

LE NUOVE SCOPERTE DELLA **MEDICINA**



Organi creati in laboratorio per curare quelli difettosi, cellule staminali per riparare il cuore, anticorpi contro il cancro, la malattia che fa più paura: sono i progressi della medicina per vivere più a lungo e meglio *di Barbara Merlo*

A 18 anni le hanno diagnosticato una rara malattia, la sindrome di Rokitansky: è nata senza il canale vaginale, cioè con la vagina a fondo cieco. Per una donna significa non riuscire ad avere rapporti sessuali, essere senza mestruazioni e non poter generare dei figli. Nei casi più gravi chi soffre di questa malformazione non ha neppure l'utero. «Quando mi dissero che avrebbero potuto crearmi una vagina in laboratorio usando le mie stesse cellule non volevo crederci», racconta la ragazza, che oggi può finalmente condurre una vita normale.

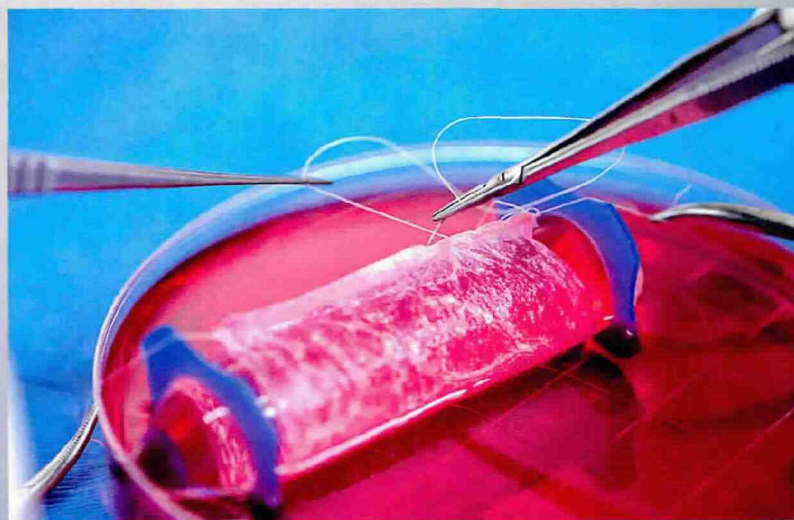
La giovane è una delle quattro che negli Stati Uniti ha ricevuto un trapianto di vagina con una tecnica mai sperimentata prima sull'essere umano. I ricercatori che l'hanno inventata lavorano nei laboratori del Wake Forest Institute for Regenerative Medicine nella Carolina del Nord, guidati dall'urologo Anthony Atala, dove si sperimentano le tecniche per rigenerare organi umani a partire dalle cellule dei pazienti. A più di otto anni di distanza dal primo

dei quattro trapianti, gli scienziati hanno ora divulgato sulla prestigiosa rivista *The Lancet* i risultati della sperimentazione.

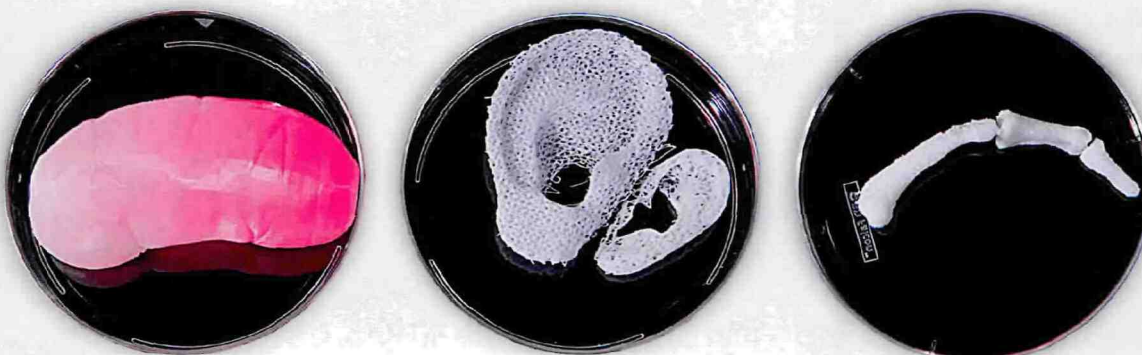
Nuovi organi genitali

I medici sono riusciti a prelevare dalla vulva (la parte più esterna dei genitali) delle quattro ragazze alcune cellule di muscoli e pelle, e le hanno posizionate su impalcature di materiale biodegradabile a base di collagene, una delle principali

