

 **Primo piano**

PER ALCUNE PATOLOGIE LE CELLULE "BAMBINE" VENGONO GIÀ IMPIEGATE CON SUCCESSO DA NUMEROSI CENTRI ITALIANI

Staminali *che curano*

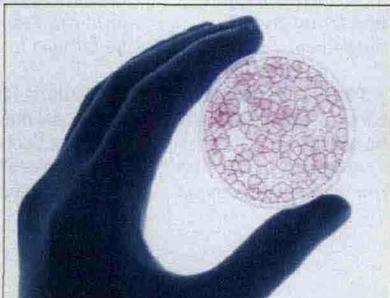
Le contiene ogni organo ma sono ancora molti i limiti terapeutici

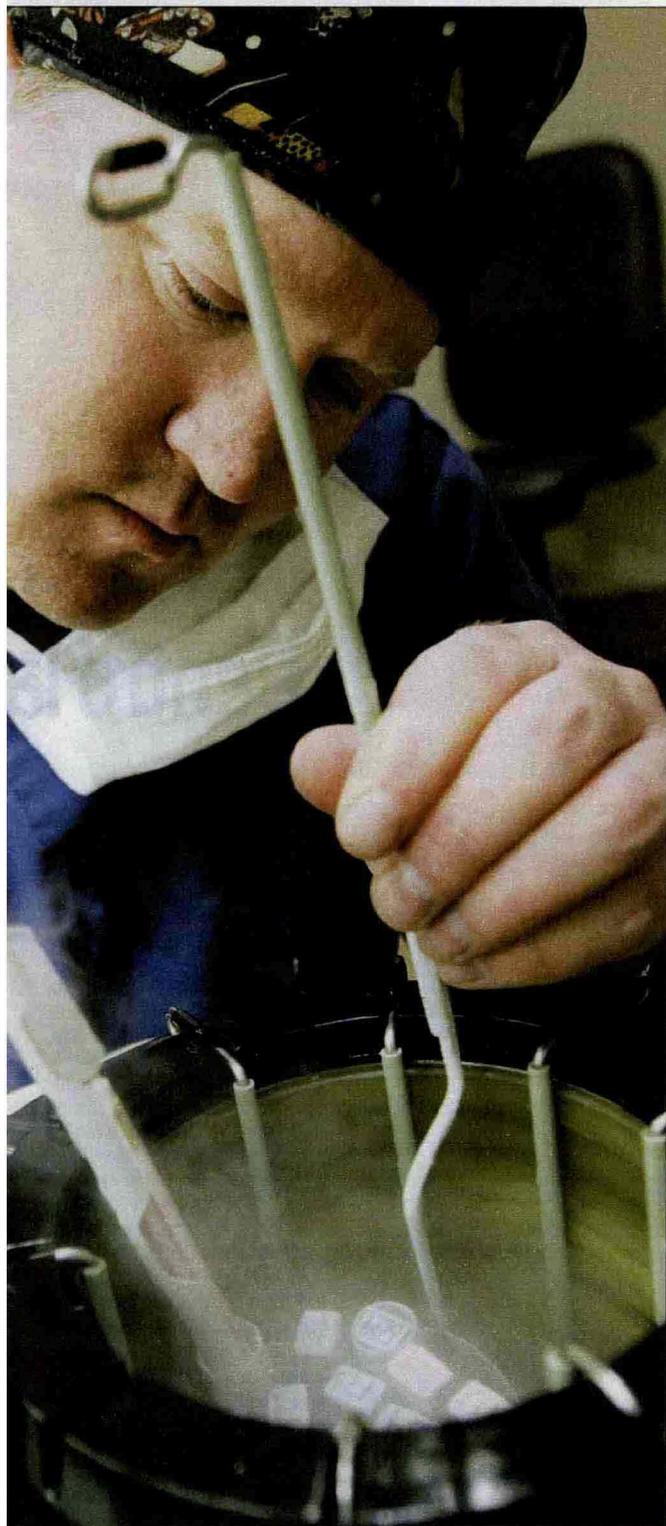
di Arnaldo D'Amico

Le cellule staminali sembrano non avere più segreti. In ogni organo, anche umano, sono stati trovati i depositi di cellule che, rimanendo immature come quando erano nell'embrione, conservano la capacità di moltiplicarsi rapidamente e diventare le cellule mature che costituiscono l'organo, rigenerandolo. Ma se ci si rivolge in un qualunque centro clinico di alto livello in Italia, in Europa o in Nord America si trova una cura a base di staminali per alcune porzioni di organi e per poche delle patologie che li possono colpire. Perché?

