



Come alla Corte di Federico II

ovvero PARLANDO E RIPARLANDO DI SCIENZA

n. 38 del 28 febbraio 2019

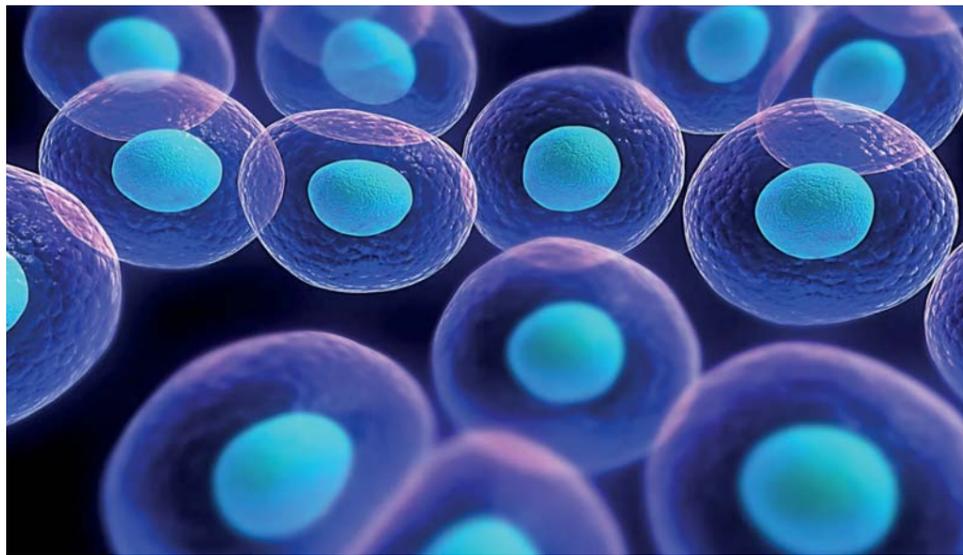
Lucio Nitsch è laureato in Medicina e Chirurgia ed è professore di Biologia Applicata presso l'Università degli Studi di Napoli Federico II, insegna nei corsi di Biologia Molecolare e Cellulare e di Genetica della Scuola di Medicina e Chirurgia. È stato direttore di Dipartimento, coordinatore del Dottorato di Ricerca, membro del Nucleo di Valutazione di Ateneo. Gli interessi scientifici recenti riguardano la funzione e la dinamica mitocondriale nelle patologie neurodegenerative e l'utilizzo di cellule staminali derivate da persone con sindrome di Down come modello di malattia per individuare farmaci che possano avere efficacia contro i sintomi neurologici. Ha lavorato per un triennio presso il *National Cancer Institute*, Bethesda, USA. È stato coordinatore nazionale e responsabile di unità operativa di numerosi progetti PRIN. È stato titolare di finanziamenti da AIRC, Telethon, CNR, MIUR, BIOGEM, Regione Campania, *Fondation Jérôme Lejeune*. Svolge attività di *peer reviewer* per numerose riviste scientifiche ed Enti di finanziamento della ricerca. Membro di numerose Società Scientifiche tra cui ABCD, ETA, AIBG, ASCB, SIGU, ELSO, ESHG, ECA, *The Endocrine Society*. È autore di circa 110 pubblicazioni su prestigiose riviste internazionali.

Tommaso Russo è laureato in Medicina e Chirurgia ed è professore di Biologia molecolare del Dipartimento di Medicina molecolare e biotecnologie mediche dell'Università degli Studi di Napoli Federico II. I suoi interessi scientifici hanno riguardato principalmente la regolazione dell'espressione genica, in particolare nel sistema nervoso, e le relazioni che essa ha con le basi molecolari della malattia di Alzheimer. Da alcuni anni si occupa soprattutto dello studio della regolazione genica nel differenziamento delle cellule embrionali staminali e delle cellule pluripotenti indotte. Le sue ricerche sono state finanziate da alcuni programmi della Commissione Europea, dal MIUR e altri enti pubblici e da *Charities* tra cui l'Alzheimer association negli Stati Uniti, l'AIRC e *Telethon*. Ha fatto parte dal 2001 al 2012 dell'Editorial Board della rivista *The Journal of Biological Chemistry*. È stato inoltre direttore di Dipartimento dal 2007 al 2018, membro del CUN dal 2011 al 2014 e del Senato accademico dal 2013 al 2018.

