

Spermatozoi e cellule uovo da staminali umane. È fantabiologia?

È possibile riprodursi in modo autonomo riprogrammando le cellule della propria pelle, facendole diventare ovocita o spermatozoo. Questo risultato, ottenuto per la prima volta nell'uomo, è stato realizzato al Gordon Institute di Cambridge, sotto la guida di Azim Surani

di Carlo Sbiroli

Si tratta di una di quelle scoperte scientifiche destinate a lasciare un segno importante nel mondo della biomedicina, non solo per gli effetti positivi che avrà nelle terapie d'infertilità, ma anche per le inevitabili discussioni sulle implicazioni etiche che si trascinerà dietro. Ma è anche una di quelle notizie scientifiche che accende la fantasia dei media. In quest'ultimo mese, infatti, sulla stampa nazionale e internazionale sono apparsi articoli di vera e propria "fantabiologia". Notizie che sembrano prese da romanzi di fantascienza. I ricercatori del Gordon Institute vengono descritti come Frankenstein di laboratorio e come manipolatori dei normali processi biologici della fecondazione.

Il lavoro di Azim Surani (Cell., gennaio 2015) è tutt'altra cosa. Surani si muove nella biologia reale (realbiologia). I suoi dati, oltre a indicare vie nuove nelle terapie della sterilità, sono importanti perché completano un percorso iniziato nel 1998 quando *Science* pubblicò i risultati di ricercatori americani che avevano isolato cellule staminali embrionali da blastocisti umane. Quella scoperta costituì una pietra miliare in questo settore della ricerca. Soprattutto fece intravedere la possibilità di ottenere dalle staminali tutte le cellule dell'organismo. Ma aprì inevitabilmente un acceso dibattito su problemi etici, con inevitabili chiusure.

Poi la svolta del 2004, quando fu dimostrato che era possibile ottenere cellule simili a gameti da embrioni di topo. Questa scoperta fece nascere grandi spe-

ranze per l'eventuale applicabilità nell'uomo. Si cominciava a intravedere la possibilità di ottenere gameti riprogrammando le proprie cellule mediante trasferimento nucleare somatico. In parole povere si anticipava l'attuale scoperta di Surani.



Azim Surani
Professore di Fisiologia della Riproduzione all'Università di Cambridge

Appena due anni dopo, nel 2006, un gruppo di scienziati giapponesi, guidato da **Shinya Yamanaka**, riusciva a ottenere cellule iPS da fibroblasti di topo e alla fine dell'anno successivo da fibroblasti umani. In altri termini si era riuscito a creare una cellula staminale pluripotente in grado di formare tutti i tipi di cellule del corpo. In particolare, era possibile ottenere gameti da fibroblasti di ogni individuo.

La pubblicazione di Azim Surani completa questo percorso iniziato nel '98. In particolare, il team del Gurdon Institute di Cambridge (in collaborazione con il Weizmann Institute d'Israele) ha scoperto che un gene specifico - SOX17 - è

in grado di innescare il processo di trasformazione delle staminali umane di origine cutanea in precursori di spermatozoi e cellule uovo. Questi "gameti immaturi", geneticamente identici al donatore del tessuto, ipoteticamente potrebbero permettere a una coppia sterile di creare i propri gameti, per così dire freschi di giornata senza ricorrere a donatori o a surrogati. "La scoperta del gene SOX17 è stata una sorpresa, ha dichiarato Surani in una intervista al *Guardian*, perché nei topi il gene equivalente non ha alcun ruolo. Tutto questo ha conseguenze di vasta portata perché i topi sono il modello chiave che utilizziamo per studiare i mammiferi. Estrapoliamo dai topi i dati che successivamente adattiamo agli essere umani. Appare evidente, ha proseguito, che questa estrapolazione non è più affidabile. La conseguenza è che in futuro la ricerca dovrà necessariamente utilizzare cellule umane se vuole studiare l'uomo". E questo avrà sicuramente una notevole ripercussione sul piano etico.

