

**PREMIATI GURDON E YAMANAKA
 NOBEL AGLI UOMINI
 CHE RINGIOVANISCONO
 LE CELLULE**

FRANCESCO FRASSONI

Il premio Nobel per la medicina è stato assegnato a John Gurdon e Shinya Yamanaka, due scienziati che hanno iniziato e, rispettivamente, portato a termine una rivoluzione con un ripensamento a 360 gradi dei concetti fondamentali di biologia cellulare. E che apre le porte a formidabili potenzialità terapeutiche senza ricorrere alle cellule embrionali con i problemi etici che questo comporta. Gurdon, prima a Oxford, poi a Cambridge, riceve il Nobel a quarant'anni dall'inizio delle sue osservazioni, mentre Yamanaka, dell'università di Kyoto, appena sei anni dopo la sua scoperta.

Una cellula, quando sceglie di specializzarsi per diventare fegato, rene o sangue, ma vale per qualsiasi tessuto, attiva alcuni geni specifici: ad esempio quelli dell'emoglobina per diventare poi un globulo rosso. Questa scelta determina un processo irreversibile da uno stato di multipotenza, ovvero la possibilità di dare origine a diversi tipi di cellule, a un'unica funzione. Senza nessuna chance di tornare indietro. Questo, almeno, è quanto si è sempre pensato. Gurdon comincia a fare esperimenti, con i mezzi modesti degli anni '60- '70, nella rana e suggerisce che questo dogma può essere sovvertito.

Su questo filone si è inserita la realizzazione della clonazione, divenuta famosa con la "pecora Dolly", da parte di Ian Wilmut di Edinburgo. Inequivocabilmente, la scoperta dimostrava che si poteva clonare un individuo, con un successo, per la verità, ogni centinaia di fallimenti. La cosa suscitò enorme scalpore e moltissimi interrogativi etici. Ma dal punto di vista puramente scientifico, l'impatto era enorme. E, diciamo subito, anche Wilmut avrebbe meritato quel Nobel andato ai due colleghi.

Qual era l'impatto? Mettendo un nucleo di una cellula matura, ad esempio di una cellula della pelle di un adulto, nel citoplasma della cellula uovo si ottiene un prodigio: la cellula uovo, quella che si unisce allo spermatozoo per dare origine ad un

nuovo individuo, contiene fattori in grado di riprogrammare il nucleo di una cellula adulta. Cioè di generare una cellula simile a quella embrionale.

Una cellula capace di fare due cose formidabili: 1) la *clonazione*, cioè dare origine a un individuo assolutamente identico a quello del donatore del nucleo (ovviamente se impiantata nell'utero), ma questo fu subito considerato non etico e bandito da tutta la comunità scientifica; 2) la *clonazione terapeutica*, cioè poter generare in vitro, in un laboratorio, cellule che, potenzialmente, possono diventare cellule di qualsiasi tessuto, e quindi curare e guarire qualsiasi malattia. Poiché le cellule embrionali, quelle derivate dalla fecondazione assistita e generate in eccesso per averne "di riserva" nel caso il primo impianto in utero fallisse, hanno le stesse capacità della cellula uovo nel riprogrammare un nucleo adulto, fu subito chiaro che si può prendere un nucleo di qualsiasi individuo adulto, anche vecchio, e metterlo in una cellula embrionale.

Non solo, teoricamente, si può *fabbricare* ogni tipo di tessuto; in questo caso, si noti bene, le cellule così prodotte sono perfettamente compatibili con il tessuto del donatore. Senza problemi di barriere immunologiche di compatibilità.

Nasceva però il problema degli embrioni da utilizzare a scopo terapeutico. È difficile, per lo scienziato, rinunciare a una ricerca dalle potenzialità straordinarie. Si ricorderà che nel 2004 si è discusso a lungo su quando comincia la vita. Ma non è questo il punto. Poiché ogni embrione generato, anche se in vitro, è un potenziale individuo *unico e irripetibile*. Ci troviamo quindi di fronte a *esistere o non esistere*. Ed è difficile decidere che quell'embrione non dovrà esistere.

La scoperta di Yamanaka consente di superare questo problema. Con il suo gruppo ha trovato che facendo esprimere forzatamente quattro geni (ovvero Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc ma anche qualche altra combinazione va bene) in una cellula adulta la si riprogramma rendendola "totipotente", cioè capace di moltiplicarsi e

dare origine a tutti i tipi di cellule del corpo umano. È curioso e, al tempo stesso, stupefacente che solo quattro geni possano fare tanto. Yamanaka, forse, è stato anche fortunato a trovare la combinazione giusta.