Il tempo che intercorre tra una scoperta e la cura che da questa deriva è sempre molto lungo ed imprevedibile. Basti ricordare che trascorsero 40 anni dalla scoperta della penicillina alla disponibilità sul mercato del primo antibiotico. Servirono per accertarsi che quella sostanza naturale che stroncava alcuni batteri in una coltura di laboratorio lo faceva anche negli esseri umani, senza ucciderli. Lo stesso bisogna verificare per le staminali. Proprio perché pronte a moltiplicarsi rapidamente e a trasformarsi, prima di impiantarle in un malato bisogna essere certi che non "devino", innescando ad esempio un tumore. E, ancora prima, bisogna scoprire i segnali che debbono ricevere (fattori di crescita, ormoni, ecc) per essere risvegliate e innescare la rigenerazione. Si troveranno continuando a indagare prima di tutto sugli embrioni. E sui - pochi - processi rigenerativi dei nostri organi che avvengono con successo. ♦

Un embriologo della clinica La Jolla in California preleva da un contenitore di azoto liquido cellule embrionali





Le applicazioni

Dal Nord al Sud ecco dove si usano

di Susanna Jacona Salafia

DALLA ricerca di base con le staminali embrionali alle nuove terapie con l'uso, invece, di staminali "somatiche" o "adulte". Si tratta della tecnica, ormai consolidata dagli anni '90, di prelevare la cellula "madre" dal midollo osseo o da altri tessuti (del paziente o da donatore) per avviare una coltivazione di nuove cellule che vanno a "riparare" l'organo compromesso. Libero da ogni impedimento di carattere etico, questo campo di ricerca ha sviluppato protocolli ospedalieri già validati e applicati su i pazienti. Il trapianto di staminali "ematopoietiche", cioè prelevate dal midollo osseo (attraverso aspirazioni dalla cresta iliaca) e, meno, dal sangue periferico o dal cordone ombelicale è, ad esempio, un protocollo medico attuato con successo (se ci sono le condizioni) nei centri di ematologia italiani.

Il nostro Paese vanta un record europeo per numero di questi interventi: 1374 trapianti di staminali del sangue, solo nel 2008, prelevate da familiari del paziente o da donatore. In Italia infatti ci sono in totale 370 mila "donatori" di staminali del midollo osseo, secondo gli ultimi dati forniti dal Centro nazionale trapianti.

Perfezionato dalle tecniche più recenti, il "trapianto" consiste oggi in una normale "infusione", per via endovenosa, di queste nuove cellule del sangue (si preferisce da donatore piuttosto che autologhe) al fine di ricostruire il patrimonio midollare compromesso, preventivamente "ripulito" da tutte le cellule midollari cancerogene con la cura farmacologica. Ma oltre a questa ormai comprovata terapia per le malattie leucemiche, dove è già possibile curarsi in Italia con le staminali adulte per altre patolo-

gie? Anche per la cura dell'Adascid, una malattia infantile che crea immunodeficienza per la mancanza dell'enzima Ada a causa di un'alterazione genetica, si attua, al *San Raffaele di Milano*, una cura basata sul trapianto di staminali "autologhe" (cioè dello stesso paziente) prelevate da midollo osseo. A distanza di 4 anni dalla terapia i 10 bambini della sperimentazione (finanziata anche da Telethon) stanno bene e l'enzima Ada viene adesso prodotto dalle loro cellule ematiche. Lo studio è stato appena pubblicato sul *New England Journal of Medicine*.

Anche per la Talassemia il trapianto di midollo osseo si rivela ormai risolutivo portando all'indipendenza dalla trasfusione. Oggi è possibile anche da donatore non familiare con una specifica cura farmacologica che risulta efficace su due terzi dei pazienti, come ha dimostrato in uno studio il *Centro regionale trapianti di Cagliari*. Cellule staminali ematopoietiche sono state inoltre utilizzate per il tumore dei reni di Wilms o nefroblastoma (insieme alla chemioterapia) all'*Istituto tumori di Milano* su 20 bambini, dal 2001 al 2006, che presentavano una gravissima recidiva dopo la nefrectomia. Il trattamento è risultato salvifico per 12 bambini e il protocollo sarà di nuovo sperimentato.

