

ORIZZONTI

IL RICONOSCIMENTO AL TEAM DI MARIO CAPECCHI: insieme a Martin Evans e Olivier Smithies hanno creato il roditore più importante della storia della medicina, quello che ci permette di capire come funzioniamo e come ci ammaliamo

■ di **Cristiana Pulcinelli**

Un Nobel per i topi che curano l'uomo

EX LIBRIS

Nell'acqua troppo pura non ci sono pesci.

Ts'ai Ken T'an

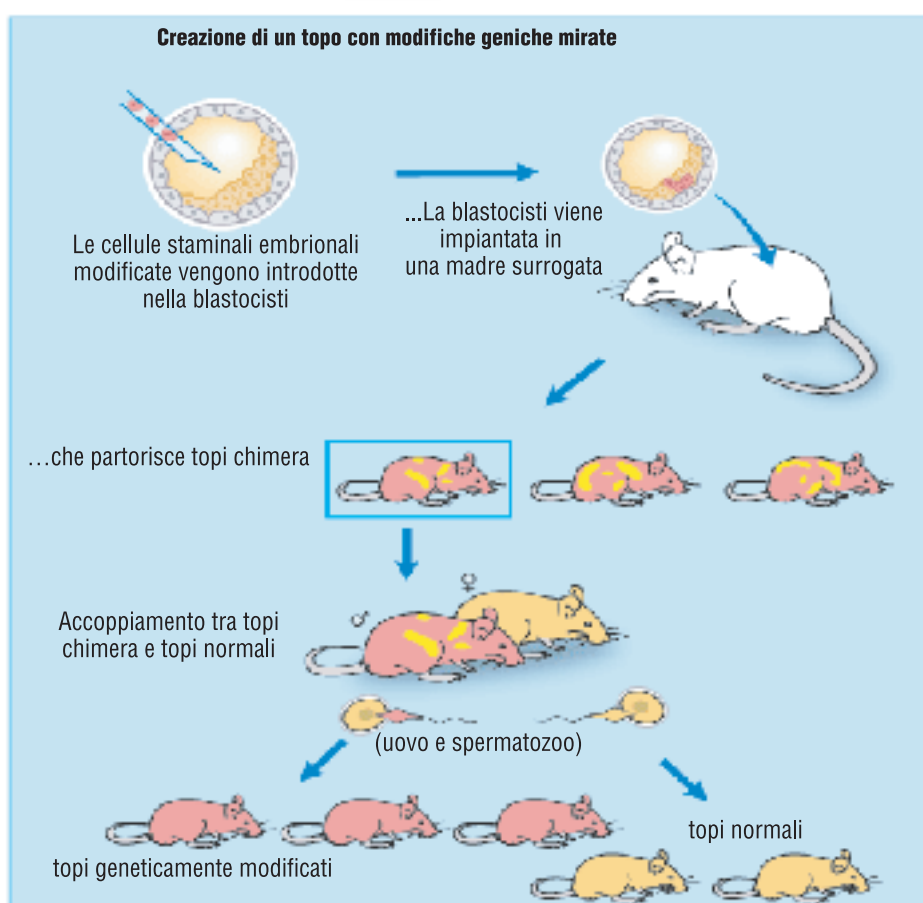
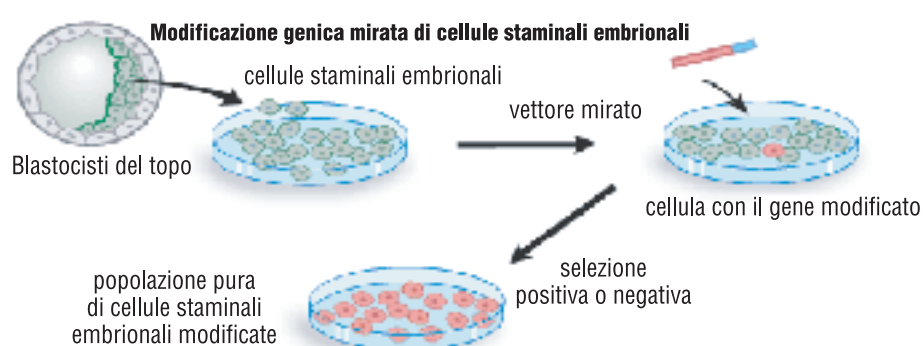
C'

è anche un italiano (almeno di nascita, visto che è cittadino americano) tra i vincitori del premio Nobel per la medicina e la fisiologia 2007: Mario Capecchi. Capecchi è nato a Verona 70 anni fa, ma quando di anni ne aveva 9 si è trasferito negli Stati Uniti dove si è laureato in chimica e fisica. Oggi Capecchi è professore di biologia e genetica umana all'università dello Utah. A lui va un terzo del prestigioso riconoscimento da oltre un milione di euro assegnato tutti gli anni dal Karolinska Institutet svedese. Gli altri due vincitori sono Martin J Evans e Oliver Smithies. Il primo è il più giovane del gruppo: è nato nel 1941 e insegna genetica dei mammiferi all'università di Cardiff, in Gran Bretagna. Oliver Smithies invece è il più anziano: ha 82 anni e una folta chioma bianca. Anche lui è nato in Gran Bretagna, ma ha la cittadinanza americana e insegna patologia all'università della Carolina del nord, negli Stati Uniti.

