

18 Novembre 2011
Discorso del
Prof. Sir Ian Wilmut

La Ricerca
Biotecnologica
in campo zootecnico
e biomedico

CONFERENZA di presentazione del
Comitato Scientifico della FONDAZIONE AVANTEA

Prof. Ian Wilmut

Direttore del Centro di Medicina Rigenerativa, Università di Edimburgo, UK

“Il contributo della clonazione alla ricerca biomedica e alla medicina rigenerativa”

(The role of somatic cell nuclear transfer in biomedical research and regenerative medicine)

“Buongiorno, vorrei innanzitutto ringraziare la Fondazione Avantea per avermi offerto l’opportunità di ritornare in questa bella città e di incontrare nuovamente tanti vecchi amici. Prima di procedere ci tengo a sottolineare che in questa prima slide ho riportato il mio indirizzo e-mail, quindi se avete delle domande o dei punti che non riuscite a sottoporre durante la giornata odierna, potete tranquillamente contattarmi, cercherò di rispondere ai vostri dubbi e domande. Possiamo andare avanti con le slide per cortesia.

Come è già stato sottolineato, io il professor Galli e il prof. Seidel proveniamo da un background molto simile; tutti e tre abbiamo iniziato l’attività di ricerca con gli animali d’allevamento. Io personalmente congelando lo sperma e poi gli embrioni. George vi ha già fornito un’eccellente descrizione delle tecniche disponibili oggi per la ricerca e la produzione in relazione al bestiame. Negli ultimi 6 anni ho iniziato a lavorare presso una facoltà di medicina, applicando lo stesso background e le stesse conoscenze in modo differente, al fine di ricercare trattamenti per le patologie umane per le quali attualmente non esiste un trattamento. Quello che vi esporrò oggi è un viaggio scientifico, non soltanto il mio viaggio personale, ma lo sviluppo della conoscenza scientifica che è passata dalla clonazione del bestiame allo sviluppo di trattamenti per le patologie umane.

In effetti vorrei ripercorrere questo viaggio partendo da molto lontano, da ben prima che io stesso nascessi, spiegando come mai i ricercatori hanno iniziato a interrogarsi sulla clonazione. Si trattava fondamentalmente di una questione biologica. George ha già spiegato che tutti venivamo dall’unica cellula di un embrione, un uovo, tutti gli esseri viventi hanno origine da un ovulo. Ma cosa succede di preciso? Come fanno tutte le diverse cellule, tutti i diversi tipi di cellula, a formarsi da quell’unica cellula? Circa 150 anni fa si riteneva che con la differenziazione, le cellule perdessero le informazioni genetiche che non erano necessarie, di modo che se stavano formando i muscoli, i geni e le informazioni genetiche che controllavano la formazione dei nervi andavano persi.

All’epoca i ricercatori realizzarono che se questo era vero, facendo un trasferimento di nucleo, ossia se si prendevano le informazioni genetiche di una cellula e le si trasferiva in un uovo, non



FONDAZIONE AVANTEA Onlus

Via cabrini12, 26100 Cremona, Italia.

Tel. +39 0372 437242, Fax +39 0372 436133, e-mail: info@fondazioneavantea.org

web: www.fondazioneavantea.org – CF: 93050960199

si poteva dare origine a una prole normale perché sarebbero mancate alcune informazioni genetiche.

150 anni fa non esisteva nessuna delle tecniche e delle attrezzature che vi ha mostrato George. L'approccio utilizzato era veramente diverso. In molte di queste slide vedrete una data in alto a sinistra: si tratta della data in cui è stato descritto l'esperimento.

Questo esperimento è stato svolto con un embrione di salamandra. L'immagine è una copia del taccuino originale della persona (Hans Spemman) che ha fatto l'esperimento legando un capello della sua bambina neonata intorno all'ovulo per dividerlo in due. Vedete che a destra ci sono le informazioni genetiche mentre a sinistra non ve ne sono. Potete inoltre osservare che la metà destra si divide in 2, 4, 8 e in 16. A quel punto Spemman ha temporaneamente tolto il capello per consentire alle informazioni genetiche di una di queste cellule di andare nell'altra metà e poi ha legato nuovamente il capello. Si tratta di un esperimento brillante, veramente straordinario: è ingegnoso almeno quanto qualsiasi attività che i nostri colleghi fanno con i micromanipolatori che George vi ha mostrato.