Anche la malattia di Duchenne o la Sla (Sclerosi amiotrofica laterale), patologie finora incurabili, oggi in Italia si possono curare con le staminali adulte. I protocolli sperimentati, se non alla guarigione, hanno portato a miglioramenti che consentono la convivenza con il male e una qualità di vita accettabile. Il trapianto di staminali autologhe derivate dal muscolo si compie, dal

◆ segue a pag. 8

Primo piano

◆ segue da pag. 7

2007, sui pazienti di Duchenne all'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano mentre all'azienda ospedaliera dell'Università di Novara, il protocollo basato su iniezioni di staminali mesenchimali dal midollo viene proposto a volontari malati di Sla. Quattro anni fa questo primo intervento venne sperimentato a Novara su nove pazienti di Sla, con miglioramenti per cinque di essi e la non tossicità su tutti. Per la Sclerosi multipla il trapianto di staminali autologhe ematopoietiche è ormai una terapia convenzionale in molti ospedali italiani, specie nei casi più gravi che non rispondono ai farmaci. La fase italiana dello studio "Gitmo" (Gruppo italiano trapianto midollo osseo) cui ha partecipato l'Università di Genova, ha attuato, nel 2006, 21 trapianti per pazienti di Sm, riducendo notevolmente le infiammazioni e arrestando così la fase critica.

Paolo Macchiarini è un "cervello in fuga" e a Barcellona, dove dirige la chirurgia toracica dell'Hospital Clinic, ha realizzato il primo intervento al mondo di trapianto di trachea "ricolonizzata" con staminali della paziente ricevente, quindi autologhe. Oggi Macchiarini opera anche al Careggi di Firenze e negli ospedali toscani, a seguito della convenzione firmata con la Regione dopo il successo di questo intervento. Si tratta di una tecnica particolare di trapianto: attraverso la "bioingegnerizzazione" dell'organo donato da impiantare si evita il rigetto (e il conseguente uso di farmaci immunosoppressori) proprio perché il "rivestimento" con le staminali autologhe dell'organo (preventivamente "decellularizzato" dai tessuti del donatore) consente la totale compatibilità. È una nuova versione della tecnica "scaffold" che ha dato ottimi risultati per la rigenerazione delle ossa con le staminali: agli Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna, ad esempio, protesi di "bioceramica porosa", rivestite di staminali autologhe del midollo osseo, vengono impiantate nella parte mancante di osso che viene così rigenerato. Dopo pochi mesi, la completa fusione dell'impianto e l'osso ospitante e a distanza di 7 anni dal primo intervento non è stata riscontrata alcuna complicazione.

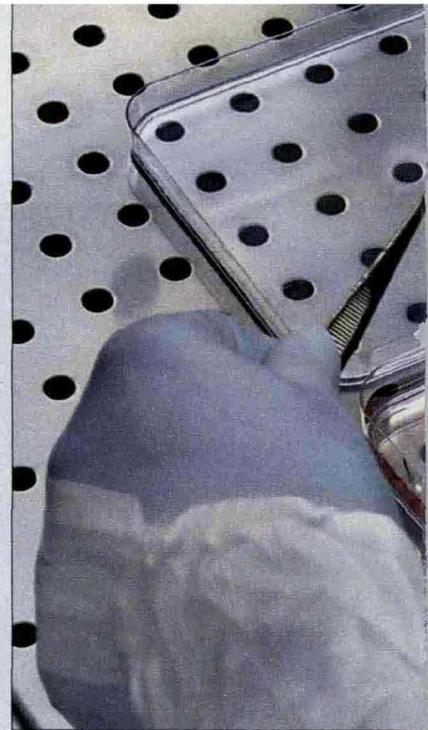
Anche al reparto *Ortopedia del Sant'Anna di Como*, diretto dal dottor Enzo Zottola, si attua un protocollo con l'innesto di staminali ematopoietiche per i casi di fratture che non guariscono per grossi traumi o per favorire la fusione delle ossa di piede e caviglia. È un intervento che, in sostanza, "coadiuva" la terapia del trapianto osseo. «Le cellule mesenchimali vengono aspirate dal midollo osseo dell'ala iliaca dello stesso paziente», spiega il dottor Zottola, «vengono filtrate in modo selettivo attraverso una matrice di collagene, concentrate, applicate ad un sostituto osseo e posizionate nel luogo dell'intervento. L'aspirato di cellule mesenchimali riduce così il trauma chirurgico dovuto al prelievo di osso autologo e determina, rispetto ad altre metodiche disponibili, migliori percentuali di induzione di callo osseo in minor tempo».