Il termine "medicina di precisione" è diventato molto popolare. Probabilmente perché ci fa sentire più tranquilli: è rassicurante sentirsi curati da una medicina "precisa", che, in quanto tale, sembra infallibile. Cerchiamo di capire cosa è questa medicina di precisione. Nei primi anni dell'800, un medico inglese, James Blundell, che faceva soprattutto l'ostetrico, ebbe un'idea. Alcune sue pazienti morivano dopo il parto a causa di una emorragia. E così un giorno fece una prova: prese un bel po' di sangue al marito della puerpera, un robusto giovanotto, e lo iniettò nella ragazza, poverina ormai in fin di vita. La ragazza si riprese e si salvò. Visto il successo del tentativo, provò altre volte. In qualche altro caso funzionò, ma troppe volte non solo non ebbe effetto, ma la giovane neo mamma morì rapidamente e non in conseguenza dell'emorragia. Per

Le cellule staminali tissutali: i successi terapeutici

Lucio Nitsch - Professore di biologia applicata
Università degli Studi di Napoli Federico II



La medicina di precisione e le cellule staminali pluripotenti

di **Tommaso Russo** - Professore di biologia molecolare
Università degli Studi di Napoli Federico II

quasi cent'anni nessuno parlò più dell'idea avuta dall'ostetrico inglese, fino a quando Landsteiner non scoprì i gruppi sanguigni. Ora tutti sanno che se un individuo appartiene al gruppo A non bisogna trasfondergli sangue di gruppo B. Blundell non lo sapeva. A Landsteiner diedero il premio Nobel. La medicina di precisione di oggi è molte cose diverse. Un esempio che si può fare è quello del cancro, un termine generico con cui identifichiamo una malattia, per lo più etichettandola con l'organo in cui si manifesta. Ma i cancri sono diversi l'uno dall'altro. Nel DNA di una cellula tumorale si accumulano mutazioni; molte sono irrilevanti (*passengers*), altre sono causative (*drivers*). Identificare una mutazione *driver* nel tumore di uno specifico paziente rende possibile il trattamento mirato, vale a dire con un farmaco che ha come bersaglio quella specifica mutazione. In molti casi questo metodo "preciso" dà già ottimi risultati.

E le cellule staminali? La sostituzione di un organo che non funziona più bene è da anni una realtà, che purtroppo si confronta con molti problemi. Il pezzo di ricambio ideale è quello appartenente ad un gemello identico, che ovviamente non sempre esiste. In tutti gli altri casi, l'organismo che riceve il trapianto, ancorché "compatibile", non lo

gradisce e i farmaci che contrastano il rigetto dell'organo trapiantato hanno effetti indesiderati anche gravi. La medicina di precisione ci fa guardare con fiducia al futuro. Da alcuni anni è possibile prelevare dalla cute di un individuo un po' di cellule che possono essere "riprogrammate" in vitro in maniera da diventare cellule staminali pluripotenti, cioè in tutto simili alle cellule presenti nell'embrione nei primissimi giorni di vita. Cellule che sono capaci di diventare qualsiasi cellula dell'organismo adulto e, forse, anche un organo completo da poter trapiantare senza pericolo di rigetto. E, se il paziente da cui abbiamo prelevato il pezzetto di cute è portatore di un difetto genetico, è possibile, con le metodologie di cui disponiamo, anche riparare il difetto genetico e avere quindi, in linea di principio, cellule sane per sostituire quelle malate.

I progressi degli ultimi anni fanno intravedere una medicina molto più precisa di quanto non lo sia oggi. Personalizzata. *Tailored*, dicono alcuni: cucita dal sarto sulle misure di ogni singolo individuo. Dobbiamo avere pazienza. Ancora per un po' ci dobbiamo accontentare dell'abito dei grandi magazzini, poi, quando avremo imparato, saremo capaci di cucire per ognuno l'abito su misura. Speriamo di potercelo permettere tutti.

Il corpo umano consiste di circa 37.000 miliardi di cellule. Alcuni miliardi di queste muoiono ogni giorno e vengono rimpiazzate da cellule nuove, simili a quelle che sono andate perse. Ciò è dovuto al fatto che in quasi tutti i tessuti esistono cellule speciali, che chiamiamo *staminali tissutali*, che hanno 2 proprietà essenziali: mantengono per tutto l'arco della vita la capacità di *dividersi* ed hanno la possibilità di *'differenziarsi'*, cioè di acquisire le caratteristiche del tessuto a cui appartengono.

