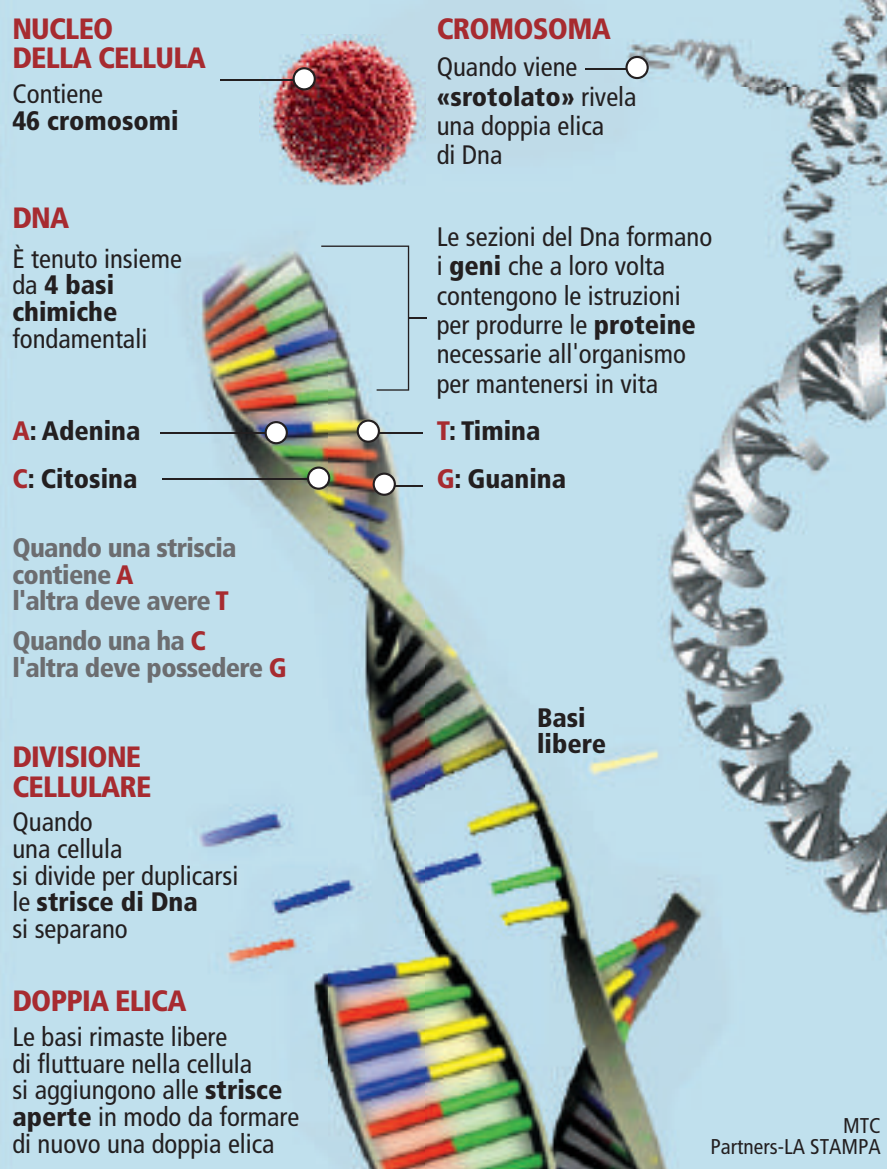


DNA E MEDICINA

23 mila geni

racchiudono le istruzioni per ogni individuo



una terapia capace di prolungare la vita a chi è stato colpito dalla leucemia mielogena.

Un'analoga strategia ha di recente portato alla scoperta di farmaci con cui contrastare i tumori associati alle versioni mutate del recettore Egfr. Sono queste forme alterate a contribuire allo sviluppo e alla proliferazione dei tumori del polmone e del cervello. Altre medicine, invece, sono in via di sperimentazione per il cancro al seno e al colon e per altri che presentano alterazioni cellulari provocate dal gene PI3ka. E molte altre ancora sono in diverse fasi di sviluppo. E' un'attività impetuosa, che nasce, almeno in parte, da una conoscenza sempre più dettagliata del Genoma.

