

Un modello per il morbo di Gehrig

Grazie alle staminali embrionali umane ora la sclerosi laterale amiotrofica si può studiare in vitro, come spiega Francesco Paolo di Giorgio, autore della scoperta

di **Valentina Murelli**



CHI È

■ Nasce a Barletta il 9 gennaio 1977. Si iscrive all'Università di Bologna al corso di laurea in biotecnologie, attivo in Italia da due anni.

■ Dopo la laurea, comincia a lavorare all'Istituto di ricerche biomolecolari (IRBM) dei Merck Research Laboratories di Pomezia: è il suo primo incontro con le cellule staminali embrionali (di topo). Intanto, inizia il dottorato di ricerca in biologia molecolare e cellulare sotto la guida di Riccardo Cortese.

■ Nel 2005 si trasferisce a Boston, nel laboratorio di Kevin Eggan al Molecular and Cellular Biology Department della Harvard University, dove termina il dottorato lavorando alla creazione di un modello in vitro per la sclerosi laterale amiotrofica a partire da cellule staminali embrionali. Riceve una borsa di studio dalla New York Stem Cell Foundation.

■ Nel 2008 entra a far parte del team di Fred Gage, al Salk Institute di San Diego, in California, in attesa di avviare, a breve, un proprio gruppo di ricerca.

Una delle difficoltà principali di chi si occupa di malattie neurodegenerative dal punto di vista della ricerca biologica è la disponibilità di materiale da studiare. Che si tratti di malattia di Alzheimer, morbo di Parkinson o sclerosi laterale amiotrofica, chiamata anche morbo di Lou Gehrig, quando i pazienti cominciano a manifestare i primi sintomi, a livello molecolare e cellulare la situazione è ormai compromessa e le biopsie dei tessuti colpiti rivelano che la maggior parte delle cellule nervose è già morta. Per capire come siano andate le cose occorre disporre di un modello *in vitro*: un sistema di cellule in coltura in cui generare la malattia e riprodurre l'evoluzione. Da poco, un sistema di questo tipo è effettivamente disponibile, almeno per quanto riguarda la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), grazie al lavoro che un biologo molecolare italiano ha condotto negli Stati Uniti.

Raccontare i suoi risultati significa anche mostrare quanto di buono può succedere se si offrono a giovani scienziati un contesto avanzato in cui lavorare e fondi sufficienti per farlo. Quando Francesco Paolo di Giorgio arriva ad Harvard ha 28 anni, e il suo capo, Kevin Eggan, solo un paio di anni più di lui. Il progetto di ricerca a cui intendono lavorare è ambizioso, ma promettente. Neppure l'intenzione di mettere in campo anche cellule staminali embrionali umane, sulle quali pesa un veto dell'Amministrazione Bush, che impedisce la derivazione di nuove linee cellulari con fondi federali, è un grosso ostacolo, visto che ad Harvard arrivano molti fondi privati proprio per questo tipo di progetti. Gli ingredienti ci sono tutti, e basta qualche anno perché la ricetta riesca. Anche meglio del previsto.

Il lavoro è cominciato con cellule staminali embrionali di topo. Può spiegare che cosa avete fatto esattamente?

Prima due precisazioni: la SLA è caratterizzata dalla distruzione di un particolare tipo di cellule nervose, i motoneuroni, che trasmettono informazioni direttamente ai muscoli. Poi sappiamo che nel 20 per cento dei casi della forma familiare della malattia sono coinvolte mutazioni nel gene *SOD1*, che codifica per un enzima che attenua i danni provocati dai radicali liberi prodotti dal metabolismo cellulare.

