

Seminario NSLAB - LE STAMINALI DEL CERVELLO: TRA SOGNI DI RIGENERAZIONE E DURA REALTA'

Federico Luzzati, Professore Associato presso il Dipartimento di Scienze della Vita e Biologia dei Sistemi (DBIOS) Università di Torino; ricercatore presso il Neuroscience Institute Cavalieri Ottolenghi (NICO); Docente di Istologia e Biologia dello Sviluppo per il corso di laurea in Scienze Biologiche.

Q&A

1. Come si innesca il meccanismo che conduce ad una mutazione genetica alla nascita?

Il DNA è una molecola davvero lunga e qualche mutazione avviene continuamente, errori di copiatura, rotture riparate in modo imperfetto e tanti altri incidenti. Nella maggior parte dei casi, queste mutazioni non hanno effetto, ma talvolta, per caso colpiscono geni importanti, per cui le cellule modificano il loro comportamento. Quando queste mutazioni sono presenti nei gameti, le cellule uovo o gli spermatozoi, allora tutte le cellule di un organismo ereditano questa mutazione, e questo porta generalmente ad un quadro più o meno grave a seconda di quanto quel gene è importante. Cercare dei modi di correggere queste mutazioni o almeno di mitigare gli effetti negativi è una delle sfide della ricerca medica. La capacità delle cellule staminali di espandersi e rigenerare i tessuti le rendono un target importante per questi approcci, come dimostrato dal caso dell'epidermolisi bollosa che ho raccontato brevemente nella mia presentazione.

2. Ma quindi una delle funzioni fisiologiche dei nostri astrociti è quella di tornare staminali momentaneamente per generare questi neuroni, per queste funzioni di "manutenzione"?

Esatto! Durante lo sviluppo la genesi dei neuroni avviene in gran parte in un periodo di tempo definito, ma una volta generati questi neuroni hanno ancora molta strada da fare prima di completare il loro sviluppo. Intrecciare l'ordinatissimo groviglio di connessioni che costituiscono i circuiti nervosi richiede un grande sforzo che continua ancora per un certo tempo dopo la nascita. A questo scopo la nostra ipotesi è che intervengano popolazioni di neuroni transienti, ancora tutte da scoprire, che assistono nella formazione di questi circuiti. In alcune specie, alcuni circuiti o condizioni particolari, come le lesioni, le particolari capacità di queste cellule potrebbero tornare utili e per questo gli astrociti mantengono la capacità di produrli. L'espressione di questo potenziale richiede però un segnale attivante, che indichi il luogo ed il momento: neurogenesi on-demand. Se come e quanto questo potenziale sia presente anche nell'uomo resta da verificare, ma l'eccezionale lunghezza del periodo di sviluppo della nostra specie, in proporzione uno dei più lunghi del regno animale, ci porterebbe ad essere ottimisti.

3. Per la sclerosi multipla ci sono sperimentazioni?

La sclerosi multipla è una malattia in cui il sistema immunitario attacca le cellule che avvolgono gli assoni, i cavi attraverso cui corrono le informazioni che i neuroni si scambiano. Questo causa nell'immediato una perdita di funzione dei circuiti che si basano su quegli assoni, ma sul lungo periodo causa anche degenerazione neuronale. Le cellule che avvolgono gli assoni si chiamano oligodendrociti ed esiste nel cervello una popolazione di cellule staminali dedicate che può produrne di nuovi. Purtroppo, però ci vuole del tempo perché i giovani oligodendrociti maturino e diventino funzionanti ed inoltre il loro destino è quello di essere attaccate a loro volta dal sistema immunitario. Più che la produzione di nuovi oligodendrociti, che fanno sempre bene, la soluzione per questa malattia sarebbe trovare un modo per far deporre le armi al sistema immunitario e convincerlo a desistere da questa guerra fratricida. Al momento le terapie principali sono legate ad inibire l'aggressività durante gli attacchi e ad alleviare i sintomi. Negli ultimi anni alcuni ricercatori hanno notato che diversi tipi di cellule staminali hanno la capacità di dialogare con il sistema immunitario, portandolo a più miti consigli e riducendone l'aggressività. Non è ancora ben chiaro come riescano a farlo, cosa che in realtà sarebbe molto interessante anche per capire la biologia di queste cellule. Nel frattempo, però si è comunque tentato di sfruttare questa capacità per trattare malattie in cui l'infiammazione o più in generale la risposta immunitaria rappresenta un problema, tra cui anche la sclerosi multipla. Le cellule staminali utilizzate in questo caso sono state quelle mesenchimali e più recentemente anche quelle neurali. In alcuni casi si è arrivati anche già a dei trial clinici i cui risultati però non sono ancora del tutto soddisfacenti. Nel frattempo, però, fortunatamente, le nostre conoscenze della funzione del sistema immunitario e sul modo in cui dialoga con le altre cellule del nostro corpo stanno evolvendo rapidamente.

4. Cosa accade a cellule tumorali che impazziscono?

Questa è una bellissima domanda che però esula un po' dalle mie competenze specifiche. Solitamente le cellule tumorali hanno accumulato delle mutazioni, tipicamente in geni che controllano la crescita ed i sistemi di controllo. Per questo le cellule tumorali tendono ad andare incontro a nuove mutazioni e diventare sempre più aggressive. Rimanendo nell'ambito dei temi che ho affrontato in questa conferenza, una cosa interessante è che le cellule tumorali mostrano spesso delle somiglianze con le cellule staminali. Nel caso del cervello le cellule del glioblastoma hanno anche la sfortunata capacità di ritornare in quiescenza per dei periodi, proprio come fanno le cellule staminali neurali, riparandosi così dagli attacchi che i medici rivolgono alle cellule in attiva proliferazione. Le cellule del glioblastoma poi anche se impazzite conoscono il loro ambiente e sono anzi piuttosto agili nel migrare nel cervello. Qualcosa di simile è stato osservato anche nei tumori di altri tessuti. In questo caso le cellule tumorali non si possono curare, si può cercare di dialogarci e renderle silenziose, ma la strategia vincente è sicuramente quella di stanarle e ucciderle.

Il sistema immunitario ha un programma per riconoscere ed uccidere le cellule "impazzite" e la ricerca sta facendo rapidi passi in avanti per assisterlo nel suo compito.