

Festa grande ad Amherst, Massachusetts. Sono nati tre piccoli vitellini. Transgenici. E clonati a partire da fibroblasti, cioè da cellule somatiche differenziate. Come Dolly. Anzi, i tre vitelli sono stati messi al mondo con una tecnica di trasferimento nucleare più semplice e, insieme, più generale di quella che ha utilizzato un anno e mezzo fa Ian Wilmut per «generare», nella highlands di Scozia, l'agnello più famoso del mondo. Il lieto evento di Amherst viene annunciato oggi sulla rivista «Science» dagli autori dell'impresa, James Robl e Jose Cibelli, ricercatori presso il locale Dipartimento di Veterinaria e Scienze Animali della «University of Massachusetts». Ed è l'annuncio di una svolta importante, forse decisiva, nella (finora controversa) storia della clonazione dei mammiferi. Per una serie di ragioni che ci accingiamo ad elencare.

1. La nascita dei tre vitellini ad Amherst conferma che la clonazione di grossi mammiferi a partire da cellule somatiche è possibile. In altri termini è possibile far nascere un numero (teoricamente) grande a piacere di gemelli omozigoti, con il medesimo patrimonio genetico, di pecore, mucche e, chissà, uomini, facendo a meno del padre e utilizzando come materiale di base una qualsiasi cellula prelevata dal corpo della madre/sorella gemella. Questo risultato, direte voi, era già stato conseguito da Ian Wilmut lo scorso anno, quando aveva clonato per trasferimento nucleare e fatto nascere l'agnellino Dolly. Ma l'esperimento scozzese era e resta controverso. Dolly, infatti, è stato l'unico successo su centinaia di esperimenti falliti. Non c'era, e non c'è tuttora, alcuna prova dell'identità genetica tra Dolly e sua madre. Nessuno è riuscito a ripetere l'esperimento. Insomma,

da un punto di vista scientifico Dolly era più una bufala che un agnello. L'esperimento realizzato da James Robl, Jose Cibelli e collaboratori vari, invece, ha caratteristiche decisamente diverse e meno confuse. Si tratta di un esperimento ripetibile.

Anche abbastanza facilmente. Sono nati, infatti, ben tre vitellini, su appena 28 embrioni impiantati in 11 mucche. Con poco meno del 30% di eventi positivi, la tecnica di Robl, Cibelli e collaboratori ottiene una percentuale di successi paragonabile alle tecniche ormai tradizionali di fecondazione in vitro.

C'è, è vero, una differenza fondamentale tra Dolly e i tre vitellini di Amherst. Dolly sarebbe nata a partire da una cellula somatica di una pecora adulta. Una cellula che avrebbe subito un numero grande di divisioni cellulari. I tre vitellini americani sono nati a partire da cellule somatiche di feti, con appena 55 giorni di vita. Cellule giovani, con alle spalle pochi processi di divisione.

2. Robl e collaboratori hanno verificato l'identità genetica dei vitellini neonati e delle madri/sorelle. In altri termini l'autenticità della clonazione per trasferimento del nucleo di una cellula somatica, a differenza del caso Dolly, è stata provata.

3. L'esperimento di Amherst dimostra che non solo le pecore, ma anche i bovini possono essere clonati a partire da cellule somatiche. È probabile, quindi, che la tecnica della clonazione per trasferimento del nucleo abbia una validità abbastanza generale. È applicabile a molti, se non a tutti, i mammiferi. E così anche la possibilità, per ora teorica, di clonazione dell'uomo diventa meno remota. Vero è che, di recente, il francese Jean-Paul Renard e la sua équipe presso l'agenzia nazionale di ricerca agricola (INRA) di Jouy-en-Josas, nelle vicinanze di Parigi, aveva annunciato la nascita di Margherita, una vitellina clonata a partire dalla cellula di un muscolo di un feto di 60 giorni. Ma i tre vitellini di Amherst sono nati al setaccio della «peer review» di una rivista scientifica. Quindi sono, in qualche modo, più «veri» della francese Margherita.