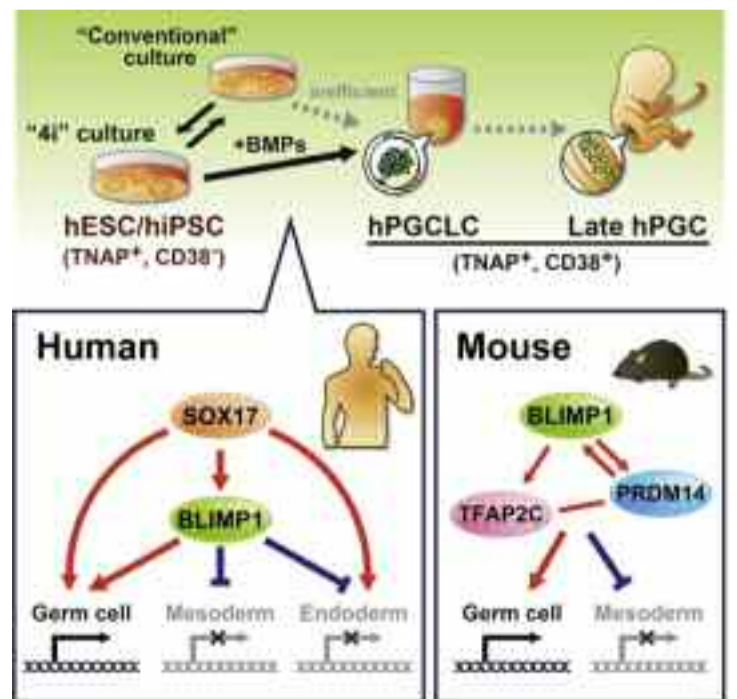
Nell'intervista al *Guardian* Surani ha tracciato anche le possibili applicazioni pratiche, immediate, di questa ricerca. Riguardano non solo i trattamenti della infertilità, ma anche la loro piena utilizzazione nella campo della ricerca biomedica. Anzitutto, la possibilità di creare ovociti e spermatozoi immaturi permetterà di confrontare il progressivo sviluppo di gameti di persone sane con quello di coppie infertili, in modo da in-

dividuare gli eventuali difetti nei processi di maturazione. Inoltre, pazienti che diventano sterili perché sottoposti a chemio e/o a radioterapia potrebbero riacquistare la loro capacità riproduttiva con la metodica di Surani. E poiché si tratta di cellule "ripulite" da alterazioni epige-

I pazienti che diventano sterili in seguito a chemio e/o radioterapia potrebbero riacquistare la loro capacità riproduttiva con la metodica di Surani. E poiché si tratta di cellule "ripulite" da alterazioni epigenetiche, potrebbero fornire anche importanti informazioni su malattie legate all'età, come il diabete e il cancro

netiche che si possono verificare nel corso del tempo, potrebbero fornire anche importanti informazioni su malattie legate all'età, come il diabete e il cancro.

Come sempre accade quando la ricerca scientifica pubblica nuovi dati nel campo della riproduzione umana, anche questa volta i media si sono divertiti a tracciare un futuro riproduttivo molto fantasioso. "Ci si può divertire, scrive Silvia Bencivelli su *Repubblica*, a immaginare mondi in cui ciascuno di noi produce cellule uovo o spermatozoi dalle cellule della pelle e si riproduce da solo o con partner dello stesso sesso, superando una barriera biologica che oggi è insormontabile. E qualcuno si è spinto ancora più avanti con la fantasia pensando che un giorno i maschi potranno farsi costruire in laboratorio cellule germinali dotate alternativamente di X e di Y, sia spermatozoi, sia cellule uovo. Per le donne invece l'offerta sarà sola di cellule con X". E Samantha Allen su *The Daily Beast* scrive: "il team di Surani potrebbe aver fatto un consistente passo avanti verso la completa indipendenza riproduttiva maschile, soprattutto se si tiene presente che gli studi sull'ectogenesi (n.d.r. utero artificiale) sono abbastanza avanti". Il futurista Zoltan Istvan prevede che "con



molta probabilità il parto naturale inizierà a scomparire nei prossimi 25 o 50 anni a causa del progresso tecnologico che permetterà la piena realizzazione dell'utero artificiale".

Ma torniamo con i piedi per terra. Queste lontane, future speculazioni dipendono naturalmente da una serie di "se". Lo stesso Surani raffredda le fantasie e la fantabiologia prodotte dai media. "Non è impossibile che un giorno costruiremo cellule di questo tipo. Ma come saremo capaci di usarle è un'altra questione". Ci vorranno anni prima di sapere se gameti immaturi di origine cutanea possono trasformarsi in cellule sessuali vitali. Se il tessuto della pelle maschile può essere utilizzato per creare un uovo, e se un feto umano può tranquillamente essere portato a termine in un utero artificiale. Una cosa è certa: a breve il "libro delle regole" della riproduzione umana deve essere completamente riscritto. **Y**

