

## Rigenerare per curare meglio

Gianvito Martino

E' di poche settimane fa la notizia che la Food and Drug Administration (FDA) – l'ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici – ha approvato l'introduzione sul mercato di valvole cardiache rigenerate provenienti da donatori umani. Prima di essere impiantate, le valvole vengono private delle loro cellule originarie e poi rigenerate con le cellule staminali del paziente in cui vengono impiantate. Il rischio di rigetto è sensibilmente ridotto. Sempre poche settimane fa e sempre negli USA, dei ricercatori hanno scoperto che con una simile metodica si può rigenerare in laboratorio anche un intero cuore malato (per ora solo nei roditori). Per fare ciò prima si decellularizza il cuore malato – cioè lo si priva di tutte le cellule lasciandone intonso lo scheletro proteico di supporto tridimensionale – e poi lo si riempie con cellule cardiache neonate. All'inizio dell'anno, degli scienziati finlandesi hanno impiantato in un sessantacinquenne un pezzo di mandibola superiore che avevano, prima dell'impianto, rigenerato all'interno del suo addome. La rigenerazione è stata possibile grazie all'utilizzo di cellule staminali isolate dal tessuto adiposo del paziente stesso. Sempre all'inizio dell'anno, dei ricercatori tedeschi hanno scoperto un metodo innovativo per far crescere in laboratorio pelle artificiale utilizzando cellule staminali adulte prelevate dalla radice dei capelli. In questo modo per rigenerare lembi di pelle in laboratorio, cosa che si fa oramai dalla metà degli anni '80, non serve più ottenere le cellule di partenza da una fastidiosa biopsia cutanea ma basta avere a disposizione qualche capello. Queste scoperte degli 'ultimi giorni' – che possono all'apparenza risultare sorprendenti perché riportate dai media sempre e solo in maniera sensazionalistica e non realistica – non sono che la più recente conferma di come, nel corso degli ultimi 30 anni, il nostro modo di intendere la medicina sia profondamente cambiato. Da una medicina sostanzialmente riparativa si è passati ad una 'medicina rigenerativa' che, oggi, rappresenta l'avanguardia nella cura delle malattie e promette di rivoluzionare il modo stesso di curare. Utilizzando le stesse cellule e le stesse proteine che sono presenti nell'organo sano, questa nuova disciplina tenta di ricostruire in laboratorio pezzi di ricambio 'bioartificiali' (tessuti, parti d'organo od organi interi) trapiantabili con sicurezza perché identici in tutto e per tutto a quelli originali. Il fine ultimo, quindi, non è solo quello di riparare organi danneggiati ma, e soprattutto, quello di rigenerarne sia la struttura originaria che la funzione nativa.

Ma ci sono veramente i presupposti scientifici per pensare che la medicina rigenerativa sarà un giorno in grado di raggiungere il suo obiettivo e di rivoluzionare il modo di curare? Ed inoltre, ci sono le risorse economiche necessarie, considerando che gli ingenti investimenti fatti dal 1985 ad oggi (4 miliardi di dollari dal settore privato USA) nel settore della medicina rigenerativa hanno determinato il lancio sul mercato di solo pochissimi prodotti (pelle di prima generazione, alcuni sostituti cartilaginei)?

Dal punto di vista scientifico, i presupposti per essere ottimisti ci sono. Stiamo assistendo ad una serie di sviluppi, in campi della scienza apparentemente lontani tra di loro, che possono veramente rappresentare la base da cui partire per raggiungere il fine che la medicina rigenerativa si pone. Le scienze biologiche fondamentali confermano ogni giorno di più che tutti gli organismi viventi sono per loro natura 'rigeneranti', cioè capaci di sostituire parzialmente od integralmente parti del corpo logorate dall'età o danneggiate (1). Contestualmente, s'iniziano ad intravedere i meccanismi cellulari e molecolari che sottendono tali processi. Le scienze mediche applicate stanno svelando i motivi per cui i fenomeni rigenerativi spontanei vengono meno quando insorgono malattie croniche ed invalidanti (e.g. cardiovascolari, del sistema nervoso) (2). Il traguardo successivo consiste nella possibilità di sviluppare terapie in grado di riattivare i processi rigenerativi inefficienti perché, loro stessi, possono essere colpiti

