

La biologia ha sviluppato tecniche sempre più sofisticate per curare le malattie e oggi è possibile ottenere embrioni di topo a partire da cellule staminali. Niente di mostruoso: portando la possibile patologia in provetta confidiamo di arrivare, domani, ad avere risposte alle tante domande aperte. È compito degli scienziati dissipare quei timori che rischiano di frenare le ricerche. Sugli organoidi, e ora sugli embrioidi, si deve riflettere per combattere i pregiudizi e rassicurare il pubblico



Embrioni sintetici Nessuna paura!

di MANUELA MONTI e CARLO ALBERTO REDI

La proprietà intellettuale "A" riconducibile alla fonte specificata in testa alla pagina. Il ritaglio stampa "A" da intendersi per uso privato





L'immagine
Mario Costantini (Penne, Pescara, 1946). *Sette pagine per sette stelle* (2021, canne e lane colorate), in esposizione a Milano scultura, presso la Fabbrica del Vapore, fino a domenica 11 settembre a cura di Valerio Dehò

Da decenni la biologia delle cellule staminali ha sviluppato tecniche per il trattamento di patologie (basterà pensare ai successi contro i tumori del sangue), protocolli sperimentali per rispondere a richieste terapeutiche sino ad ora inavase (si consulti il sito clinicaltrials.gov per non cadere nelle truffe presenti in rete) e sviluppato ricerche per avanzare le conoscenze sulle circuiterie geniche che controllano gli stati del differenziamento cellulare.

Ad esempio, è grazie a queste conoscenze che siamo in grado di produrre staminali simil-embriionali (le *induced pluripotent stem cells*, le *iPS cells*, di Shinya Yamanaka, Nobel nel 2012 per la Fisiologia o la Medicina) a partire da cellule della pelle con esiti terapeutici di successo. Inoltre, ciò ha permesso di sviluppare metodiche capaci di disegnare scenari futuri per trattare e prevenire molte malattie, per la bio-stampa 3-D di tessuti, lo sviluppo di vaccini contro tumori e la produzione di organoidi («la Lettura» #468, 15 novembre 2020). Oggi, i risultati ottenuti dal gruppo di ricerca guidato da David Glover e Magdalena Zernicka-Goetz portano a compimento ricerche sviluppate da più di un decennio e mostrano la possibilità di ottenere embrioni di topo a partire da cellule staminali.

Il lavoro è stato pubblicato il 25 agosto su «Nature» (Amaldi et al., *Synthetic embryos complete gastrulation to neurulation and organogenesis*) e fa piacere notare che il primo co-autore (Gianluca Amadei, ora al dipartimento di Biologia dell'Università di Padova) definisca «embrioidi» quelli che, in termini colloquiali, definiamo embrioni tout-court.

È, questa, una precisazione utile poiché reindirizza il lavoro nel solco più generale dello sviluppo degli organoidi. In questo modo può essere sviluppata una riflessione più pacata, profonda e utile

per stabilire il quadro delle future ricerche (con richieste di fondi) e applicazioni.

In questo prezioso lavoro, i ricercatori, assemblando tre diversi tipi di cellule staminali *in vitro*, sono stati in grado di «sintetizzare» un embrione (senza utilizzare spermatozoi e cellule uovo) che si è sviluppato all'interno di un sacco vitellino extra-embriionale, con un cuore battente, pieghe craniali contenenti l'abbozzo dell'encefalo, tronco comprendente un tubo neurale e l'abbozzo del tubo intestinale, e una gemma della coda contenente altri progenitori cellulari, ricapitolando così le diverse fasi dello sviluppo embrio-fetale sino al giorno 8,5 (che nel topo dura 20 giorni). Amadei e collaboratori hanno dimostrato particolari conoscenze e abilità di biologia cellulare e molecolare riuscendo a ottenere le condizioni (biochimiche, chimico-fisiche, fisiologiche, eccetera) ottimali per permettere alle cellule staminali impiegate di auto-organizzarsi (senza la necessità di stimoli esterni) in embrioni che attraversano correttamente cruciali passaggi dello sviluppo: le fasi il cui studio è tanto temuto dagli studenti, quelle che inducono e regolano l'inizio dell'organogenesi, gastrulazione e neurulazione. Più precisamente, sono stati in grado di manipolare e indirizzare il differenziamento delle cellule staminali progenitrici del corpo dell'embrione (staminali embrionali, ESCs) con quelle progenitrici dei due tessuti extra-embriionali di supporto allo sviluppo e che partecipano alla formazione della placenta (l'organo che connette il corpo materno all'embrione; staminali del trofoblasto, TSCs) e del sacco vitellino (l'organo che avvolge il corpo dell'embrione; staminali indotte dell'endoderma extraembriionale, IXEN).

