come se quella parabola potesse ripiegarsi in un circolo: dallo stadio adulto - ecco la sua intuizione - le cellule possono tor-

nare indietro, fino allo stadio embrionale.

Mettiamo un momento da parte i nodi etici. Qualcuno obietta: ma se ci sono già le embrionali, perché usare cellule "simili"?

Con le cellule staminali embrionali c'è da sempre un problema scientifico irrisolto. Pur essendo capaci di trasformarsi in qualsiasi tessuto, vengono infatti rifiutate dagli organismi che le ricevono perché non "riconosciute": il problema, in altri termini, è il rigetto.

E questo problema con le riprogrammate non esiste?

No: le cellule adulte da cui vengono ricavate appartengono al paziente stesso.

Però sono state sollevate perplessità anche sul metodo di Yamanaka. A cominciare da quello dei processi cancerogeni scatenati dai virus inizialmente usati per ringiovanire le cellule...

Un problema già risolto, visto che nel protocollo non vengono più impiegati: sono stati sostituiti. Così come è stato sostituito uno dei geni utilizzati nel processo: oggi il protocollo più affermato prevede l'impiego di soli tre geni, al posto dei quattro del-