

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Prolusione
Stefano Piccolo

**“Nuovi orizzonti per la biomedicina
dalle cellule staminali”**

Inaugurazione 796° anno accademico
Giovedì 8 febbraio 2018, Aula Magna “Galileo Galilei”

Tutti gli organi del nostro corpo sono costituiti da cellule, i mattoni fondamentali della vita. Le nostre cellule si consumano e muoiono e, se non vengono sostituite, non funzionano più correttamente contribuendo all'invecchiamento ed allo sviluppo di malattie. La medicina rigenerativa si propone di rimpiazzare le parti malate di un corpo con nuove cellule, più sane e performanti.

Parte integrante di tale visione riguarda l'uso di cellule staminali. Le cellule staminali sono assimilabili a delle cellule "madre" da cui ogni organo deriva. Le cellule sono capaci di dividersi, ovvero far copia di se stesse, e, allo stesso tempo, di generare delle cellule figlie che acquisiscono una maggiore specializzazione (o differenziamento) necessario per svolgere tutte le funzioni tipiche di un certo organo, quali il contrarsi per una cellula cardiaca o il detossificare il sangue e metabolizzare i nutrienti per una cellula epatica. È così che le cellule staminali rallentano il decadimento corporeo o riparano le ferite, garantendoci corpi capaci di vivere per vari decenni.

Le cellule staminali sono alloggiate in speciali microambienti all'interno dei nostri tessuti. Per esempio, le cellule staminali intestinali sono alloggiate al fondo delle cripte intestinali.

Il potenziale rigenerativo delle cellule staminali è già sfruttato da molti anni per trattare le leucemie e per altre malattie del sangue con la procedura di trapianto di midollo, che funziona perché vengono trasferite le cellule staminali. Per

tutti gli altri tessuti, che non sono liquidi e non immediatamente disponibili in abbondanza, sono richieste tecnologie molto più complesse. Serve prima catturare queste cellule in provetta, espanderle in grande quantità avendo capito e imitato, fuori dal corpo, le caratteristiche delle loro nicchie naturali.

Come esempio, voglio citare il gruppo di Michele De Luca dell'Università di Modena e Reggio Emilia, che ha trattato con una terapia a base di cellule staminali un bambino affetto da una malattia genetica della pelle. La procedura ha previsto il prelievo delle cellule staminali del paziente, la loro modificazione mediante terapia genica per correggere il difetto genetico, quindi un'espansione di cellule di pelle fino ad ottenerne metri quadrati, che sono stati quindi applicati chirurgicamente al posto della pelle malata.

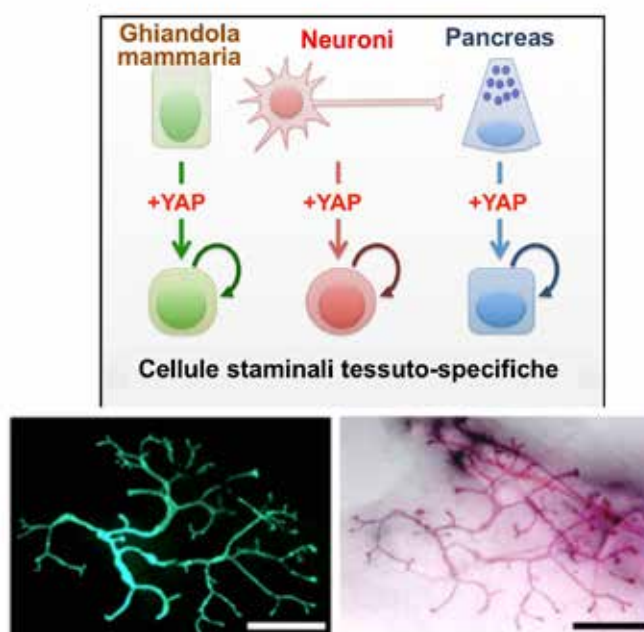
Accanto a tessuti ad alto rinnovo, quali sangue pelle ed intestino che contengono cellule staminali abbondanti e attive, ci sono tessuti in cui le cellule staminali sono molto più pigre (è il caso del cervello), o in cui non ci sono. È il caso del cuore che, dopo un danno, resta ferito e comunque solo parzialmente funzionante proprio perché non sa rigenerarsi.

