

CELLULE STAMINALI

COSA SONO, A COSA SERVONO

Sono grandi pochi micron, eppure potentissime: capaci di creare un intero organismo, e di evitarne l'usura. Vogliono addomesticarle, per piegarne il potere e aiutarci a sconfiggere malattie ritenute incurabili. Le cellule staminali hanno scritto il nostro passato. Ma, da qualche tempo, stanno lavorando per il nostro futuro.

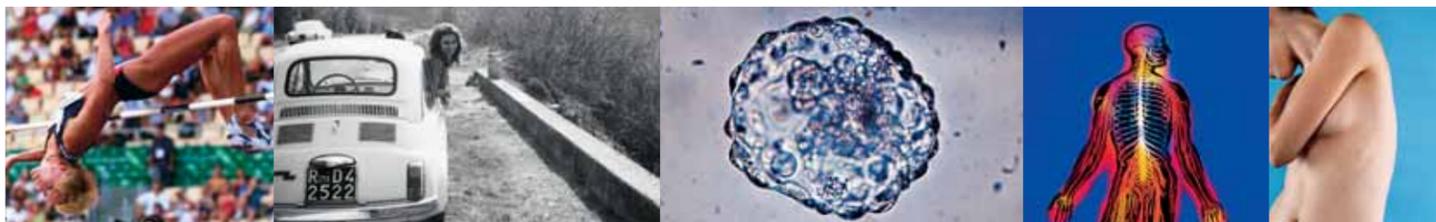
DI FLAVIA FARINA



Il vecchio meccanico che si occupava della mia gloriosa Fiat 500 si rammaricava del fatto che il suo mestiere fosse sempre meno creativo: più passa il tempo, sosteneva, più riparare un'auto diventa una semplice sostituzione di componenti guaste; nelle nuove automobili se un pezzo non funziona va buttato, ripararlo è impossibile. In molti casi anche medici e chirurghi sono costretti a ragionare in questo modo, ma negli ultimi anni quella

che era solo una speranza sembra avviata a grandi passi a trasformarsi in realtà: "aggiustare" un organo che oggi è condannato, sta diventando possibile. Non solo: una lunga lista di malattie attualmente incurabili potrebbe trovare, domani, una terapia efficace e definitiva. Ci sono già state notizie che avrebbero del miracoloso, se non fosse che siamo nel campo della scienza, cioè del sapere e dell'oggettività, e che dietro di esse c'è fior di documen-

tazione consultabile e pubblicata su importanti riviste scientifiche. Ciechi che tornano a vedere, cuori infartuati che sembrano riprendersi, bimbi con anomalie genetiche che nascono sani non sono miracoli; il segreto sta tutto in una particolare versione della più piccola unità funzionale degli organismi animali e vegetali: la cellula. Stiamo assistendo, infatti, ai risultati dei passi da gigante che la ricerca sta facendo nel campo delle cellule staminali.



ONCE UPON A TIME...

La storia del nostro incontro con la cellula comincia molti anni fa. È anche grazie alle scoperte dei secoli passati che oggi siamo dove siamo.

Facciamo un passo indietro: "cellula" è parola di origine latina; il diminutivo di "cella", cioè, in latino, "cameretta". Bisogna ringraziare l'invenzione del microscopio se nel 1665 il signor Robert Hooke, osservando sottili sezioni di sughero, descrisse per la prima volta delle piccole cavità separate da minuscoli setti, che chiamò cellule per la loro somiglianza alle celle di un monastero. Mirbel, nel 1808, parlò di un tessuto cellulare membranoso che doveva costituire le piante, ma fu La-

marck - proprio quel Jean Baptiste Monet de Lamarck che pubblicò la prima teoria generale dell'evoluzione - a dichiarare, nel 1809, che **le parti di qualsiasi organismo vivente dovevano essere formate da "tessuto cellulare"**; nel 1833 il botanico scozzese Robert Brown descrisse il nucleo come elemento centrale della cellula vegetale; M.J. Schleiden contribuì all'acquisizione dell'idea che le cellule fossero l'unità di struttura delle piante, Theodor Schwann (1839) degli animali, parlando per primo di trasformazioni chimiche, cioè di metabolismo cellulare. Fino a questo momento la parola "cellula" aveva indicato soprattutto un involucro, ma l'anno successivo Purkinje cominciò a parlare di protoplasma: finalmente l'attenzione si spostava su ciò che la piccola cameretta di Hooke por-

tava al proprio interno, indicando la giusta direzione ad un cammino di conoscenza che non si è ancora interrotto.

DAL GENERALE AL PARTICOLARE

L'immensa varietà di cellule animali e vegetali è riconducibile a una stessa struttura. All'origine di tutti i nostri tessuti, sta un mucchietto di cellule tutte uguali tra loro.