dalle malattie. Le scienze ingegneristiche forniscono indicazioni sempre più precise circa le caratteristiche fisiche, chimiche e meccaniche dei tessuti che compongono i tessuti e gli organi propri degli organismi viventi (3). Nondimeno, si stanno delineando le regole che sovrintendono le interazioni tra lo scheletro tridimensionale proteico, che funge da struttura portante, e le cellule che lo abitano (*lat. cellula*, trad. piccola stanza). Le nanotecnologie sono oramai capaci di manipolare la materia a livello atomico e molecolare e, così facendo, sono in grado di svelare i fini meccanismi che regolano le interazioni che intercorrono, a livello submicroscopico, tra le particelle viventi. Alcune funzioni essenziali del corpo umano (e.g. chip al DNA per individuare certe tipologie tumorali) sono state già miniaturizzate ed altre saranno presto rese disponibili.

Tra le varie scienze che fino ad oggi hanno studiato i fenomeni rigenerativi, siamo debitori soprattutto verso la biologia. E' ad essa che dobbiamo le scoperte fondamentali da cui siamo partiti per sviluppare quelle competenze che si stanno coagulando nell'ambito della medicina rigenerativa. La *rigenerazione* – cioè la connaturata capacità di un organismo vivente di sostituire parzialmente od integralmente parti del corpo logorate dall'età o danneggiate – è, infatti, uno dei campi d'interesse più antichi della biologia. Anche se già se ne parlava ai tempi di Aristotele e Plinio, è nel 1712 che per primo Ferchault de Réaumur descrive scientificamente la capacità rigenerativa delle zampe dei granchi. Dopo di allora le descrizioni si sono susseguite con rapidità. E' stato dimostrato che le corna dei cervi rigenerano ogni anno spontaneamente seguendo un ben definito ciclo basato sulla luce. Le zampe e la coda delle salamandre rigenerano completamente se amputate. Alcuni vermi ricostruiscono l'intero corpo partendo da frammenti di 1/200 della massa corporea originale. Le stelle di mare rigenerano con facilità i bracci persi perché artigliati o feriti da aggressori. Nella seconda metà del '700, il fenomeno della rigenerazione divenne così popolare che i nobili francesi si divertivano, nei loro giardini, a tagliare le teste delle lumache per vederle ricrescere. Nel XIX secolo, grazie soprattutto alla scoperta della cellula quale unità fondamentale degli organismi viventi (1839, Matthias Jakob Schleiden e Theodor Schwann) ed alla dimostrazione che ogni cellula deriva da una cellula pre-esistente (1858, Rudolf Virchow, 'omnis cellula e cellula'), si è capito che la rigenerazione dipende indissolubilmente dal destino cellulare. Sia durante lo sviluppo che nella vita adulta, i tessuti e gli organi si modellano e rimodellano continuamente perché le cellule, loro elemento costitutivo, hanno una vita limitata. Le cellule muoiono 'naturalmente' ed incessantemente per raggiunti limiti d'età (senescenza replicativa) e/o perché irrimediabilmente danneggiate (e.g. esposizione prolungata a sostanze tossiche). La vita media dei 200 tipi diversi di cellule che costituiscono il corpo umano è di circa un mese anche se ci sono cellule che vivono pochi minuti (cellule embrionali) ed altre molti anni (cellule del fegato). La caducità cellulare determina la sostituzione, ogni 10 anni, di quasi tutti gli atomi che formano i circa 75.000 miliardi di cellule del corpo umano e spiega il perché dei 2 kg di peso corporeo dovuti a cellule morte. Nel XX secolo si è inizialmente scoperto che il continuo turn-over cellulare è sostenuto principalmente da cellule 'bambine', *le cellule staminali*, con grandi potenzialità rigenerative. Grazie a queste cellule, l'uomo produce 2 milioni di globuli rossi al secondo, 500 cellule del cervello l'ora, e mezzo miliardo di cellule della pelle al giorno. Può pompare 3 milioni di litri di sangue all'anno, ricostruire gli strati esterni della pelle mille volte nel corso della vita, e rigenerare fegato, polmone, reni, nervi, muscoli e costole partendo da piccoli frammenti. E' capace di rigenerare completamente la punta amputata delle dita (solo nei bambini sotto 10 anni d'età). Si è poi capito che le cellule invecchiano e muoiono 'naturalmente' per garantirci la sopravvivenza e proteggerci da pericolose malattie come, per esempio, i tumori che sono appunto caratterizzati dalla moltiplicazione illimitata e afinalistica di cellule instancabili e 'sempreverdi'. Infine, l'invecchiamento cellulare è stato interpretato come dovuto alle mutazioni che si inseriscono nel patrimonio genetico (il DNA) delle cellule ogni volta che queste si duplicano. Sono 3 miliardi le lettere in codice contenute nei 2 metri di DNA all'interno del nucleo cellulare che vengono ricopiate e trasmesse alle cellule figlie ad ogni divisione cellulare

