

Ricerca dello Ieo

dello Ieo, «è dovere morale ora utilizzarli».
Mario Pappagallo

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Il dietrofront sulle staminali da cellule adulte: a rischio cancro

MILANO — Sembrava una svolta della ricerca sulle staminali. Si prende una cellula adulta, della pelle o mammaria, e con un metodo innovativo (riprogrammazione genetica) si riesce a riportarle a livello embrionale. Senza toccare minimamente gli embrioni. Convincente anche per l'etica cattolica. Purtroppo le cellule ottenute sono a rischio cancro. Uno studio pubblicato ieri da *Cell death and differentiation* lo ha dimostrato. Il loro Dna si può alterare e favorire l'insorgenza di tumori. E le cellule «riprogrammate» potrebbero causare, se usate in terapia, più danni che benefici. Il lavoro scientifico è italo-svizzero. Firmato dall'Istituto europeo di oncologia (Ieo), dall'Istituto Firc di oncologia molecolare (Ifom), dall'Istituto San Raffaele Telethon per la terapia genica, dall'università di Ginevra e dall'*Ecole polytechnique fédérale* di Losanna. Uno dei quattro geni usati per la «riprogrammazione», *c-myc*, sembra il principale responsabile. Il risvolto positivo è che i ricercatori hanno già identificato il meccanismo responsabile del danno: i geni «riprogrammatori» inducono un'eccessiva proliferazione cellulare, alla lunga danneggiante il Dna. Ed è ora possibile studiare tecniche più sicure di «ringiovanimento» delle staminali. «Stiamo parlando della grande speranza di cura per molte malattie croniche che affliggono l'umanità, quali Alzheimer, Parkinson, diabete — dice Pier Giuseppe Pelicci (Ieo) coautore della ricerca —. Ed è fondamentale trovare come riprogrammare le staminali adulte in embrionali in piena sicurezza». Perché solo le embrionali sono in grado di generare tutti i tipi di cellule specializzate (neuroni, intestinali, del cuore, delle ossa). Lo studio riapre anche il dibattito sui limiti della ricerca italiana, che non può usare nemmeno le staminali di quegli embrioni «orfani», sovrannumerari di una fecondazione artificiale, conservati in frigo e destinati a finire in un lavandino. Per Umberto Veronesi, direttore scientifico



“Quelle staminali non sono sicure stop a tutte le cellule rigenerate”

Ricercatori italiani: possono trasformarsi in tumorali

ELENA DUSI

ROMA — Staminali sicure, abbondanti e senza bisogno di distruggere embrioni. La “pietra filosofale” della medicina era apparsa nel 2007 in un laboratorio di Kyoto, quando il ricercatore giapponese Shinya Yamanaka aveva preso delle cellule adulte ed era riuscito a trasformarle in staminali “bambine”. Il dibattito etico pareva sul punto di dissolversi: grazie a questo metodo era possibile ottenere staminali della stessa qualità di quelle embrionali, ma senza bisogno di distruggere embrioni. Trovare la via sgombra da ostacoli però sarebbe stato un sogno irrealistico.

In discussione il metodo Yamanaka che aveva trasformato le adulte in bambine

Oggi infatti un gruppo di ricercatori italiani ha scoperto che le staminali ottenute con il metodo Yamanaka non sono del tutto sicure. Durante il processo di riprogrammazione (la trasformazione da adulte in staminali), il Dna delle cellule subisce uno stress. Dei piccoli frammenti si cancellano, altri vengono alterati. E la cellula che si ottiene nel vetrino di laboratorio rischia più facilmente delle altre di diventare tumorale. La scoperta (pubblicata su Cell death and differentiation) è frutto di uno studio milanese, cui hanno collaborato alcuni ricercatori svizzeri. Agli esperimenti hanno partecipato Ifom (Istituto Firc di oncologia molecolare), Istituto europeo di oncologia, San Raffaele e Università di Milano.

Il sentore che le staminali di Yamanaka (dette Ips: induced pluripotent stem cells) non fossero del tutto sicure gli scienziati lo avevano da un paio d'anni. Per questo nessun medico le ha mai usate in una sperimentazione clinica. L'effetto della scoperta italiana sarà piuttosto quello di reindirizzare gli studi per ottenere staminali prive di rischi attraverso strade alternative.