Questo cammino ha portato anche alla scoperta delle nostre staminali: ma cosa sono queste cellule particolari, apparentemente miracolose? Niente più che cellule primitive, non ancora indirizzate nel proprio cammino e per questo in grado di differenziarsi - con un opportuno comando - nelle consorelle specializzate che compongono il nostro organismo: cellule dell'osso, del cervello, del sangue, del rene, cellule capaci di contrarsi come fossero nel cuore o di produrre insulina come le isole beta del Pancreas. Una cellula può essere da sola un organismo completo e autonomo, come l'ameba o il plasmodio della malaria. Ma può unirsi ad altre cellule, organizzandosi in tessuti ed organi; **in un organismo complesso come l'uomo ce ne sono miliardi, più di 200 tipi diversi che differiscono nella forma e nella funzione:** appiattite o squamose, prismatiche



Robert Hooke, il primo a descrivere la cellula, le diede questo nome ispirandosi alle celle di un monastero. In fotografia, il monastero camaldolese di Volterra.

BLASTOCISTI

A 30 ore dalla fecondazione l'embrione è formato da due cellule. Dopo 3-4 divisioni assomiglia ad una mora e prende il nome di morula. Attorno al terzo giorno acquista una cavità interna; il quarto si è trasformata in blastocisti: un ammasso di cellule destinate per lo più alla formazione della placenta, ma che per una piccola, preziosissima parte si metteranno a lavorare al nuovo organismo: questa piccola parte è il "bottono embrionale", stadio al quale può essere effettuato il prelievo di cellule staminali embrionali. Solo attorno al sesto giorno di sviluppo l'embrione, passato attraverso gli stadi di morula e blastocisti, comincia ad impiantarsi nello spessore della mucosa uterina. Il differenziamento di tessuti ed organi ha inizio dopo la fine della terza settimana dalla fecondazione. Solo dal terzo mese (nona settimana) si parla di feto.



Blastocisti umana. È uno stadio molto precoce dello sviluppo embrionale. Solo se il suo impianto nella parte uterina ha successo, può evolvere in un organismo completo.

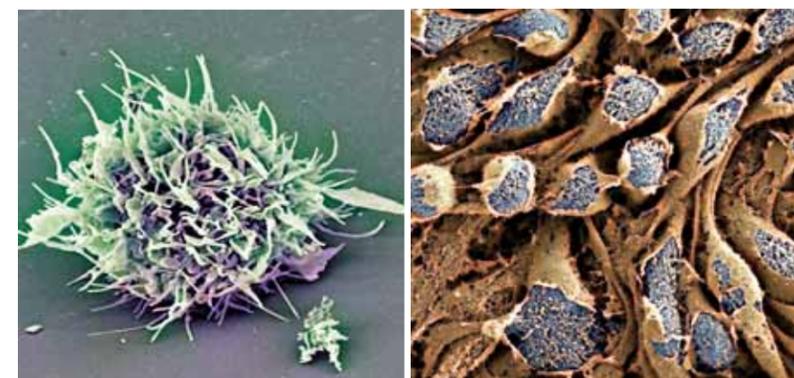


Foto in falsi colori di una cellula staminale, effettuata con un microscopio elettronico a scansione.

A DESTRA: Un gruppo di cellule staminali embrionali umane (blu), ingrandite di circa 500 volte. Le staminali embrionali sono totipotenti, possono cioè dare origine a ciascuno dei più di 200 tipi di cellule del corpo umano.

cubiche o cuboidee, prismatiche cilindriche o colonnari, ciliate, flagellate, tondeggianti, poligonali, ramificate, cellule con funzione contrattile, di protezione, digestive, di sostegno, riproduttive, di escrezione, nervose. Ognuna di queste, percorrendo a ritroso l'albero genealogico delle fasi di sviluppo e crescita di ciascun indivi-

duo, è stata indirettamente originata dallo stesso, minuscolo, gruppo originario di cellule: le staminali embrionali, che compaiono a pochi giorni dalla fecondazione, in uno stadio dello sviluppo embrionale chiamato "blastocisti", e che, per la loro caratteristica di estrema flessibilità, vengono definite "totipotenti".

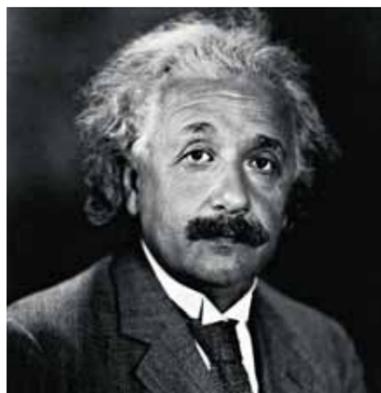
L'ALBA DELLA RICERCA

Tessuti "mostruosi", cresciuti fuori dalla loro sede naturale, hanno suscitato le prime domande sulla capacità di differenziazione delle cellule.