La ricerca oncologica sta anche rivelando che i meccanismi che governano i comportamenti cellulari sono molto più complessi di quanto si fosse finora sospettato. In molti tumori non c'è un unico gene mutante. In realtà sono molti a contribuire al processo di alterazione cellulare. Ecco perché limitarsi a colpirne uno con un farmaco altamente specifico può non avere effetti terapeutici soddisfacenti. Ed ecco perché sono necessarie nuove strategie di «screening» del Dna.

Ma il sequenziamento del genoma ha anche reso possibile bypassare le barriere chimiche che, in genere, impediscono di neutralizzare i

prodotti specifici di alcuni geni. Il gene Ras, per esempio, è mutato in alcuni tumori - al pancreas o al colon - molto difficili da trattare quando arrivano a uno stadio avanzato. Ma adesso si è scoperto che questo gene ha bisogno del supporto di almeno un altro gene, che, in effetti, appare come un suo «surrogato» e che, al contrario del primo, può essere più facilmente colpito. Così è diventato possibile applicare metodi di «screening» estremamente accurati, con i quali bersagliare proprio questi surrogati. Alcuni, infatti, si stanno rivelando più semplici da aggredire con farmaci mirati di quanto non sia il gene Ras, particolarmente ostico. L'ipotesi, perciò, è che prendere di mira il surrogato scateni contro il tumore la stessa risposta che si generebbe attaccando Ras. E' un approccio dalle potenzialità sicuramente significative.

PROTEINE ALTERATE
Inibendo le loro funzioni si può scatenare anche la morte delle cellule malate

FARMACI SUPER
Sono in grado di identificare le versioni mutate di specifici recettori

rebbe attaccando Ras. E' un approccio dalle potenzialità sicuramente significative.

Se è evidente che ci sono ancora molti aspetti da chiarire del comportamento delle cellule tumorali, la decodificazione del genoma è destinata - senza dubbio - ad accelerare le ricerche. Già oggi, d'altra parte, si spalancano nuovi e importanti approcci terapeutici. E in questa che è l'era post-genomica tutto sembra indicare un futuro estremamente promettente per la ricerca oncologica e, di conseguenza, per la scoperta di terapie che si rivelino sempre più efficaci.

GIULIO COSSU

E con le staminali si fa il tagliando a cervello e cuore

Le cellule staminali sono cellule che non si dividono di frequente e danno origine a 2 cellule diverse: la prima identica alla madre, e quindi staminale anch'essa, e la seconda, la «progenitrice»: quest'ultima può dividersi molte volte, ma non indefinitamente, e ha quindi perduto la «staminalità», la capacità di automantenersi. Ad esempio: nel midollo osseo di un adulto una staminale si divide e forma un'altra staminale e una cellula progenitrice che darà origine, dopo ulteriori divisioni, ai globuli rossi, a tutti i tipi di globuli bianchi e alle piastrine. Ma la cellula progenitrice può farlo solo per un periodo limitato, mentre la staminale può sostituire tutto il midollo osseo e produrre le cellule del sangue per tutta la vita.

Esistono 2 principali tipi di staminali: le embrionali e le adulte.

Le «Embryonic stem» sono le cellule pluripotenti che costituiscono la parte interna dell'embrione nelle primissime fasi di sviluppo. Le cellule staminali embrionali hanno alta capacità di proliferazione e possono differenziare in tutti i tipi cellulari dell'organismo e per questo sono particolarmente promettenti per future terapie cellulari, anche se rimangono da risol-

vere problemi tecnici ed etici. I problemi tecnici sono rappresentati dalla difficoltà di indurre in quasi tutte le cellule un efficiente differenziamento nel tessuto desiderato, nonché dalla possibilità che dopo il trapianto le cellule che non differenziano continuino a proliferare e formino tumori. I problemi etici dipendono dal fatto che per isolare staminali embrionali umane occorre sacrificare l'embrione e questo ha creato una lunga contesa tra il Vaticano e la maggioranza del mondo scientifico.