Se questa cellula avesse già perso le informazioni genetiche ci sarebbe stata una salamandra, se invece le avesse mantenute ce ne sarebbero state due. Non è facile vederlo qui però ce ne sono due, una qui e una lì.

Questo può essere considerato il primo esperimento di trasferimento di nucleo. Ma aveva già intuito che per fare correttamente l'esperimento avrebbe dovuto prendere le informazioni genetiche a uno stadio successivo, ma non poteva farlo e nel 1938 ha pubblicato la descrizione di quello che egli stesso definì un esperimento incredibile.

Circa venti o trent'anni fa è diventato possibile ciò che oggi viene denominato trasferimento di nucleo, nell'ambito del quale un ovulo viene prelevato nell'epoca in cui normalmente l'animale verrebbe fatto accoppiare. La prima cosa che si fa è togliere le informazioni genetiche. Poi c'è una seconda cellula, che nel caso di Dolly proveniva dal tessuto mammario di un esemplare adulto e, utilizzando lo stesso manipolatore, questa cellula viene inserita nello spazio tra la membrana gelatinosa che ha descritto George in precedenza e l'ovulo. Poi si fondono insieme queste due cellule per fare in modo che le informazioni genetiche di questa cellula vengano trasferite all'interno dell'ovulo. A questo punto l'ovulo viene stimolato affinché lo sviluppo abbia inizio.

Una tecnica analoga è stata utilizzata ampiamente nelle rane. Dal punto di vista tecnico è leggermente differente, ma in linea di massima è molto simile. Qui abbiamo una sintesi di un esperimento classico fatto da John Gurdon in cui l'ovulo è stato estratto da una rana verde – quindi la prole avrebbe dovuto essere di colore verde – però ha preso le informazioni genetiche per controllare lo sviluppo da rane albine e, come potete vedere, tutte le rane prodotte erano bianche.

Quindi il processo per togliere le informazioni genetiche da un ovulo e poi inserire una nuova serie di cromosomi ha avuto successo da un punto di vista tecnico.

Tuttavia ciò che questi ricercatori e altri gruppi hanno scoperto, è che questa tecnica è molto efficace se si prendono le informazioni da un embrione a uno stadio iniziale (poche migliaia di cellule), ma non dalle rane adulte.

Le informazioni genetiche prese dalle rane adulte potevano produrre dei girini. Se le informazioni genetiche venivano prelevate dai girini allora si potevano avere degli adulti, ma non era possibile prelevare le informazioni genetiche dagli adulti e creare un altro adulto.

Un girino ha tutti i vari tessuti – quasi tutti i tessuti – di una rana adulta e quindi all'epoca (40 – 50 anni fa) si pensò che le informazioni genetiche non andassero perse quando la cellula cambiava, perché se fossero state perse non sarebbe stato possibile produrre girini partendo dagli

FONDAZIONE AVANTEA Onlus

Via cabrini12, 26100 Cremona, Italia.

Tel. +39 0372 437242, Fax +39 0372 436133, e-mail: info@fondazioneavantea.org

web: www.fondazioneavantea.org – CF: 93050960199

adulti. Le analisi chimiche moderne hanno confermato questa visione. Quasi tutte le nostre cellule hanno esattamente lo stesso DNA.

Quindi, se l'ipotesi originale non era vera, come poteva un'unica cellula dare origine a tutti i diversi tessuti di un adulto? Si avanzò l'ipotesi che i meccanismi che controllano il funzionamento di tutte queste informazioni genetiche fossero molto complessi e rigidi per cui non era possibile modificarli o renderli reversibili. Questa era l'opinione prevalente 40/50 anni fa; era quello che si leggeva nei libri di testo e che veniva insegnato a me e agli altri studenti all'epoca. Cioè che lo sviluppo procede tramite cambiamenti progressivi e sequenziali nel funzionamento delle informazioni genetiche e che tale meccanismo non poteva essere modificato.

Proprio per questa opinione di fondo, la nascita di Dolly è stata davvero una sorpresa perché abbiamo dimostrato che si poteva partire da una cellula dalla ghiandola mammaria di una pecora adulta (che all'epoca era in gravidanza) – forse non tutti sanno che le pecore di razza Finn Dorset hanno la faccia bianca, come potete vedere in Dolly, mentre l'ovulo che abbiamo utilizzato come uovo ricevente proveniva da una pecora di razza *blackface*, che ha la faccia nera. La madre surrogata era della stessa razza quindi quando Dolly è nata, quando l'abbiamo vista per la prima volta, abbiamo capito subito, come nell'esperimento delle rane, che eravamo riusciti a rimuovere le informazioni genetiche dall'ovulo e a inserirvi quelle dell'altra pecora.