Come in molte grandi scoperte, tutto è cominciato quasi per caso,



La scoperta delle proprietà delle cellule staminali embrionali si deve a esperimenti eseguiti sui topi negli anni Settanta.



Albert Einstein, fotografato nel 1931 a Pasadena, in California, da E. Willard Spurr. L'imbiancamento dei capelli dipende dalla diminuzione delle cellule staminali presenti nel cuoio capelluto. Sono infatti le staminali a rinnovare costantemente i melanociti, che producono il pigmento per i cheratinociti, le cellule che formano i capelli.

nel corso dello studio di un fenomeno che affascinava i patologi da più di un secolo: il teratocarcinoma, un tumore spontaneo che contiene un tessuto anomalo, costituito da capelli, muscoli, osso o abbozzi di denti. Negli anni Settanta si scoprì che nel topo era possibile indurre la formazione di questo tumore impiantando nei suoi tessuti, fuori dall'utero, un embrione (A). Si notò che le cellule isolate dal neoformato carcinoma dimostravano una potenzialità enorme: conservavano la capacità di differenziarsi anche in coltura e, addirittura, impiantate in un nuovo embrione (B), contribuivano allo sviluppo dei suoi tessuti. La prova era lampante: l'embrione A aveva genitori scuri, ma le sue cellule, impiantate nella blastocisti B generata dai gameti di topi albini, portavano alla nascita di un topolino bianco e marrone. Una "chimera": nella mitologia un leone con una testa di capra e per coda un serpente, in biologia un individuo le cui cellule derivano da due diverse

uova fecondate, siano esse entrate in contatto artificialmente o per un accidente naturale. Il topolino bicolore era la dimostrazione vivente che le cellule del teratocarcinoma potevano differenziare in cellule specializzate di tessuti diversi; l'effetto visibile era nella colorazione scura del pelo data dalle cellule che sintetizzano la melamina, e tuttavia interessava ogni tessuto. Il passo successivo fu quello di ottenere queste cellule totipotenti senza passare per il carcinoma, cosa che avvenne nel 1981, quando due gruppi di scienziati riuscirono ad ottenere linee di cellule staminali direttamente dall'embrione. Al di là dell'interesse per lo studio delle prime fasi di sviluppo di una nuova vita, che spingeva questa prima fase della ricerca, cominciò a farsi strada l'ipotesi di una futura applicazione terapeutica: se queste cellule sono in grado di generare tutti i tipi cellulari, sarà possibile utilizzarle come pezzi di ricambio, in quelle malattie legate ad una degenerazione cellulare? Con questa speranza la scienza ha proseguito il proprio lavoro.

DALL'IDEA ALLA CURA

Dietro ad ogni applicazione che arriva nelle corsie degli ospedali ci sono anni di studio e il lavoro di tanti gruppi di ricerca.

È evidente che un risultato di questo tipo può essere ottenuto solo con il successo di una serie di passaggi tutt'altro che semplici e non sempre possibili, che partono dalla ricerca di una fonte idonea di cellule staminali (la blastocisti è solo una delle possibilità), passano attraverso la loro coltivazione in vitro, la moltiplicazione e differenziazione nei tipi desiderati, l'eventuale for-

mazione di tessuti specifici e l'impianto nei tessuti dei pazienti. Ognuno di questi passaggi, prima di diventare routine clinica, ha bisogno di anni di ricerca e lunghe sperimentazioni. C'è poi da capire se è meglio utilizzare staminali di origine embrionale o adulta, e riuscire a portare avanti la ricerca tra i problemi di bioetica e le difficoltà create da una legislazione non sempre aperta e lungimirante. La scienza ha risposto ad alcune domande, ha realizzato alcune speranze, e su altre sta lavorando di buona lena. **Delle applicazioni attuali, dei problemi e delle prospettive future, abbiamo parlato con Giulio Cossu, Direttore dell'Istituto di Ricerca sulle Cellule Staminali del San Raffaele di Milano e Professore di istologia ed embriologia all'Università di Roma "La Sapienza".** "Le prime applicazioni terapeutiche delle cellule staminali, - ci ha spiegato - per essere precisi delle staminali adulte, sono in clinica da decenni e hanno salvato migliaia di vite; parlo del trapianto di midollo, per le malattie del sangue, e dell'autotrapianto di epidermide nei grandi ustionati: creando colonie di cellule in coltura, che possono essere applicate sulle aree di cute



Il Prof. Giulio Cossu dirige insieme al Prof. Angelo Vescovi l'Istituto di Ricerca sulle Cellule Staminali dell'Ospedale S. Raffaele di Milano.

STAMINALI SÌ, MA QUALI?