proteine di cui sono fatti i nostri tessuti. Le impalcature sono state plasmate a forma di vagina in base all'anatomia delle pazienti, poi sono state fatte maturare in un incubatore (una camera speciale a temperatura controllata) e quindi trapiantate nel loro corpo: nervi e vasi sanguigni si sono formati da soli e hanno dato vita a nuovi tessuti che hanno sostituito l'impalcatura iniziale di collagene, assorbita dal corpo. «I trattamenti chirurgici di ricostruzione



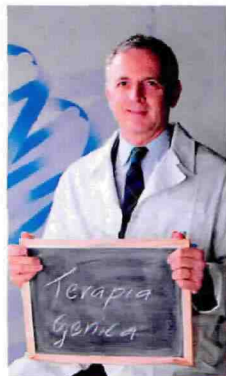
VAGINA IN PROVETTA Cellule di pelle e di muscoli delle pazienti crescono su un supporto di collagene (una proteina naturale) a forma di vagina, poi impiantato nel corpo. Il collagene si scioglie e resta una vagina "naturale".

**Dossier/1****ARRIVANO GLI ORGANI "STAMPATI" IN 3D**

PROTOTIPI Un rene, due orecchie e un dito: sono alcuni degli organi sperimentali realizzati con una stampante 3D al Wake Forest Institute for Regenerative Medicine. Oggi queste macchine sono già impiegate per costruire protesi ossee, ma in futuro potrebbero stampare organi più complessi come il cuore, il fegato, il rene usando cellule al posto dell'inchiostro.

Si sostituiscono i geni difettati

✓ Si chiama terapia genica e permette di introdurre nelle cellule nuovi geni quando quelli ereditati alla nascita sono difettosi, oppure di usarli per "istruire" le cellule a combattere la malattia. Luigi Naldini, direttore dell'Istituto San Raffaele-Telethon per la terapia genica di Milano, ci spiega: «Non è semplice trasportare il gene nel punto esatto della cellula in cui dovrà funzionare senza perturbare i geni circostanti per non scatenare effetti indesiderati». Si usano di solito dei virus inattivati, come quelli dei vaccini, che diventano dei veri e propri vettori per trasportare i geni con le informazioni necessarie alle cellule staminali (capaci di rigenerare i tessuti) modificate, in modo da riparare i difetti che causano la malattia. «Nei nostri laboratori abbiamo sperimentato con successo dei vettori derivati dal virus dell'Hiv che riducono al minimo possibile il rischio di perturbare i geni. Li abbiamo usati per curare malattie genetiche del sangue o degenerative del sistema nervoso», aggiunge lo scienziato e conclude: «Siamo anche riusciti per la prima volta a riscrivere il Dna di cellule staminali del sangue umano, in un modello di topo, correggendo gli errori direttamente sul gene malato, come se avessimo a disposizione una sorta di "bisturi molecolare"».



LUIGI NALDINI
Direttore dell'Istituto San Raffaele-Telethon per la terapia genica.



LABORATORIO Questa ricercatrice sta mettendo a punto una soluzione di cellule staminali geneticamente modificate. Per inserire il gene desiderato nelle cellule ha utilizzato come "navetta" un virus modificato.

della vagina che di solito si praticano nelle pazienti con sindrome di Rokitansky hanno un rischio elevato di complicazioni, che arriva fino al 75 per cento in età pediatrica, e non permettono di recuperare il ciclo mestruale», spiega Atala. «Grazie a questa tecnica, invece, che avevamo già sperimentato con numerose ricerche su topi e conigli, le vagine trapiantate svolgono le normali funzioni e permettono alle ragazze di avere un normale ciclo mestruale e rapporti sessuali senza dolore o problemi di salute. Duc di loro, che hanno anche l'utero, potranno persino dare alla luce dei figli». Secondo gli scienziati il trapianto potrebbe essere applicato anche a pazienti che hanno subito l'asportazione della vagina per tumori ginecologici o altre gravi malattie.