Era stato possibile rendere reversibili tutti i cambiamenti che hanno prodotto quella cellula mammaria di modo che le informazioni genetiche sono tornate all'inizio e hanno controllato tutto lo sviluppo normale.

È stato e rimane un evento raro. Forse alcuni di voi sanno che è stato l'unico successo tra 270 embrioni che avevamo prodotto. Dolly ha vissuto una vita normale, ha avuto 6 agnellini e poi sfortunatamente è stata uccisa da un virus che ha causato un tumore polmonare e perciò a 6 anni di età abbiamo preferito porre fine alla sua vita piuttosto che farla soffrire a causa della crescita di un tumore polmonare di grosse dimensioni.

George nell'ultima diapositiva ha sottolineato il ruolo importante dei gruppi di persone. Questa slide mostra la persona che si è occupata di quasi tutte le micromanipolazioni, Bill Ritchie. Noterete che questo è lo stesso strumento di cui George vi ha mostrato una fotografia, si tratta del manipolatore di fianco al microscopio slide; è proprio lo stesso microscopio.

Ma naturalmente c'è bisogno di una serie di competenze diverse; ci vogliono delle persone che abbiamo le idee nuove. Sulla destra abbiamo Keith Campbell che è riuscito a capire alcuni meccanismi fondamentali delle cellule e ha suggerito alcuni dei trattamenti che abbiamo utilizzato. Sulla sinistra vedete L. Young, che ha studiato l'epigenetica nelle cellule prodotte attraverso trasferimento nucleare.

Il reset dell'orologio ha luogo, ma solitamente è molto impreciso e lei è stata in grado di individuare le differenze dei cromosomi esaminando i composti, le molecole che si legavano al DNA. Tutte le altre persone hanno dato un loro contributo nella produzione delle cellule o nella cura degli animali.

Herbert, infine, rispose a questa domanda: le informazioni genetiche vengono perse quando avviene lo sviluppo genetico? Sembra di no. La funzione delle cellule può essere modificata? Sì, ma in modo non efficiente.

La clonazione ha aperto la strada a diverse possibilità: possiamo fare copie di animali e questo è stato uno degli utilizzi pratici iniziali; per la prima volta possiamo effettuare dei cambiamenti genetici specifici all'interno degli animali. Non possiamo ancora produrre cellule staminali da

FONDAZIONE AVANTEA Onlus

Via cabrini12, 26100 Cremona, Italia.

Tel. +39 0372 437242, Fax +39 0372 436133, e-mail: info@fondazioneavantea.org

web: www.fondazioneavantea.org – CF: 93050960199

embrioni umani clonati. Anche se molte specie diverse sono state clonate con successo, i primati umani non sono stati clonati. Pubblicazioni più recenti suggeriscono che c'è qualcosa di diverso nell'embrione iniziale, nell'ovulo, che non siamo ancora in grado di controllare per produrre uno sviluppo normale dopo il trasferimento nucleare. In effetti l'aspetto più importante che emerge da questo esperimento sono le nuove conoscenze, ha fatto sì che molte persone cambiassero la propria posizione in relazione alle cellule. Ci ha fatto capire che è possibile estrarre le cellule da un adulto e cambiarle, almeno inserendo le informazioni all'interno di un ovulo. Ma quali sono gli altri modi per cambiare le cellule? Questo lo descriverò tra poco. Ma secondo me questa è la cosa più importante che emerge dall'esperimento di Dolly.

La possibilità di effettuare delle modifiche genetiche precise offre dei vantaggi pratici. Fino allo sviluppo di questa tecnica l'unica cosa che potevamo fare era aggiungere geni. George vi ha mostrato un'immagine di come ciò avveniva con i topi ed è stato fatto anche nel bestiame. Ma è un metodo molto poco efficiente, nell'ambito del quale si introduceva più di una copia del gene e la cosa più importante è che non si potevano cambiare i geni. Quindi questa è un'opportunità straordinaria che emerge sia in ambito agricolo che per la ricerca.

