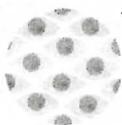


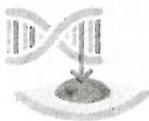
CELLULE IPS
STAMINALI
CREATE
DA CELLULE
ADULTE

2006

Shinya Yamanaka
crea le cellule IPS,
lavoro premiato
con il Nobel 2012



1 Nel nucleo
vengono
inseriti geni
specifici.
degli
ovociti



2 Cellule IPS in coltura



ZIGOTE



ZIGOTE
A 4 CELLULE

Evoluzione
delle
cellule IPS



MORULA



BLASTOCISTO

Biologia rigenerativa. Si chiama nuclear transfer

Consente di "ricreare" geneticamente tutte le cellule di un corpo adulto
Ha rivoluzionato la scienza. E promette cure per cancro, Alzheimer e Parkinson

Quelle staminali si riprogrammano

CARLO ALBERTO REDI*

Ecco la sintesi della relazione del professor Redi alla conferenza mondiale *The Future of Science* della Fondazione Veronesi che si terrà a Venezia, Isola di San Giorgio, nei giorni 17, 18 e 19 settembre.

GLI HANS SPEMANN, Nobel nel 1935, aveva intuito la formidabile opportunità per la ricerca biologica costituita dalla generazione di cloni a partire da nuclei di cellule adulte. Ma, dati i mezzi del tempo, riuscì a fare ben poco. Oggi il "nuclear

transfer", e le applicazioni che si sono delineate, permettono la riprogrammazione genetica di nuclei di cellule di un corpo adulto (somatici) inserendole in cellule uovo. Questa operazione ricostituisce artificialmente un embrione unicellulare (equivalente a quello prodotto dalla fecondazione

della cellula uovo) utile sia per la produzione di cloni (se trasferito in utero) sia di staminali embrionali (se coltivato in provetta). Grazie a leggi ad hoc (come nel Regno Unito), la tecnica viene usata per trasferire mitocondri sani in ovociti umani in cui questi organelli malati provocherebbero la morte del nascituro.

Il trasferimento di nuclei invece è oggi impiegato per diverse applicazioni: per inserire geni sani, spermatozoi nell'ovulo nella riproduzione

assistita, sino a quello di nuclei somatici per clonazione riproduttiva (in medicina veterinaria) e la produzione di staminali embrionali. Quest'ultima applicazione ha valso il Nobel nel 2012 a Sir John B. Gurdon, condiviso con Shinya Yamanaka, che ottiene lo stesso risultato ma con l'ingegneria genetica.

Grazie ai trasferimenti di nuclei e all'embrione così generato è possibile infatti, ricostruire nel dettaglio le interazioni tra i geni nel nucleo e i fattori - contenuti nel citoplasma e nel nucleo - che li influenzano. Questa opportunità ha rivoluzionato molti dei paradigmi concettuali della biologia contemporanea aprendo il nuovo fronte della epigenetica. Ovvero, l'influenza delle proteine e altri fattori ester-

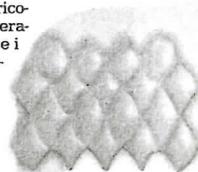
ni al Dna sul funzionamento del Dna stesso, che proprio nel corso dello sviluppo embrionale è possibile studiare molto bene. Sono questi sistemi di regolazione dei geni a determinare la maturazione delle staminali in cellule dei vari organi nonché la loro moltiplicazione e la loro morte. Sono infatti queste modificazioni epigenetiche del Dna che permettono di capire come sia possibile che dal lievito sino all'uomo siano sempre all'incirca gli stessi 20.000 geni ad essere in azione, in tempi e modi tanto diversi quanto capaci di produrre un moscerino o un uomo. E di capire che processi biologici tanto drammatici come la crescita neoplastica che porta al tumore, sono, di fatto, una riprogrammazione genetica in vivo: una cellula perde il controllo della replicazione e si comporta come l'embrione unicellulare, moltiplicandosi velocemente. E così si è potuto capire che a mantenere in vita il tumore

è infatti una cellula staminale cancerosa la quale possiede le stesse proprietà delle cellule staminali: ne basta una per mantenere attivo il tumore perché le staminali sono "ciclogeniche", da una cellula si può produrre un numero di cellule pressoché infinito, come fa lo zigote! E si è capito che non si muore di tumore ma per la diffusione nel corpo delle staminali tumorali, le metastasi. È una svolta nella ricerca contro il cancro che ora si può affrontare con tutto l'armamentario tecnico e concettuale della biologia delle cellule staminali; di più, permette di "portare in provetta la malattia", producendo staminali cancerose per capire in vitro come funzionano e come bloccarle.

E col trasferimento nucleare si può portare in vitro qualunque altra malattia. Si pensi alle patologie neurodegenerative, tanto per fare un solo esempio, come Alzheimer, Sla o Parkinson.