Quando si riprogramma una cellula adulta per farla tornare “bambina”, la si fa in un certo senso tornare indietro nel tempo. Quest'opera di “ringiovanimento” avviene inserendo nel Dna un gruppo di geni – in genere quattro – attraverso dei virus (uno dei frammenti di Dna tra l'altro è un oncogene, ben noto per la sua capacità di promuovere i tumori). Un effetto di questa operazione è che le cellule, con i nuovi geni in piena attività, iniziano a dividersi e moltiplicarsi a velocità vorticoso. E dopo poco tempo mostrano i segni dello “stress replicativo” che i ricercatori conoscono bene per averlo osservato spesso nelle cellule del cancro.

Per Yamanaka – che grazie alla scoperta sembrava indirizzato verso un precoce premio Nobel – non si tratta certo di un fallimento, ma solo di un bagno di umiltà e di un allungamento dei tempi. “Ringiovanire” le cellule a piacimento non è ancora fra le nostre possibilità, ma strade alternative potranno ora essere escogitate per ottenere cellule staminali Ips senza bisogno di scatenare la proliferazione accelerata che ne rende instabile il genoma.

«I risultati di questo studio – commenta Umberto Veronesi – riaprono il dibattito su embrioni e ricerca scientifica. Io capisco le ragioni di chi difende la “sacralità dell'embrione” e in nome di essa invoca restrizioni sulla ricerca delle staminali embrionali, ma ripeto: esiste un'opportunità scientifica irrinunciabile, che è rappresentata dagli embrioni sovrannumerari. Penso sia un dovere morale utilizzarli per la ricerca: non si viola nessuna etica e si aiuta la scienza a esplorare le potenzialità delle cellule staminali embrionali, che rappresentano la più grande promessa della medicina del ventunesimo secolo».

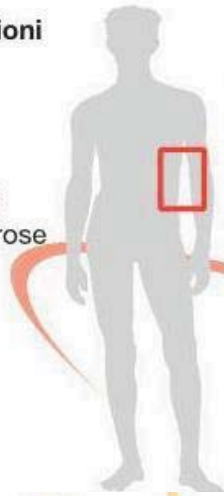
© RIPRODUZIONE RISERVATA



Le cellule staminali

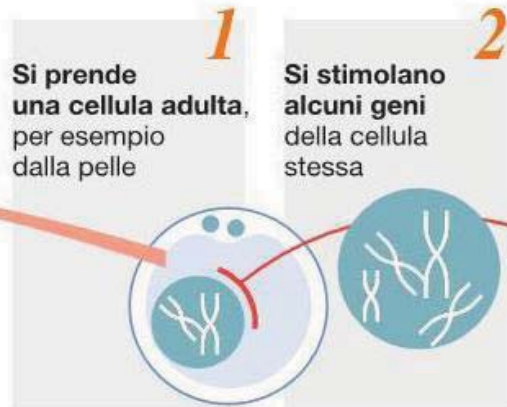
Possono essere:

- A** prelevate dagli embrioni
(ma ne comportano la distruzione)
- B** prelevate dagli adulti
(ma sono meno numerose e meno efficienti)



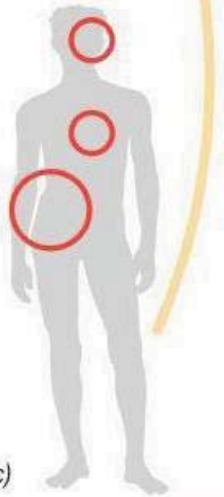
La soluzione

IPS (induced pluripotent stem cells)



Le cellule IPS

- ▶ Possono trasformarsi in tutti i **220 tipi di tessuto** del corpo umano
- ▶ Possono essere usate per curare moltissime **malattie degenerative** (Alzheimer, Parkinson, diabete, lesioni del midollo spinale, insufficienza cardiaca dopo un infarto, ecc)