Uno dei vantaggi importanti dati dalla possibilità di fare dei cambiamenti è che si possono mettere i geni umani all'interno degli animali da allevamento in modo preciso, di modo che possano creare proteine umane e non proteine animali. Negli Stati Uniti un gruppo ha prodotto degli anticorpi umani a partire dal bestiame. È una grossa sfida tecnica; i geni che producono gli anticorpi sono enormi. Uno degli altri limiti del processo di aggiunta dei geni è che può gestire solo un piccolo pezzo di DNA che controllerà la produzione di una proteina. I geni che sono stati coinvolti in questo processo erano forse centinaia di volte più grandi e non era possibile aggiungerli direttamente. In questa slide ho riportato i nomi dei ricercatori; se qualcuno è interessato ad approfondire, la società si chiama Hematech e visitando il loro sito web troverete informazioni più dettagliate. Hanno creato un cromosoma artificiale che conteneva tutte le sequenze per la produzione degli anticorpi umani e le hanno dovute mettere in cellule che potessero essere utilizzate per il trasferimento di nucleo, vale a dire dei fibroblasti presi da un feto, cellule cutanee prelevate da un feto. Infine hanno portato a termine il trasferimento nucleare per dare origine alla prole. Ma tutto ciò che ho descritto induce, innanzitutto, dei piccoli cambiamenti nelle cellule e di fatto è molto raro che si riesca a ottenere prole dopo un trasferimento nucleare.

Hanno creato dei feti, hanno prelevato dei fibroblasti in vivo dalla pelle di questi feti, hanno quindi effettuato il trasferimento nucleare e creato dei vitelli che esprimevano i geni umani. Ovviamente i vitelli hanno prodotto due tipi di proteine: gli anticorpi umani e gli anticorpi di mucche. Ed è molto difficile separare queste proteine. In seguito hanno quindi cancellato i geni che dirigono la produzione delle proteine bovine. La seconda generazione di animali adesso produce soltanto anticorpi umani. Sono perfettamente in salute perché producono anticorpi in risposta alle infezioni, ma sono anticorpi che saranno codificati, prodotti, da geni umani. Poiché di fatto queste sono proteine umane, si spera che sarà possibile prenderle e iniettarle nei pazienti che non sono in grado di produrre i loro anticorpi per combattere le malattie come, per esempio, i tumori o l'HIV.

Un secondo modo per usare questa capacità è produrre degli animali che hanno una patologia umana. Se c'è un vantaggio nell'essere in grado di studiare questa malattia, ovviamente. Una delle prime malattie che sono state efficacemente studiate in questo modo è stata la fibrosi cistica. Posso chiedere se qualcuno qua nel pubblico ha la fibrosi cistica o un parente affetto da fibrosi cistica? Alzate la mano per cortesia.

FONDAZIONE AVANTEA Onlus

Via cabrini12, 26100 Cremona, Italia.

Tel. +39 0372 437242, Fax +39 0372 436133, e-mail: info@fondazioneavantea.org

web: www.fondazioneavantea.org – CF: 93050960199

Caspita una città sanissima questa allora! È una malattia che ha come effetto più ovvio quello di causare un blocco del funzionamento del polmone, proprio perché ci sono delle proteine anomale nei polmoni, ma molte altre parti del corpo sono comunque colpite da questa malattia. Cosa è stato fatto con questi animali? Abbiamo prodotto dei suini che alla nascita presentano esattamente gli stessi sintomi dei bambini affetti da questa malattia. E siccome il maiale è abbastanza grande da essere studiato nel dettaglio, abbiamo inserito un laparoscopio, una sorta di telescopio, nei polmoni per studiarli e per erogare la terapia direttamente nei polmoni, per testare in questi animali, in questo modo, i trattamenti che magari potranno essere usati anche nei bambini.

Naturalmente è molto importante tenere in considerazione il benessere di questi animali in modo tale che ricevano il trattamento migliore possibile e una volta terminata l'osservazione relativa al trattamento sperimentale forse è meglio, per minimizzare le sofferenze, porre fine alla loro vita.

Questo è quello che volevo dire sulla clonazione.

Ci sono due modi ora per cambiare le cellule. Vi ho descritto la clonazione e il modo in cui questa tecnica è stata messa a punto. Però dalla nascita di Dolly, come ho già detto prima, i ricercatori hanno cercato altri modi per cambiare le cellule. E abbiamo riscontrato che è possibile cambiare le cellule molto accuratamente introducendo delle proteine specifiche. Anche questo processo, che si chiama riprogrammazione, questo è il gergo che usiamo noi in laboratorio, ha una sua storia.