Le cellule staminali sono cellule immature, indifferenziate, caratterizzate da capacità illimitata o prolungata di dividersi, autorigenerandosi o trasformandosi in cellule differenziate. Alcune sono totipotenti, cioè in grado di originare qualsiasi tipo cellulare, altre, pluripotenti, possono originare molti - ma non tutti - tipi cellulari; infine esistono staminali unipotenti, che possono, cioè, originare un unico tipo di cellule, e quindi di tessuti. Esistono staminali nei tessuti embrionali e nei tessuti adulti, e possono essere ottenute da fonti diverse. Vediamo quali.

Staminali embrionali

Derivano dal bottone embrionale, cioè da un ammasso di cellule che si forma nella regione interna della blastocisti, nelle primissime fasi di sviluppo dell'embrione. Coltivate in provetta, poche decine possono dividersi in centinaia di milioni di cellule simili. Sono totipotenti, si dividono rapidamente, e allo stato attuale della ricerca sembrano quelle con la massima potenzialità terapeutica. In molti Paesi esiste un surplus di embrioni derivanti dalle tecniche di fecondazione assistita - solo per l'Italia le stime parlano di 25.000 - conservati a bassa temperatura e destinati ad essere distrutti: ne basterebbero poche decine per dare ampio respiro alla ricerca sulle cellule staminali embrionali, e una speranza in più a molti malati.

Staminali embrionali derivate dalla clonazione terapeutica: TNSA, o trasferimento nucleare

Le cellule non si sviluppano a partire da un normale processo di fecondazione, ma dall'impianto del nucleo di una cellula somatica adulta in una cellula uovo privata del nucleo. La cellula inizia a dividersi come se fosse stata fecondata. Alcuni ricercatori considerano impropria la definizione di "clonazione terapeutica", che tuttavia è la più diffusa per indicare questo metodo. È il sistema più efficace per ottenere un grande numero di cellule staminali di origine autologa, originate - cioè - dai tessuti dello stesso paziente che dovrà usufruirne per il trapianto: avendo il suo stesso patrimonio genetico sono in grado di essere impiantate senza rischio di rigetto. Il procedimento è analogo alla clonazione, ma l'intento non è ottenere un individuo clonato: l'ovulo non viene trapiantato in utero ma spinto a differenziarsi in vitro solo fino allo stadio di blastocisti. Molti ricercatori considerano più corretto non considerare il prodotto di questa tecnica una struttura embrionale vivente, ma un insieme di tessuti potenziali da utilizzare per il paziente. Anche in questo caso l'espianto delle cellule avviene in uno stadio molto precoce, ben prima che si sviluppi qualsiasi tessuto.

Cellule staminali di origine fetale

Vengono prelevate da feti abortiti, il loro uso è quindi paragonabile all'espianto di organi da cadaveri. Sono pluripotenti.

Cellule staminali da cordone ombelicale

Vengono prelevate, dopo il parto, dal cordone ombelicale, e sono in grado di dare origine a cellule del sangue. Già utilizzate con successo nella cura della talassemia (con trapianto eterologo), teoricamente potrebbero permettere di creare banche di cellule di riserva personalizzate per ciascun neonato, da utilizzare per curare eventuali malattie che dovessero insorgere anche a distanza di decine di anni dalla nascita.

Cellule staminali adulte

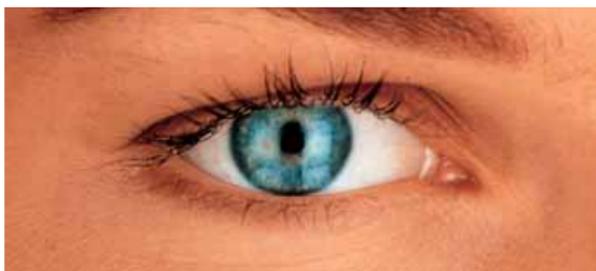
Sono presenti in molti tessuti e vengono coinvolte nella sostituzione e nella riparazione delle parti danneggiate. Si pensa che potessero originare solo cellule simili a quelle dei tessuti di provenienza, ma gli studi più recenti dimostrano che hanno un potenziale più ampio e possono differenziarsi, con opportuni stimoli, in tipi cellulari diversi da quelli di origine: le staminali del sangue, ad esempio possono formare neuroni. La frequenza con cui questo avviene è ancora così bassa da non far intravedere prospettive cliniche immediate, ma il loro interesse è enorme, soprattutto perché potrebbero essere utilizzate dallo stesso donatore rendendo nullo il rischio di rigetto. Crescono però con velocità molto inferiori rispetto alle staminali embrionali, e possono essere mantenute in vita per un tempo più breve, con la conseguente lievitazione dei costi per la ricerca e per le applicazioni terapeutiche. Recentemente un laboratorio italiano ha scoperto il coinvolgimento di un gene nella velocità di proliferazione delle staminali adulte del sistema nervoso: che sia il presupposto perché l'amplificazione delle staminali adulte possa realizzarsi senza difficoltà?