Per chi aspetta un organo

Anthony Atala è stato uno dei primi scienziati al mondo a credere nelle potenzialità della medicina rigenerativa per risolvere il problema mondiale della carenza di organi da destinare ai trapianti. Con il suo gruppo di ricerca ha già creato in laboratorio quasi due dozzine di diversi tipi di muscoli, ossa e persino una valvola cardiaca funzionante. A volte per fabbricarli usa una stampante 3D: al posto dell'inchiostro ci sono le cellule staminali, vale a dire



IMPALCATURA Una vescica sintetica utilizzata come "stampo" dal dottor Anthony Atala per costruire l'organo a partire dalle cellule del paziente.

cellule non specializzate che, riproducendosi, possono trasformarsi in molti altri tipi di cellule. Nel 1998 Atala trapiantò in nove bambini delle vesciche cresciute in provetta e delle uretre (l'ultimo tratto delle vie urinarie) in altri pazienti giovani.

La sfida: creare un rene

Harald C. Ott, chirurgo toracico del Massachusetts General Hospital di Boston, negli Stati Uniti, è riuscito a riprodurre in laboratorio un rene di ratto funzionante sia in provetta sia impiantato nell'animale, anche se è molto meno efficiente di un rene normale. Il metodo usato dai ricercatori si basa sulla "decellularizzazione": un rene malato prelevato da un ratto donatore è stato privato delle sue cellule lasciando intatta l'impalcatura proteica (in inglese, *scaffold*). L'organo decellularizzato è stato posto in una teca contenente

ossigeno e nutrienti, e infuso con cellule sane di rene di topo neonato. Dopo 6 giorni il rene era già capace di produrre un po' di urina, anche trapiantato nel ratto. Dal 5 al 7 per cento della popolazione mondiale oggi soffre di malattie renali, molte delle quali costringono alla dialisi in attesa, quando possibile, del trapianto. La tecnica di Ott potrebbe rivoluzionare la medicina dei trapianti e rappresentare una speranza per milioni di persone? Giuseppe Remuzzi, presidente della Società internazionale di nefrologia e direttore dei laboratori del Centro Anna Maria Astori dell'Istituto Mario Negri di Bergamo, all'avanguardia nel mondo per questo tipo di studi, preferisce essere cauto: «La strada è lunghissima e probabilmente nessuno sa ancora quale sia quella giusta tra le varie tecniche sperimentate oggi dalla scienza. Per chi è in dialisi o sta aspettando un trapianto i risultati attuali non possono avere un immediato risvolto pratico».

Riparazioni su misura

Nei laboratori del Mario Negri di Bergamo un gruppo di ricercatori coordinati da Remuzzi è riuscito a ottenere per la prima volta al mondo dei nefroni, le unità funzionali del rene, da singole cellule embrionali di topo. Impiantate sotto la capsula renale (il tessuto fibroso che avvolge il rene) di un ratto, queste cellule si sono organizzate sino a formare dei nefroni vascolarizzati capaci di filtrare come quelli normali e persino di produrre degli ormoni. «Fino a oggi», spiegano Christodoulos Xinaris e Valentina Benedetti che sono i principali autori dello studio, «partendo da singole cellule embrionali si erano prodotti solo tessuti non funzionanti, perché senza il supporto dei vasi sanguigni non si riescono a formare i nefroni. Ma con questa ricerca abbiamo compiuto un passo avanti verso l'obiettivo, a lungo termine, di sostituire la funzione renale con un rene completamente costruito in laboratorio». Remuzzi intravede un'ulteriore possibilità: «Potremmo

Diagnosi di tumore senza radiazioni



NOVITÀ La macchina per la *Diffusion whole body*, una tecnica innovativa che consente di cercare eventuali tumori nell'intero corpo.