4. Il metodo di Amherst è più efficace e più generale del metodo adottato da Wilburn a Edimburgo. Per spiegare il perché dobbiamo entrare in dettagli più tecnici. La tecnica del trasferimento nucleare, secondo la ricetta scozzese, è, più o meno, questa. Si preleva il nucleo di una cellula somatica di una pecora, e lo si impianta in un'altra cellula, un ovocita, priva di nucleo. Poi la cellula risultante, maturata, viene impiantata nell'utero di



# Crescono e si moltiplicano

Sono stati clonati con una tecnica simile a quella usata per la pecora più famosa del mondo. Ma questi bovini sono anche modificati geneticamente

## I fratelli di Dolly sono tre vitelli nati negli Usa

**UN TASSO di successo molto alto: sono venuti alla luce tre piccoli su 28 embrioni impiantati nell'utero di 11 mucche**

una terza pecora, ospite, per la «normale» gestazione. Il momento della fusione tra il nucleo di una cellula e la cellula enucleata era considerato decisivo. Per sincronizzare le reazioni biochimiche tra le due parti di cellule diverse, occorreva congelarle ad un certo stadio il ciclo cellulare. La nuova ricetta, messa a punto ad Amherst, non prevede nulla di tutto questo. Il trasferimento avviene a partire da fibroblasti non quiescenti: cioè da cellule nel pieno della loro attività di duplicazione. La ricetta americana non prevede il «con-

gelamento» delle attività della cellula ad uno stadio preciso, detto G zero. Forse è per questo che il successo è più probabile.

5. Ma il risultato forse più importante ottenuto da Robl, Cibelli e colleghi è il fatto che i loro tre vitellini oltre ad essere clonati, sono anche transgenici. In altri termini nel genoma del nucleo originario è stato inserito un gene alieno. Si tratta di «gene marcatore». Questo gene non solo attiva il processo di clonazione. Ma viene ritrovato, moltiplicato miliardi di volte, nelle cellule dei vitellini. Nessuno meglio di Steve Stice, uno dei co-autori dell'articolo, può apprezzare meglio questo risultato. Steve Stice, infatti, lavora presso l'«Advanced Cell Technology». Un'azienda che dalle biotecnologie intende trarre profitto, oltre che cono-

scenza. Ora il metodo messo a punto sembra indicare che è possibile clonare gli animali transgenici e ottenere un numero grande a piacere di gemelli geneticamente identici. Un animale transgenico è, in genere, un animale con caratteristiche desiderate. Per esempio maiali in grado di produrre insulina umana. Ora questa tecnica consentirà, almeno in prospettiva, di ottenere una quantità grande a piacere di gemelli geneticamente identici di animali transgenici.

6. Un altro risultato importante ottenuto ad Amherst è aver dimostrato che la speranza di vita delle cellule somatiche più vecchie è aumentata dopo il trasferimento nucleare. Ed è un risultato decisivo per un biotecnologo. Perché, scrivono gli autori dell'articolo su «Science»: «Con la capacità di estendere l'aspettativa di vita di queste cellule, potremmo introdurre modificazioni molto complesse nei bovini». L'innalzamento della loro vita media consentirà di calibrare sempre meglio quei processi di clonazione che, dopo i vitellini di Amherst, entrano in una fase certamente più solida e matura.

Pietro Greco



### L'INTERVISTA

## Sgaramella: «In crisi le vecchie ricerche»

Il suo scetticismo su Dolly lo ha espresso pubblicamente e in modo circostanziato. Il genetista Vittorio Sgaramella è l'autore, assieme a Norton Zinder della Rockefeller University, di una lettera che ha fatto molto scalpore. L'ha pubblicata la rivista scientifica «Science», circa un anno dopo la nascita della pecora scozzese più famosa del mondo. In quella lettera gli scienziati definivano Dolly «un aneddoto, non un risultato». Quello che si criticava nell'esperimento degli scozzesi era la scarsa caratterizzazione delle cellule dei donatori. C'è la possibilità - dicevano gli autori della lettera - che Dolly sia stata originata non da una cellula di un individuo adulto (come sostenevano dagli autori della ricerca) ma da una cellula fetale, visto che la pecora donatrice era incinta.

**Professor Sgaramella, cosa pensa di questo nuovo risultato americano?**

«Non mi sembra clamoroso. Le cellule da cui si è prelevato il nucleo sono infatti cellule fetali ed è risaputo che è possibile clonare delle cellule fetali. La vera novità si avrebbe se la clonazione avvenisse a partire da cellule di un adulto. Dolly si diceva fosse stata clonata da cellule di fibroblasti di mammelle di una pecora adulta. Ecco la sua unicità». Ma si tratta di cellule somatiche e non germinali, dicono i ricercatori.

