

Staminali, via italiana per farle ringiovanire

di **Alessandra Turchetti**

«**E**cco il codice che origina la vita e che regola le funzioni di tutte le cellule: il codice epigenetico. I ricercatori di tutto il mondo hanno creduto di trovarlo nel Dna, ovvero in quello genetico, investendo enormi capitali per il suo sequenziamento e nei vari tentativi sempre in corso di manipolarlo per i più svariati scopi. Invece questa funzione spetta solamente a quella sorta di software in grado di regolare l'espressione genica, ovvero il codice epigenetico». **Pier Mario Biava**, medico del lavoro e ricercatore presso l'Ircs Multimedica di Milano, ha raggiunto dopo quasi trent'anni di studi sul differenziamento cellulare la più grande conferma possibile, che anticipa in esclusiva ad *Avenire*. E il traguardo raggiunto apre un cambio di paradigma. **Ci spiega il significato di questo traguardo?**

Sono riuscito a comprendere come funziona nelle sue componenti specifiche il codice che origina la vita all'inizio della vita stessa. Per capire il significato di questa scoperta dobbiamo immaginare il nostro genoma come il disco rigido di un computer che non sa fare nulla se non è programmato. Ecco, l'insieme degli elementi che lo programma, ovvero che regola l'accensione o lo spegnimento di pacchetti di geni responsabili della sintesi delle diverse proteine, è il codice epigenetico, il "codice che sta sopra a quello genetico". Come un direttore d'orchestra regola il concerto della vita. **In cosa consiste?**

È l'insieme dei fattori che modulano l'espressione del genoma, essenzialmente proteine ma in piccola parte anche acidi nucleici ad attività regolatoria, ad esempio i micro-Rna.

In che modo è riuscito ad analizzarlo? Ho studiato il codice epigenetico nel breve momento della vita in cui esso è presente nella sua totalità, ovvero durante l'embriogenesi. Solo allora è in grado di regolare i geni che codificano tutte le proteine del nostro corpo. Quando la differenziazione è terminata e tutti gli organi si sono formati, infatti, non è più possibile studiarlo per intero perché viene spezzettato in ogni organo dove ne controllerà la funzione.

Che tipo di esperimenti sono stati condotti?

Ho studiato negli ultimi due anni staminali adulte umane isolate dal tessuto adiposo chiarendone gli aspetti fondamentali. Precedentemente avevo individuato nell'embrione di Zebrafish, un pesciolino tropicale utilizzato come



La scoperta di Pier Mario Biava: un metodo per ottenere cellule riprogrammate alternativo a quello del Nobel Shinya Yamanaka

modello di studio, tutti e cinque gli stadi di differenziazione delle cellule staminali, e così ho fornito i fattori specifici presenti nei cinque stadi all'équipe di Carlo Ventura, ordinario di Biologia molecolare dell'Università di Bologna, che le ha testate. Gli esperimenti hanno dimostrato che ci sono diverse specifiche funzioni del codice e ognuna è in grado di regolare l'espressione di geni diversi. Inizialmente abbiamo dimostrato la possibilità di mantenere attivi i geni staminali impedendo l'invecchiamento cellulare. Questo lavoro è stato pubblicato nel 2015 sulla rivista *Current Pharmaceutical Biotechnology*, mentre l'intero progetto di ricerca è stato condotto sotto l'egida del Consorzio interuniversitario Istituto nazionale biostrutture biosistemi (Inbb), che riunisce ben 23 università italiane.

Le cellule da adulte a «bambine»: quanta strada per riprogrammarle

GLOSSARIO

Cellule staminali: cellule non specializzate capaci di trasformarsi in qualunque altro tipo di cellula del corpo. A partire da questo stadio "primitivo" senza una funzione specifica, si differenziano in vari modi. Si definiscono totipotenti quando possono generare un intero organismo, multipotenti quando possono trasformarsi in più specie cellulari, unipotenti quando danno origine a un solo tipo di cellula.

Staminali embrionali: cellule totipotenti che costituiscono l'embrione nelle primissime fasi dello sviluppo.

Staminali adulte o somatiche: cellule multipotenti e unipotenti nei tessuti dell'adulto o nel sangue del cordone ombelicale.

Staminali riprogrammate: cellule adulte già differenziate che vengono riprogrammate a uno stadio simil-embrionale mediante varie tecniche.

Tecnica di Yamanaka: nel Dna di cellule adulte vengono introdotti i geni-chiave responsabili della staminalità mediante un vettore virale o altri mezzi sviluppati con il perfezionamento della tecnica, ad esempio sostanze chimiche. La cellula così modificata inizia a regredire ad uno stadio primordiale: è in grado così di differenziarsi in qualsiasi direzione. Le cellule così ottenute sono definite "cellule staminali pluripotenti indotte" (abbreviazione in inglese: Ips).

Quali sono le principali conseguenze di questa scoperta?

