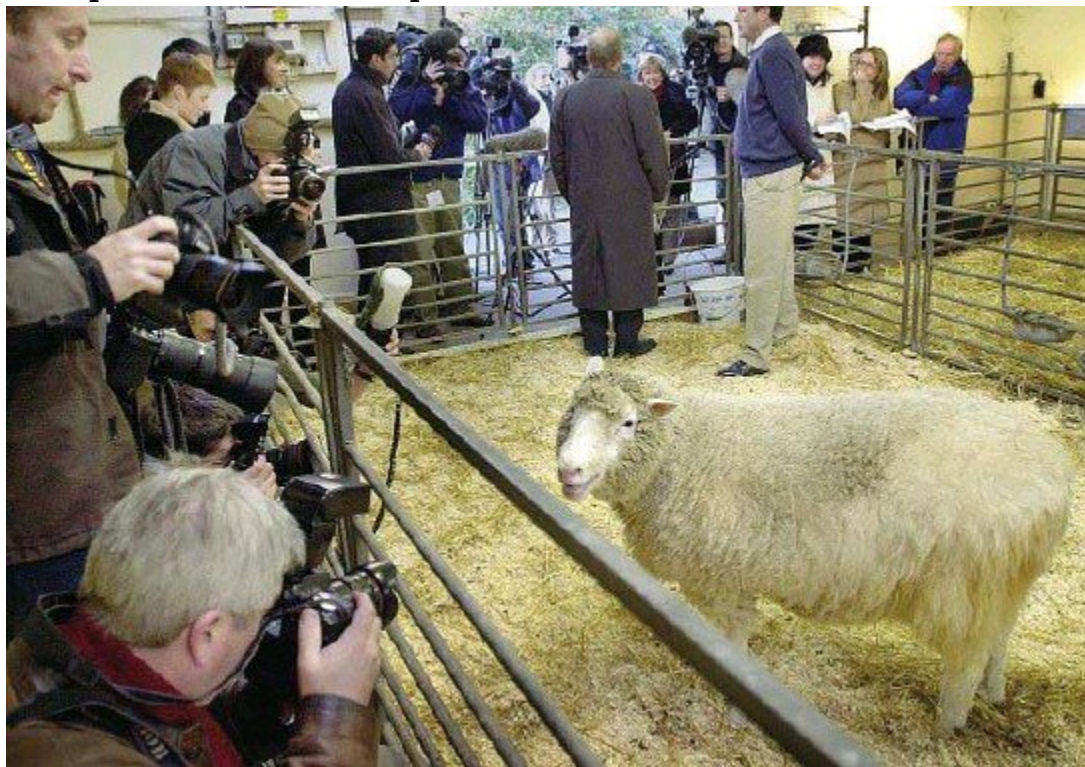


La rivincita della pecora Dolly

Genetica A 25 anni dalla nascita del primo mammifero clonato, non c'è traccia degli scenari inquietanti di cui si parlava all'epoca, mentre si aprono prospettive terapeutiche eccezionali. Purché non ci si faccia suggestionare dalla tecnofobia

Corriere della Sera · 27 giu 2021 · 23 · Di MANUELA MONTI e CARLO ALBERTO REDI

Gli anniversari sono una buona occasione per rivolgere uno sguardo critico agli eventi e guadagnare riflessioni utili per una crescita culturale e nuovi insegnamenti. Il prossimo 5 luglio saranno passati 25 anni dalla nascita nel 1996 della pecora Dolly, un evento suggestivo per le vite di tutti i biologi. Dolly (ora impagliata al museo nazionale di Scozia) è l'icona del coronamento di studi secolari, faticose ricerche, gioie inaudite, meravigliose cadute e risultati clamorosi: il suo lascito concettuale è l'aver dimostrato che è possibile riprogrammare geneticamente a cellula embrionale una cellula terminalmente differenziata (ad esempio una cellula della pelle).



Su questa evidenza si basano due capisaldi dell'attuale ricerca biologica e pratica medica: a) la possibilità di mettere a punto terapie cellulari a base di cellule differenziate da staminali (simil)embrionali; b) la definitiva comprensione che i tumori sono dovuti a e sostenuti da cellule staminali (cancerose) che compiono in vivo il percorso che in vitro i biologi sono capaci di realizzare artificialmente. Con gli occhi di Dolly la trasformazione neoplastica di una cellula è il riaccendersi dei geni della staminalità embrionale che sostengono la proliferazione cellulare.

