
La biologia e noi
**I NOBEL
E LA VERITÀ
(INTIMA)
DELLE CELLULE**

 di MASSIMO
PIATTELLI PALMARINI

Quando il compianto Salvador E. Luria ricevette, nel 1969, il Premio Nobel per la medicina o fisiologia per un lavoro pubblicato nell'allora già lontano 1943, mandò agli amici una vignetta tratta dalla rivista *New Yorker*. Vi si vede un signore in poltrona, che legge sbigottito un quotidiano e dice alla moglie: «Cara, pare che mi abbiano dato il Premio Nobel per qualcosa che ho fatto più di cinquant'anni fa». Il quasi ottantenne Sir John B. Gurdon, ora dovutamente insignito con tale Nobel, potrebbe dire lo stesso. Il suo elegante esperimento, da gran tempo riportato nei manuali di biologia, risale, infatti, al 1962, cinquant'anni esatti.

CONTINUA A PAGINA 29

A mezzo secolo di distanza tra loro due Nobel rivelano tutto delle cellule

di MASSIMO PIATTELLI PALMARINI
Concettualmente semplice, ma tecnicamente complesso (specie con le tecniche allora disponibili) rivelò con chiarezza ciò che, a buon motivo, solo si supponeva, cioè che ogni cellula del corpo racchiude lo stesso identico corredo di geni. Gurdon lo effettuò su una specie di ranocchie acquatiche, lo *Xenopus laevis*,

perché l'ovulo misura circa un millimetro e lo si può, quindi, delicatamente manipolare sotto una lente di ingrandimento. Prese un ovulo, vi tolse il nucleo, e lo sostituì con quello di una cellula intestinale, anche questo per motivi pratici. In teoria avrebbe potuto fare questo trapianto di nuclei cellulari con un qualsiasi diverso tipo di tessuto

già altamente differenziato. Poi dette avvio alla crescita di molti di questi ibridi cellulari ottenendo dei girini e, in circa un caso su cento, ottenne delle normalissime rane acquatiche. Ricordo, molti anni fa, in visita al suo laboratorio a Cambridge (che adesso porta il suo nome) di averle viste allegramente nuotare in una vasca. Avevano un colore leggermente più



pallido delle loro consorelle normali, ma questo è un dettaglio. Contava moltissimo, invece, l'essenza di questa delicata operazione, cioè che il patrimonio genetico di un individuo resta immutato dall'uovo fecondato, giù giù fino alle cellule più specializzate del suo corpo. È sapendo questo che adesso, prelevando semplicemente una cellula dalla saliva, si può fare la sequenza dell'intero genoma. L'anno del giustamente celebre esperimento di Gurdon è lo stesso in cui è nato Shinya Yamanaka, lo scienziato giapponese che divide il Nobel con Gurdon. Il suo esperimento è quasi l'immagine speculare di quello di Gurdon, perché è riuscito a de-programmare delle cellule differenziate di topo inserendovi, con l'aiuto di un virus, quattro fattori embrionali di regolazione, per poi vederle differenziarsi di nuovo in un tessuto diverso. A differenza dell'esperimento pioniero di Gurdon, quello assai più recente di Yamanaka offre concrete prospettive terapeutiche, in quanto le sue cellule staminali pluripotenti indotte (in gergo iPS) possono, almeno in teoria, modificare delle cellule estratte dal tessuto di un individuo, per poi essere reinserite in un tessuto diverso e ivi fatte proliferare. Questo è riuscito nel topo, ma vi sono ancora delle incertezze per le applicazioni cliniche sull'uomo. Ma la lezione di biologia che loro ci hanno insegnato è quanto mai fondamentale e va oltre le prospettive di applicazioni cliniche, per quanto auspicabili. Dato che il patrimonio genetico è sempre identico, a partire dalla prima cellula, da tempo si è concluso che la formazione dei diversi tessuti è il risultato di complesse attivazioni e inattivazioni di particolari geni nei particolari tessuti. La regolazione dell'attività dei geni, ormai studiata al livello di intere reti dinamiche, non di rado mediante potenti calcolatori, è un processo chiamato epi-genetico, cioè che avviene «a valle» (al di sopra) delle sequenze di Dna. Il complesso formato dal Dna e dai corpuscoli attorno ai quali esso si avvolge, come un nastro su dei rulli, nel formare i cromosomi, prende il nome, appunto, di epi-genoma. Questo, a differenza del genoma, è diverso tra un tessuto e un altro. Immaginiamo che le delicatissime e incessanti contorsioni del nastro di Dna spingano al macchinario cellulare di replicazione, trascrizione e sintesi proteica i geni (poniamo) 78, 2085 e 15783. Abbiamo un neurone. Ora invece vengono esposti (poniamo) i geni 1865 e 182, abbiamo una cellula del fegato. E così via. In molti casi, oggi come oggi, questi processi possono essere pilotati ad arte in laboratorio, in varie specie, dandoci un primo panorama della biologia dello sviluppo. Si è così scoperto che, fondamentalmente, resta vero quanto abbiamo appena visto, cioè che tutte le cellule del corpo contengono lo stesso corredo genetico, ma non proprio

esattamente. Si sapeva da tempo che fanno eccezione le cellule germinali, i globuli rossi del sangue e alcune cellule del sistema immunitario. Negli ultimi anni si comincia a sospettare che vi siano piccole differenze, tra un tessuto e un altro, nel numero di coppie di alcuni geni, nella loro collocazione accanto ad altri geni, e nelle inserzioni, duplicazioni e delezioni di frammenti di Dna. Infine, in tessuti diversi, nell'atto di trascrivere il Dna in una molecola intermedia assai simile, chiamata Rna messaggero, le unità più piccole di cui è composto ogni gene (chiamate in gergo esoni), si ricombinano in modo diverso, quasi come rimescolando un mazzo di carte. Questo spiega, almeno in parte, come sia possibile costruire organismi molto complessi sulla base di appena ventiquattromila geni. Le ricerche sono attivissime in tutti questi settori e i Premi Nobel dei prossimi anni ricompenseranno le più importanti. Sono persuaso che Gurdon abbia osservato, con una certa fierezza, in tutti questi anni, arricchirsi di nuovi particolari l'arazzo da lui magistralmente impostato in un allora disadorno laboratorio di Cambridge. Grazie, Sir John.