Mantenere giovani le cellule impedendone l'invecchiamento apre la strada alla rigenerazione dei tessuti e alla prevenzione di fenomeni degenerativi. Precedentemente, lo studio di altre fasi del codice di regolazione mi ha permesso di identificare altri fattori in grado di rallentare la moltiplicazione cellulare e dunque, di frenare o bloccare la crescita incontrollata delle cellule come accade nei tumori o in malattie come la psoriasi. Questa regolazione rallenta la crescita dei tumori perché attiva i geni "oncorepressori" che tentano, in prima battuta, di riparare i danni ma, se troppo estesi, innescano il processo della morte cellulare programmata.

Quali differenze ci sono con la tecnica di riprogrammazione ideata da Yamanaka?

La frazione del codice epigenetico che abbiamo isolato per la prima volta al mondo si è rivelata in grado di mantenere attivi in modo naturale i geni staminali capaci di impedire l'invecchiamento cellulare. Sono gli stessi geni che Shinya Yamanaka, il ricercatore giapponese premio Nobel per la Medicina 2012, aveva introdotto in modo artificiale nella cellula adulta per farla ritornare bambina ottenendo le ormai famose "staminali pluripotenti indotte" o Ips. Ma la loro applicabilità è ancora incerta perché questa manipolazione genetica blocca le cellule allo stadio proliferativo. E queste, una volta trapiantate, danno facilmente origine a tumori. Nelle nostre ricerche, viceversa, le cellule rimangono giovani senza manipolazioni, proprio sulla base di una regolazione "fisiologica".

Un cambiamento radicale...

La vita si organizza sulla base di programmi informativi che forniscono, alla stregua di applicazioni, pacchetti di istruzioni precise: queste sono unità inscindibili, che non vengono utilizzate se sono frammentate. È come scaricare una app sul telefonino: non funziona se non la si scarica tutta. Nasce, perciò, una medicina che considera l'organismo non come la somma di singole parti o cellule ma come un sistema complesso in cui scorrono flussi di informazione, dove la malattia è data dall'alterazione dei meccanismi con cui avviene questa comunicazione. Ripristinandola, la guarigione è possibile. E, soprattutto, la biologia non è solo materia ed energia ma informazione intelligente che informa di sé il tutto: l'equilibrio dell'Universo è assicurato da questa informazione che ha già in sé tutto ciò che serve per la vita.

«Guidare i geni all'obiettivo il sogno di ogni scienziato»

«**E'** il sogno di ogni ricercatore e medico: poter guidare a piacere il funzionamento dei nostri geni. Come accade quando – pensiamo ai vettori retrovirali – vengono trasportati e inseriti in qualche punto del genoma della cellula che si vuole modificare. Il problema è che non conta solo la parte del Dna che codifica ma anche quella che gli dice cosa fare, senza la quale è impossibile attuare una regolazione e quindi il buon funzionamento. È la grande frontiera del futuro: utilizzare strumenti diversi per influenzare il comportamento della cellula senza arrivare a manipolare il genoma». Così **Carlo Ventura**, ordinario di Biologia molecolare presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Bologna, direttore dello *Stem Wave Institute for Tissue Healing* (Swith) del Gruppo Villa Maria (Gvm) Care & Research, spiega le sue ricerche innovative che hanno permesso di dimostrare come stimoli fisici quali campi magnetici, campi radioelettrici e vibrazioni sonore siano riusciti a modificare sostanzialmente il destino delle cellule. «Partendo dal presupposto che anche il corpo umano è permeabile ai campi magnetici e al suono abbiamo provato a studiare gli effetti delle energie fisiche in cui siamo immersi sulle cellule staminali presenti ovunque nel nostro organismo – spiega Ventura –. Abbiamo visto che, convogliandoli in un preciso distretto dell'organismo, riescono a interferire con il processo di differenziamento delle staminali conducendole a uno stadio simil-embrionale». Una sorta di riprogrammazione ottenuta attraverso l'energia, in grado di risvegliare la capacità endogena di autoguarigione visto che si parla di staminali con la specifica funzione di rigenerare i tessuti. E il genoma non viene mutato ma solo regolato in modo fine».



Carlo Ventura: abbiamo seguito le indicazioni che offre la natura, sfruttando quanto ci mette a disposizione. Ora nuove strategie di medicina rigenerativa

proteici di derivazione embrionale identificati nel pesciolino tropicale Zebrafish, nella prima fase del suo sviluppo. Siamo riusciti a riprogrammare fibroblasti di tessuto adiposo umano senza introdurre alcun gene, a differenza di Yamanaka. Ma per le sue cellule, poiché fissate allo stadio proliferativo, rimangono altissime l'instabilità genomica e il rischio di tumori. Nel nostro esperimento, invece, è sufficiente la modulazione di questi geni staminali per rallentare l'invecchiamento cellulare».

Le ricerche aprono la strada a strategie innovative di medicina rigenerativa. «Dobbiamo sempre ricordare che quando manipoliamo i geni alteriamo tutta l'architettura epigenetica, ovvero anche il meccanismo che li regola – conclude Ventura –. Questo non accade, invece, se influenziamo l'orientamento e il differenziamento delle cellule staminali aumentandone la pluripotenzialità e l'efficienza con altri mezzi quali agenti fisici e fattori di regolazione come abbiamo visto. La natura, insomma, sembra dirci di utilizzare gli strumenti che ci offre c'è già tutto quello che serve». (A.Tur.)