Per saperne di più

- Irie N, Weinberger L, Tang WW, Kobayashi T, Viukov S, Manor YS, Dietmann S, Hanna JH, Surani MA. (2015). SOX17 is a critical specifier of human primordial germ cell fate. *Cell* 2015 Jan 15;160(1-2):253-68
- Takahashi K, Yamanaka S. (2006). Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. In: *Cell* 2006; vol. 126, n° 4, pp. 663-676
- Barrios, F, Irie, N, and Surani, MA. Perceiving signals, building networks, reprogramming germ cell fate. *Int J Dev Biol* 2013;57:123-132
- D'Amour, KA, Agulnick, AD, Eliazar S, Kelly OG, Kroon E, Baetge EE. Efficient differentiation of human embryonic stem cells to definitive endoderm. *Nat. Biotechnol* 2005; 23:1534-1541
- de Fellici M (2013). Origin, migration, and proliferation of human primordial germ cells. In *Oogenesis*, Cotichio G, Albertini DF, and De Santis L, eds. (London: Springer-Verlag), pp. 19-37
- Gafni O, Weinberger L, Mansour AA, Ma-

- nor YS, Chomsky E, Ben-Yosef D, Kalma Y, Viukov S, Maza I, Zviran A. Derivation of novel human ground state naive pluripotent stem cells. *Nature* 2013;504:282-286
- Hackett JA, and Surani MA. Regulatory principles of pluripotency: from the ground state up. *Cell Stem Cell* 2014;15:416-430
- Hackett JA, Zyllicz JJ, and Surani MA. Parallel mechanisms of epigenetic reprogramming in the germline. *Trends Genet* 2012; 28:164-174
- Hara K, Kanai-Azuma M, Uemura M, Shitara, H, Taya C, Yonekawa H, Kawakami H, Tsunekawa, N, Kurohmaru M, and Kanai Y. Evidence for crucial role of hindgut expansion in directing proper migration of primordial germ cells in mouse early embryogenesis. *Dev Biol* 2009;330:427-439
- Hayashi K, and Surani MA. Self-renewing epiblast stem cells exhibit continual delineation of germ cells with epigenetic reprogramming in vitro. *Development* 2009; 136:3549-3556
- Mendjan S, Mascetti VL, Ortmann D, Ortiz M, Karjosukarso DW, Ng Y, Moreau T, and Pe-

- dersen RA. (2014). NANOG and CDX2 pattern distinct subtypes of human mesoderm during exit from pluripotency. *Cell Stem Cell* 2014; Cell 15, 310-325
- Saitou M, Barton SC, and Surani MA. A molecular programme for the specification of germ cell fate in mice. *Nature* 2002;418: 293-300
- Yamaji M, Ueda J, Hayashi K, Ohta H, Yabuta Y, Kurimoto K, Nakato R, Yamada Y, Shirahige K, and Saitou M. PRDM14 ensures naive pluripotency through dual regulation of signaling and epigenetic pathways in mouse embryonic stem cells. *Cell Stem Cell* 2013; 12:368-382
- Ying QL, Wray J, Nichols J, Battle-Morera L, Doble B, Woodgett J, Cohen P, and Smith A. The ground state of embryonic stem cell self-renewal. *Nature* 2008;453:519-523
- Yu P, Pan G, Yu, J, and Thomson JA. FGF2 sustains NANOG and switches the outcome of BMP4-induced human embryonic stem cell differentiation. *Cell Stem Cell* 2011;8:326-334

■ Segue da pagina 9

Congresso regionale AOGOI CAMPANIA

"Update e applicazioni pratiche in ostetricia e ginecologia"

gretario Nazionale Aogoi e dai Presidenti Dr. **Davide De Vita** e **Fabio Sirimarco**, ha preso inizio con i **3 corsi pregressuali**: il primo sullo **Screening ecografico dell'insufficienza placentare**, organizzato dal dr. Davide De Vita con il prof. **Aniello Di Meglio** e parte del suo staff; al quale hanno contribuito i maggiori esperti campani del settore. Il secondo corso sulla **Medicina della riproduzione**, organizzato dal dr. **Carlo Alvingi**, presidente della Società Campano Calabro Lucana, inaugurato dalla professoressa Scaravelli dell'Istituto Superiore della Sanità con la Lettura Magistrale sulla Pma Italia.

Il terzo corso sulla **Formazione ed aggiornamento medico legale**, organizzato dal Prof. **Antonio Chiantera**, ha avuto un'altissima affluenza, caratterizzandosi per i contenuti estremamente pratici ed attuali, oggetto di dibattito molto acceso. Il tema del contenzioso medico-legale è stato ripreso più volte nell'ambito del congresso, nella **sessione "Perizie e Periti: analisi e commenti"** e nel corso dell'assemblea Aogoi, in cui, in collaborazione con la Fesmed, si è discusso sui problemi medico-legali che affliggono la nostra categoria, proponendo e diffondendo delle misure per tutelare l'operato quotidiano dei ginecologi; in particolare, sono stati aperti tavoli di discussione interattiva in cui sono intervenuti l'avvocato **Vania Cinese** per la tutela legale Aogoi, e relatori che hanno presentato novità in ambito della tutela assicurativa e patrimoniale.