In questi casi, uno degli approcci dominanti perseguiti al fine di rigenerare cellule preziose, che sono andate perse, e che il corpo non sa rigenerare, prevede l'utilizzo di cellule staminali embrionali indotte. L'idea, che ha valso a Shinya Yamanaka il premio Nobel per la medicina, è quella che le cellule non hanno un destino fisso ma sono plastiche, tanto che è possibile far ritornare, regredire una qualunque cellula adulta in una cellula staminale embrionale, un tipo cellulare normalmente presente solo pochi giorni dopo la fecondazione. Le cellule embrionali sono speciali perché possono essere in linea di principio convertite in una qualunque altra cellula del corpo. Questa tecnologia funziona attraverso la riaccensione, in una cellula adulta, di 4 interruttori genetici normalmente attivi nella cellula staminale dell'embrione.

La tecnologia delle cellule staminali embrionali indotte, pur straordinaria, non è però libera da problemi. Il primo è che è difficile far differenziare delle cellule

a “così alto potenziale” a ridifferenziarsi, a ri-specializzarsi nella specifica cellula di nostro interesse. Secondo, tale conversione avviene spesso al prezzo della perdita di un requisito fondamentale per il riparo: la capacità di proliferare, di far copia di se stesse, che è una caratteristica chiave delle cellule staminali durante il riparo dei tessuti adulti. Considerate anche l’aspetto quantitativo: servono miliardi di cellule richieste per far fronte ad una lesione cardiaca a un fegato danneggiato.

Nel nostro laboratorio abbiamo quindi voluto intraprendere un approccio diverso al problema: non tanto rigenerare in provetta cellule specializzate o embrionali, quanto rigenerare delle cellule staminali adulte capaci di riparare uno specifico organo a partire dalle cellule più abbondanti nei tessuti adulti, quelle specializzate. Nel nostro laboratorio abbiamo scoperto che ciò è possibile grazie all’accensione di uno specifico interruttore genetico, il gene YAP, che avevamo studiato in precedenza come un gene che normalmente serve alla rigenerazione dei tessuti.



Abbiamo qui ricostruito un'intera ghiandola mammaria partendo da una singola cellula, una cellula altamente differenziata, che produce il latte, riconvertendola a cellula staminale accendendo l'interruttore YAP; oppure, abbiamo preso dei neuroni, li abbiamo convertiti in cellule staminali neurali che si sono espanse in moltissime copie, che sono state fatte poi ritornare a essere neuroni e altre cellule del cervello. Il nostro sogno è quello di comprendere come YAP venga regolato per carpire i segreti delle sue funzioni.

Tutto questo lavoro, che vi sembrerà molto applicativo, non sarebbe stato possibile senza anni di ricerca di base, che coinvolge tantissimi studi da parte di molti laboratori, su organismi modello, sulla comprensione dei meccanismi con cui le cellule si scambiano segnali, e dell'embriogenesi. Così come tutto questo non sarebbe stato possibile senza la presenza di nuove tecnologie, in particolare l'uso di specifici biomateriali dedicati alla coltivazione delle cellule staminali in provetta. Un decisivo passo avanti in questa direzione è stato compiuto infatti grazie all'introduzione della tecnologia degli "organoidi". Ad esempio, utilizzando terreni di coltura "high-tech", le cellule staminali sono state fatte crescere all'interno di speciali biomateriali dove vanno incontro a un processo morfogenesi con la generazione di un occhio in provetta, come se esse leggessero un copione interno, come se fossero un "origami vivente".

Un altro esempio è la formazione di mini-intestino cresciuto da cellule staminali intestinali, aprendo la possibilità di studiare la fisiologia d'organo in provetta in modo finora ritenuto impensabile. Un grande scienziato, il fisico Richard Feynman, scrisse che "capisco solo ciò che posso rigenerare". Per la prima volta possiamo capire la funzione degli organi con metodiche che ci permettono letteralmente di ricostruirli un componente alla volta.