✓ Si chiama *Diffusion whole body* (diffusione totale del corpo) ed è una nuova tecnica per diagnosticare i tumori senza usare radiazioni né mezzo di contrasto, quindi in assoluta sicurezza per i pazienti. **L'esame dura circa 40 minuti e si svolge all'interno di una macchina simile a quella della risonanza magnetica** che sfrutta il principio secondo cui la massa di cellule, come quella tumorale, riduce la diffusione dell'acqua nei tessuti corporei e rende visibile il tumore anche molto piccolo e in fase iniziale sotto forma di macchie scure. «La usiamo soprattutto per cercare le eventuali metastasi tumorali nei pazienti giovani ad alto rischio, che devono sottoporsi a controlli frequenti, per esempio dopo una diagnosi di melanoma o di tumori ginecologici», spiega Massimo Bellomi, direttore della Divisione di radiologia dell'Istituto europeo di oncologia di Milano che per primo in Italia ha sviluppato la tecnica. **In futuro, invece, basterà poi un test del sangue per capire se abbiamo il cancro.** Si è scoperto che i tumori producono delle molecole chiamate microRNA e che le rilasciano nel sangue. Se fossimo capaci di trovarle con un semplice esame del sangue da effettuare come controllo, per esempio una volta all'anno, potremmo identificare le persone che hanno un tumore e a quel punto sottoporle a una diagnosi.



L'ultima frontiera: salvare i malati gravi congelandone il corpo



✓ Quando una persona arriva al pronto soccorso ferita in modo gravissimo, ogni secondo è prezioso per sopravvivere. Ora un gruppo di ospedali statunitensi, tra cui il Centro medico dell'università di Pittsburgh e quello dell'università del Maryland, a Baltimora, vuole sperimentare una terapia d'urto per salvare i moribondi: **drenare il sangue del ferito e sostituirlo con una soluzione di acqua salata ghiacciata iniettata nell'aorta finché la temperatura del suo corpo non scende a 10 gradi centigradi, in uno stato di ipotermia.** In questo modo, il metabolismo si addormenta, il cuore si ferma, il cervello non ha più attività e i chirurghi avranno un po' più di tempo, fino al massimo di un'ora, per intervenire sulle ferite prima che si verifichi un danno cerebrale. Dopo di che il sangue sarà reimpresso nel corpo con un macchinario e il cuore del paziente riprenderà a battere quando il corpo raggiungerà i 30 gradi centigradi circa. **La sperimentazione dovrebbe partire all'ospedale universitario di Pittsburgh tra le polemiche e i dubbi etici:** «Il rischio è di salvare una vita ma riportandola a uno stato vegetativo», commenta Arthur Caplan, che insegna etica medica all'Università di New York. «**Il paziente deve stare senza ossigeno per un periodo di tempo pericoloso per il cervello e fare poi risalire la temperatura del corpo potrebbe causare danni cerebrali.** Qualcuno, però, sostiene che vale la pena tentare il tutto per tutto piuttosto che morire», continua lo scienziato, «**ma siamo sicuri che vivere come un vegetale non sia peggio della morte, oltre che un impegno gravoso e un costo notevole per i familiari che devono assistere il malcapitato per il resto della sua vita?**». Per ora la tecnica è stata sperimentata solo su topi, ratti e maiali. «È ancora molto rischioso testarla sull'uomo, anche perché è difficile valutare il danno cerebrale degli animali e ipotizzare gli effetti sulle persone», conclude Caplan.

usare l'organo del paziente affetto da una malattia renale, prelevarne una parte quando la malattia non è ancora avanzata, ripararla in laboratorio e reimpiantarla al momento del bisogno».

Progressi per il cuore

Si lavora non solo per arrivare a produrre organi su misura, ma anche per cercare di riparare il cuore colpito da infarto. «Oggi non siamo ancora capaci di ricostruire il tessuto contrattile, quello che permette al muscolo cardiaco di contrarsi, nel cuore danneggiato per ridargli la forza perduta», chiarisce Giulio Pompilio, responsabile del laboratorio di biologia vascolare e medicina rigenerativa e dell'unità di ricerca cli-

nica di terapia rigenerativa cardiovascolare al Centro Monzino di Milano. «Ma esistono già dati sull'uomo che suggeriscono come, **usando cellule progenitrici, vale a dire cellule che possono trasformarsi in diversi tessuti del corpo, prelevate per esempio dal midollo osseo del paziente, si può diminuire il danno cardiaco dopo un infarto** riducendo l'area della cicatrice o attenuare i problemi causati da un'insufficienza cardiaca grave in pazienti che non si possono curare con le tecniche convenzionali (come il by-pass coronarico): in questo modo si migliora la funzionalità del cuore perché si fornisce una quantità di sangue maggiore», afferma Pompilio. Al Monzino è stato avviato uno studio innovativo per infondere