Per i più accaniti tecnofobi, per i quali la nascita di Dolly resta un incubo, questo anniversario può essere l'occasione per capire che le illazioni sulla clonazione umana di cui sono vittime non hanno alcun fondamento. Queste erano solo attività di propaganda di fecondatori assistiti e appartenenti alla setta «raeliana» della compagnia Clonaid (Brigitte Boisselier annunciò il 27 dicembre 2002 la nascita di Eva, prima bimba clonata). Così il presidente Usa George Bush junior (dopo averla ricevuta alla Casa Bianca) proibì del tutto non solo la clonazione riproduttiva umana, ma anche quella cosiddetta «terapeutica» (finalizzata alla produzione di staminali embrionali). Solo il governatore della California, Arnold Schwarzenegger, continuò a finanziare ricerche sulle staminali embrionali.

I boatos giornalistici di quel periodo influenzarono l'immaginario artistico: il premio Nobel per la Letteratura Kazuo Ishiguro, nello struggente romanzo *Non lasciarmi* (2005), e il bravo regista Michael Bay, con il film *The Island* (2005; ben fatto e con un cast stellare), svilupparono scenari tecnofobici, prospettando fattorie di umani clonati per ottenere «pezzi di ricambio». Inoltre hanno influenzato l'immaginario e le convinzioni dei testimoni speciali della società, giornalisti (informazione e divulgazione), decisori politici (approvazione delle norme) e magistrati (applicazione delle norme). Tutti loro sono quasi sempre pronti a denunciare i pericoli che l'umanità corre dinanzi all'arroganza e alla presunzione degli scienziati che «giocano a fare Dio», ma restano in ritardo nel dotarsi di quella cittadinanza scientifica che è prerequisito essenziale al buon svolgimento delle loro attività: capire la differenza tra «tecnica» e «prodotto della tecnica».

Questo snodo concettuale di epistemologia genetica è il punto cruciale della necessaria riflessione che può iniziare semplicemente chiedendosi perché fu clonata una pecora, quali i fini e le tecniche impiegate. Dolly è il coronamento di ricerche iniziate dai padri dell'embriologia tedesca (Wilhelm Roux, Hans Driesch e altri, attivi per decenni alla stazione zoologica Anton Dohrn di Napoli) su animali marini dotati di grandi uova, necessarie per superare le limitazioni tecniche (disponevano solo di aghi e pinze). Hans Spemann (Nobel per la Medicina nel 1935) riuscirà a muovere i nuclei delle cellule di embrione di salamandra impiegando i capelli della figlia Margrethe, sottili e resistenti, e si lamenterà di non poter trasferire i nuclei da una cellula all'altra, così da poter compiere «il fantastico esperimento» di clonare un animale.

Diversi anni dopo (1981) la clonazione del topo, da parte di Karl Illmensee, viene giudicata una frode dalla commissione guidata da Davor Solter: «La clonazione di un mammifero è impossibile». Questo fatto determinò l'abbandono dei biologi (fine degli investimenti e delle ricerche) e per tanti anni lasciò la ricerca al solo mondo veterinario per evidenti interessi economici (clonare una pecora transgenizzata per produrre il fattore IX della coagulazione umana è ben meno costoso del transgenizzarne un'altra).

È il gruppo di Keith Campbell (1954-2012) e Jan Wilmut al Roslin Institute di Edimburgo a realizzare con successo la clonazione di un mammifero, appunto Dolly, utilizzando una cellula somatica (da un frammento di mammella; altre clonazioni da cellule embrionali erano già riuscite) fusa con una cellula uovo. L'anno successivo, nel 1997, il gruppo di Ryu-

zo Yanagimachi a Honolulu compie il vero esperimento fantastico, trasferendo con microchirurgia cellulare il solo nucleo di una cellula del cumulo ooforo (cellula somatica terminalmente differenziata) nella cellula uovo di un topo; nasce Cumulina.