Solo alcune vie differenziali delle cellule staminali extra-embriionali hanno dimostrato deviazioni dal corretto differenziamento per mancanza di con-

tatto (inevitabile nel modello sperimentale) con le cellule dell'epitelio uterino, necessario per una corretta differenziazione (a riprova di ciò Amadei e collaboratori hanno studiato l'espressione di un gene chiave per lo sviluppo della placenta, il *Cdx2*). Il contatto tra cellule è difatti un fattore cruciale nel promuovere l'auto-assemblaggio degli embrioidi e lo studio dei fattori molecolari sottesi a questo processo è fondamentale per capire le prime fasi dello sviluppo degli embrioni e per fare luce sulle cause di alcune subfertilità dovute a perdite precoci nelle fasi pre- e post-impianto uterino dei mammiferi, uomo compreso. Inoltre, questi risultati forniscono informazioni cruciali sull'attività dell'espressione temporale dei geni coinvolti nell'embriogenesi, alcuni già noti e altri ora scoperti avere un ruolo.

Così, manipolando l'espressione di alcuni geni è già stato possibile mimare alcuni dei difetti dello sviluppo del cervello e questo dato apre la possibilità di selezionare ulteriormente il complicato processo di sviluppo di questo organo, fatto che non può essere certamente realizzato negli embrioni umani poiché «il reagente biologico» non è disponibile se non per reperti anatomico-patologici legati a pochi momenti temporali dello sviluppo post-impianto.

Magdalena Zernicka-Goetz si spinge più in là dichiarando che queste conoscenze potranno essere di grande utilità anche per la produzione di organi sintetici per i pazienti costretti a lunghe file di attesa. Quest'affermazione sollecita il pubblico a riflettere sulla capacità futura della biologia sintetica di riprogrammare geneticamente (decidendo *a priori* il tipo cellulare finale) cellule somatiche terminalmente differenziate (ad esempio cellule della pelle).

In botanica, la fisiologia e genetica vegetale sono già in grado di compiere queste operazioni di biologia sintetica

inducendo l'espressione o l'eliminazione di specifici geni grazie a tecniche di *knock-out* genico. Il grande pubblico (il cittadino comune), dinanzi a questi studi e alle possibili applicazioni future, purtroppo, immagina scenari apocalittici in cui sarà possibile «fabbricare» embrioni su misura e che la nascita di un bimbo potrà avvenire non solo «sotto le lenzuola» (metodo classico e tradizionale), non solo per fecondazione assistita (terapia medica), non solo per «riproduzione solitaria» (metodo del prossimo futuro) ma (risultati scientifici e legislazione permettendo) anche senza l'impiego di oociti e spermatozoi intervenendo qua e là sul genoma umano.

Lo scopo di questo tipo di studi non è questo. L'interesse di embriologi e biologi dello sviluppo non è manipolare l'embrione per avere un futuro feto — e bambino — con determinate caratteristiche, non è quello di creare «mostri», bensì di capire che cosa succede durante queste importantissime e delicatissime fasi dello sviluppo embrionale per riuscire a intervenire correggendo, magari con i mezzi a oggi a disposizione (ad esempio, l'editing genetico, *Crispr-Cas9*), eventuali mutazioni geniche che altrimenti porterebbero all'insorgenza di particolari patologie.

