CORRIERE DELLA SERA / SALUTE

«Creati spermatozoi in vitro»: strada possibile per l'infertilità maschile

Ottenuti dal tessuto di un paziente sterile prelevato dai testicoli. Ma la tecnica sarà davvero attuabile tra non meno di 5 anni. Redi: «Serve una riflessione profonda»

di Laura Cuppini (lcuppini@rcs.it) 17 settembre 2015

Spermatozoi umani creati *in vitro*. Non è la prima volta che questo risultato viene annunciato (a maggio era stata la volta di una società di biotecnologia francese), ma probabilmente è stato aggiunto un tassello nella lunga strada della creazione in laboratorio di gameti utilizzabili per la procreazione. Il lavoro di ricerca è stato fatto, sempre in Francia, dall'Istituto di genomica funzionale di Lione, mentre la parte pratica in laboratorio, con la creazione dello sperma, è stata svolta dalla Kallistem, start up del Centro nazionale di ricerca francese (Cnrs). I gameti maschili sono stati ottenuti a partire da tessuto prelevato dai testicoli di un uomo sterile. Una tecnica che potrebbe servire in futuro a preservare la fertilità di persone che si devono sottoporre a terapie potenzialmente pericolose come la chemio, oltre che a trattare casi di infertilità che non si possono risolvere in altro modo. «Entro cinque anni speriamo di avere i primi centri che mettono a disposizione la tecnica» ha detto Isabelle Cuoc, presidente della Kallistem. L'auspicio è che, una volta formato in provetta a partire dai tessuti della persona interessata, lo sperma possa essere utilizzato per la fecondazione in vitro. Attualmente, per gli uomini sterili l'unica possibilità è ricorrere alla procreazione medicalmente assistita con sperma di un donatore.

I dubbi della comunità scientifica

L'annuncio francese, però, non convince l'intera comunità scientifica, visto che i ricercatori si sono attenuti a uno stretto riserbo dopo aver presentato domanda di brevetto già nel 2013. Ora, pur non rivelando i dettagli della ricerca, hanno indicato qualche elemento in più sul lavoro realizzato dall'Istituto di genomica funzionale di Lione (che riunisce Cnrs, Institut national de la recherche agronomique, École normale supérieure di Lione e Università lionese) insieme a Kallistem. «Abbiamo ottenuto una spermatogenesi completa nei ratti, nelle scimmie e nell'uomo e abbiamo dimostrato che gli spermatozoi ottenuti sono morfologicamente normali», sottolinea su *Le Monde* Marie-Hélène Perrard, ricercatrice del Cnrs e cofondatrice di Kallistem.

«Necessaria una riflessione»

Per Carlo Alberto Redi, genetista e docente di Biologia dello sviluppo all'Università di Pavia, il lavoro francese è un nuovo tassello in un percorso già molto avanzato (la creazione di spermatozoi e uova da cellule della pelle) e che necessità di riflessioni approfondite. «Questo tipo di studi è molto

sviluppato in Giappone e negli Stati Uniti, grazie per esempio al lavoro di Renee Reijo Pera (vice presidente della Ricerca e sviluppo alla Montana State University e nel 2008 consulente scientifica del presidente Obama: nel 2014 il suo gruppo ha differenziato un gruppo di cellule prelevate dalla pelle di un uomo affetto da azoospermia, la mancanza di spermatozoi nel liquido seminale, in un tipo particolare di staminali - le pluripotenti indotte, iPSC - che hanno la capacità di differenziarsi in qualunque tipo cellulare, *ndr*). Gli esperimenti sul topo sono ormai numerosissimi, con protocolli in vitro e una notevole garanzia di successo - prosegue il professor Redi -. Anche nell'uomo siamo molto vicini ad avere a disposizione gameti creati da cellule della pelle, forse tra 5 anni o qualcosa in più, resta però da discutere che cosa riteniamo lecito. Nessun problema sull'ipotesi di trattare un uomo sterile (ovviamente a patto che i gameti ottenuti siano sicuri), ma bisognerà affrontare il discorso delle nuove forme di genitorialità: monogenitore, coppia omosessuale. È bene cominciare adesso a parlare di questi temi, dato che non siamo ancora nella pratica clinica ma solo nella fase di ricerca. Un giorno sarà anche possibile creare sperma dalle cellule di una donna e uova dalle cellule di un uomo, insomma che un individuo faccia un figlio "da solo". Ma qui è necessario aprire riflessioni molto profonde». Il professor Redi, col suo gruppo, sta studiando la possibilità di differenziare cellule germinali (precursori dei gameti) partendo da cellule del cordone ombelicale simil-embrionali. «Il nostro obiettivo è creare queste cellule germinali per costituire banche destinate alla ricerca - spiega Manuela Monti, ricercatrice al Centro di ricerca di medicina rigenerativa all'Ospedale San Matteo di Pavia e collaboratrice del professor Redi -, non con il fine di procreare. In generale, in Italia, gli studi sulla creazione *in vitro*di gameti sono pochi».