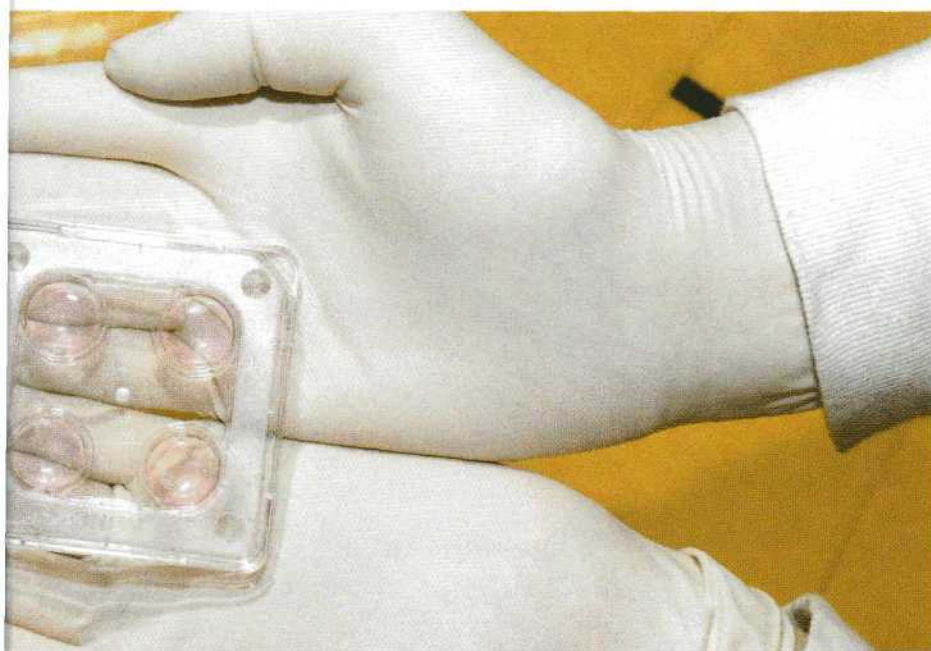
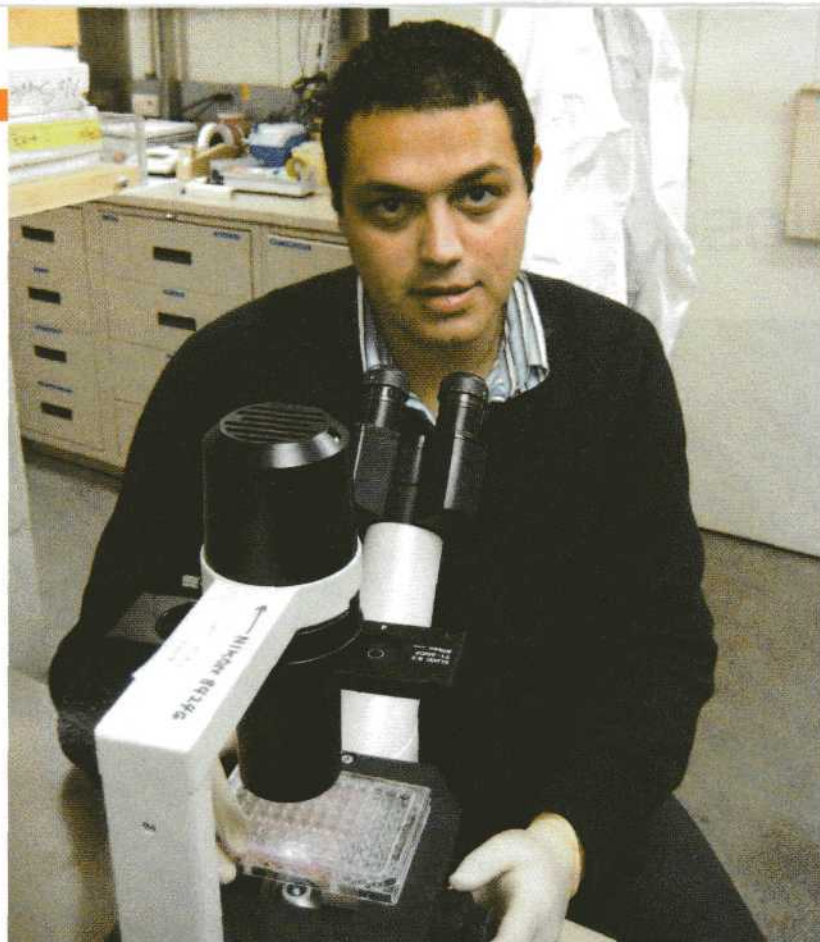
Siamo partiti da staminali embrionali di topo geneticamente modificate, perché contengono il gene *SOD1* umano (in alcuni casi in forma mutata, in altri in forma normale) e siamo riusciti a farle differenziare, in vitro, in motoneuroni. Abbiamo anche osservato che i motoneuroni derivati da cellule contenenti il gene *SOD1* mutato tendevano a formare aggregati e avevano una sopravvivenza ridotta, come le cellule dei pazienti con SLA.