Che cosa hanno fatto questi tre signori di una certa età per meritarsi il riconoscimento più ambito da uno scienziato? Nella motivazione ufficiale si legge che il premio viene loro assegnato «per aver scoperto i principi necessari per introdurre una modificazione genica specifica nei topi con l'uso delle cellule staminali embrionali». In parole più semplici si potrebbe dire che il lavoro dei tre scienziati ha permesso di creare il topo più importante della storia della medicina, quello che ci ha permesso di capire molte cose su come siamo fatti noi esseri umani, come ci sviluppiamo e come ci ammaliamo. Il topo knockout.

Il topo knockout è un topo geneticamente modificato in modo mirato. Ovvero, è un topo a cui è stato inattivato un solo specifico gene. Naturalmente, si può modificare il gene bersaglio e creare topi knockout diversi a seconda del gene soppresso. Oggi di topi di questo genere sono pieni i laboratori di tutto il mondo, la loro esistenza ha consentito importanti risultati nel campo della ricerca di base e in quello delle terapie mediche. Ma senza il lavoro di questi tre signori (e senza le cellule staminali embrionali), non ne conosceremo l'esistenza. Conviene raccontare la loro storia dall'inizio.

L'informazione su come si svilupperà il nostro organismo e su quali funzioni avranno le diverse parti che lo compongono sono tutte contenute nel Dna. Questo filamento è impacchettato nei cromosomi, presenti nel nucleo delle nostre cellule. I cromosomi esistono in coppia perché ne ereditiamo uno dal padre e uno dalla madre. Già si sapeva che tra i cromosomi avviene uno scambio di materiale genetico attraverso un meccanismo che si chiama ricombinazione omologa. Ma Capecchi e Smithies, contemporaneamente e indipendentemente l'uno dall'altro, hanno avuto un'intuizione: «e se usassimo questo meccanismo naturale per modificare i geni di un mammifero?», si sono chiesti. Non geni qualunque, ma quelli che decidiamo noi. I due



Mario R. Capecchi



Martin J. Evans



Oliver Smithies

scienziati hanno così cominciato a inserire nelle cellule coltivate in provetta pezzi di Dna e hanno visto che effettivamente si «mescolavano» con il Dna dei cromosomi. Questo modificava il patrimonio genetico della cellula studiata. Un risultato interessante che apriva prospettive importanti: ad esempio capire cosa accade allo sviluppo di un organismo che abbia un certo gene acceso o spento. Oppure trovare una cura per le malattie genetiche, ovvero quelle malattie determinate dal cattivo funzionamento di uno o più geni, inserendo nella cellula un gene sano al posto di quello difettoso. Ma le applicazioni della scoperta erano limitate. La vera rivoluzione si sarebbe avuta se si fosse riusciti a creare una schiera di topi geneticamente modificati attraverso cui studiare cosa succede se un gene funziona o non funziona. Per fare questo bisognava modificare non cellule qualsiasi, ma cellule speciali in grado di trasmettere ai figli il patrimonio ereditario: le cellule germinali. E qui arriva Evans.

Martin Evans aveva scoperto una cosa eccezionale: le cellule prelevate da un embrione di topo possono diversificarsi in qualsiasi tipo di cellula del nostro organismo. In sostanza, aveva scoperto le cellule staminali embrionali che oggi fanno tanto discutere. Pensò quindi di modificare geneticamente queste cellule staminali per poi inserirle nel topo. La cellula staminale modificata avrebbe dato vita così a una cellula germinale modificata che, a sua volta, avrebbe trasmesso la modificazione ai

discendenti del topo. Ma come si poteva cambiare solo uno specifico gene?