La contesa, probabilmente, terminerà presto grazie alla scoperta del ricercatore giapponese Yamanaka, che ha trovato il modo di riprogrammare cellule adulte, trasferendo solo 4 geni, e riportandole così ad uno stadio del tutto equivalente a quello di cellule staminali embrionali.

Le staminali adulte sono presenti probabilmente in tutti i tessuti del corpo, ma la loro capacità di automantenimento varia da tessuto a tessuto. Nei tessuti che si rinnovano continuamente, come il sangue e la pelle, questa riserva è grande e in eccesso. Non è un caso che in questi tessuti si formino con facilità tumori. Al contrario, in

PRIMI SUCCESSI
Cornea e immunodeficienze: due esempi di cure che stanno funzionando



Chi è Giulio Cossu

RUOLO: E' DIRETTORE DELL'ISTITUTO DI RICERCA SULLE CELLULE STAMINALI DELL'OSPEDALE SAN RAFFAELE DI MILANO E COORDINATORE DEL SAN RAFFAELE BIOMEDICAL SCIENCE PARK DI ROMA. E' PROFESSORE DI ISTOLOGIA ED EMBRIOLOGIA ALL'UNIVERSITA' DI MILANO

tessuti che si dividono di rado o mai, come il cuore o il cervello, questa riserva è più limitata e infatti questi tessuti raramente formano tumori, ma più facilmente vanno incontro a malattie degenerative. La presenza di staminali in questi organi è una scoperta relativamente recente e solleva interrogativi: se abbiamo staminali capaci di riparare il cuore, perché si muore d'infarto?

E' possibile che danni limitati come micro-infarti possano essere riparati dalle staminali, anche senza che la persona colpita se ne renda conto. Quando invece il danno è grande, muore una vasta porzione del tessuto, comprese le staminali. Le altre, anche se richiamate dal danno, potrebbero avere difficoltà a invadere un tessuto morto.

Alcuni tipi di staminali vengono

utilizzati nella pratica clinica da decenni. Il trapianto di midollo di osseo ha salvato molti pazienti affetti da malattie del sangue così come l'autotrapianto di epidermide nei grandi ustionati. Di recente il trapianto della cornea creata in vitro da cellule staminali isolate dell'occhio sano è entrata nella pratica clinica. Altri successi della terapia cellulare sono rappresentati dalla cura delle immunodeficienze congenite, effettuata al San Raffaele di Milano, e dell'epidermolisi bollosa, rara malattia della pelle in cui l'epidermide si stacca dal derma sottostante, effettuata all'Università di Modena.

In futuro quasi tutte le patologie degenerative e molte altre potrebbero

PROBLEMI TECNICI ED ETICI

La soluzione potrebbe essere la riprogrammazione sperimentata in Giappone

ro essere trattate con staminali: quelle dell'osso e della cartilagine, le patologie degenerative o post-traumatiche del sistema nervoso (Parkinson, Huntington, paralisi), distrofia muscolare, emofilia e talassemie. E' un elenco incompleto ed è comunque difficile fare previsioni in un'area dove le scoperte si susseguono a ritmo elevato. Per molte di queste malattie la sperimentazione pre-clinica sta dando risultati promettenti, ma occorrerà ancora tempo.

A questo riguardo la «Società Internazionale per la Ricerca sulle Cellule Staminali», la massima autorità mondiale nel settore, ha diffuso delle linee guida per i ricercatori, i medici ed i pazienti proprio sul passaggio dalla ricerca alla sperimentazione clinica (http://www.isscr.org/clinical_trans/index.cfm). Questi indirizzi rispondono anche alla necessità di correggere l'enfasi di certi media.

In questo scenario fioriscono cliniche che promettono cure per malattie oggi incurabili ed è per questo che è necessario mettere in guardia contro i rischi del «Turismo delle staminali».