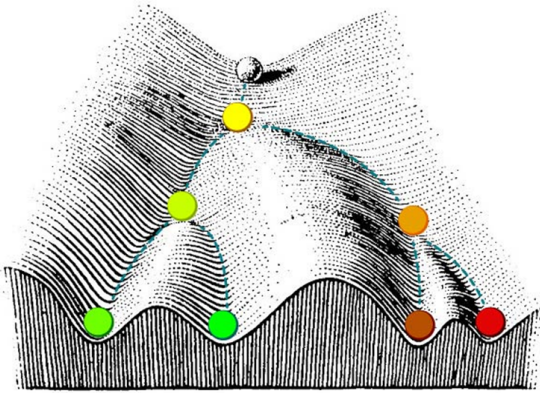


## Ricerca scientifica e Cellule Staminali

Come studenti di questo Liceo Scientifico sarete, spero, naturalmente portati alla curiosità verso ciò che non sapete, ciò che non è ancora stato scoperto e ciò che è stato appena scoperto nell'ambito delle principali scienze: fisica, chimica, astronomia, biologia e matematica, ovviamente ognuno di voi con delle preferenze tra queste, con i propri strumenti e le proprie basi. Ogni cosa attorno a noi è oggetto di indagine della scienza: dalla fisica dell'automobile che si muove, al comprendere il perché un taglio si rimargina e come lo fa. Tutto ciò noi lo sappiamo grazie a qualche persona come voi che un giorno si è fatta la domanda: come mai questo avviene? E si è messa a pensarci, sperimentare, capire, finché un giorno è arrivata a comprendere il fenomeno e ha divulgato la sua scoperta. Quindi è la curiosità il motore della scienza, è un aspetto fondamentale ed è alla portata di tutti. Una volta capito un fenomeno poi, si può iniziare a copiarne i meccanismi e ad utilizzarli per costruire qualcosa di nuovo e di utile. La scienza si può quindi suddividere in due grandi filoni: l'amore per il sapere e l'applicazione di questo sapere per scopi pratici. La vita di tutti noi è sicuramente più comoda grazie ad ingegneri che decidono di creare uno smartphone sempre più funzionale, o biochimici che scoprono nuovi farmaci per salvare le vite. Tutto ciò che c'è di pratico nella scienza però deriva necessariamente da ciò che è stato scoperto prima, mettendo insieme i mattoncini per creare qualcosa di nuovo. Scopo dei ricercatori per l'appunto è di far proprio il sapere già esistente ed aggiungere anche il loro contributo, per il progredire della specie umana. Oggigiorno la ricerca si espande in qualsiasi ambito, è diventata sempre più specializzata e credo che ognuno di noi resterebbe stupito da quanto siamo riusciti ad andare oltre i limiti di qualche decina di anni fa.

Naturalmente per far ricerca c'è bisogno di una domanda, che ci si fa quando si è di fronte ad un limite per valicarlo e riuscire ad andare oltre. Le domande è d'obbligo farsele, ma ci sono alcuni ambiti nei quali c'è bisogno di qualche riflessione in più prima di procedere con i lavori, perché vanno a toccare delle questioni che chiamano in gioco la morale, ovvero la nostra percezione di ciò che umanamente è giusto o sbagliato. Ovviamente ognuno ha la propria, e qualcuno può considerare giusto fare una cosa che per qualcun altro è un abominio; finché si rimane nella sfera delle opinioni ognuno è libero di pensare ciò che vuole, ma quando si viene a fatti pratici ci si trova di fronte a limiti dati dalle opinioni di altri e dalla legge che - in teoria - dovrebbe riassumerle e rappresentarle. nel campo della ricerca la "legge" varia da stato a stato, ed è decisa in base a molti fattori e da svariate persone. Siamo infatti arrivati ad un punto in cui le possibilità di ricerca sono effettivamente tantissime, in ogni campo della scienza, e il superare gli odierni limiti della conoscenza è non più un lontano miraggio ma, nella maggior parte dei casi, solo questione di tempo. Alcuni esempi di posizioni controverse di cui avrete certamente sentito parlare sono l'utilizzo di animali per la sperimentazione, di quanti, quali, come usarli, delle condizioni in cui devono essere tenuti eccetera; i tanto dibattuti OGM, che stando alla sigla vogliono dire tutto e nulla ma che comunque all'opinione pubblica non vanno giù; la clonazione umana, che per ora teoricamente non è stata ancora portata a termine (perlomeno tra le fonti ufficiali); armi batteriologiche e via dicendo.

