

CURE GENIALI

Francesco Tabacco incontra il premio Nobel Renato Dulbecco.

Non più chimera la possibilità di sanare il DNA malato
le terapie geniche sono la grande promessa della medicina.

Dopo l'introduzione delle tecniche di sterilizzazione, l'impiego dell'anestesia in chirurgia, e la scoperta degli antibiotici, la terapia genica potrebbe rivelarsi come la quarta rivoluzione della medicina. Questa asserzione di French Anderson, uno dei pionieri della terapia genica, ben inquadra lo scenario suggestivo verso cui la ricerca medica tenderà ad operare.

Dopo una lenta gestazione, che inizia attorno agli anni '70, la terapia genica sta bruciando le tappe: nel 1990 il primo intervento, la cura di una bimba affetta da SCID (grave forma di immunodeficienza); sono dell'anno dopo gli impieghi per la cura "genica" del cancro; nel 1992 ancora la SCID, con passi avanti rispetto ai tentativi di due anni prima; e nel 1993 si impiega la terapia genica per combattere i tumori al cervello.

Di fronte al tumultuoso procedere di quest'ultima nata della medicina moderna sorgono spontanee non solo domande sulle possibili cure ma anche in relazione ai risvolti etici che sempre hanno accompagnato le grandi scoperte scientifiche: E' medicina "a rischio" , per gli innegabili risvolti etici dovuti alla manipolazione dei geni ed alla alterazione del patrimonio genetico della razza umana, o affidabile arte medica degli anni a venire? In che misura il futuro completamento della "mappa del Genoma" renderà possibile l'impiego della terapia genica contro le circa 5.000 malattie di origine genetica che insidiano l'Umanità? E quanti anni mancano perchè la terapia genica esca dalla fase sperimentale per divenire terapia clinica? Ed è proprio per dar risposta a queste domande che abbiamo voluto incontrare il professor Renato Dulbecco, premio Nobel per la medicina e coordinatore per l'Italia del Progetto Genoma, una ricerca finalizzata a far conoscere nei particolari i centomila geni presenti nel nostro corredo genetico.

La conversazione è avvenuta giovedì 4 marzo 1993 presso la Sala Rossa di Palazzo D'Accursio dove lo Scienziato si trovava prima di presenziare ad un Convegno che rievocava la figura del grande Albert Sabin.

Professore, le terapie geniche sono la grande promessa della medicina. Alcune di esse sono già realtà o in avanzata fase di sperimentazione. A che punto è la ricerca in questo campo?

“Vi sono diversi aspetti di questa ricerca: un aspetto è puramente tecnico poichè nel fare ricerca nel campo della terapia genica occorrono dei mezzi

per introdurre i geni nelle cellule in modo classico questi mezzi sono conosciuti come vettori, quasi una specie di virus che entrano nelle cellule e possono quindi trasferirvi il gene di cui sono portatori, però questo metodo presenta delle difficoltà notevoli poichè non sempre è così facile che questo vettore riesca ad introdurre il gene nella cellula, per cui si stanno sperimentando metodi alternativi. Una di queste alternative, che pare molto promettente, è rappresentata dall'utilizzo di microscopiche vescicolette di una membrana simile a quella delle cellule. Tali vescicolette, fungendo da vettori, liberano ed introducono il gene una volta raggiunto l'interno della cellula, ciò eliminerebbe molte delle difficoltà che si sono incontrate nell'utilizzo dei cosiddetti vettori convenzionali e speriamo poi che ciò funzioni. Questo per quanto concerne l'aspetto puramente tecnico, l'altro aspetto riguarda l'individuazione di quali tipi di geni introdurre all'interno delle cellule e qui vi sono due indirizzi che vanno esplorati: uno è quello che segue la strada di introdurre un gene per sostituirne uno mancante, l'altro invece è quello di introdurre un gene per uccidere la cellula perchè, ad esempio, neoplastica. Ambedue questi indirizzi stanno producendo risultati promettenti negli animali da esperimento. Ancora poca esperienza sull'uomo eccetto che per la cura della Scid dove si è visto che la terapia genica funziona, anche se la difficoltà è rappresentata dal fatto che questo gene, che manca nelle cellule del sistema immunitario dell'individuo, una volta introdotto nei linfociti, muore con il morire della cellula trattata e, quindi, la terapia va continuamente rinnovata. Si sta tentando, allora, di prelevare le cellule non dal sangue ma dal midollo osseo, là dove si formano i precursori delle cellule del sangue, ciò consentirebbe una maggior durata degli effetti indotti. Tutto, comunque è ancora da verificare. Vi sono altre deficienze del sistema immunitario nei confronti delle quali si sta tentando l'utilizzo di questa terapia: un esempio è rappresentato dalla inoculazione di geni nelle cellule cancerogene per tentare di costruire dei vaccini contro questa patologia.

L'idea da cui si è partiti è che nel cancro vi sono delle presentazioni di proteine anormali che dovrebbero essere riconosciute come estranee dal sistema immunitario, e che quindi dovrebbe eliminare queste cellule, ma ciò non avviene perchè nel contatto tra la cellula che ospita questa sostanza estranea ed il linfocita debbono esserci due interazioni: una è rappresentata dal riconoscimento del linfocita di questa sostanza estranea, l'altra è il riconoscimento, sempre da parte del linfocita, di un altro gruppo proteico che si chiama B7. L'associazione dei due riconoscimenti è necessaria non solo perchè la cellula riceva il segnale ma anche perchè essa venga stimolata a diventare attiva e quindi proliferare. Ora si cerca quindi di produrre vaccini.