Trasferimento nucleare attuato su un ovulo di ratto in un esperimento di clonazione terapeutica. Il nucleo di una cellula adulta viene sostituito a quello di una cellula uovo. Se si riuscirà ad innescare la divisione cellulare si potranno ottenere cellule staminali adatte alla creazione di tessuti per il trapianto autologo, che non comporta crisi di rigetto.



Pipetta impiegata per la fecondazione in vitro. Molti embrioni generati attraverso questa tecnica non saranno mai impiantati. Potrebbero però essere utilizzati nella ricerca, dando un importantissimo contributo a nuove scoperte.



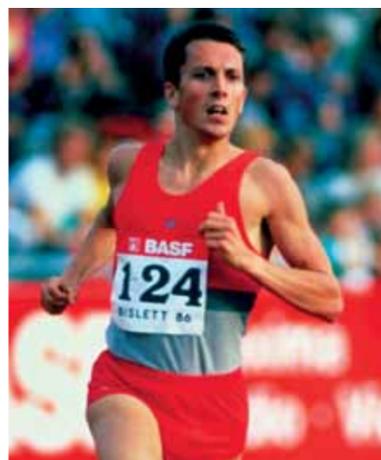
Poche cellule staminali prelevate da un occhio sano possono essere utilizzate per la ricostruzione della cornea, restituendo la vista a chi l'ha perduta.

ustionate, ora si possono salvare persone che altrimenti sarebbero morte. Oggi c'è anche la possibilità di ricostruire una cornea a partire da poche cellule staminali prelevate dall'occhio sano. E ci sono un grande numero di *clinical trial* programmati, già partiti, e in alcuni casi già conclusi, per la cura dell'infarto del miocardio e delle insufficienze cardiache croniche, che utilizzano cellule staminali prelevate dal midollo osseo del paziente". Diversi studi, infatti, hanno dimostrato che alcune cellule del midollo osseo, iniettate nel muscolo cardiaco, sono in grado di creare nuovi vasi. Si lavora su questo anche al Centro Cardiologico Monzino di Milano e gli esiti positivi dei primi esperimenti sui pazienti fanno sperare che forse, un giorno, tecniche meno invasive potranno mandare in pensione by-pass, angioplastiche e terapie farmacologiche. Anche se i modelli animali mostrano che queste cellule creano, sì, nuovi vasi, migliorando l'efficienza cardiaca, ma non riparano il tessuto: la ricerca deve continuare. "Per il futuro - ha

chiarito Cossu - si spera di ottenere risultati per il trattamento di molte malattie degenerative del sistema nervoso, di infarti del miocardio e del sistema nervoso, di malattie degenerative dei muscoli, della fibrosi cistica: l'elenco è lungo e sarebbe sicuramente incompleto". **Si parla - e non solo - di malattie gravi come Alzheimer, Parkinson, ictus cerebrale, sclerosi multipla.** Il gruppo diretto da Cossu, che si occupa principalmente di distrofia muscolare, nel 2003 ha pubblicato sulla rivista *Science* una importante ricerca, dimostrando l'efficacia di una terapia con cellule staminali corrette geneticamente, grazie alla quale dei topolini di laboratorio hanno recuperato parte della funzione motoria compromessa dalla malattia. Dopo questo successo il gruppo sta sperimentando la tecnica su una colonia di cani distrofici, curata in una scuola di veterinaria vicino a Parigi, per misurarsi con muscoli più grandi e con animali immunologicamente diversi tra loro: così è necessario affrontare anche il problema del rigetto. I

risultati? "La strada non è semplice, ma contiamo di arrivare a una risposta entro circa un anno. Ovviamente non possiamo sapere quanto sarà buona: se fosse promettente, potremmo cominciare a pensare alla sperimentazione sull'uomo, altrimenti dovremmo continuare a lavorare, finché non otterremo un'efficacia clinica".

Problemi di rigetto si possono verificare in tutti quei casi nei quali non è possibile usare le cellule staminali del paziente: nel caso sia affetto da una malattia genetica, ad esempio, tutte le sue staminali avranno



Restituire l'uso delle gambe ai disabili costretti sulla sedia a rotelle è uno dei traguardi della ricerca sulle cellule staminali. In foto, il corridore inglese Jack Buckner, campione europeo sui 5.000 metri nel 1986.

quella malattia e formeranno delle cellule differenziate con lo stesso difetto. In questo caso è necessario il trapianto eterologo, ed il paziente dovrà andare incontro ad un regime di immunosoppressione, più o meno come per un trapianto di organo. **"L'ideale - continua Cossu - sarebbe poter prendere le cellule del paziente, correggerne il difetto genetico, e reinserirle nello stesso paziente;** ci si sta provando, ma ovviamente è più facile dirlo che farlo".