Un altro tema divenuto da poco di dominio pubblico e spesso confuso con il caso Stamina che però, essendo un falso, non è inerente, è l'utilizzo di cellule staminali per la ricerca e per la medicina rigenerativa. Cosa sono e perché sono così ghiotte agli occhi degli scienziati? Iniziamo con un po' di biologia: il significato effettivo di cellula staminale è di una cellula che può differenziarsi in molti tipi di linee cellulari, tanti quanti ne permette la sua potenza; infatti, come tutti saprete, le cellule del nostro corpo sono di centinaia di tipi diversi, per cui un osso è diverso da un orecchio, un dito è diverso dallo stomaco e così via, ma tutti questi diversi tipi hanno lo stesso identico DNA al loro interno, hanno solo ricevuto ordini diversi dall'alto, e se vengono fatte proliferare (la famosa mitosi che si studia a biologia) daranno un tipo uguale di cellule, che potrà dividersi a sua volta per dare delle cellule uguali, e così via ma fino ad un certo punto, in cui le divisioni saranno state troppe e le cellule moriranno perché troppo vecchie. Fin qui tutto chiaro? Bene, perché per le cellule staminali tutto ciò è diverso. Difatti, la principale caratteristica di queste cellule è che possono diventare quasi qualsiasi tipo di cellula noi vogliamo, svicolando le leggi delle normali cellule. I tipi di cellule che possono diventare dipendono da quanto questa cellula è staminale: ci sono anche negli adulti delle cellule staminali, che sono quelle del midollo osseo (a proposito, sapete che si può donare per salvare vite?) che possono differenziarsi in tutte le cellule che circolano nel sangue: globuli rossi, globuli bianchi, piastrine etc; ma solo in quelle, e infatti esse vengono chiamate multipotenti perché possono dare vita a molti tipi di cellule differenti. Questo avviene perché sono già "grandi", nel senso che non sono cellule staminali "pure", ma hanno già deciso una strada da intraprendere.



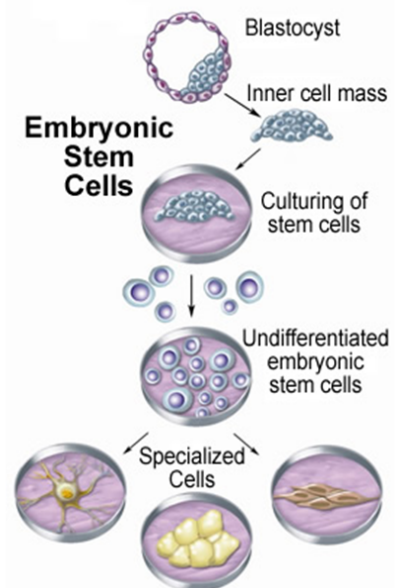
Quando una linea cellulare decide quale strada vuole imboccare, è impossibile tornare indietro. Per capire meglio di cosa io stia parlando, pensate alla cellula uovo: quando viene fecondata essa diventa uno zigote, un'unica cellula che darà origine ad un corpo. Come è possibile? Man mano che lo zigote si divide, diventando morula, ogni cellula decide una branca di specializzazione, precludendosi di diventare altro. Ad esempio, se una cellula vorrà formare il sistema nervoso non potrà più diventare una cellula del sangue, ma a quel punto non è arrivata alla fine della sua storia, può ancora decidere se andare a far parte del sistema nervoso centrale o periferico, nervi motori o sensoriali, glia o astrociti e farà via via una serie di scelte che la porteranno a diventare una cellula altamente specializzata nel corpo adulto. Quindi, una cellula staminale è una cellula "incastrata" prima di un bivio, cioè può compiere più scelte nel suo differenziamento. Più si sta a monte di queste scelte, più sarà alto il

potenziale di questa cellula. Un'altra caratteristica importante di queste cellule è la vita media: è pressochè infinita, esse possono dividersi moltissime volte senza dare segni di invecchiamento, il che va contro alle logiche della normale mitosi, per cui ad ogni divisione si crea una memoria di ciò, che è mantenuta all'interno della cellula, dove l'orologio biologico decide quando è l'ora di stopparsi. Questo fatto ad esempio permette di ottenere grandi quantità di cellule partendo da poche, senza che decidano di suicidarsi subito dopo aver raggiunto il numero desiderato.