Ma non sono solo "rose e fiori" e il percorso delle terapie a base di staminali adulte per molte malattie è lungo e da perfezionare. Non hanno dato gli effetti sperati, ad esempio, la maggior parte dei trapianti di staminali adulte sul cuore per la rigenerazione delle cellule cardiomiciti, effettuati in questi anni, in via sperimentale, in pazienti colpiti da infarto miocardico acuto. Se la terapia ha dimostrato la "non tossicità", lo studio di follow up su cinque interventi, effettuati da luglio 2006 ad agosto 2007 dall'Ospedale Manzoni di Lecco, pubblicato sul "Minerva Cardioangiology" parla anche di "risultati di efficacia non così incoraggianti". Anche i più consolidati protocolli di staminali ematopoietiche per le neoplasie del sangue possono presentare anche "effetti avversi".

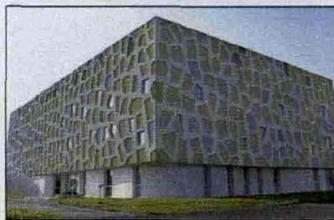
Un team dell'Ospedale Ferrarotto di Catania ha ad esempio analizzato le complicanze su 179 interventi di infusione di cellule ematopoietiche crioperservate. Una ridotta frequenza cardiaca, ad esempio, è stata poi dimostrata derivante dalla quantità e dalla velocità di infusione ma anche dall'età del paziente. Fattori che devono essere sorvegliati e perfezionati. Il trapianto di staminali rimane dunque un intervento ancora a rischio per una svariata gamma di elementi. Anche su quest'aspetto comunque la ricerca medica sta lavorando.

1374
Sono i trapianti di staminali del sangue eseguiti in Italia nel 2008

370 mila
Sono i donatori di midollo osseo nel nostro Paese



www.ecostampa.it



Sopra, due ricercatrici del Centro di medicina Rigenerativa "Stefano Ferrari", a Modena (in alto). Nella foto grande un lembo di tessuto

Modena

Dentro la

di Letizia Magnani

A VEDERLO da fuori è un grande parallelepipedo in cemento armato, con la "pelle di giraffa". Tutto attorno, sulla superficie colorata di verde e di azzurro, c'è una sorta di rivestimento in cemento, che richiama gli epitelii del corpo umano visti al microscopio. Dentro, neanche a dirlo, si producono proprio pelle e simili. Si occupa di questo, infatti, il Centro di Medicina Rigenerativa, "Stefano Ferrari", a Modena, voluto dall'Università di Modena-Reggio Emilia e interamente finanziato dalla locale Fondazione Cassa di Risparmio, che in questo Centro ha investito 13 milioni di euro.

A regime, nei 3 mila metri quadrati della struttura, suddivisi in tre piani, opereranno circa sessanta ricercatori in grado mettere a punto terapie avanzate con le cellule staminali adulte. È questo infatti che studiano gli scienziati guidati da Michele De Luca, direttore del Centro e da oltre vent'anni esperto nell'impianto



Le banche

A San Marino il caveau sotto zero

A San Marino la prima banca di staminali della penisola italiana. **Bioscience Institute**, attraverso un processo di crionservazione e coltura cellulare, custodisce già nel suo "caveau" milioni di cellule staminali utilizzate dai vari ospedali. Bioscience estrae comunque cellule staminali anche dal liquido amniotico, dai tessuti adiposi e dal sangue periferico. In Italia ci sono 18 "banche" di cordoni ombelicali e sangue placentare da cui trarre, all'occorrenza, cellule staminali ematopoietiche per i trapianti. Importante anche la banca di Terni delle staminali "neurali" fondata da Angelo Vescovi, pioniere degli studi sulle staminali, che si appresta alla prima sperimentazione umana nei prossimi mesi. (s. j. s)

fabbrica della pelle e delle cornee

di tessuti epiteliali ricavati da cellule staminali adulte.