Avete anche scoperto che i motoneuroni non sono le uniche cellule coinvolte nella malattia. Come è andata?

Da tempo alcuni studi suggerivano che il meccanismo che porta i motoneuroni alla morte dipenda anche da altre cellule, e tra i principali «indiziati» c'erano gli astrociti, a lungo considerati



solo cellule di supporto per i neuroni. Per esempio, sezioni del midollo spinale dei pazienti rivelano un'anomala proliferazione degli astrociti, suggerendo che in qualche modo possano essere coinvolti nella degenerazione dei motoneuroni. Per verificarlo, abbiamo coltivato i motoneuroni insieme agli astrociti, anche questi derivati da cellule staminali embrionali murine e anche questi contenenti il gene *SOD1* umano (mutato oppure no).



GIOVANE DI TALENTO.
Francesco Paolo di Giorgio, 32 anni, ha creato un modello in vitro per la SLA, partendo da topi geneticamente modificati e cellule staminali embrionali umane, che nella foto al centro sono contenute nelle quattro piccolissime piastre di coltura colorate in rosa.

Così abbiamo visto che a morire sono soprattutto i motoneuroni coltivati insieme agli astrociti con *SOD1* mutato.

A questo punto siete passati alle cellule staminali embrionali umane...

Sì, abbiamo riprodotto lo stesso lavoro con linee cellulari umane, riuscendo anche in questo caso a differenziare in vitro i motoneuroni. Il passag-

gio dal topo all'uomo è fondamentale: nella prima fase si mette a punto il modello, mentre la seconda permette di cominciare a pensare alle strategie terapeutiche. Si è visto infatti che, nella maggior parte dei casi, le molecole terapeutiche dimostrate efficaci nell'animale non funzionano nell'uomo. Ora possiamo finalmente produrre quantità «industriali» di motoneuroni e astrociti da studiare e sui quali testare nuove molecole.

Non solo, lo stesso metodo si può applicare anche ad altre malattie neurodegenerative. Per questo sto cominciando a occuparmi anche del morbo di Alzheimer e di sclerosi multipla.

A che punto sono gli studi sul ruolo degli astrociti nella malattia?

Si sta avanzando molto velocemente. Sempre lavorando con Kevin Eggan, abbiamo scoperto negli astrociti contenenti il gene *SOD1* mutato l'attivazione di alcune molecole con attività infiammatoria e abbiamo verificato che certi composti chimici in grado di inibire l'azione di queste molecole proteggono parzialmente i motoneuroni dall'effetto tossico degli astrociti. E il gruppo di ricerca di Fred Gage ha scoperto che la tossicità diminuisce anche trattando le cellule in coltura con apocinina, un potente antiossidante.

Alcuni ritengono che gli studi sulle staminali embrionali dovrebbero essere abbandonati, visto che si stanno ottenendo ottimi risultati con le cellule IPS, cellule adulte riprogrammate allo stadio di staminali. Che cosa ne pensa?

Ovviamente non sono d'accordo. In generale, mi sembra assurdo bloccare un settore di ricerca dal quale, tra l'altro, potrebbero trarre beneficio pazienti con malattie molto gravi.

Riguardo alle IPS, è vero che sono molto promettenti, ma è ancora presto per trarre conclusioni: potrebbero comportare difficoltà nelle applicazioni cliniche e non è ancora del tutto chiaro quanto siano davvero simili alle staminali embrionali. Benissimo studiarle, ma in questo ambito le staminali embrionali sono ancora il sistema di riferimento e sono comunque le più vicine ad applicazioni cliniche: il mese scorso un'azienda biotecnologica statunitense, la Geron, ha ottenuto dalla Food and Drug Administration il via libera per il primo trial clinico sull'uso di cellule staminali embrionali umane per la terapia di lesioni acute del midollo spinale.

Non ha senso abbandonare la ricerca in questo momento: ecco perché ho grande ammirazione per quei ricercatori italiani che, come Elena Cattaneo, lottano per dare legittimità a questi studi.