Date tutte queste premesse, a cosa servono le cellule staminali e perché i ricercatori le hanno così a cuore? Il fatto è che, avendo tutte queste caratteristiche, sono candidate ideali nel campo della medicina rigenerativa del domani e della ricerca su malattie di cui non si hanno ancora dei modelli. Fatta salva la creazione di organi, cosa che non è ancora possibile immaginare (anche se degli abbozzi di ricerca si stanno iniziando), esse possono venire utilizzate in tantissime malattie, fornendo la cura definitiva che non è possibile ottenere tramite l'uso di farmaci. Visto che il loro destino può essere deciso tramite indirizzamento, tramite proliferazione e differenziamento controllato si possono ottenere grandi quantità delle cellule desiderate, che possono essere utilizzate virtualmente in tutte le malattie degenerative per andare a sostituire il tessuto malato. Pensate, si possono ad esempio creare dei nuovi neuroni per persone che con l'Alzheimer hanno parti del cervello danneggiate, così da limitare la perdita di memoria; o per curare il Parkinson, di cui non si conoscono le cause e quindi non si possono trovare dei rimedi definitivi, se non l'andare a reinserire i neuroni dopaminergici che mancano; per riparare i danni alla spina dorsale che costringono la gente sulla sedia a rotelle dopo un incidente; per "ringiovanire" il cuore di persone che hanno avuto un infarto, i cui tessuti possono essere così danneggiati da promuovere l'insorgenza di un altro attacco; curare leucemie e altre malattie ematologiche, in cui la terapia per ora consiste in farmaci che cercano di far "rinsavire" le cellule malate, ma per essere sicuri di una guarigione si dovrebbero sostituire con cellule sane (questo al momento si fa già con cellule staminali ematopoietiche da donatore sano, ma c'è l'inghippo della compatibilità che è difficile da trovare); ricostituire il fegato di persone con cirrosi o epatiti; far sì che le persone malate di diabete non abbiano più bisogno della dose giornaliera di insulina.. insomma, la cura definitiva, senza più bisogno di medicine, per tantissime malattie e soprattutto persone nel mondo. Abbiamo in sostanza la fabbrica dei pezzi di ricambio del corpo, anche se per molte di queste proposte l'applicazione non è ancora realtà ma oggetto di ricerca. Abbiate pazienza.

### Cellule Staminali Embrionali (ESC)

Insomma, avendo citato prima le caratteristiche di queste famigerate cellule staminali, cioè la pluripotenza e la quasi illimitata capacità di rigenerarsi, sarà allora facile arrivare alla conclusione che le cellule staminali per eccellenza siano quelle dell'embrione, poiché grazie alla potenza possono formare tutti i tessuti del corpo, e grazie alla vita molto lunga e alla capacità di proliferare possono dare luogo allo sviluppo di un corpo che è milioni di volte il loro volume iniziale. E qui iniziano i problemi, perché per ottenere delle cellule staminali embrionali abbiamo bisogno di un embrione, o meglio, di una blastocisti che è la fase precedente a quella in cui si può parlare di

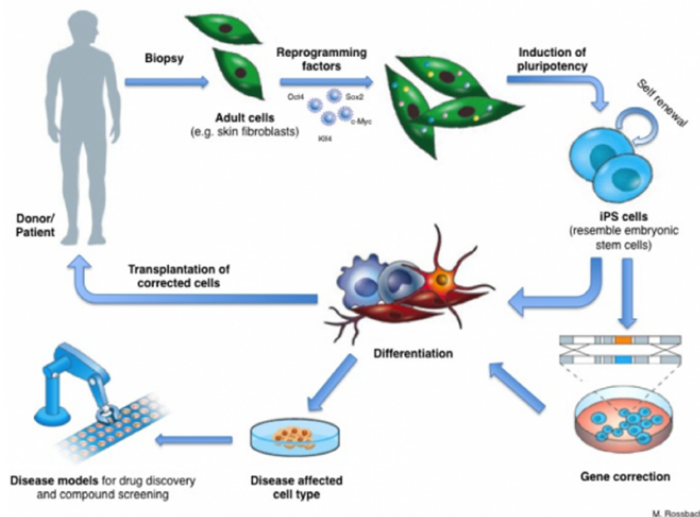


embrione, e da quella si possono poi ricavare le cellule staminali embrionali pluripotenti che ci servono a fare ricerca per tutte le applicazioni menzionate prima.