Questo è il solo motivo per cui studiamo e assembliamo cellule staminali per sintetizzare embrioni sintetici e organoidi: solo portando la possibile malattia in provetta possiamo sperare di arrivare, un domani, ad avere risposte alle tante domande, ancora oggi, aperte.

Dobbiamo ricordare che esperimenti condotti su cellule uovo, spermatozoi ed embrioni hanno destato sempre orrore e preoccupazione anche se si sono mostrate, poi, fondamentali per la nostra salute. Si pensi alla prima fecondazione artificiale ottenuta da Lazzaro Spallanzani (nel cane) nel 1780 a Pavia e che ha portato alla nascita di Louise Joy Brown (25 luglio 1978, la prima bimba nata «in provetta»). Senza questi avanzamenti del sapere oggi, milioni di persone nate grazie alle tecniche di riproduzione assistita, non sarebbero probabilmente tra noi.

È dunque il compito degli scienziati è quello di dissipare timori e paure che possono solo agire da ostacolo al proseguire delle ricerche. Tutti i risultati degli ultimi venti-trent'anni di biologia delle cellule staminali hanno condotto all'attuale rivoluzione della biologia cellulare con la definizione genetico-molecolare dei tanti e diversi tipi di cellule staminali e delle tante e diverse opportunità di applicazioni pratiche, in primis quelle di terapie mediche: non certo ad applicazioni aberranti, e questo è un dato di fatto.

Ma è sugli organoidi, ed ora sugli embrioidi, che dovremmo riflettere ampiamente per dissipare pregiudizi infondati e stabilire i limiti di accettazione di eventuali tecniche applicative che debbono essere comunque aperte a tutti i cittadini.

I commenti sul sito del «Corriere della Sera» alla diffusione di questa notizia sono significativi al riguardo: accanto ad alcune parole positive sugli avanzamenti scientifici, la buona parte delle riflessioni era di paura e di sconcerto: dal perentorio «basta, fermatevi!» al rituale «voler essere Dio» passando per il pragmatico «non trovano i soldi per le ricerche importanti ma per questi obbrobri non hanno mai problemi di fondi». Aspettative e timori delle cronache del vivente fanno ormai parte quotidianamente degli «stupori» di collettività tanto dedicate al consumo di internet da essere ubriacate di informazioni senza essere «informate». Già ci manca molto Piero Angela, capace di utilizzare anche questo strumento per promuovere la necessaria «cittadinanza scientifica» per vivere consapevolmente e pienamente le opportunità degli avanzamenti delle conoscenze della biologia delle cellule staminali.

Bibliografia

Sui temi di quest'articolo, Manuela Monti e Carlo Alberto Redi hanno pubblicato per Carocci il volume *Che cosa sono le cellule staminali* e nel 2019 *Dna. la vita in tre miliardi di lettere e Genomica sociale. Come la vita quotidiana può modificare il nostro Dna*; di quest'anno è *Prepararsi al futuro. Cronache dalle scienze della vita*, uscito per il Mulino.

La scienziata

La scienziata anglo-polacca Magdalena Zernicka-Goetz, citata in quest'articolo, ha avviato la sua formazione accademica a Varsavia nel 1982 e si è trasferita a Oxford nel 1990. Allieva di John Gurdon (nel 2012 vincitore del Nobel con Shinya Yamanaka), e dunque già al Gurdon Institute di Cambridge e poi professoressa al dipartimento di Fisiologia, sviluppo e neuroscienze dell'università di Cambridge, è anche titolare della cattedra Bren di Biologia e Ingegneria biologica al Caltech (California Institute of Technology) di Pasadena, negli Stati Uniti. Nel 2020 ha pubblicato *The Dance of Life. Symmetry, Cells and How We Become Human*, firmato insieme con Roger Highfield per la Penguin Random House (nel Regno Unito) e per Basic Books (negli Stati Uniti).