Chiaro che esistono, pur-

CELLULE
ADULTE



CELLULE
ENDOTERMICHE



CELLULE
EMATICHE

TESSUTI
E ORGANI



FEGATO, ARTERIE, ECC



SANGUE

STAMINALE

CELLULA
TUMORALE

TUMORE



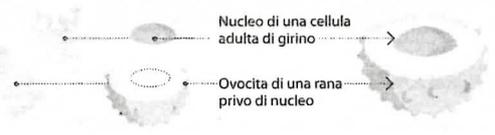
Con le staminali si creano
modelli di malattia
per capirne
lo sviluppo



IL PRECURSORE
John B. Gurdon, assieme a Yamanaka, riceve il premio Nobel 2012

1962
Clona una rana con trasferimento nucleare

Il nucleo cellulare di un girino viene inserito nell'ovocita della rana



L'ovocita modificato da luogo a un girino normale

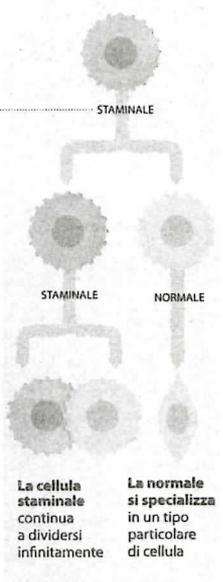
Il girino diventa un rana adulta normale

FONTE: RIELABORAZIONE DATI LA REPUBBLICA-SALUTE INFOGRAFICA: PAULA SIMONETTI

COSA SONO LE STAMINALI E COME SI COMPORRANO

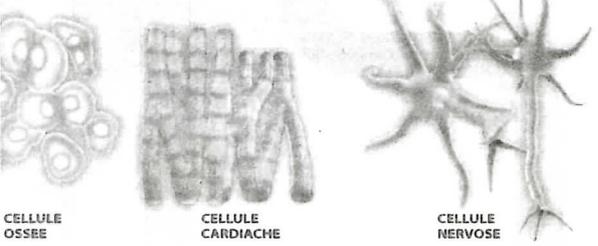
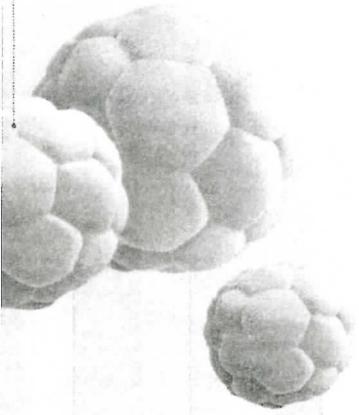
Cellule primitive non specializzate che possono dividersi un numero indefinito di volte, maturare e specializzarsi ricoprendo una funzione in un tessuto del corpo

La cellula staminale si divide in due: una normale, l'altra staminale

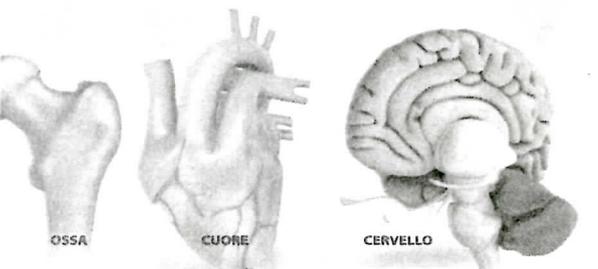


La cellula staminale continua a dividersi infinitamente
La normale si specializza in un tipo particolare di cellula

Blastocisti
Cellule staminali pluripotenti



CELLULE OSSEE CELLULE CARDIACHE CELLULE NERVOSE



OSSA CUORE CERVELLO

troppo, vincoli biopolitici alla tecnica del trasferimento nucleare poiché nell'immaginario di massa è legata alla produzione di cloni (umani). Sarebbe bene fare campagne di alfabetizzazione culturale per spiegare che la tecnica è una cosa, il prodotto della tecnica un'altra cosa! Il clone umano non si può fare per tante ragioni, da quelle morali ed etiche a quelle scientifiche e mediche. I cloni in genere nascono malati (sindrome degli organi dilatati, dismorfie, etc etc) e muoiono presto.

La clonazione ha una grande utilità in zootecnia, come per la produzione di molecole di interesse farmacologico. Ad esempio: i fattori della coagulazione VII e VIII contro l'emofilia. Si possono ricavare dal latte di pecore trans-geniche, il cui costo si aggira sul milione di euro ad animale. Che, realizzato invece con la clonazione, richiede poche decine di migliaia di euro. Clonare invece

un essere umano, oltre che un delitto è una inutile sciocchezza. Sull'uomo sarebbe bello, in tema di diritti universali, discutere se riteniamo lecito o meno, in futuro, permettere nuove genitorialità che possono derivare dalla applicazione della tecnica, omo-genitorialità oppure addirittura genitorialità uni-parentali. Dalla pelle viene prelevata una cellula, si effettua il nuclear transfer, si ottengono staminali embrionali, si differenziano in gameti e si produce uno zigote: molti aspetti di questo schema sono da mettere a punto, ma nel topo già si può fare. È bene iniziare a discutere ora e trovarsi pronti quando le tecniche, che ora funzionano negli animali, saranno utilizzabili anche sull'uomo.



Sui modelli di malattia creati con le staminali si prova l'efficacia di nuovi farmaci

**Dip. Biologia e Biotecnologie
L. Spallanzani, Univ. di Pavia, Centro Medicina Rigenerativa, Pol. San Matteo, Pavia*