Un altro campo in cui è dato pensare che la terapia genica sarà risolutiva è rappresentato dalla emofilia perchè si sono riscontrati già risultati positivi nei cani. Cani emofilici così trattati hanno dimostrato resistenza per circa un anno ai danni di questo male: la coagulazione non ha rappresentato più alcun problema”.

Una volta mappato l'intero Genoma umano vi sarà una ricaduta immediata della ricerca di base nell'applicazione clinica?

“La mappatura non rappresenta altro che uno stadio preliminare per la scoperta dei geni. La grande ondata della scoperta dei geni avverrà quindi tra qualche anno perchè adesso siamo solo al principio di questa avventura scientifica. Sarà quindi in quel tempo che si verificherà una notevole ricaduta in campo terapeutico di tale ricerca perchè potranno cominciare ad essere trattate in primo luogo le cosiddette malattie ereditarie: grande aiuto nel fare diagnosi e quindi approntare l'eventuale terapia genica o non, perchè molte delle malattie ereditarie possono essere curate con terapia non genica, una volta che si sappia bene quale è il meccanismo. Anche la preparazione di farmaci a base di ormoni, interleuchine, interferoni ecc, che già oggi sono prodotti attraverso la manipolazione genetica. Migliaia potranno essere i nuovi prodotti che si potranno introdurre e mettere a disposizione dell'applicazione clinica.”

Posto che soltanto la ricerca scientifica potrà realizzare questa straordinaria promessa della medicina, e in riferimento all'appello da Lei recentemente lanciato sulla fuga di cervelli dal nostro Paese, come potrà realizzarsi in Italia una diversa attenzione verso i giovani ricercatori?

“La difficoltà che oggi incontrano i giovani è che non esiste un'organizzazione della ricerca adeguata per il loro ritorno in Italia. Quando vanno all'estero diventano bravissimi, si perfezionano ma quando rientrano dove vanno? Bisogna, quindi cercare di creare ciò che manca. Una delle possibilità che, a mio parere, può rappresentare una possibile risposta è quella di convincere l'Industria a sviluppare la ricerca di base di cui la stessa Industria ha tanto bisogno. In questo campo vi è un ritardo culturale da parte dell'Industria italiana. Se l'Industria, investendo risorse economiche ed umane, sviluppasse ricerca d'alto profilo non solo consentirebbe il rientro di molti giovani ricercatori ma darebbe anche un enorme contributo allo sviluppo scientifico e tecnologico italiano. Avere riconosciuta semplicemente una borsa di studio rappresenta qualcosa ma

non è abbastanza per convincere un giovane a rimanere piuttosto che emigrare verso Paesi che offrono migliori prospettive”.

In tutta Europa sono previsti tagli agli investimenti nella ricerca. La Scienza riuscirà a convincere la Politica perchè in un periodo di crisi una frazione sensibile del Bilancio debba essere stanziata per la ricerca?

“Questa è una domanda che spesso io stesso mi pongo. Non sono mai riuscito a darvi una risposta. Farò comunque del mio meglio per cercare di convincere chi di dovere, ma più che il potere di convinzione altro non riesco ad esprimere”.

Professore i giovani ricercatori emigrano ma i giovani di un tempo, da Rita Levi Montalcini e Renato Dulbecco al genetista Luigi Cavalli Sforza, tornano: E' la fine di una esperienza o l'inizio di un nuovo percorso?

“Sicuramente l'inizio di un percorso nuovo. Oggi io faccio cose che prima non facevo. Ogni cosa che faccio rappresenta l'inizio di un nuovo percorso”.

La mappatura del Genoma umano, come Lei sa, ha già suscitato ampio dibattito concernente l'etica medica. Come si pone lo Scienziato di fronte alla realizzazione della codifica genica prima e all'utilizzo strumentale che, poi, ne verrà fatto?

“Guardi che oggi ciò non è ancora nello stato delle cose. Vi è molta esagerazione che è stata montata in questo campo. Partendo da uno dei miei principi che si ispira al motto di "mai dire mai" posso asserire che nel futuro prevedibile non vi è niente che prefiguri scenari da fantascienza. L'unica cosa che può oggi preoccupare è rappresentato da cose di questo tipo: Cito due esempi: E' possibile scoprire dei geni che predispongono alla suscettibilità a certe sostanze chimiche, un paio di questi geni sono già noti, conoscendo questi geni una industria potrebbe discriminare, in fase di assunzione, persone portatrici di questi geni. Un altro caso può essere rappresentato dal contratto assicurativo là dove una Compagnia assicuratrice potrebbe non stipulare contratto d'assicurazione con cittadini portatori di geni difettosi. Cose di questo genere potrebbero avvenire per cui queste sono le difficoltà che dovranno essere affrontate. La comunità scientifica avrà il compito di informare su questi pericoli, la Società, poi, dovrà fornirsi di regole conseguenti. Certo si scoprirà che non tutti siamo uguali e le differenze non dovranno essere rese note al Pubblico per cui

siporrà il problema di come regolamentare questa segretezza. penso ad esempio, ed in via esclusivamente ipotetica, all'idea che tutta questa informazione sia raccolta in una grande banca dati e che sia tenuta nascosta persino allo stesso individuo perchè non solo l'industria ma anche il singolo potrebbe approfittare di tale informazione, poi se si presenteranno difficoltà di etica medica od altro, la Comunità scientifica dovrà adoperarsi per mettere a disposizione della società il frutto della propria Conoscenza. In ultima analisi bisogna lasciar libero lo scienziato di estrinsecare la propria ricerca in modo che avvengano le scoperte scientifiche e poi, man mano che ciò si verifica, andare a vedere quali possono essere le possibili conseguenze sul piano etico per porvi rimedio. Insomma il ruolo dello scienziato in questo campo si esaurisce nel far sapere obiettivamente di quanto è venuto a conoscenza.”