Tra il 1986 e il 1989 le ricerche dei tre scienziati si incontrarono. La tecnica inventata da Capecchi e Smithies per modificare geneticamente in modo mirato le cellule venne applicata alle staminali embrionali del topo. Le staminali così modificate vennero inserite in un embrione che, a sua volta, venne impiantato nell'utero di una topolina. Nacquero così i primi topi knockout. Oggi la produzione di topi knockout è diventata una vera e propria industria e anche la tecnica si è evoluta: nei laboratori si possono indurre mutazioni che si attivano solo in un certo momento o in un certo organo dell'animale. Finora oltre 10mila geni di topo sono stati «inattivati» in questo modo: la metà di quelli presenti nel genoma di un mammifero. Questi topi vengono usati in così tanti laboratori che è difficile dire quali risultati hanno permesso di ottenere. Sicuramente, la tecnica ci ha permesso di capire il ruolo di alcune centinaia di geni nello sviluppo fetale dei mammiferi, compresi gli esseri umani. Ci ha permesso di capire la causa di molte malformazioni dei neonati. Ci ha permesso di capire il ruolo dei geni in numerose malattie, dalla fibrosi cistica alla talassemia. Ma il campo di ricerca è ancora aperto: si usa la tecnica di modificazione genica mirata anche per capire le malattie causate da un gene o dall'interazione tra geni e ambiente, come l'ipertensione o il cancro. E, naturalmente, per cercare una terapia che possa risultare efficace.

LA STORIA DI CAPECCHI Aveva quattro anni quando venne abbandonato, mentre sua mamma era prigioniera a Dachau

Una vita come un film, da bambino di strada a scienziato di successo

■ di **Pietro Greco** / Segue dalla prima

A Bolzano fa parte di un gruppo di artisti, i Bohemians, per nulla accomodanti col nazismo. E così la donna, nel 1941, viene arrestata dalla Gestapo e deportata a Dachau. Aveva appena fatto in tempo a vendere tutto e ad affidare figlio e averi a una famiglia di contadini. In sei mesi i soldi svaniscono e Mario viene abbandonato per strada: ha quattro anni.

Nei cinque anni successivi vaga per le città del Nord Italia con bande di bambini che si arrangiano per sopravvivere, un po' mendicando un po' rubacchiando. Lucy, intanto, sopravvive alla deportazione e - a guerra finita - ritorna in Italia a cercare suo figlio. Lo trova solo nel

1947 in un ospedale di Reggio Emilia. Mario stenta a riconoscere la madre, ma infine la famiglia è riunita. E pronta ad abbandonare il paese che l'ha diviso e che, ora, offre loro ben poche speranze. Lucy torna in America. Mario, «italiano in fuga», ha nove anni e può, finalmente, iniziare i suoi studi. Che sessant'anni dopo lo porteranno a Stoccolma (la cerimonia ufficiale di premiazione è prevista per dicembre) per ricevere il massimo premio cui uno scienziato possa ambire.

Mario Capecchi ha ottenuto lo scorso 12 maggio 2007 la laurea *honoris causa* in Biotecnologie mediche dall'università di Bologna, su proposta del professor Giovanni Romeo. E nella città emiliana torna di frequente, per tenere i suoi apprezzati corsi di genetica medica pres-

so la Scuola Europea di Medicina Genetica (ESGM) che Romeo organizza ogni primavera a Bertinoro di Romagna.

Proprio Giovanni Romeo ha ricostruito la storia del piccolo Mario nella *laudatio* tenuta in

La madre sopravvive alla deportazione, torna in Italia e nel '47 ritrova il figlio in un ospedale di Reggio Emilia. Insieme fuggono negli Stati Uniti

occasione del conferimento della laurea ad honorem a Capecchi. Il quale a sua volta l'aveva tratteggiata in un'intervista concessa alla rivista scientifica inglese *Nature* nel 2004 intitolata *Dagli stracci alla ricerca*.

Mario Capecchi ha avuto come maestro un altro italiano - lui si «cervello in fuga» - Salvatore Luria, laureato a Torino, discepolo di Giuseppe Levi, emigrato negli Usa per sfuggire alle leggi razziali fasciste e vincitore del Premio Nobel per ricerche effettuate in America.

La loro storia ci ricorda quanto ha perso l'Italia e quanto ha perso l'Europa a causa del nazifascismo. «La mia speranza - ha dichiarato ieri Capecchi - è che il premio che mi è stato dato stimoli l'Italia a investire di più in ricerca scientifica».

In edicola in allegato con l'Unità la seconda uscita della raccolta di libri della penna più graffiante d'Italia.

CHI HA PAURA DI MARCO TRAVAGLIO?

MARCO TRAVAGLIO

MONTANELLI E IL CAVALIERE

Storia di un grande e di un piccolo uomo



Con la prefazione di Enzo Biagi

A soli 7,50€ in più rispetto al costo del quotidiano



Puoi acquistare questo libro anche in internet www.unita.it/store oppure chiamando il nostro servizio clienti tel. 02.66505065 (lunedì-venerdì dalle h.9.00 alle h.14.00)

Sabato 20 ottobre la terza uscita: **BANANAS**

l'Unità