Alla cerimonia inaugurale hanno partecipato l'Onorevole Dr. **Benedetto Fucci**, segretario della Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati, il presidente Aogoi Prof. **Vito Trojano** e il segretario nazionale Prof. **Antonio Chiantera**, il presidente della Sigo Prof. **Paolo**

Scollo, il presidente della Agui Prof. **Nicola Colacurci**, il presidente della Società Confalonieri Aragonese, Prof. **Fabio Sirimarco**, il presidente della Fesmed dr. **Carmine Gigli** ed infine il segretario Aogoi Campania dr. Davide De Vita, che ha presentato il Congresso e ha introdotto la Lettura Magistrale del prof. **Giovanni Scambia** dal titolo: "La laparoscopia in ginecologia oncologica: stato dell'arte".

Le sessioni hanno fornito un momento di full-immersion nelle diverse tematiche trattate, come la prima sessione Aogoi-Aio sulla Placenta previa/accreta: diagnosi precoce e prevenzione delle complicanze, che oltre a fornire uno stato dell'arte di come affrontare tale problematica, ha portato alla luce i primi dati sull'incidenza della placenta previa/accreta in Campania. L'Aio ha organizzato, con **Antonella Marchi**, presidente AIO e **Giusi Di Lorenzo**, consigliere e segretario regionale Aio, la VII Sessione e la Tavola Rotonda sul ruolo dell'ostetrica e sul tema della responsabilità alla luce dell'accordo stato-regioni del 16/12/2010.

A seguire, nella seconda sessione, è stato affrontato in maniera completa la problematica dell'endometriosi con le letture magistrali sul trattamento medico del Prof. **Felice Petraglia** e sul trattamento chirurgico dell'endometriosi profonda del prof. **Vito Chiantera**.

Molto interessante e originale è stato il simposio finalizzato a chiarire le diverse possibilità di impiego del sistema contraccettivo ad impianto sottocutaneo, in collegamento in videoconferenza con l'Ospedale **Antonio Cardarelli** di Campobasso con il dr. **Salvatore Cofelice**, con

l'Ospedale Civile Giuseppe Mazzini di Teramo con la dr.ssa **Anna Marcozzi**, con l'Ospedale San Carlo di Potenza con il dr. **Sergio Schettini**, con l'Ospedale SS. Annunziata di Taranto con il dr. **Emilio Stola** e con la Casa di Cura Villa Aurora di Reggio Calabria con il dr. **Pasquale Vadala**. Sono stati presentati, da **Carlo Maria Stigliano**, insieme al Prof. Vito Trojano ed Antonio Chiantera, i "Principi e raccomandazioni Aogoi nella gestione delle donne già trattate per lesioni genitali Hpv correlate", recentemente elaborate e redatte dall'Aogoi.

L'Agite ha organizzato due interessantissime sessioni scientifiche, l'VIII Sessione Aogoi-Agite sulla Terapia medica nelle patologie ginecologiche benigne, e la IX Sessione Aogoi-Agite sulle Nuove frontiere in tema di contraccezione, entrambe presiedute

Il XX Congresso regionale Aogoi Campania ha visto la riconferma del segretario regionale Davide De Vita, Dirigente Medico della UOC di Ostetricia-Ginecologia del P.O. Santa Maria della Speranza di Battipaglia

dal dr. **Giovanni Fattorini**, presidente Agite e dalla dr.ssa **Marina Tesorone**, segretario regionale Agite Campania, contribuendo all'aggiornamento per una contraccezione sicura, ben tollerata e personalizzata.

Una live surgery, ha trasmesso in real-time ad alta definizione, in collegamento con le sale operatorie della clinica Villa dei Fiori in Mugnano di Napoli, due interi inter-

venti, il primo, eseguito dal dr. **Michele Todaro**, è stato una isterectomia totalmente laparoscopica in una paziente con un utero fibromiomaso associato ad endometriosi pelvica, il secondo, eseguito dal dr. Davide De Vita, un'isteropessi per via vaginale, ai legamenti sacrospinosi, con ricostruzione protesica anteriore "single incision", in un caso di una giovane donna con prollasso utero-vaginale di 4° stadio. Tra i due interventi sono state effettuate tre letture, sulle indicazioni, la tecnica chirurgica e le complicanze intra e postoperatorie.

L'evento formativo si è concluso con una **Tavola Rotonda** con i neonatologi **Aogoi-Sin**, dal titolo "Proposte per un progetto di modernizzazione dei punti nascita in Campania", che ha approfondito argomenti critici come le raccomandazioni sull'organizzazione dei punti nascita di I livello e il trasferimento intrauterino delle gestanti a rischio. **Y**