Qui vedete l'esperimento che è stato fatto una ventina di anni fa ormai. Cosa è stato fatto? È stata presa una cellula cutanea all'interno della quale è stata messa una proteina particolare che è importante per lo sviluppo dei muscoli, una sola proteina. In questo caso particolare ha avuto l'effetto di cambiare la cellula per diventare muscolo. La cellula con cui hanno iniziato era relativamente simile al muscolo, quindi sono andati avanti e hanno preso un altro sito, hanno tentato lo stesso trattamento ma non ha funzionato. Hanno cercato di utilizzare una cellula diversa, ma non funzionava neanche questa. Quindi hanno dimostrato che è possibile sì cambiare le cellule, ma solo a una distanza minima. Lo sviluppo cellulare potrebbe essere paragonato a un albero con diversi rami: si può passare da un ramo a quello vicino, ma non a una parte completamente diversa dello stesso albero. Non è possibile con questa tecnologia, con una sola proteina.

Comunque questa tecnica è stata usata anche, con grande successo, per la produzione di staminali specifiche. La cosa principale da ricordare per le staminali è indicata schematicamente qui.

La staminale ha la capacità, quando si divide, di produrre altre cellule dello stesso tipo e in questo modo c'è sempre un serbatoio di cellule in un tessuto, ma può anche diversificarsi. Adesso sappiamo che vi sono delle staminali nella maggior parte dei tessuti adulti e sono queste cellule che provvedono a riparare un tessuto quando viene danneggiato. In alcuni casi, come nella pelle o nel sangue, c'è una produzione letteralmente di migliaia, milioni, di cellule ogni giorno per sostituire le cellule che vanno perse dal tessuto cutaneo o che non funzionano più nel sangue.

Abbiamo pensato a modi per usare le staminali per trattare patologie umane. È importante pensare a cosa dobbiamo produrre prima di pensare di immettere le cellule nei pazienti.

Idealmente la cellula deve essere, dal punto di vista immunologico, la stessa di quella della persona che poi la riceve. Devono corrispondere perfettamente. A tal fine si può cercare

FONDAZIONE AVANTEA Onlus

Via cabrini12, 26100 Cremona, Italia.

Tel. +39 0372 437242, Fax +39 0372 436133, e-mail: info@fondazioneavantea.org

web: www.fondazioneavantea.org – CF: 93050960199

qualcun'altro che abbia lo stesso patrimonio genetico quindi si possono prendere le cellule di questa persona oppure si possono prendere delle cellule dal paziente stesso e re-immetterle.

Occorre essere in grado di produrre le cellule del tessuto che vogliamo andare a riparare. Facile a dirsi, ma tecnicamente da fare è molto difficile, proprio perché non devono esserci altre cellule all'interno del gruppo di cellule che vogliamo mettere in un paziente. E la cosa più importante è che non bisogna inserire cellule, come quelle derivate da un embrione, che possono formare tutti i diversi tessuti perché, se lo si facesse, si potrebbe formare addirittura un tumore all'interno del paziente ricevente. Bisogna essere in grado, inoltre, di produrre un numero enorme di cellule. Fino a poco tempo c'erano diverse possibili fonti di cellule: cellule dal tessuto adulto, oppure cellule derivate dall'embrione, però nessuna di queste due è una fonte perfetta di cellule, per diversi motivi che adesso non sto a elencare in questa sede. La riprogrammazione ci consente di cambiare le cellule cutanee in cellule che hanno la capacità di formare tutti i diversi tessuti; questa capacità è definita pluripotenza. Queste cellule sono state battezzate cellule pluripotenti indotte – talvolta chiamate semplicemente cellule iPS. E questa serie di esperimenti innovativi è stata eseguita da Shinya Yamanaka, di cui vedete la foto e che in realtà era un ortopedico per formazione e poi ha stravolto completamente il proprio lavoro. Ha dimostrato che se si prendono delle cellule cutanee e si introduce solo un set di 4 proteine selezionate, una piccola parte delle cellule diventa equivalente alle staminali embrionali. Circa una su 10.000 cambia accuratamente. Ha identificato queste 4 proteine attraverso una serie di esperimenti in cui ha iniziato mettendo 22 diverse proteine, tutte importanti per le staminali embrionali. Proprio questo numero, 22, è stato fondamentale per ottenere questo cambiamento: ha cancellato una per una queste proteine fino a identificare quelle essenziali.