Gli unici limiti, in caso di medicina rigenerativa, sono dati dalla compatibilità di queste cellule con il corpo del ricevente, problema che però può essere superato con l'utilizzo di cellule compatibili oppure mediante ingegneria genetica. In ogni caso, che si parli di blastocisti o di embrione, i problemi nascono dal fatto che è una potenziale vita che viene interrotta e utilizzata, anche se per fini curativi. Al momento la creazione di embrioni solo per scopo di ricerca è vietata in molti stati (anche se non tutti), compresa l'avanzata America e l'Inghilterra, si possono solamente utilizzare embrioni già creati a scopo di fecondazione assistita, che normalmente sono in sovrannumero perché non sempre l'impianto va a buon fine la prima volta, e che vengono poi utilizzati piuttosto che venire buttati via. Normalmente vengono criopreservati per un periodo di qualche anno, diverso da paese a paese, in caso la madre voglia avere un altro figlio, dopo i quali non sono più considerati adatti ad essere impiantati. In Italia, come ci spiegherà Giovanni, la situazione è piuttosto complicata, perché varie leggi hanno creato la confusione più totale sia per l'utilizzo che per la distruzione di questi embrioni.

### Cellule Staminali Pluripotenti Indotte (iPSC)

Nel 2006, in risposta a questi problemi etici, viene per la prima volta mostrata al mondo una valida alternativa etica all'utilizzo delle cellule staminali embrionali, tramite la riprogrammazione di cellule adulte già differenziate. Questo nuovo tipo di cellule, chiamate cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC), viene creato in laboratorio de-differenziando cellule adulte, mediante l'inserimento di piccoli pezzi di DNA codificanti geni per la



pluripotenza, capaci di “ricordare” alla cellula come si fa ad essere staminali. Questa scoperta, ottenuta tramite una buona conoscenza delle cellule embrionali, è valse il Nobel per il laboratorio di Shinya Yamanaka due anni fa (si sa, i Nobel tardano sempre un pochino ad arrivare). Queste cellule sono pluripotenti, cioè possono differenziarsi in tutti i tessuti dell'organismo ad eccezione della placenta, ed hanno una vita molto lunga, oltre a non presentare tutti i problemi legati all'utilizzo di embrioni.

Hanno lo stesso genoma della persona da cui si prelevano, quindi non ci sono nemmeno problemi legati alla compatibilità in caso di reinserimento.

Mostrano però degli svantaggi, in quanto l'efficienza della riprogrammazione è bassissima, si parla di tassi dello 0,01% rispetto alle cellule di partenza, e devono essere manipolate molto di più per ottenere la pluripotenza, cosa che purtroppo aumenta il rischio di mutazioni che poi si porterebbero dietro nella progenie. Un altro svantaggio è legato al fatto che per la riprogrammazione il metodo più utilizzato e più efficace è legato all'utilizzo di retrovirus, il cui

nucleo viene sostituito con i geni che vogliamo inserire all'interno della cellula ma non è detto che tutti i virus, anche se creati appositamente per lo scopo, siano inoffensivi al 100%. Questi geni poi, oltre che riprogrammare, aumentano la capacità di proliferazione della cellula, il che può potenzialmente portare allo sviluppo di tumori nel paziente. Questo in realtà è un rischio anche delle ESC, ma in misura molto molto minore. Ultimo problema ma non meno importante, è il fatto che le iPSC non sono proprio del tutto identiche alle ESC, in qualche modo l'informazione di cosa erano prima di passare per il laboratorio rimane al loro interno e quindi questo può causare problemi nel momento in cui esse dovranno diventare qualcosa di molto differente da quel che erano, anche se questo problema può essere aggirato prendendo linee somatiche simili al tipo che si vuole ottenere.