

MEDICINA & FUTURO LO STUDIOSO ITALO-AMERICANO È STATO IN QUESTI GIORNI A BARI, CHE GLI HA OFFERTO LE CHIAVI DELLA CITTÀ

Dal topo all'uomo il passo è breve

A colloquio con il premio Nobel Mario Capecchi

di NICOLA FIORI

Mario Capecchi è stato nei giorni scorsi a Bari. Nel dicembre 2007, a Stoccolma, in occasione della consegna del Nobel per la Medicina, rilasciò un'intervista alla «Gazzetta del Mezzogiorno» nella quale spiegava la natura e la validità della sua ricerca che l'aveva portata a meritare il premio. L'abbiamo incontrato.

Professore, cos'è cambiato e cosa c'è di nuovo, rispetto a quell'intervista?

«Dalla ricerca, dagli studi del "gene targeting" che hanno consentito di comprendere il funzionamento dei vari e singoli geni e di allestire modelli sperimentali di molte patologie umane, siamo passati - perfezionata la tecnica - all'uomo ed oggi siamo già alla fase clinica di applicazione nell'uomo. Sono già tremila gli esseri umani sulle cui patologie (schizofrenia, depressione, ecc.) è stato possibile intervenire. I risultati sono incoraggianti e le conclusioni potrebbero essere definitive se i pazienti fossero 30 o 300mila. Ci arriveremo, indubbiamente».

Dai topi, appositamente «creati», siamo passati all'uomo. Il topo è un modello attendibile anche per gli esseri umani?

«Dal topo all'uomo il passo, in laboratorio, è breve. D'altra parte le due specie differiscono, tra loro, per l'1% dei propri geni. Gli altri 99 sono comuni. Ma basta quell'1% per creare differenze anche sostanziali e, agli scienziati, per prendere a modello il topo e sperimentare tecniche (ormai «ipertecniche», come ha detto Grenn Herick) e procedure che aiutino a capire l'essenza genetica e le derivazioni pratiche di alterazioni indotte dai geni nei mammiferi».

Grenn Herick, professore emerito di Biologia nell'università dell'Utah era presente alla cerimonia di consegna di chiavi della città e del sigillo d'argento dell'Università offerte a Mario Capecchi a Bari.

Come si producono i topi chimerici?

«Disgregando le cellule di un embrione di topo alle prime fasi del suo sviluppo in vitro si possono allestire linee cellulari murine, di topo, embrionali stabili in grado di replicarsi indefinitamente. Inserendo, poi, tali cellule nell'embrione di un topo di ceppo diverso, esse vi si riproducono come tutte le altre cellule embrionali tramandando alle figlie le proprie innovative caratteristiche. Si trasferisce l'embrione così ottenuto nell'utero di una topolina e vi si sviluppa un animale-figlio "chimerico" con le caratteristiche di entrambi i ceppi di topi. Il passo successivo è la modifica genetica delle cellule embrionali murine e la iniezione nell'animale chimerico di geni diversi da quelli del genoma proprio dei topi. Le cellule "trasfettate", portatrici del gene modificato, consentono di ottenere topi chimerici che presentano, in alcune cellule, il gene modificato e, in altre, la sua controparte originaria».

Come si riesce ad ottenere topi che siano portatori solo del gene modificato?

«I geni, com'è noto, sono trasmessi da genitori a figli seguendo le leggi di Mendel. Conoscendo, quindi, il meccanismo di trasmissione dei geni, si riesce, incrociando topi chimerici maschi con femmine normali, a selezionare, nei figli, animali portatori solo del gene modificato. Quindi, in ogni cellula di questo "nuovo" topo, il gene che interessa risulterà "spento", non funzionante e se ne potranno valutare le funzioni originarie e ricavarne te-

rapie. E, non solo spegnere ma anche introdurre mutazioni che si attivano in fase diverse dello sviluppo dell'animale».

E, per le patologie umane?

«Abbiamo creato, in tal modo, modelli di patologie umane molto comuni come schizofrenia, depressione ed altri disordini neuropsichiatrici anche su base degenerativa. Noi abbiamo studiato la funzione di alcune proteine e, per questo, abbiamo creato una generazione di topi corrispondenti al gene o ai geni che codificano per tali proteine. Abbiamo analizzato i risultati, cioè le variazioni che, in

questi topi, si verificano una volta che tali geni siano stati "spenti" e, quindi, ne è venuta meno la funzione. Si chiamano topi *knockout* ed il lavoro, anche, disseziona a livello molecolare le fasi dello sviluppo embrionale che ancora non sono note per identificare una famiglia di geni coinvolti nella suddivisione metamERICA dell'organismo».

E l'uomo?

«Le ricerche sulle cellule embrionali murine costituiscono un passo determinante nello sviluppo delle cellule staminali ingegnerizzate nell'uomo e della medicina riparativa».

Il gene targeting?