Queste cellule pluripotenti quanti criteri presentano di quelli che ho descritto poco fa?

Prima di tutto voi sapete da dove vengono queste cellule quindi potete scegliere che corrispondano immunologicamente al paziente, questo lo si fa senza problemi. In coltura sopravvivono molto a lungo e quindi non è un problema averne un numero molto elevato. Sembra che formino tutti i diversi tessuti quindi, in linea di principio, si è in grado di produrre qualsiasi tessuto; nessun problema. Stiamo andando avanti bene finora. Il problema viene mostrato qui in basso. Poiché queste cellule possono formare tutti i tessuti c'è il rischio che formino anche dei tumori se vengono impiantate nei pazienti. Alcuni di voi forse sanno che c'è un'azienda statunitense, la Geron Corporation, che ha iniziato un *trial* alcuni mesi fa usando le staminali di derivazione embrionale per riparare le lesioni al midollo spinale. Devo informarvi che detengono alcune azioni di quella società, perciò alcuni di voi potrebbero pensare che le opinioni che esprimo potrebbero non essere oggettive. Questa società ha dovuto presentare 22.000 pagine di informativa per avere il permesso per iniziare i trattamenti sperimentali sui pazienti. 22.000 pagine. Indubbiamente molte dimostrano che nessuno degli animali sperimentali testati ha sviluppato un tumore, ma in altre parole sono stati in grado di produrre una popolazione pura delle cellule che auspicabilmente andranno a riparare questo danno al midollo spinale.

Probabilmente non è una coincidenza, questa è forse in parte la causa del fatto che Geron questa settimana ha annunciato che interromperà il trial perché non hanno più soldi. Ma questo può essere in parte dovuto al fatto che hanno dovuto spendere tempo e soldi e sforzi enormi proprio nella fase preliminare di ottenimento del permesso.

La comunità scientifica ha iniziato a chiedersi: se possiamo cambiare le cellule del tessuto cutaneo in cellule pluripotenti non le possiamo cambiare e farle diventare direttamente cellule del tipo di tessuto che noi vogliamo? Quindi se noi conosciamo la proteina specifica o le proteine

FONDAZIONE AVANTEA Onlus

Via cabrini12, 26100 Cremona, Italia.

Tel. +39 0372 437242, Fax +39 0372 436133, e-mail: info@fondazioneavantea.org

web: www.fondazioneavantea.org – CF: 93050960199

specifiche che sono importanti, per esempio, per i nervi, se noi le introduciamo nelle cellule cutanee, queste diventano nervi? E la risposta è sì.

Per quanto io sappia, ma magari ve ne sono anche di più, questi sono i tre tessuti che sono stati prodotti proprio in questo modo, nelle cellule dei topi o umane.

Quello che molti ricercatori iniziano a pensare è: “che tipo di cellula vorremmo produrre?” Per esempio potremmo produrre eritrociti, però la loro vita in una persona è di qualche ora, quindi bisogna farle e rifarle e rifarle, per il resto della vita di una persona.

Possiamo identificare le cellule progenitrici, quelle che nel corpo producono questi eritrociti? E possiamo produrle e trapiantarle una sola volta?

Possiamo poi identificare i progenitori nel cuore, che sono rarissimi? Sono stati effettivamente riconosciuti solo negli ultimi 5 anni circa. Possiamo produrre queste cellule? Possiamo produrre i progenitori nel sistema nervoso che producono il tipo specifico di cellule che noi vogliamo, il numero specifico di cellule che noi vogliamo, per il resto della vita di quella specifica persona? Il grande vantaggio di questo è che i progenitori non formano i teratomi. Non hanno la possibilità di produrre tutti i diversi tessuti. Producono solo un tipo di cellule o un piccolo numero di tipi di cellule a seconda di quelle che vogliamo produrre.

Immaginerete che ci sono molti laboratori ora in tutto il mondo che stanno facendo un lavoro di questo tipo, per tutti i diversi tessuti. Usando anche approcci diversi a questo processo. Stanno iniziando a migliorarlo perché il metodo originale ha degli svantaggi ma non ho certo il tempo di illustrarli in questa sede.