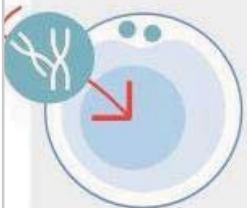


I problemi

- ▶ Lo studio di oggi rivela che le cellule Ips non sono del tutto sicure
- ▶ Il loro **Dna** durante la riprogrammazione può subire dei danni
- ▶ Questi danni possono favorire la presenza di tumori
- ▶ **Uno dei geni** usati per la riprogrammazione (**c-myc**) è responsabile del problema



La cellula che era adulta **diventa staminale**



Questo processo si chiama **"riprogrammazione"**

Si ottengono così **tutti i vantaggi** delle staminali embrionali senza bisogno di distruggere embrioni



L'intervista

Parla Pier Giuseppe Pelicci, dell'Istituto europeo di oncologia

“Abbiamo scoperto il difetto ora via alla ricerca di alternative”

ROMA — «La nostra può sembrare una cattiva notizia, ma non va presa come tale. Ora che abbiamo individuato il meccanismo che provoca il danno nel Dna di queste cellule, possiamo partire alla ricerca di una via alternativa, finalmente sicura». Ci tiene a precisare il suo ottimismo Pier Giuseppe Pelicci, direttore del dipartimento di Oncologia sperimentale dell'Istituto europeo di oncologia, uno degli animatori degli esperimenti.

I danni del Dna che avete individuato sono prevenibili o cancellabili?

«Crediamo proprio di sì. Quando si riprogrammano le cellule adulte per farle tornare staminali, non c'è bisogno di spingerle a proliferare così tanto. Lo stesso risultato può essere ottenuto senza provocare lo stress replicativo, senza danneggiare cioè il macchinario che sovrintende al normale processo di divisione del-



L'ESPERTO

Pelicci, dell'Istituto europeo di oncologia

le cellule».

Avete già un'idea?

«Invece di usare dei geni, che restano attivi in permanenza, possiamo cercare di riprogrammare le nostre cellule con dei farmaci. Cercheremo di trovare delle sostanze chimiche che agiscono sui geni attivandoli, ma il cui effetto sia temporaneo, direi meno "spinto". Servono tempo e pazienza, e mi rendo conto quanto importante sarebbe per alcuni malati accorciare le attese. Ma non possiamo proprio fare altrimenti: gli indizi che le staminali Ips non fossero del tutto sicure si accumulavano ormai da tempo. Noi siamo andati semplicemente a ispezionare da vicino il Dna di queste cellule, e i problemi sono saltati subito fuori. Ma lavoreremo per risolverli, di questo si può essere certi».

(e.d.)

© RIPRODUZIONE RISERVATA



I frutti della ricerca

Il medico che scova i tumori in una goccia di sangue

EDOARDO CAVADINI

■ ■ ■ Diagnosticare un tumore polmonare molto prima che sia visibile con un esame radiologico, quando spesso è già troppo tardi per combatterlo, trovando la sua "firma" nel sangue. Il primo passo verso una vera rivoluzione nel campo dell'indagine oncologica è stato fatto. Ed è una vittoria tutta italiana, che parla con l'accento dell'Istituto Nazionale dei Tumori e della dottoressa Gabriella Sozzi, direttrice della struttura di Genomica tumorale all'interno del Dipartimento di Oncologia sperimentale e Medicina molecolare, la quale ha coordinato il lavoro di tre ricercatori partito dalla tesi di dottorato di uno di essi, Matteo Boeri, uno dei nostri migliori cervelli under 30 che ci siamo tenuti stretti. Lavoro fresco di pubblicazione sulla Pnas, la rivista dell'Accademia delle Scienze Americane.

Dottoressa Sozzi, basterà un prelievo per diagnosticare il tumore ai polmoni?

«Il sangue o meglio il plasma, la sua parte liquida, e le molecole che vi scorrono, sono il cuore della nostra scoperta. Con il nostro test è possibile rintracciare la malattia in fase pre-clinica, ovvero trovare il tumore prima - addirittura due anni - che esso diventi visibile ai raggi della tac spirale, lo strumento diagnostico attualmente più avanzato a nostra disposizione».