( $10^{3.480.000.000}$  le possibili combinazioni tra lettere che garantiscono la nostra unicità come singoli individui). Ogni 1.000.000.000 di lettere di DNA copiate, una lettera è copiata in modo sbagliato. L'accumularsi nel tempo delle mutazioni diventa fatale per la cellula.

La percepita consapevolezza della validità dei presupposti scientifici su cui si basa la medicina rigenerativa ha positivamente incontrato l'impellente necessità della sanità pubblica di tutto il mondo di sviluppare strategie terapeutiche più efficienti e meno costose, in grado di sostenere i costi sanitari che stanno aumentando dovunque in modo vertiginoso. Un esempio su tutti. Negli USA i costi per le spese sanitarie sono stati superiori ai 1500 miliardi di dollari nel 2006, cioè il 13% del prodotto interno lordo. Nel 2040 tale percentuale aumenterà fino al 25% poiché la maggior parte dei costi sarà dovuta ai ricorrenti trattamenti sanitari a cui si sottoporranno i pazienti anziani, 'over 65', che in tale periodo saranno 70 milioni (un terzo della popolazione totale e più della metà della popolazione elettorale USA). Queste considerazioni hanno fatto fiorire, negli ultimi anni, una serie d'iniziative tese ad unire finanziamenti pubblici e privati per rafforzare e meglio finalizzare gli investimenti nel settore delle medicine innovative. Nel 2006 il Department of Health and Human Services statunitense ha lanciato un ingente programma pubblico-privato – la 'Federal Initiative for Regenerative Medicine (FIRM) – che si pone l'obiettivo di: produrre complessi tipi di pelle, osso e cartilagine in meno di 5 anni, produrre tessuti e pezzi d'organo capaci di rigenerare organi danneggiati come il cuore ed i reni nei prossimi 10 anni, e soddisfare la crescente richiesta d'organi da trapiantare entro 20 anni (4). La comunità europea ha lanciato all'interno del 7 programma quadro (FP7, 2007-2013) – lo strumento più importante in Europa per il finanziamento della ricerca – la creazione delle cosiddette 'Joint Technology Initiatives' (JTIs) (5). Queste entità legali si propongono di realizzare partnership pubblico-private a livello europeo nel campo della ricerca e dello sviluppo industriale in sei aree strategiche tra le quali una è dedicata alle medicine innovative (IMI). Il governo giapponese ha focalizzato nella città di Kobe e nei sobborghi della regione del Kansai un posto dove sviluppare fortemente expertise d'ingegneria dei tessuti e di medicina rigenerativa. Grazie a questi massivi investimenti, si stima che il mercato mondiale della medicina rigenerativa, che nel 2006 era di 350 miliardi di dollari, raggiungerà i 500 miliardi di dollari nel 2010.