«Qui si fanno l'epidermide e l'epitelio corneale», spiega De Luca, «le cellule staminali del rivestimento epiteliale possono produrre epidermide, così è per le altre. Le cellule del sangue producono sangue e così via. Noi lavoriamo sui rivestimenti epiteliali, quindi ci dedicheremo anche alla ricostruzione dell'uretra e della mucosa del cavo orale».

Due le terapie nate dalla ricerca: una cellulare, con la ricostruzione dei tessuti e il loro trapianto autologo; l'altra genica, che interviene invece su malattie genetiche.

«In passato», prosegue De Luca, «abbiamo fatto decine di trapianti, abbiamo in essere già molte collaborazioni coi principali centri che si occupano di problemi corneali e cutanei. Ora, con questo Centro, che si sta certificando secondo le norme internazionali GMP (riconoscimento che attesta l'adozione delle "best practices" nella produzione dei farmaci), saremo in grado di dare

reali speranze ai malati di alcune patologie rare».

Si tratta di quelle legate ai problemi di cornea, dove le terapie con le staminali adulte, che si trovano fra la cornea e la congiuntiva, funzionano davvero, ridando la vista a persone che pensavano di averla persa, magari dopo un incidente.

«Molti dei pazienti già operati», spiega la professoressa Graziella Pellegrini, coordinatrice della terapia cellulare, «sono muratori che si sono lesionati l'occhio con materiale chimico. Con un solo millimetro delle staminali delle loro cornee siamo in grado, nel giro di due settimane, di ricreare il tessuto corneale e di impiantarli. In questi anni ho seguito personalmente centinaia di interventi in collaborazione con i colleghi oculisti».

Naturalmente il Centro, unico al mondo, non diventerà un discount della pelle, né delle cornee, anche se tutte le strutture ospedaliere italiane ed europee potranno farvi riferimento. Lo stesso vale anche per la cura di

un'altra malattia molto rara, l'Epidermolisi Bollosa, detta anche "malattia dei bambini farfalla". Per loro la cura arriva dalla terapia genica, coordinata dal professor Fulvio Mavilio.

«Per normativa», spiega De Luca, «siamo assimilati alle case farmaceutiche, per questo stiamo facendo il percorso di certificazione GMP. Speriamo di poter riprendere le attività del Centro nei prossimi mesi. Questa struttura è di altissimo profilo dal punto di vista tecnologico e vogliamo mettere i nostri risultati a disposizione di tutti coloro che ne avranno bisogno. La ricerca sulle cellule staminali adulte sta dando ottimi risultati e il nostro gruppo ha già ottenuto in passato dei successi». È il caso di Claudio, un ragazzo operato tre anni fa. «Il trapianto», prosegue De Luca, «è stato nella pelle delle gambe. È stato il primo caso al mondo di terapia genica con le cellule staminali adulte riuscito, al di fuori del sangue».

Da questo Centro, insomma, arriva una speranza concreta per

quelle persone che, come Claudio, conducono una vita difficile a causa di un gene difettoso. La loro pelle è sensibilissima e molto sottile, come quella delle farfalle, appunto. In Italia sono circa 850 i casi di Epidermolisi Bollosa, in Europa quasi 30 mila. «Questo Centro nasce in seno all'Università, per l'intuizione di Stefano Ferrari, scomparso prematuramente, che proprio qui ha creato la prima facoltà di bio scienze e biotecnologie», afferma De Luca, «e ora noi proseguiamo su quel sogno, divenuto realtà. Per questo, anche, ci stiamo dotando di spin off universitari, per creare imprese biotecnologiche qualificate e rendere possibile, attraverso l'industrializzazione dei risultati dell'attività della ricerca scientifica, la diffusione su larga scala dei prodotti di medicina rigenerativa ai pazienti europei». Nelle 22 stanze di colture cellulari del centro si prepareranno appunto colture cellulari destinate alle applicazioni cliniche più avanzate del momento.