le staminali direttamente nella zona del cuore da trattare attraverso degli speciali cateteri, senza tagli chirurgici. Due pazienti sono già stati operati con successo e uno di loro, che ha 63 anni e ha subito l'intervento all'inizio di aprile, ci ha raccontato: «La procedura non è per nulla traumatica. Il prelievo di staminali del midollo si fa in anestesia locale, mentre l'infusione con catetere nel mio caso è avvenuta in anestesia totale. Il giorno successivo all'operazione ero già stato dimesso dalla terapia intensiva. Ora è presto per dire se la cura mi ha portato benefici, ma in questo periodo mi sento comunque meglio». La ricerca sta sperimentando anche l'efficacia di cellule staminali cardiache che si



Staminali: cosa sono e cosa curano

✓ **Le cellule staminali sono cellule immature, indifferenziate, capaci di riprodursi in copie di se stesse o di trasformarsi in altri tipi di cellule.** Si trovano nell'embrione precoce, nel feto, nella placenta, nel cordone ombelicale e in molti tessuti dell'organismo adulto. Il nostro corpo è pieno di staminali adulte: nella pelle, nel sangue, nel midollo osseo, nel cuore, nel cervello. Le staminali più immature sono quelle embrionali, che si trovano nella blastocisti, l'embrione formato 5-6 giorni dopo la fecondazione, e sono le più potenti: possono generare da sole ciascuno dei 256 tipi di cellule specializzate che compongono il nostro corpo. Mentre le staminali adulte sono specializzate a generare i tipi cellulari del tessuto in cui risiedono: le staminali della pelle possono generare solo nuove cellule della pelle, quelle del sangue

solo sangue e così via.

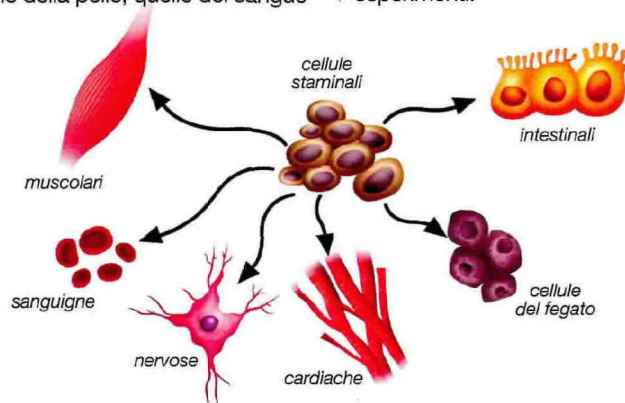
Oggi esistono anche le staminali riprogrammate:

sono cellule che si possono creare in laboratorio a partire da quelle mature del paziente che vengono fatte tornare indietro nel tempo a uno stadio simile a quello embrionale. Le staminali oggi sono un enorme campo di conoscenza di come si formano e si ammalano i nostri tessuti. Alcune curano, altre forse cureranno, altre ancora forse non ce la faranno mai.

Con le staminali già si curano:

- Leucemie e altre malattie del sangue o del midollo osseo
- Pelle di grandi ustionati che deve essere rigenerata
- Cornea ustionata

Tutte le altre procedure sono ancora in fase sperimentale e non possiamo prevedere che esito avranno gli esperimenti.



LA TERAPIA CON LE STAMINALI A sinistra nei cerchi: pelle, cuore, sangue, ossa, vasi sanguigni e muscoli potrebbero essere trattati con cellule staminali per curare gravi malattie. Ma per ora si curano solo malattie del sangue e del midollo osseo, pelle e cornea ustionate. A destra: una staminale è una cellula non specializzata capace di trasformarsi in altri tipi di cellule del corpo. La più potente è quella embrionale: può trasformarsi in qualsiasi cellula specializzata del corpo.

spera possano, in futuro, rigenerare la parte danneggiata del cuore.

Le armi contro i tumori

Ogni giorno in Italia si scoprono 1.200 nuovi casi di cancro e anche se la prima causa di mortalità nei Paesi occidentali sono le malattie cardiovascolari, i tumori sono una patologia socialmente molto importante che fa tanta paura. Per questo, le persone nutrono molte aspettative nella ricerca contro il cancro.