La medicina rigenerativa è dunque una disciplina che dovrebbe poter coniugare gli avanzamenti ottenuti in svariate discipline scientifiche con i massivi investimenti pubblici e privati destinati alle medicine innovative. Questo cambiamento epocale del modo di affrontare la cura delle malattie a cui stiamo assistendo, e su cui riponiamo grandi speranze, non sarebbe però stato possibile se, parallelamente, non si fosse andato affermando un nuovo modo di fare ricerca. I ricercatori hanno cambiato negli ultimi decenni l'approccio culturale e tecnologico ai problemi che la scienza pone loro. La figura dello scienziato relegato in laboratori angusti che fa del 'fai-da-te' la sua ragione di vita e professionale non è più realistica. Negli ultimi decenni abbiamo assistito ad una sempre più massiva e fattiva interazione tra campi della scienza apparentemente diversi e lontani tra di loro (e.g. ingegneria, biologia, chimica, fisica, medicina, etc.). Ciò è dovuto non solo alla maggior facilità con cui le informazioni vengono comunicate e disseminate ma anche all'impossibilità di maneggiare autonomamente le cosiddette 'nuove tecnologie' che necessitano di expertise multidisciplinari per essere utilizzate a pieno e multiutenze per giustificarne i costi. Oggi si è capito che si possono ottenere traguardi d'eccellenza solo condividendo gli obiettivi e lavorando in sinergia. La medicina rigenerativa trae giovamento da questo nuovo scenario, anzi lo esemplifica più di ogni altra branca della scienza perchè fin dalle sue origini ha saputo essere scienza multidisciplinare, cioè capace di mutuare conoscenze di biologia fondamentale e di medicina applicata con conoscenza di ingegneria, fisica e chimica. Ha capito meglio e prima degli altri che per rigenerare un organo nella sua complessità non serve solo la biologia rigenerativa di supporto, che studia le differenze che ci sono tra le cellule che

negli organi danneggiati sostituiscono le cellule che muoiono, ma anche l'ingegneria dei tessuti e le nanotecnologie, che studiano le caratteristiche strutturali dei tessuti in cui avvengono i processi rigenerativi per poi riprodurli in laboratorio. Non servono solo biologi che spiegano che ci sono cellule capaci di moltiplicarsi velocemente (le staminali) ma anche ingegneri che riproducono in laboratorio scheletri di supporto naturali (biopolimeri, nanotubi) che aiutino le cellule rigeneranti a crescere ed aggregarsi in modo funzionale. All'interno della medicina rigenerativa, la multidisciplinarietà viene vissuta dal ricercatore come necessità imprescindibile e non come limitazione obbligatoria. Questo cambiamento culturale è, a mio parere, la cosa che più di ogni altra potrà sostenere lo sviluppo futuro di questa disciplina. È una questione di sinergie vincenti, basta con le ideologie contrapposte che se esasperate diventano fanatismo, anche in ambito scientifico. Le scienze *dure* devono confrontarsi con quelle *molle*, la ricerca di base deve coniugarsi con quella applicata, gli investimenti pubblici devono aggiungersi a quelli privati, le società scientifiche devono soprintendere congiuntamente agli organismi pubblici, tutti devono convergere su un unico obiettivo ambizioso ma raggiungibile. Tutto questo ha, inoltre, un non trascurabile risvolto socio-economico perché potrebbe garantire il potenziamento di una nuova industria globale capace di creare lavoro, sviluppare un nuovo settore dell'industria della salute, e, nel breve periodo, dare vita ad una nuova generazione di 'prodotti' salvavita.

Negli ultimi 300 anni, la biologia fondamentale ci ha permesso di capire che è proprio nella capacità rigenerativa connessa agli organismi viventi che risiede la meraviglia della vita intesa in senso biologico. La rigenerazione è imprescindibile per la sopravvivenza; per vivere ci rigeneriamo continuamente. Negli ultimi 30 anni, la medicina rigenerativa ha interpretato questo fenomeno ed ha iniziato a penetrarne gli intimi segreti. Nei prossimi 30 anni, questa giovanissima disciplina si pone come obiettivo quello di sviluppare una nuova 'medicina naturale' capace di rivoluzionare il modo di curare. Solo però attirando forti investimenti e costruendo sinergie reali e non fittizie, la medicina che promette di rigenerare saprà superare i 'dolori di crescita' che certamente la accompagneranno nel suo cammino maturativo.

### **Letture Consigliate**

1. Bruce M. Carlson. Principles of Regenerative Biology. Academic Press, 2007.
2. Gianvito Martino. How the brain repairs itself. Lancet Neurology, 2004.
3. Ioannis V. Yannas. Tissue and organ regeneration in adults. Springer, 2001.
4. US Department of Health and Human Services. 2020: A New Vision - A future for regenerative medicine. January 2005 (<http://www.hhs.gov/reference/newfuture.shtml>).
5. The Seventh Framework Programme (FP7). European Technology Platforms (ETPs). April 2007 ([http://cordis.europa.eu/technology-platforms/home\\_en.html](http://cordis.europa.eu/technology-platforms/home_en.html)).