Cosa vuol dire tutto questo? Probabilmente io sono troppo vecchio, ormai è troppo tardi per me. Ma cosa vuol dire per i giovani qui presenti? Vuol dire che se voi, per esempio, soffrite del morbo di Parkinson oppure di lesioni al midollo spinale, forme di cardiopatia, di cecità, magari sarete così fortunati da avere una terapia cellulare basata su questo tipo di approccio; qualcosa che adesso non siamo ancora in grado di descrivere ma che quasi certamente arriverà nell'arco della vostra vita. Magari alcuni di voi desidera partecipare a questa ricerca o addirittura applicare il trattamento.

Noi tutti abbiamo avuto il vantaggio della ricerca dell'ultimo secolo che ci consente di controllare e trattare la maggior parte delle malattie infettive, però stiamo ancora lottando per trattare le patologie che ho elencato: Parkinson, lesioni del midollo spinale, patologie cardiache, alcune forme di cecità. Il diabete è una patologia per cui qualche cura c'è, ma il diabete a lungo termine ha degli effetti collaterali terribili.

Credo che quello che noi, voi in particolare, dovete cercare è la probabilità che ci siano trattamenti sviluppati in questo modo per almeno alcune di queste patologie. Ma probabilmente ci vorranno 10 / 20 anni perché purtroppo la ricerca richiede sempre più tempo di quanto si spera che ne richieda.

Ritengo che riusciremo a cambiare le cellule da un tipo all'altro, ma il metodo sarà semplificato e diventerà anche più accurato. Siamo solo all'esordio di una nuova era della biomedicina.

Poiché lavoro in una facoltà di medicina, tendo a pensare ai trattamenti per gli esseri umani, ma probabilmente lo stesso tipo di approccio potrà essere usato anche su altri animali.

Quando si parla di staminali, molti di noi presumono che quello che ho appena descritto sulla terapia cellulare è l'unico in modo in cui queste cellule potranno contribuire alla creazione di nuovi trattamenti, ma non è vero.

I derivati delle staminali ci permettono di studiare le patologie e produrre i farmaci che potrebbero trattare altre patologie per le quali, ripeto, attualmente non abbiamo ancora un trattamento efficace.

FONDAZIONE AVANTEA Onlus

Via cabrini12, 26100 Cremona, Italia.

Tel. +39 0372 437242, Fax +39 0372 436133, e-mail: info@fondazioneavantea.org

web: www.fondazioneavantea.org – CF: 93050960199

Ci sono molte malattie in cui c'è un'origine ereditaria, in alcuni casi. Per esempio, una piccola percentuale dei pazienti che hanno il Parkinson lo hanno per motivi ereditari. Questo cosa vuol dire? Vuol dire che se noi prendiamo una cellula del tessuto cutaneo di questa persona e usiamo questo trattamento possiamo produrre i nervi che sono colpiti dal Parkinson per produrre delle cellule che sono identiche a quelle del paziente alla nascita.

Quindi, confrontando queste cellule con le cellule di una persona sana possiamo capire per la prima volta cosa è diverso, cosa causa la malattia. E, poiché possiamo produrre un enorme numero di queste cellule, possiamo usare queste cellule per cercare nuovi farmaci che prevengono quell'anomalia. E questo poi può essere testato sugli animali nel rispetto delle norme di legge.

La maggior parte dei casi sono sporadici, cioè non sono ereditati, non in modo palese.

Ma in alcune patologie il meccanismo è lo stesso nei casi ereditari e in quelli sporadici. E quindi ciò che apprendiamo studiando i casi ereditari, i farmaci che identifichiamo per i casi ereditari a volte, ma non sempre, possono essere utili per trattare i casi sporadici cioè non ereditari.

C'è un caso in cui questo processo è stato usato per produrre un farmaco per una malattia molto rara che colpisce un gruppo specifico di persone. In questi bambini un gruppo particolare di nervi muore e purtroppo questo è lo stesso destino che spetta ai bambini nell'adolescenza. Fino a poco tempo fa non se ne comprendeva bene la causa e non c'era nemmeno il trattamento.

Dei bambini, dei ragazzini, anche della vostra età morivano. Però col processo che ho descritto – tra l'altro se siete interessati potete andare a cercare il nome della malattia, ma tutto comunque è pubblicato – è stato prodotto il primo composto che sembra essere in grado di prevenire questa anomalia.

So che non lo leggete, è troppo piccolo, nemmeno io riesco a leggerlo. Serve solo per mostrarvi quante malattie ereditarie umane esistono. Questa è un pagina web, del *National Institute of Health*, negli Stati Uniti. Ognuna di queste righe verticali è un cromosoma umano. Ognuna delle linee orizzontali è una regione di un cromosoma in cui si crede che ci sia un errore associato al gene; se riuscissimo a leggere il nome in orizzontale è il nome di quella patologia. Potete vedere direttamente, considerando le macchie grigie di questa slide, che ci sono centinaia di malattie umane che potremmo studiare proprio in questo modo.