Lo Stem Cell Research Institute dell'Istituto S. Raffaele di Milano studia le cellule staminali e ne approfondisce le applicazioni terapeutiche. Ha prodotto ricerche che sono state pubblicate sulle più autorevoli riviste scientifiche internazionali.



LA QUESTIONE MORALE

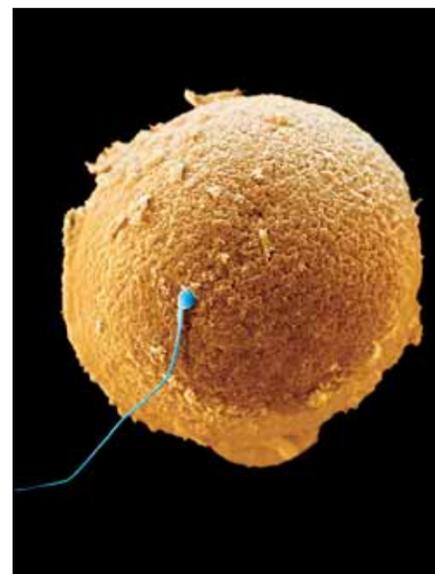


Foto al microscopio elettronico a scansione di uno spermatozoo umano che cerca di entrare dentro ad una cellula uovo (ingrandimento di circa 350 volte). Lo spermatozoo ha una testa arrotondata e una coda che gli permette di nuotare. La fecondazione avviene quando il DNA dello spermatozoo si fonde con il DNA dell'ovulo.

allo stadio di individuo; qualcuno sostiene che l'embrione acquisisce lo status di potenziale individuo solo quando si impianta nell'utero: prima è un agglomerato di cellule che, fuori dall'utero, non ha alcuna prospettiva di vita. Tutti, comunque, concordano nel dire che lo scopo della clonazione di embrioni umani deve essere solo terapeutico e mai finalizzato alla creazione di individui geneticamente identici al genitore.

Mentre l'Italia ha praticamente interrotto la ricerca sulle staminali embrionali, il resto del mondo si dà da fare: la ricerca va avanti a tutta velocità nel Nord Europa, negli USA (dove è permessa solo con fondi privati), in Asia, in Gran Bretagna. Qui, dove la clonazione a fini terapeutici è stata autorizzata dal 2002, l'Autorità britannica per l'Embriologia e la Fecondazione Umana (HFEA) ha dato la propria autorizzazione alla clonazione in due casi: l'uno per approfondire le ricerche sul diabete, l'altro per cercare una cura ad una malattia neuromotoria a prognosi infausta. La HFEA ha dato parere positivo anche per una coppia che desiderava concepire un bimbo che potesse donare le proprie staminali al fratellino, affetto da un raro difetto genetico. In Inghilterra la selezione genetica degli embrioni era permessa, fino allo scorso anno, solo per prevenire l'impianto in utero di feti che presentassero anomalie genetiche.

Parallelamente alle speranze per milioni di malati, la ricerca sulle cellule staminali ha aperto un vasto campo di dibattito, sul quale si confrontano quotidianamente governi, rappresentanti della comunità scientifica, pubblici cittadini e autorità religiose. È giusto far nascere bambini, selezionandoli geneticamente con lo scopo di renderli compatibili alla donazione, dopo la nascita, in favore di un fratellino malato? Quale deve essere il destino degli embrioni congelati, che non saranno mai impiantati e sono destinati alla distruzione, ma potrebbero essere ancora una fonte preziosa di cellule staminali? È ammissibile la clonazione terapeutica? Cioè: è giusto innescare la crescita di una cellula uovo opportunamente modificata, allo scopo di fornire cellule staminali per un trapianto senza rischio di rigetto? Quando può considerarsi iniziata una nuova vita? E soprattutto: nel rispondere, siamo proprio certi di mettere sul piatto della bilancia anche la fiducia che milioni di malati ripongono nella ricerca, che dà loro la concreta speranza di una vita normale?

Le ragioni, da un lato e dall'altro, sono spesso condivisibili o comunque legittime. L'utilizzo delle cellule staminali adulte risolverebbe tante questioni, ma molti ricercatori concordano nel dire che le potenzialità non sono le stesse delle embrionali: è probabile, invece, che le une e le altre siano adatte a tipi di applicazioni diversi. Alcuni scienziati sostengono che nel caso della clonazione terapeutica non si possa parlare di "embrione", perché non c'è stata l'unione di ovulo e spermatozoo. Altri ricordano che comunque, anche in natura, solo un numero molto basso di ovuli fecondati si sviluppa fino

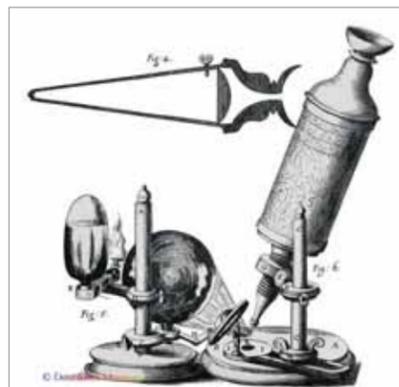


La basilica di San Pietro, a Roma.