Naturalmente siamo lontani dalle applicazioni pratiche. Ci sono moltissimi problemi da risolvere. Non sappiamo ancora bene come far diventare queste cellule esattamente il tessuto che vogliamo, né siamo sicuri che non generino anche cellule di altri tessuti, che non vogliamo. Non possiamo escludere nemmeno che, a un certo punto, non si trasformino in tumori. Ma la strada per nuove, formidabili conquiste della medicina è aperta. In questa prospettiva, l'Istituto Gaslini ha investito e già cominciato a lavorare. E va ricordato che con cellule staminali adulte, come quelle del midollo osseo e del cordone ombelicale, si sono ottenuti risultati eccezionali nella cura delle leucemie.

FRANCESCO FRASSONI

Direttore del Laboratorio Cellule Staminali PostNatali e Terapia Cellulare, Istituto Giannina Gaslini, Genova

francescofrassoni@ospedale-gaslini.ge.it

© RIPRODUZIONE RISERVATA



**«Non me lo aspettavo!
 Stavo pulendo
 il pavimento
 e il telefono
 ha squillato»**

SHINYA YAMANAKA
 premio Nobel per la Medicina

LA SETTIMANA DEI NOBEL: IERI MEDICINA, OGGI COSI' LE CELLULE POSSONO RINGIOVANIRE

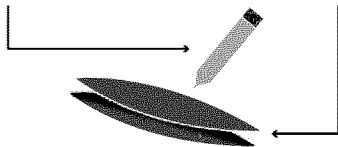
Gli studi di Gurdon e Yamanaka hanno ribaltato la biologia

Cellule da Nobel

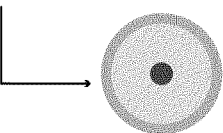
Le IPS (staminali pluripotenti indotte) sono ottenute dalla riprogrammazione di cellule adulte in grado di svilupparsi in diversi tipi di tessuti

COME AGISCONO LE IPS

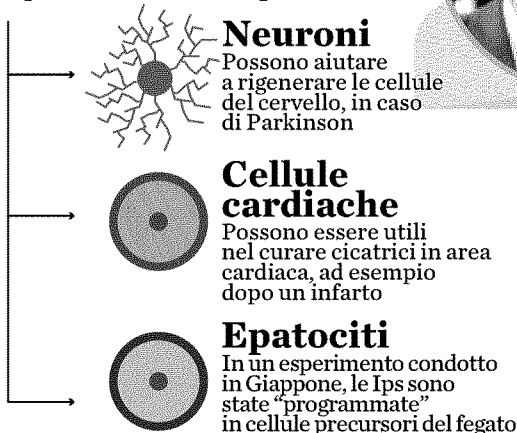
Geni specifici sono introdotti in una cellula già differenziata (es. fibra muscolare)



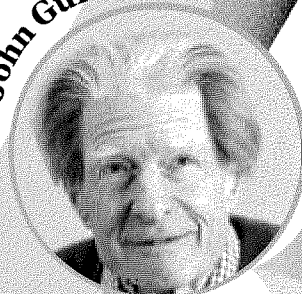
La cellula si riprogramma e dà origine a una IPS



La IPS può svilupparsi in cellule di tipo diverso, ad esempio:



John Gurdon



È un biologo inglese nato nel 1933. I suoi studi sulle uova di rana, iniziati negli anni Cinquanta, lo hanno portato a scoprire nel 1962 **che le cellule possono "tornare indietro" nel loro ciclo di vita**, anche quando sono ormai adulte. Le sue ricerche hanno portato, nel 1997, alla famosa clonazione della pecora Dolly, ad opera di Ian Wilmut

Shinya Yamanaka



Medico giapponese nato nel 1962 ha scoperto che "accendendo" 4 geni in una cellula adulta **la si fa tornare indietro a livello embrionale**. Diventa così potenzialmente una cellula che, in un futuro, potrà ricostruire qualunque tessuto

L'escluso

Nel 1997 Ian Wilmut **realizza per primo la clonazione**, il cui segno tangibile è la pecora Dolly. La scoperta dà impulso alle ricerche sulla medicina rigenerativa. Ed è nell'ambito di questi studi che si distingue l'attività di Yamanaka

Ian Wilmut