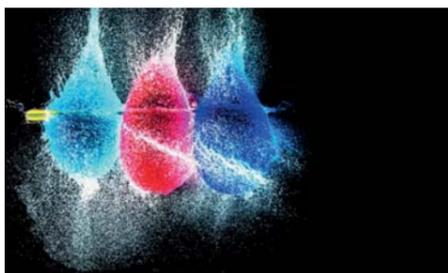
Tipicamente, una cellula staminale che si divide dà origine a due cellule, una con le stesse caratteristiche della madre, l'altra che acquisisce progressivamente le caratteristiche del tessuto in cui si trova (sangue, pelle, etc.). È grazie alla presenza di queste cellule staminali tissutali che la *medicina rigenerativa* ha conseguito i suoi successi più importanti.

I primi successi sono quelli relativi al *trapianto di midollo osseo*. Le cellule staminali presenti nel midollo osseo di un donatore possono essere trasferite nel sangue di un ricevente dove, se si annidano correttamente nelle ossa (donatore e ricevente devono essere compatibili), producono ogni giorno molti miliardi di cellule del sangue perfettamente funzionanti. Così si curano oggi, per esempio, molte leucemie. Ma si può fare di più! Le cellule del midollo osseo, prelevate da una persona con una malattia genetica, possono essere 'corrette' mediante tecniche di 'ingegneria genetica' e reinserite nella stessa persona dove riprendono a funzionare normalmente. In questo modo è possibile aggirare il problema del rigetto e curare alcune malattie rare ma devastanti. E la lista di queste malattie si allungherà, perché nelle cellule staminali del midollo osseo di una persona si possono inserire le informazioni più varie (sotto forma di pezzi di DNA) per veicolare, nel suo stesso sangue, proteine utili a curare molti tipi di malattie.

Un approccio simile è stato utilizzato per una rara malattia della pelle, l'*epidermolisi bollosa*, in cui l'epidermide si scolla dal derma e forma bolle, perché non funziona la *laminina*, una proteina che fa da collante tra epidermide e derma. In questo caso si preleva qualche cm² di pelle del paziente e si ottengono cellule separate, tra cui *cellule staminali dell'epidermide*, simili a quelle del midollo osseo, ma con una differenza importante: quando si differenziano producono epidermide, non cellule del sangue. Le cellule staminali dell'epidermide vengono modificate inserendo un frammento di DNA che contiene l'informazione per formare la proteina laminina funzionante e vengono poi fatte crescere in un sistema artificiale. Qui le cellule si dividono e si differenziano formando dei veri e propri foglietti di epidermide che il chirurgo può riposizionare sul corpo del paziente per sostituire l'epidermide alterata, in pratica quasi l'intera superficie corporea. E l'utilizzo delle cellule staminali tissutali non finisce qui!

La medicina rigenerativa: Quarto Pilastro, Innovazione "distruttiva" e le università?

di **Carla Guerriero** - Ricercatrice di Scienza delle finanze | di **Massimo Marrelli** - Professore Emerito di Scienza delle finanze
Università degli Studi di Napoli Federico II



Negli ultimi decenni l'adozione di uno stile di vita migliore ed i progressi fatti nel campo dell'assistenza sanitaria hanno portato ad una progressiva diminuzione della mortalità. L'aumento dell'aspettativa di vita non è stato però accompagnato da una proporzionale "compressione" della morbilità. Gli uomini, ma soprattutto le donne, vivono più a lungo ma, in media, non vivono meglio. Il crescente *gap* tra l'aspettativa di vita e la qualità della vita è dovuto a soprattutto all'aumento dell'incidenza delle malattie neurologiche degenerative quali l'ictus, la malattia di Parkinson, il morbo di Alzheimer e la sclerosi multipla progressiva. La ricerca tradizionale per la cura di queste malattie ha incontrato fallimenti molteplici e costosi e, nel migliore dei casi, a terapie che rallentano il degenerare della malattia. In questo contesto, estremamente rilevante per paesi che come l'Italia sono molto longevi,

