

Clonazione. La lezione a Pavia dello scienziato inglese sulla tecnica che ha portato alla possibilità di replicare un individuo usando cellule di tessuto mammario. Prospettive nei tumori, schizofrenia, cuore. Farmaci e nuove terapie

La mia pecora Dolly e i progressi medici

UNA lecture di particolare interesse, che in gran parte qui pubblichiamo, del "padre" della pecora Dolly, sir Ian Wilmut, si è tenuta alcuni giorni fa all'università di Pavia. Il titolo ("Da Dolly al trattamento delle patologie") apre alle prospettive cliniche di quelle tecniche messe in campo dallo scienziato inglese nel 1996. I nuovi metodi di produzione di cellule staminali offrono infatti straordinarie opportunità per lo studio dei meccanismi molecolari dell'ereditarietà delle malattie genetiche e la possibilità di produzione di cellule da pazienti identiche a quelle possedute alla nascita. Non solo: anche

la messa a punto di test per identificare nuovi farmaci per la malattia stessa. La lezione è stata organizzata dai colleghi universitari Cairoli (attraverso la sua Associazione Alunni, il cui presidente è il professor Alberto Giannetti, emerito di Dermatologia dell'università di Modena) e dal Collegio Volta (per opera del rettore, il genetista Ermanno Gherardi). L'iniziativa rientra nelle "Fraccaro Lecture", lezioni magistrali in memoria del genetista Marco Fraccaro e ospitati dall'università di Pavia con il sostegno del Rettore, Fabio Rugge.

IAN WILMUT *

L'ESPERIMENTO che portò alla nascita della pecora Dolly è stato uno dei più importanti esperimenti biologici del ventesimo secolo. I biologi erano abituati a pensare che le proprietà delle cellule dei tessuti adulti fossero "fisse" e che le cellule di un tessuto non potessero generare cellule di un altro tessuto. Era opinione accettata che una volta che una cellula avesse formato tessuto muscolare o nervoso, sarebbe sempre rimasta per sempre una cellula muscolare o nervosa.

La nascita di Dolly dimostrò che non è così. L'informazione genetica presente nel nucleo della cellula che controllò lo sviluppo di Dolly provenne dal tessuto della ghiandola mammaria. Fattori presenti nella cellula uovo, a oggi ancora sconosciuti, sono stati in grado di modificare (riprogrammare) il funzionamento del nucleo della cellula di ghiandola mammaria inducendola a controllare lo sviluppo embrionale normale di Dolly e la sua vita adulta. Una volta che i ricercatori si resero conto dell'importanza del cambiamento che era stato indotto nel nucleo della cellula di ghiandola mammaria, iniziarono a cercare altri modi per indurre cambiamenti analoghi.

Il professor Shinya Yamanaka dell'università di Kyoto è stato il primo a dimostrare che l'introduzione di quattro proteine è sufficiente

per indurre, in una percentuale di cellule cutanee, le stesse proprietà delle cellule staminali embrionali, cioè la capacità di produrre milioni e milioni di cellule, mantenendo, allo stesso tempo, la capacità di formare tutti i diversi tessuti del corpo. Queste cellule staminali pluripotenti indotte (cellule iPS) forniscono straordinarie opportunità per identificare farmaci in grado di curare malattie degenerative per le quali non esistono ancora cure efficaci, in un futuro molto vicino, verranno certamente utilizzate per terapie basate sull'uso di cellule.

L'uso di cellule iPS consente di produrre cellule di pazienti equivalenti alle cellule che si trovano in stadi precoci della vita dell'organismo. Se il paziente ha una malattia ereditaria, le sue cellule hanno le caratteristiche della malattia e possono essere confrontate con cellule equivalenti da un donatore sano al fine di identificare le differenze dovute alla malattia stessa. È possibile inoltre usare questo approccio per identificare farmaci in grado di controllare la malattia. In linea di principio numerose malattie possono essere studiate in questo modo, tra le quali la malattia del motoneurone, la schizofrenia, alcune tipi di tumore e alcune cause di morte cardiaca improvvisa. In aggiunta, l'utilizzo di cellule umane in laboratorio può fornire nuovi e importanti approcci per valutare la sicurezza di nuovi farmaci eliminando composti in grado di arrecare danni al fegato, al cuore o al sistema nervoso. L'uso delle cellule iPS, pertanto, ha il potenziale di incrementare l'efficacia con cui nuovi farmaci possono essere sviluppati e di ridurre i costi di sviluppo.

La comparsa di sintomi causati da malattie degenerative riflette la perdita di funzione o la morte di certe popolazioni di cellule, ma la possibilità di sostituire cellule

danneggiate o perse con cellule sane dello stesso tipo può ripristinare un normale funzionamento di tessuto o di organo. Le potenzialità di questo approccio sono state dimostrate con successo per il morbo di Parkinson e per il diabete ma un limite reale di questo approccio è stata la mancanza di un numero sufficiente di cellule. La possibilità di utilizzare cellule della cute o del sangue e indurle a differenziare in neuroni dopaminergici per il morbo di Parkinson o in cellule beta pancreatiche per il diabete dovrebbe consentire, in un futuro molto vicino, di superare questa limitazione producendo dapprima cellule iPS e poi inducendole a differenziare in diversi tipi di tessuto.

Nel caso del trapianto di cellule in pazienti è essenziale impedirne il rigetto immunologico e quando furono prodotte le prime cellule iPS si diede grande rilievo al fatto che queste potessero essere prodotte dalla cute o dal sangue del paziente stesso evitando quindi al problema del rigetto. Questo è certamente vero ma questo approccio comporta tempi e costi ragguardevoli, dovuti ai prolungati tempi in coltura delle cellule.

Alcuni gruppi di ricerca pertanto hanno suggerito di recente un approccio alternativo. Il rigetto immunologico è controllato da molti geni ma tre di questi hanno un ruolo

maggiore rispetto ad altri ed è stato suggerito che una compatibilità immunologica parziale (ma utile) può essere ottenuta mediante compatibilità donatore-paziente per questi tre geni. Ciascun individuo ha due coppie di questi tre geni e, nella maggior parte dei casi, le due coppie sono differenti tra loro. In alcuni individui, però, (omozigoti), le due coppie sono identiche e, se si producono cellule per trapianto da questi individui, le cellule così ottenute possono offrire una parziale compatibilità immunologica a decine — a volte a centinaia — di individui.

È stato calcolato che nel Regno Unito una coltura di 150 linee cellulari omozigoti potrebbe provvedere compatibilità parziale al trapianto per il 93% della popolazione. Valori simili sono stati calcolati da altri ricercatori per altre popolazioni e questo approccio pertanto offre la prospettiva concreta di terapie basate sull'uso di cellule per l'umanità intera.

Nell'oro insieme i progressi effettuati suggeriscono che l'uso di cellule iPS trasformerà due campi importanti della Medicina: la scoperta di nuovi farmaci e le terapie basate sul-

l'uso di cellule. Purtroppo l'esperienza insegna che scoperte effettuate nell'ambito della ricerca di base spesso necessitano di tempi lunghi prima di raggiungere la clinica. La storia di Dolly però racchiude un altro importante insegnamento, e cioè che spesso progressi decisivi nel campo della pratica clinica emergono da ricerche di base effettuate per finalità molto diverse rispetto alle applicazioni poi emerse.

** MRC Centre for Regenerative Medicine, University of Edinburgh*

© RIPRODUZIONE RISERVATA



**Le potenzialità di questo
approccio dimostrate
nel Parkinson e diabete**

Così è nata Dolly

