

**A**ll'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**

**L**a 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-

la scoperta iniziale di Yamanaka.  
**Concretamente, cos'è cambiato per i pazienti? Le riprogrammate vengono già utilizzate sull'uomo?**

Non ancora, ma in campo medico si stanno facendo passi da gigante, soprattutto nello studio delle malattie genetiche. Le cellule riprogrammate, prima ancora che essere impiegate per rigenerare tessuti, oggi sono lo strumento più utile per vedere cos'è una malattia, come si svi-

luppa e da cosa dipende. Nei laboratori sono già raccolte cellule adulte da pazienti malati, vengono ringiovanite e poi fatte sviluppare in vitro osservando lì cosa succede, da cosa dipende una patologia. Abbiamo a disposizione un "modello" delle malattie più insidiose, possiamo studiarle, possiamo curarle. In questo senso credo che la portata della scoperta di Yamanaka sia davvero eccezionale. Ci sono poi ancora due cose importanti da sapere.

**Quali sono?**

La prima è la facilità di questo metodo: oggi viene impiegato agevolmente dappertutto, e proprio la sua versatilità ha permesso i passi straordinari cui abbiamo assistito nel campo della biologia.

**È la seconda?**

La chiave per comprendere la differenziazione e lo sviluppo delle cellule è anche quella per capire cosa accade nelle cellule quando "impazziscono", proliferando ad esempio nella produzione di altre cellule. Il cancro sembra – finalmente – alla nostra portata.

**Viviana Daloso**