Profonda trasformazione

Per Carlo Foresta, docente di Endocrinologia e Andrologia dell'università di Padova, se sarà confermato da pubblicazioni su riviste lo studio francese sarà «un successo straordinario», dato che «nelle sperimentazioni riportate fino ad oggi *in vitro* per quanto riguarda i gameti si era arrivati soltanto allo spermatide, cioè il passaggio prima che la cellula diventi spermatozoo. Lo spermatozoo è il punto di finale di una serie di divisioni cellulari che a un certo punto devono dimezzare il corredo cromosomico e modificare completamente la morfologia, dalle classiche cellule tonde diventano la cellula lanceolata con la testa, la coda e l'apparato di motilità, per questo è molto difficile da raggiungere». La Kallistem non ha ancora pubblicato il metodo, che è stato però brevettato. «Manca la documentazione di cosa ha significato dal punto di vista genetico questa trasformazione - sottolinea Foresta -. Lo spermatozoo modifica profondamente il suo Dna durante i vari passaggi, i risultati ottenuti vanno quindi analizzati da questo punto di vista. Se confermati però potrebbero servire per esempio in tutti quei casi in cui a livello del tubulo seminifero nei testicoli si trovano solo poche cellule ancora indifferenziate, che potrebbero essere prelevate e trasformate in spermatozoi».

Gli esperimenti precedenti

Studi sulla creazione in laboratorio di gameti maschili sono in corso da molti anni. Nel 2011 un gruppo di ricercatori dell'Università di Kyoto, lavorando sul modello animale, aveva trasformato delle cellule staminali embrionali di topo in spermatozoi. La scoperta era stata annunciata sulla

rivista *Cell*. Katsuhiko Hayashi e colleghi avevano in realtà ottenuto dei precursori degli spermatozoi (precursor germ cell, PGC), dimostrando però che queste cellule possono dare origine a spermatozoi funzionali e sani. Una volta trapiantate in topi che non erano in grado di produrre normalmente spermatozoi, queste cellule progenitrici derivate dalle staminali hanno prodotto spermatozoi dall'aspetto normale, che sono stati successivamente utilizzati per fecondare con successo ovuli di topo. Gli ovuli sono stati quindi impiantati in una femmina, dando vita a una progenie sana che, quando ha raggiunto la maturità sessuale, ha mostrato di essere normalmente fertile.

Gravi difetti genetici

Ancora prima, nel 2009, in Inghilterra, gli scienziati dell'Università di Newcastle avevano annunciato la creazione del primo spermatozoo artificiale, partendo da una cellula staminale embrionale umana. In quella occasione i rischi della creazione di gameti in vitro erano stati sintetizzati dalla Human fertilisation embryology authority inglese, che controlla lo stato della ricerca su questi temi: «Il livello di sicurezza dei gameti derivati *in vitro* è sconosciuto. Gli scienziati temono che il processo davvero complesso che porta alla loro creazione possa causare delle anomalie nei cromosomi o altri gravi difetti genetici». Ma la Human fertilisation authority prevedeva anche che «tra 5-10 anni lo sperma prodotto *in vitro* potrà forse essere usato per risolvere problemi di infertilità». E forse davvero nel 2020 tutto questo potrebbe essere realtà.