ROBERT HOOKE (1635-1703)

Micrographia, Osservazione numero XVIII: "Posso vedere chiaramente che è tutto punteggiato, poroso, quasi come un alveare, ma che i suoi pori non sono così regolari (...) queste celle (...) sono i primi pori microscopici che io abbia visto, forse addirittura che siano mai stati visti, dato che non ho mai incontrato nessuno che ne abbia fatto menzione...". Erano cellule vegetali, o meglio, pareti cellulari nel tessuto del sughero, sotto le lenti del microscopio di Robert Hooke. Importantissima osservazione e grande scoperta; in verità, una di tante, solo in parte relativa al microscopico "nuovo mondo visibile, scoperto alla nostra conoscenza"; un mondo che Hooke esplorò nei dettagli più minuti, guadagnandosi tanta autorità da essere interpellato dalla Royal Society, quando Leeuwenhoek comunicò l'osservazione di "piccoli animali" (protozoi e batteri), per confermarla; come un "referee" dei giorni nostri.

Si è guadagnato l'appellativo di "Leonardo dell'Inghilterra", questo modernissimo scienziato seicentesco, pieno di acume ed inventiva e con le mani magiche. Era ancora il tempo in cui il naturalista spaziava nei più diversi ambiti della scienza, occupandosi di medicina e meccanica, di chimica e astronomia, di fisica, geologia, matematica, biologia, ben lontano dal figurarsi un futuro nel quale si potesse passare un'intera vita a studiare magari una sola proteina. Da ragazzino passava ore a progettare e realizzare piccole macchine, orologi (è l'inventore del controllo a molla del bilanciere), modelli di navi, un assortimento di congegni meccanici dei tipi più disparati. Adolescente, progettò trenta diversi modi di volare, ventenne, realizzò un modulo che poteva levarsi e sostenersi in aria. Fu assistente di Boyle, proprio quel Boyle della legge dei gas, che aiutò negli studi e nella realizzazione di macchinari; suggerì una teoria ondulatoria della luce comparandola alle onde dell'acqua, fu importante architetto e, tra i primi astronomi ad osservare con attenzione la superficie di Giove, studiò le comete e gli ammassi di stelle delle Pleiadi. Primo ad esaminare i fossili al microscopio, si rese conto, 250 anni prima di Darwin, che si trovava sotto agli occhi la registrazione pietrificata dei cambiamenti della vita sul pianeta, e che nella storia della Terra diverse specie erano apparse e si erano estinte.



Il microscopio composto utilizzato da Hooke, che gli permise di osservare la natura cellulare dei tessuti vegetali.

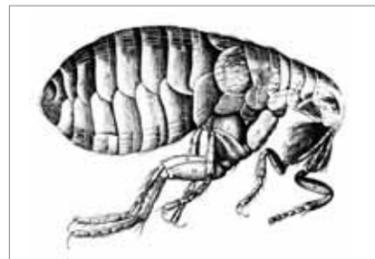


L'inglese Robert Hooke (1635-1703) è noto soprattutto per le sue osservazioni al microscopio composto, pubblicate nel suo volume *Micrographia*, del 1655.

A Newton, col quale intratteneva lunghi carteggi sui problemi della gravitazione, suggerì che "l'attrazione dovrebbe variare inversamente al quadrato della distanza dal Sole"; rimase gravemente ferito quando l'amico, nella pubblicazione dei suoi "Principia", non gli riconobbe alcun merito. Non fu la prima controversia tra scienziati con la quale si trovò a fare i conti, ma forse la più grave, e ne cambiò il carattere rendendolo sfiduciato e diffidente, da gene-

roso, socievole e aperto che era stato in tutta la vita.

Micrographia, pubblicato nel 1665, è quindi solo un ennesimo esempio di genio: sessanta osservazioni, effettuate con l'aiuto di lenti di ingrandimento su oggetti piccolissimi come su corpi astronomici, accompagnate da cinquantotto incisioni tracciate dalla sua stessa mano; l'immagine di una pulce, disegnata con la precisione anatomica fino ad allora riservata ad uccelli o vertebrati, le sezioni di legno, i fossili, ma anche i crateri lunari. Osservazioni che finirono per essere altre occasioni e punti di partenza per nuovi ragionamenti: dal sughero, alla cellula, alla combustione dell'aria; dal cristallo di ghiaccio alla struttura atomica; dalla mosca al trattato di aerodinamica...



Particolareggiatissimo disegno di una pulce, effettuato da R. Hooke e pubblicato nel suo libro *Micrographia*. Hooke fu curatore degli esperimenti della Royal Microscopical Society di Londra, fondata nel 1660.