si inserisce la possibilità di intraprendere una nuova strada: la terapia cellulare. Tradizionalmente si racconta il sistema della Salute come basato su tre pilastri terapeutici: prodotti farmaceutici, prodotti biofarmaceutici e apparecchiature medicali. Con una certa approssimazione si può sostenere che questi tre pilastri sono basati su tre differenti piattaforme tecnologiche che riguardano piccole molecole, molecole biologiche e strumentazioni medicali. Queste a loro volta coinvolgono diverse discipline di base, dalla Chimica, alla Fisica, alla Biologia molecolare, alla Bioingegneria. Da qualche tempo si è affacciato sul mercato una quarta piattaforma: quella della terapia cellulare (di cui la medicina rigenerativa è una parte molto rilevante). A dire il vero si tratta di una piattaforma tecnologica non del tutto nuova (basti pensare che di questo gruppo di terapie fanno parte la trasfusione del sangue ecc.) ma oggi si presenta come una "disruptive technology" per gli enormi progressi e nuovi orizzonti nelle cure che promette. Una domanda che è legittimo porsi è quella relativa agli effetti che l'introduzione di questo pilastro tecnologico avrà sugli altri settori (più tradizionali) del sistema della cura e salute. In particolare, che successo avrà? cosa accadrà alle industrie farmaceutiche

tradizionali? E ai lavoratori del settore? La medicina rigenerativa affiancherà le piattaforme tecnologiche esistenti o le sostituirà in gran parte o del tutto?

È una domanda importante se si pensa che il fatturato mondiale delle prime 15 imprese produttrici di farmaci nel mondo nel 2017 ha raggiunto 551 miliardi di dollari, con J&J che da sola ne fattura 76. In Italia, l'Istat stima per il 2017 circa 30 miliardi di fatturato, circa 65 mila addetti con una spesa media di innovazione per addetto pari a circa 20 mila euro e con 2,8 miliardi di investimenti. In particolare, questa domanda è importante per l'Italia che è ad oggi il primo produttore farmaceutico della UE.

È una domanda a cui è molto difficile rispondere, proprio a causa della natura di "disruptive innovation" della medicina cellulare e rigenerativa. Questo tipo di innovazione infatti ha mostrato nella storia di avere effetti differenziati tra i diversi settori: da un lato sostituisce e rimpiazza beni e tecnologie esistenti, ma, dall'altro, rafforza e si integra con la produzione di altri settori.

Per tentare di fornire una risposta si può provare ad analizzare il *trend* degli investimenti che le imprese destinano alla medicina rigenerativa e le previsioni di crescita del relativo mercato; nel 2016, il mercato globale (fatturato) della sola medicina

rigenerativa era stimato in 5,44 miliardi di dollari. Le previsioni a suo tempo effettuate dagli analisti stimavano un valore al 2023 pari a 39 miliardi, con un tasso di crescita annuale composto pari al 32,2%. Nel 2018 tale tasso di crescita risulta confermato dai dati. L'industria crede nella capacità di sviluppo di questo settore; il tasso di crescita degli investimenti e delle stime di fatturato è infatti superiore a quello generale dell'industria della salute. Ma cosa fanno le Università? Nel 2018 in Europa sono attivi 40 *Masters in Stem Cells and Regenerative Medicine*, 43 in *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. L'investimento europeo è molto piccolo se comparato a quello estero soprattutto di USA e Cina che negli ultimi dieci anni hanno sensibilmente aumentato gli investimenti in questo nuovo settore; inoltre, purtroppo, solo un numero particolarmente ridotto di questi corsi è offerto in Italia. Che la *Cell Therapy* (e in particolare la Medicina Rigenerativa) arrivi a costituire il quarto pilastro tecnologico della piattaforma delle cure e della salute o che essa si sostituisca a qualcuna di esse, non esiste alcun dubbio che essa richiederà forte competenze e grande qualità del Capitale Umano. Forse, date le tendenze osservate, sarebbe il caso che più risorse vengano investite nella formazione di questi specialisti nel nostro Paese.

Metamorfosi

di **Matteo Palumbo** - già Professore di Letteratura italiana
Università degli Studi di Napoli Federico II