A che punto siamo? Gli scienziati stanno cercando di trovare terapie specifiche contro le cellule tumorali, al posto della chemioterapia che è molto tossica perché colpisce tutte le cellule, compreso quelle sane.

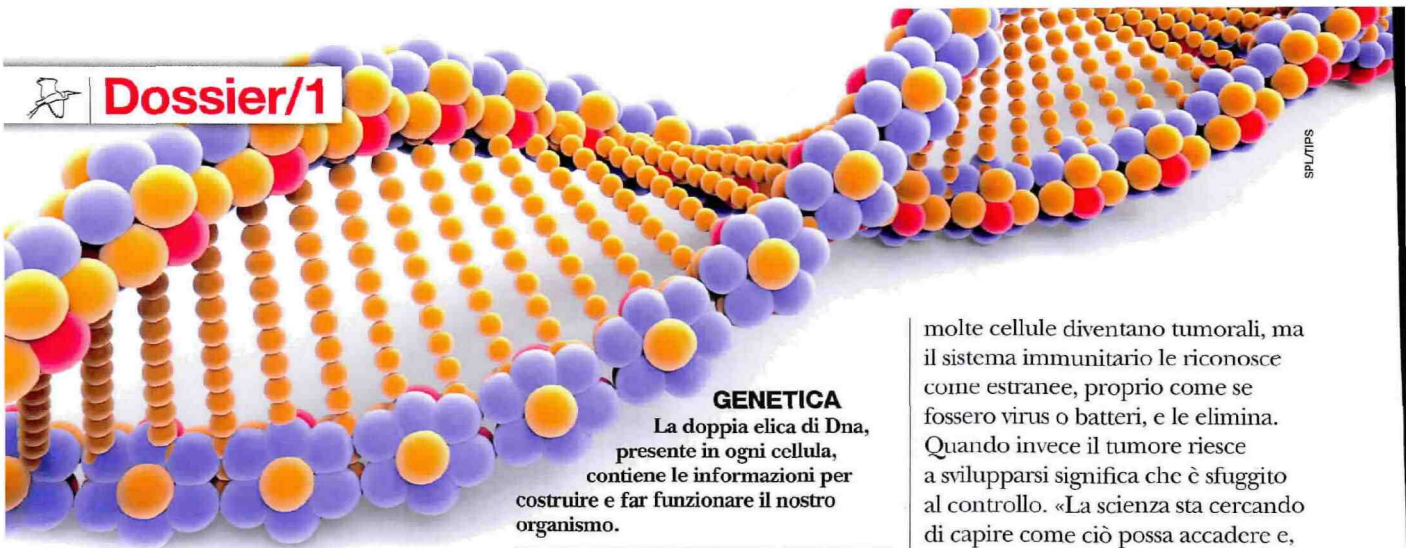
Colpire il bersaglio

Una grande possibilità è offerta dai farmaci molecolari. «Sono sostanze progettate per disattivare i geni alterati responsabili del tumore», afferma Pier Giuseppe Pelicci,

direttore del gruppo di ricerca sui meccanismi molecolari del cancro e dell'invecchiamento all'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano e co-direttore scientifico dell'istituto. «Li chiamiamo anche "proiettili magici", perché colpiscono solo i geni responsabili del cancro e non sono tossici, poiché nelle cellule sane non esistono questi geni alterati». Abbiamo oggi 28 farmaci molecolari. Alcuni sono molto efficaci, come l'acido retinoico contro la leucemia



Dossier/1



SP/UPPS

GENETICA

La doppia elica di Dna, presente in ogni cellula, contiene le informazioni per costruire e far funzionare il nostro organismo.

promielocitica, un grave tumore del sangue che con questa sostanza può essere guarito nell'80 per cento dei casi. Ma un farmaco che funziona contro il gene alterato di un tumore non può funzionare contro i tumori che non possiedono il medesimo gene. «E poiché i tumori sono molto diversi tra loro, ne consegue che con i farmaci molecolari oggi disponibili possiamo curarne soltanto una piccola percentuale», avverte Pelicci. «Per fortuna siamo sempre più capaci di scovare nei singoli tumori quali siano i geni alterati per sviluppare nuovi farmaci molecolari specifici».