«Bisogna distinguere: le cellule germinali (spermatozoo, ovulo) sono presenti solo negli organismi adulti ed hanno un corredo genetico dimezzato. Quando si parla di cellule fetali si parla, dunque, di cellule somatiche. Ma la clonazione da una cellula somatica fetale non è una novità nell'ambito degli studi effettuati. Lo sarebbe la clonazione di una cellula somatica di un adulto».

**Questi feti però hanno 55 giorni**

«Sì, effettivamente sono di età più avanzata di quelli utilizzati finora. La verità è che anche da adulti abbiamo delle cellule totipotenti, in grado cioè di differenziarsi nei diversi tipi cellulari, ma il loro numero diminuisce via via che passiamo dall'embrione al feto e quindi alla vita fuori dall'utero. Mentre è altamente probabile trovarne nell'embrione e quasi impossibile trovarne nell'adulto. Dolly, infatti, è l'unico tentativo riuscito di oltre quattrocento».

**Dal punto di vista tecnico, c'è una novità indubitabile. I ricercatori americani sostengono di aver clonato i vitelli senza bisogno di «affamare» le cellule del donatore, senza cioè interrompere il loro processo di divisione.**

«Se così fosse, verrebbe meno il pilastro su cui poggiava la ricerca dei ricercatori scozzesi: secondo loro questa tappa era il segreto della riuscita del loro esperimento».

Cristiana Pulcinelli



FUTURO/1

## Prodotti in meno tempo

gono gli autori dell'articolo su «Science». Con la tecnica di trasferimento nucleare un intero branco di vitelli transgenici può essere ottenuto nell'arco di una sola generazione. Con i vecchi metodi occorrono almeno due generazioni. In termini di tempo significa risparmiare 2 anni per ottenere il medesimo risultato. Infine la tecnica affinerà le possibilità dell'ingegneria genetica, consentendo inserimenti di geni «alieni» nel genoma di un bovino con maggiore precisione e con minor rischio di errori. Insomma, abbinando clonazione e ingegneria genetica, le produzioni biotecnologiche avverranno in meno tempo e con maggior resa. Non è davvero poco.



FUTURO/2

## La mucca che fa più latte

successo anche con altri mammiferi, gli allevamenti di tutto il mondo potrebbero averne enormi e tangibili benefici. La nuova tecnica non introduce nuove problematiche di tipo etico. Sia la clonazione, seppure con altri mezzi, sia l'ingegneria genetica e la produzione di vitelli transgenici sono prassi comune nei laboratori e negli allevamenti di tutto il mondo. D'altra parte l'allevamento altro non è, da sempre, che eugenetica applicata. Ci sono problemi, invece, di natura sociale (consolidamento di monopoli) ed ecologica (erosione della biodiversità). Ma questi problemi non sono un'esclusiva dell'ingegneria genetica e/o della clonazione per trasferimento nucleare.

Una tecnica che usa, in modo congiunto, l'ingegneria genetica e la clonazione per trasferimento nucleare da cellule somatiche, può essere rilevante in almeno tre settori: l'agricoltura, le biotecnologie e la medicina umana. In agricoltura sarà possibile ottenere, se la tecnica di Amherst confermerà la sua efficacia, quantità grandi a piacere (almeno in teoria) di bovini con un patrimonio genetico che li rende particolarmente desiderabili. Se un gene, per esempio, determina un netto incremento nella quantità di latte prodotto da una mucca, la nuova tecnica consentirà di avere in tempi brevi e in numero grande un intero allevamento costituito da gemelli geneticamente identici della super-mucca. La stessa cosa vale per altre qualità. Se la tecnica ha



FUTURO/3

## E l'uomo avrà il «doppio»?

no clonato vitelli a partire da cellule somatiche fetali. Ma questo non attenua del tutto, forse non modifica neppure sostanzialmente, la possibilità, teorica, di clonare esseri umani. Sia pure a partire da cellule somatiche fetali. La clonazione dell'uomo sembra essere universalmente temuta e aborrita. Allora l'articolo pubblicato oggi su «Science» dovrebbe indurre tutti ad accelerare la promulgazione di una legge internazionale che vieti la pratica e inibisca i tentativi in tutto il mondo. Questa legge è da tutti evocata. Ma, per ora, nessuno l'ha adottata. Solo in Europa si è fatto qualche passo, non risolutivo, in questo senso.