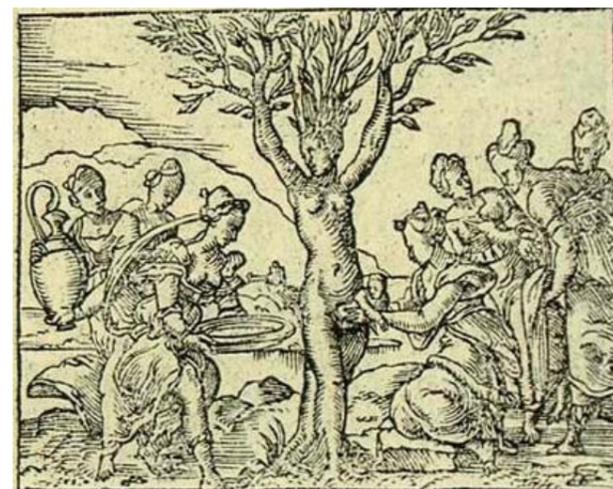
Superare i limiti che sembrano fissati dalla natura è uno dei sogni più frequenti che gli esseri umani possano coltivare. Grande desiderio è aggirare i vincoli che condizionano la vita e immaginare azioni e comportamenti al di fuori di qualunque legge preesistente. Che cos'altro sono i Supereroi se non l'incarnazione di questo Grande Sogno? Nel suo stesso nome Superman racchiude l'idea di essere oltre. Evoca una forza smisurata, che non è identificabile con le regole umane. Allo stesso modo, Spiderman riassume un itinerario strepitoso. Dopo il morso di un ragno, un tranquillo e perfino anonimo adolescente si trasforma in un combattente invincibile, guardiano del bene contro tutte le minacce attuate dal male.

L'immaginario letterario e cinematografico ha offerto a questa utopia contributi definitivi. Le ha dato consistenza e ne ha fatto un tema grandioso e suggestivo, capace di accompagnare, come una traccia sotterranea, le nostre riflessioni o le nostre fantasie. La grande avventura della letteratura occidentale contiene subito l'allusione a una possibilità meravigliosa, che trascenda la realtà umana e la renda diversa: più grande e migliore. Nel I canto del *Paradiso* Dante Alighieri ricorda la metamorfosi di un pescatore di nome Glauco, che, mangiando un'alga marina, sfugge alla sua condizione di uomo mortale e diventa divino:

simile appunto alle creature che sono da sempre espressione di durata e di felicità. Dante, per indicare questo mutamento estremo, usa un verbo speciale. Conia un lemma che da solo esprime il senso di una miracolosa avventura verso mondi ignoti, estranei alla sostanza degli uomini. Egli descrive la mutazione di Glauco con una parola speciale, che è *trasumanar*. L'essenza di uomo evapora e un'identità diversa prende il suo posto. Non si tratta, come si capisce, di accrescere doti già esistenti e di portarle al massimo della potenza. Nel caso che Dante richiama, il cambiamento di stato è totale. Si entra in una dimensione nuova, che eccede le misure umane e annuncia un cammino d'eccezione.

Anche quando non si tratta di passare da uno stato all'altro, il sogno di alterare a qualunque costo la sequenza della vita esercita il suo fascino perverso. Fausti si allea con Mefistofele per riportare indietro la freccia del tempo e riacquistare la giovinezza che gli anni hanno dissolto. E Dorian Gray mantiene immobile la corsa dei giorni, conservando la sua immagine nel pieno di una giovinezza senza tramonto. Entrambi rappresentano modi di correggere o alterare la sequenza delle ore, resistendo alle ombre della vecchiaia e della fine.

Tuttavia la letteratura moderna ha anche raccontato altri mutamenti, che hanno un segno esplicitamente inquietante. Il passaggio questa volta è dall'umano al disumano. Il riferimento è ovviamente alla *Metamorfosi* di Franz Kafka. Una situazione aliena irrompe all'improvviso nella vita quotidiana. L'uomo si risveglia e scopre di essere diventato un insetto, che tuttavia conserva i pensieri e i ricordi



dell'uomo quale era fino alla sera precedente. Ogni atto, anche il più semplice e automatico, assume una valenza inedita. Le pratiche dell'esistenza deragliano. In questa ulteriore avventura l'atto di *trasumanar* si riferisce a un'esperienza degradante. Riporta alla bestia. Richiama la natura animale, che è parte della condizione umana. E, accanto a Kafka, attraverso le sue parabole allucinate, ripensiamo alla potenzialità duale della metamorfosi. Una peripezia esaltante, che cambia in meglio la vita o, invece, un'anomalia, che riporta agli strati profondi dell'esistenza, dove umano e bestiale, forma e informe si mescolano e si confondono.

Come alla Corte di Federico II

ovvero parlando e riparlato di scienza

AVVISO: Evento speciale 14 marzo 2019
eccezionalmente alle ore 17

Anni difficili

Ignazio Visco | Governatore della Banca d'Italia