Allungare la vita

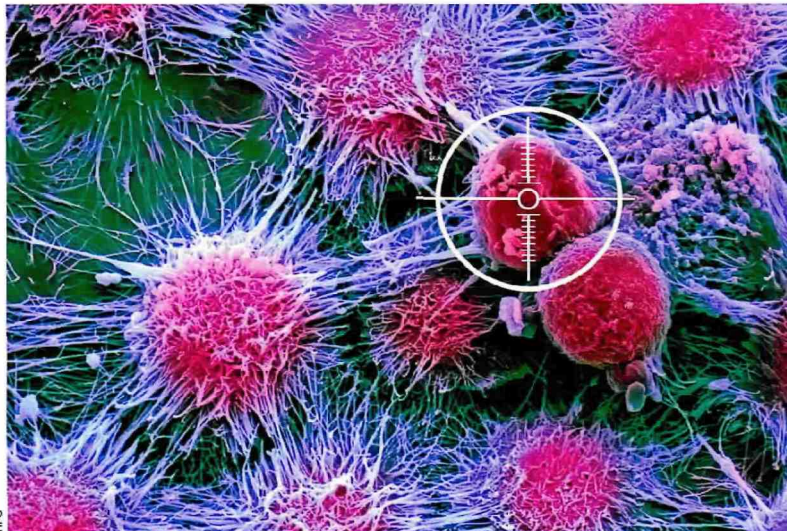
Negli ultimi anni gli scienziati hanno inoltre scoperto che il nostro corpo

non invecchia perché si logora, ma perché esistono dei geni responsabili dell'invecchiamento. «Esperimenti di laboratorio su animali hanno permesso di capire che "spegnendo" questi geni, cioè disattivandoli, non solo si allunga la vita, ma si riduce anche la frequenza e la gravità di malattie legate all'invecchiamento, tra cui il cancro», spiega Pelicci e aggiunge: «Questi geni sono dei bersagli nuovissimi per creare speciali farmaci molecolari contro i tumori. A differenza dei farmaci che agiscono solo contro i geni alterati di specifiche tipologie tumorali, le cure contro i geni dell'invecchiamento potrebbero essere efficaci nella maggior parte dei tipi di tumore». Ogni giorno nel nostro corpo

molte cellule diventano tumorali, ma il sistema immunitario le riconosce come estranee, proprio come se fossero virus o batteri, e le elimina. Quando invece il tumore riesce a svilupparsi significa che è sfuggito al controllo. «La scienza sta cercando di capire come ciò possa accadere e, con l'immunoterapia, di "insegnare" al sistema immunitario a distruggere il tumore già formato, per esempio con molecole specifiche che attivino le difese immunitarie», fa notare Pelicci. Sono già stati sperimentati con successo anticorpi contro i linfomi, il cancro del polmone, della mammella e del colon. Inoltre, da circa due anni gli scienziati hanno ottenuto grandi risultati sulle leucemie grazie a una nuova immunoterapia con cui si prelevano i linfociti T del paziente (cellule del sistema immunitario) per inserirvi un anticorpo capace di riconoscere il tumore. Una volta reinfusi nel sangue, i linfociti T sono "armati" e si dirigono contro il tumore per distruggerlo.

I nemici peggiori

I tumori non sono formati da cellule "impazzite" tutte uguali, come si pensava anni fa, ma sono tessuti contenenti poche cellule, cosiddette "matri", responsabili della proliferazione tumorale, che sostengono il tumore nella sua crescita, insieme a molte cellule figlie che formano la massa tumorale. Le "cellule matri" sono le cellule staminali tumorali con una capacità pressoché infinita di riprodursi e una grande resistenza alle terapie. Ecco perché gli scienziati stanno sviluppando anche farmaci specifici contro le staminali del cancro. «Allo IEO abbiamo imparato a riconoscere queste cellule osservando la formazione di alcune proteine sulla loro superficie e ne stiamo studiando il comportamento per capire come arrestare la loro crescita», conclude Pelicci.



TIPS

CELLULE MALIGNNE Un gruppo di cellule maligne fotografato al microscopio elettronico. La caratteristica forma "a piovra" consente loro di infiltrarsi nei tessuti circostanti e le differenzia dalle cellule dei tumori benigni.