Oggi, la tecnica di Honolulu è quella impiegata per la clonazione e la sua icona (la reversibilità del programma genetico) è Dolly. Dalla sua nascita è stato prodotto un vero e proprio zoo di animali clonati. Grande attenzione è stata rivolta alle specie in via di estinzione (il programma dei grandi felini dello zoo di Washington Dc curato da Pierre Comizzoli), mentre genera non poche perplessità l'idea (George Church, Mit, Boston) di clonare i mammut del genere *Mammuthus* (o altri animali del tutto estinti) partendo da reagente biologico ottenuto dallo scioglimento del permafrost: sarebbe necessario un elevato numero di cellule uovo e di pseudomadri (per l'impianto del clone) e questo comporterebbe una vera strage di elefantesse! Dolly risulta da 277 tentativi, 29 embrioni e 13 pseudomadri; Cumulina, il topo clonato, da 84 tentativi. Questi numeri rendono evidente l'insensatezza della clonazione sia degli animali estinti (potrebbero vivere solo in uno zoo, il loro habitat naturale non esiste più) sia di quella riproduttiva umana. Quali donne si renderebbero disponibili per vendere la propria salute e sottoporsi alle superstimolazioni ormonali necessarie per ottenere cellule uovo in quantità e preparare l'utero all'impianto dell'embrione? Le diseredate del pianeta, pensiamo. E dunque per dire no alla clonazione riproduttiva umana (bandita in tutti i Paesi) non è necessario ricorrere a sottili analisi etiche, basta sostenere che la salute della donna non è una merce in vendita.

Il merito imperituro di Dolly è l'aver permesso la fine dissezione molecolare dei processi biochimici della riprogrammazione genetica con il raggiungimento di traguardi spettacolari: si è svelato quali sono i geni chiave (master) che controllano lo stato di staminalità embrionale. È stato così possibile impiegarli artificialmente per indurre cellule differenziate (un fibroblasto della pelle, ad esempio) a revertire allo stato embrionale.

A marcare questi passaggi il premio Nobel 2012 per la Fisiologia o la Medicina è stato assegnato a sir John Gurdon ed a Shinya Yamanaka, il primo per aver ottenuto cloni di rana con la tecnica del trasferimento nucleare ed il secondo per aver indotto cellule differenziate a revertire allo stato di cellule staminali similembrionali trasfettandole con quattro geni della staminalità (i fabulous four ,in omaggio ai Beatles !).

Questi avanzamenti hanno permesso di superare il drammatico confronto tra doverose risposte a bisogni terapeutici inevasi per malattie devastanti (possibili grazie alla disponibilità di staminali embrionali indotte) ed i legittimi pregiudizi ideologici e religiosi (del mondo cattolico) sull'utilizzo delle cellule staminali embrionali per le terapie cellulari della medicina rigenerativa. L'assunzione di questo impegno etico da parte dei biologi permette oggi di impiegare staminali pluripotenti indotte (ottenute da cellule somatiche di pazienti) per differenziarle nel tipo cellulare necessario al medico per le terapie: già sono in corso sperimentazioni a livello molto avanzato per Parkinson, distrofia muscolare, diabete, infarto. Altre patologie, ad esempio le devastanti malattie mitocondriali, sono evitabili grazie alla tecnica del trasferimento nucleare sulla sola base del dono di cellule uovo tra amiche:

enucleata la cellula uovo portatrice di mitocondri sani vi si inserisce il nucleo della cellula uovo della portatrice di mitocondri difettosi. Si ricostituisce in tal modo una cellula uovo sana ed il futuro bimbo non sarà affetto da malattie devastanti.

Perché impedire queste procedure? Il Regno Unito e pochi altri Paesi le approvano. Un saggio decisore politico deve essere competente quanto basta per distinguere tra tecnica e prodotto della tecnica e non sviluppare norme per impedirne l'utilizzo nel timore che sia finalizzato alla clonazione umana. L'anniversario di Dolly può essere il momento per riparare a queste dannose fantasie e prendersi cura di chi chiede aiuto alla scienza e sviluppare una riflessione profonda sull'ampia gamma delle questioni biomediche, sociali, legali e filosofiche che Dolly pone a tutti noi.