RISULTATI SORPRENDENTI

Gli obiettivi sono sempre più ambiziosi, incoraggiati dai crescenti successi delle ultime applicazioni terapeutiche.

Secondo alcuni, la vera frontiera sarà lo sfruttamento del potenziale rigenerativo delle staminali somatiche direttamente nell'organismo, assieme alla loro moltiplicazione in vivo - anziché in vitro - attraverso la somministrazione di opportuni fattori di crescita; un sistema che in alcuni casi è già in uso: nella cura dei tumori del sangue, ad esempio, si stimola la moltiplicazione delle staminali sanguigne del paziente, che vengono prelevate e messe da parte (mobilizzate) prima dei trattamenti chemio o radioterapici, e immesse nuovamente nell'organismo a fine cura affinché possano ricostituire il sistema emopoietico.

La ricerca si muove così velocemente che lo scenario cambia ogni settimana. Il trapianto di midollo era considerato una delle terapie più efficaci per combattere leucemie, linfomi, o malattie del sangue come la talassemia, ma oggi, in alcuni casi, risulta superato. Un esempio, tra i più vicini, risale allo scorso agosto: **al San Matteo di Pavia, un bimbo talassemico di cinque anni è guarito grazie alle staminali contenute nel sangue del cordone ombelicale delle due sorelline gemelle, concepite in provetta** (in Turchia, dove la selezione genetica degli embrioni è ancora permessa), per essere compatibili alla donazione. Un doppio successo, perché il piccolo può considerarsi completamente guarito - niente più trasfusioni né assunzione di farmaci, e un'aspettativa di vita pari a quella dei suoi coetanei nati sani - e perché si è riusciti ad amplificare, aumentandole di nu-



Globuli rossi (eritrociti) e un globulo bianco (leucocito), ingranditi circa 2.500 volte. La ricerca sulle cellule staminali permette la cura di molte malattie del sangue.

mero, le cellule provenienti da uno dei prelievi: finora la quantità di staminali prelevabile da un cordone ombelicale permetteva solo la cura di bambini, ma questo risultato potrebbe aprire le porte alla terapia anche per adulti e adolescenti. Una nuova speranza sembra esserci anche per i "bambini di vetro", i piccoli malati di osteogenesi imperfetta: una grave malattia genetica, causa di una fragilità delle ossa, responsabile di fratture frequenti e ripetute che, nelle forme precoci, si verificano perfino in utero e durante la nascita. La malattia era ritenuta incurabile, ma lo scorso autunno tre piccoli pazienti sono stati guariti ancora prima della nascita. Gli interventi, eseguiti in Italia e Svezia con metodi diversi, hanno avuto in entrambi i Paesi esito positivo; in Italia sono stati realizzati, per mano del Centro di Terapia Cellulare degli Spedali Civili di Brescia, grazie alle staminali prelevate dal midollo osseo della madre. L'intervento scandinavo ha invece utilizzato cellule prelevate da feti abortiti. Quelli citati sono solo alcuni dei sorprendenti risultati degli ultimi

anni. Esistono applicazioni in ortopedia, in chirurgia estetica, in chirurgia ricostruttiva, ma - consigliano gli scienziati - bisogna evitare il sensazionalismo ed essere consapevoli che c'è ancora tanta strada da percorrere. La situazione in Italia non è facile. "La legge n.40 del 2004 - ci ha precisato Cossu - ha reso estremamente difficile lavorare con le staminali embrionali; ma anche prima non era facile ottenere dai ginecologi embrioni soprannumerari: la maggior parte delle persone che ha lavorato sulle cellule staminali, in Italia, ha finito per cercare fonti alternative. Noi, per esempio, le abbiamo isolate dalla parete dei vasi degli embrioni (ad uno stadio molto successivo a quello delle staminali embrionali); poi abbiamo visto che si possono isolare anche da biopsie di pazienti, risolvendo in questo modo il nostro problema specifico; ma è un caso particolare. In generale in questo settore c'è stata una penalizzazione della ricerca biomedica italiana. Quand'anche questa legge fosse abrogata dal referendum, rimarrebbe comunque un gap di molti anni, non colmabile,

Lo scheletro umano, fondamentale struttura di sostegno del corpo, è composto da 206 singole ossa. Alcune malattie che lo colpiscono e ne minano la robustezza, così come fratture particolarmente gravi, possono essere curate efficacemente grazie alle cellule staminali.



con i gruppi competitivi all'estero. Spesso in Italia si va talmente piano che o si trova una strada nuova sulla quale essere davanti agli altri, o si viene risucchiati e si finisce in fondo al plotone". Insomma, la ricerca sulle staminali, embrionali o adulte che siano, va comunque avanti; e ognuno farà la parte che gli è concessa. 