«Le ricerche di "gene targeting" hanno consentito di comprendere le funzioni di singoli geni e di allestire modelli sperimentali di molte patologie umane. Si è proceduto per gradi. Prima si è scoperta la possibilità di modificare i geni mediante ricombinazione omologa anche nelle cellule di mammifero (come avviene nei batteri) e, quindi, si è ideata una modalità di inserimento dei geni che interessano in un

organismo vivente (topo di laboratorio). Con il risultato di ottenere animali portatori di un gene "spento". Sappiamo che inserendo una porzione di Dna contenente un gene modificato, si può andare a sostituire il gene originario della cellula con capacità di sua trasmissione alle cellule-figlie. Di qui, il passaggio allo studio di patologie umane (specie del sistema nervoso) provocate, simulate nel topo. Dalla conoscenza del meccanismo inceppato alla sua modifica, alla soluzione del caso abnorme».

Professore, lei ha sviluppato tecniche che partono da cellule staminali embrionali. Va bene sul topo ma, per l'uomo, non vanno considerati i risvolti etici?

«La ricerca deve proseguire in ogni direzione utile così che, per alcune tecniche vanno

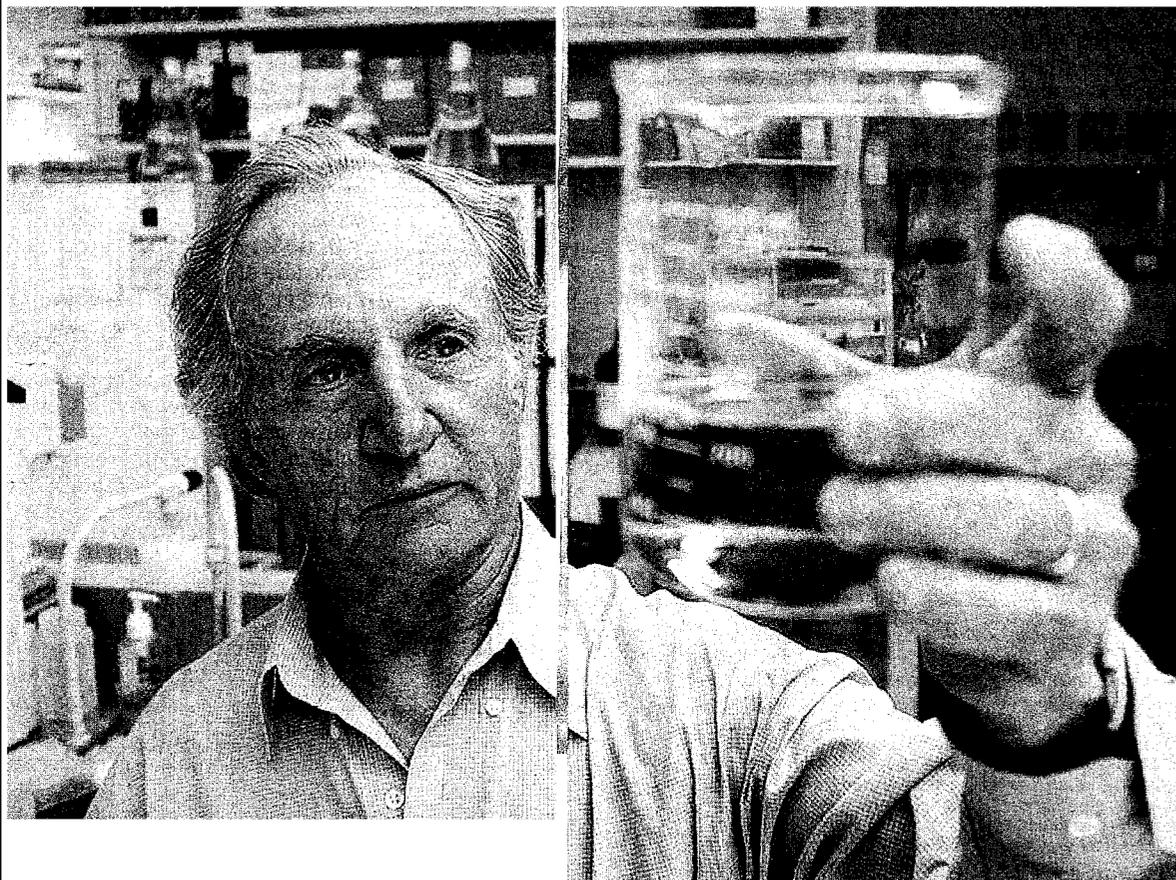
bene embrionali adulte e, per altre, sono indispensabili quelle embrionali. Le embrionali che utilizzo sono cellule sviluppate in uno sta-

dio che non le farà mai raggiungere la dignità di embrione e, tanto meno di individui, di adulti».

La professoressa Maria Sofia Ciampi (dipartimento di Genetica e microbiologia, Università di Bari) ha parlato della eccellenza delle sue scoperte ed ha ricordato la necessità di sostegno per la ricerca. Un Paese che non investe in questo campo non può avere futuro. Lei cosa dice in proposito?

«È indispensabile sostenere e valorizzare i ricercatori italiani - e Bari ne ha di ottimi - i quali dimostrano impegno. Anche il rettore Petrocelli ha sottolineato il valore dei contributi di questa università».

Come dal «gene targeting» si è arrivati a intervenire su malattie umane: dalla schizofrenia alle neuropatie. Cosa bolle in pentola



MARIO CAPECCHI
 Lo studioso e premio Nobel per la Medicina nel 2007; sopra, con un topolino; sotto, mentre riceve il premio a Stoccolma