Volevo a questo punto parlarvi del ruolo delle cellule staminali nel contesto del cancro. Un tumore è, *de facto*, un nuovo tessuto, pur aberrante, che cresce al posto sbagliato nel momento sbagliato. Un tumore è quindi per definizione

dotato delle proprie cellule staminali, che lo fanno crescere, ricrescere e seminare metastasi.

L'origine delle cellule staminali tumorali è dibattuta, ma i dati indicano come solo raramente queste derivino dalle normali cellule staminali residenti nel tessuto, ma, molto più spesso, dalla riprogrammazione di cellule altamente differenziate, che ritornano indietro, riguadagnando caratteristiche staminali. Il concetto non è nuovo, e le analogie tra il processo tumorale e quello di riparo delle ferite era già stata notata da uno dei padri della medicina, Rudolf Virchow oltre 150 anni orsono. E con il nostro lavoro, abbiamo dato sostanza a questo concetto, dimostrando che YAP, lo stesso gene-interruttore che interviene durante il riparo dei tessuti normali conferendo plasticità al destino delle, è anche attivo in molti tumori solidi e che se noi eliminiamo YAP rendiamo il tessuto immune allo sviluppo dei tumori.

Dopo 16 anni dalla pubblicazione del genoma umano, e dopo tanti sforzi dedicati al sequenziamento delle mutazioni nel DNA del cancro, ora la nostra attenzione deve spostarsi sul primo ed unico interprete del DNA, che è la cellula. Un passo avanti in questa direzione è rappresentato dalla capacità di crescere degli organoidi tumorali cresciuti in provetta a partire dalle cellule staminali tumorali. Si creano delle copie in provetta dello stesso tumore di uno specifico paziente, testando sempre in provetta a quali farmaci quel tumore è particolarmente sensibile in modo da definire cure specifiche per quel paziente (in modo essenzialmente non dissimile dalle prove microbatterologiche di routine con cui verificiamo la sensibilità dei germi agli antibiotici).

Volevo chiudere il mio intervento delineando un aspetto multidisciplinare che si prepara all'orizzonte di questo mondo delle cellule staminali. Quello che vedete in diapositiva è un esame istologico di un tumore al polmone. Se vi chiedete quale tra queste cellule sia la cellula staminale responsabile della malattia, nessuno potrebbe darvi risposta. Noi conosciamo le cellule staminali perché abbiamo modo di tracciarne le attività, ma solo in modo retrospettivo, non di additarle

in tempo reale o di prevederne il comportamento. Esiste una ragione molto precisa di queste incapacità. E la ragione è, ancora una volta, tecnologica. Fino ad oggi, abbiamo studiato la biologia e la medicina con strumenti e metodologie che non avevano il sufficiente potere di risoluzione per puntare all'unità fondamentale della vita e della malattia, la singola cellula, una cellula alla volta. Oggi questo è diventato possibile con un metodo chiamato infatti di "indagine a singole cellule". Pensate a cosa potremmo imparare se potessimo "far parlare" ogni cellula di questo tumore, sapere chi sono le staminali e le loro cellule vicine, e conoscerne le specifiche vulnerabilità a trattamenti farmacologici. Non è fantascienza, è oggi, e tra 10 anni questa sarà una parte della pratica clinica di eccellenza. Si tratta, sia chiaro, di tecnologie che generano enormi quantità di dati e che richiedono software sofisticati sostenuti da intelligenza artificiale per la loro interpretazione. Che ci serva d'ispirazione la scienza europea ai tempi di Galileo, dove la tecnologia, il telescopio, ha permesso di individuare nuovi astri ma allo stesso tempo ha stimolato la nuova matematica di Leibniz e Newton che modellava tali movimenti, e prediceva le loro future posizioni ecc. Allo stesso modo, le osservazioni derivanti dalla caratterizzazione delle singole cellule, del complesso planetario cellulare che compone i nostri tessuti in salute e malattia, ci permetterà di fare previsioni, oggi impensabili, sul decorso futuro delle malattie. e di sviluppare altre scienze anche al di là della biomedicina stessa.

L'Università di Padova, con la sua eccellenza diffusa a tanti campi del sapere, ha tutte le carte per essere al fronte delle sfide che ho delineato e di altre, per coglierne le opportunità e ricadute a tutto tondo. Dobbiamo mettere il premio più alto all'integrazione dei saperi.