Grazie al cielo molte di queste sono molto rare, come quella che vi ho appena fatto vedere, ma altre non lo sono.

Per esempio il morbo di Parkinson e le patologie dei neuroni motori. C'è una componente genetica in tanti tipi di malattie e noi potremmo quindi studiarle e mettere a punto un trattamento nuovo.

Spero di avervi trasmesso un messaggio e cioè ci stiamo affacciando su una nuova era della ricerca biomedica alla quale Avantea darà il proprio contributo. Produrremo cellule esattamente del tipo che vogliamo non solo dalle persone e dai topi, ma anche dagli animali d'allevamento. Possiamo studiare i bovini, appunto, per arrivare a questi cambiamenti. Questo ci offrirà delle opportunità uniche ai fini della ricerca.

Ho menzionato la terapia cellulare. Per me non è chiaro se ci potremo permettere di produrre delle cellule solo per un paziente. Questo processo è molto costoso, anche la fase di test per dimostrare che le cellule sono quelle che vogliamo prima di metterle nel paziente richiede tempo ed è anche molto costosa. Un modo per superare questo problema economico e offrire ai pazienti le cellule specifiche, è produrre una biblioteca di cellule.

È stato calcolato che se produciamo circa 100 linee cellulari selezionate accuratamente, queste daranno un match immunologico parziale per la maggior parte della popolazione in una specifica

FONDAZIONE AVANTEA Onlus

Via cabrini12, 26100 Cremona, Italia.

Tel. +39 0372 437242, Fax +39 0372 436133, e-mail: info@fondazioneavantea.org

web: www.fondazioneavantea.org – CF: 93050960199

comunità. Ci vuole un gruppo diverso per le diverse razze. Per l'Italia circa un centinaio, per esempio.

E questo non sarebbe così costoso, quindi sarebbe possibile fare dei test molto ampi sulle cellule prodotte per confermare che erano pure e che faranno quello che noi vogliamo facciamo.

Ho lasciato per la fine uno sguardo molto speculativo sul futuro. Potrebbe essere possibile, in alcuni casi, utilizzare queste cellule per trattare una malattia genetica aggiungendo un nuovo gene. Per esempio ci sono delle malattie degli eritrociti, come la talassemia, ad esempio – che tra l'altro in alcune razze sono veramente molto diffuse – se produciamo le cellule progenitrici che creano gli eritrociti e correggiamo l'errore genetico prima di rimettere queste cellule nel paziente, allora forse per la prima volta otterremo un modo per trattare efficacemente queste malattie.

Il progresso per raggiungere questi traguardi dipende da diversi fattori. Entrambi abbiamo menzionato il contributo e l'importanza dal team con diverse competenze. Ma questo dipende anche dalla ricerca ambiziosa per un certo periodo di tempo, quindi guardare al futuro! Infatti noi non possiamo sapere, in un momento preciso ad esempio, quale sarà il risultato della ricerca. D'altro canto questo è lo scopo: farsi delle domande, chiedersi cosa c'è? cosa possiamo imparare? cosa possiamo fare? Ma un altro fattore importante è il sostegno lungimirante da parte di gruppi come questo. Bisogna avere delle strutture ben attrezzate. E possiamo anche trarre vantaggio dalla collaborazione a livello internazionale. Sono venuto vent'anni fa per la prima volta qui a Cremona quando insieme a Giovanna e Cesare facevo parte di un progetto di collaborazione europeo e contribuendo a questo tipo di attività abbiamo accelerato la diffusione della conoscenza e l'avanzamento della ricerca. Ed è proprio perché Avantea sembra avere tutte queste caratteristiche che sono onorato di essere venuto qua per conoscere meglio quello che stanno facendo. Quindi complimenti per il progresso che avete fatto finora. Posso chiedervi di ringraziare le interpreti per un lavoro che è veramente estremamente difficile.”

FONDAZIONE AVANTEA Onlus

Via cabrini12, 26100 Cremona, Italia.

Tel. +39 0372 437242, Fax +39 0372 436133, e-mail: info@fondazioneavantea.org

web: www.fondazioneavantea.org – CF: 93050960199