Vuol dire prevedere la malattia?

«No, significa agganciarla prima che diventi un problema serio. Spesso quando il tumore viene

diagnosticato è troppo tardi per trattarlo, e il paziente non ce la fa. Non a caso il tumore ai polmoni è di gran lunga la principale causa di morte tra i carcinomi, e ha una percentuale di mortalità altissima: più dell'80% dei 34mila casi diagnosticati ogni anno in Italia. Ma non è il solo pregio del test».

In che senso?

«Siamo in grado di stabilire anche il livello di aggressività della malattia, così da selezionare i pazienti particolarmente a rischio e indirizzarli in tempo utile verso terapie mirate».

Ma come avete fatto?

«La chiave sta nell'aver individuato i marcatori molecolari del tumore».

Per i non addetti ai lavori?

«Potremmo definirli la "firma" del tumore, o meglio gli interruptori

che innescano i processi biologici alla base della malattia. Sto parlando dei cosiddetti Micro-Rna, molecole piccolissime che scorrono nel sangue e regolano l'attività dei geni. Attualmente se ne conoscono bene solo 400, e ciascuna di esse regola centinaia di geni e di reti di processi biologici. Con il nostro test abbiamo evidenziato delle alterazioni nei valori reciproci di 24 di questi Rna, alterazioni che secondo noi sono responsabili del tumore e che funzionano da prova».

Quindi se ci sono le alterazioni c'è la malattia?

«Per validare il nostro test abbiamo monitorato due gruppi diversi di pazienti per diversi anni, tutti ad alto rischio perché over 50 e forti fumatori. Nel primo gruppo

45 pazienti hanno sviluppato la malattia: di essi avevamo conservato il sangue nel corso del tempo nella nostra banca biologica, e siamo andati ad analizzare i prelievi effettuati due anni prima della diagnosi del tumore avvenuta attraverso la Tac. Ebbene in quei pazienti c'erano le alterazioni dei micro-Rna. Abbiamo svolto lo stesso procedimento con il secondo gruppo, e abbiamo ottenuto gli stessi risultati».

Che prospettive offre questa scoperta?

«Con il test si potranno selezionare i pazienti più a rischio così da poterli indirizzare verso indagini più mirate, come la Pet, e anche più invasive, come la Tac, che ogni volta sottopone il soggetto a un bombardamento di radiazioni e quindi andrebbe usata con parsimonia. Inoltre si potrebbe programmare una campagna di vaccinazioni, che sono più efficaci nella fase per-clinica della malattia, o intraprendere una cura

LUMINARE

Il lavoro dell'équipe della dottoressa Sozzi è partito dalle intuizioni di alcuni giovani ricercatori "under 30"



farmacologica per smettere di fumare, così da ridurre in tempo il rischio di degenerazione del cancro».

Si può pensare a un test anche per altri tipi di tumori?

«Gli studi sono pochi, ma quelli pubblicati hanno evidenziato che i micro-Rna sono presenti anche con i tumori del colon, della mammella e del fegato. È un ottimo indizio».

Quando il vostro test potrà essere a disposizione di tutti?

«A partire da questa estate faremo una nuova campagna con dei volontari e con il sangue della nostra banca biologica per validare i 24 marcatori che abbiamo trovato. Forse tra tre anni avremo la prima risposta definitiva».



LUN
Il la
Sozz
giov

I frutti della ricerca

PREVENZIONE

COME FUNZIONA

L'équipe della dottoressa Gabriella Sozzi è riuscita ad individuare i marcatori molecolari del tumore, ovvero gli interruttori che innescano i processi della malattia

DUE ANNI PRIMA

Il test permette di rintracciare la malattia in fase pre-clinica. Ciò significa trovare un tumore anche due anni prima che diventi visibile ai raggi della tac. Attualmente è lo strumento più avanzato a nostra disposizione per diagnosticare il tumore ai polmoni

OTTIMISMO

Questa estate l'équipe della Sozzi realizzerà una nuova campagna con volontari per avere le conferme alle scoperte. La prima risposta definitiva è prevista tra tre anni