

SOCIAL NEWS

Rai

Con il patrocinio
Segretariato Sociale

CULTURE A CONFRONTO - MENSILE DI PROMOZIONE SOCIALE

PREMIATO
EUROMEDITERRANEO 2003

www.segretariatosociale.rai.it

www.socialnews.it

Anno 6 - Numero 9
NOVEMBRE 2009

Le banche delle cellule
di Eugenia Roccella

Il conflitto fra
scienza e società
di Renato Dulbecco

Staminali adulte
riprogrammate
di Silvio Garattini

Nuove frontiere
della speranza
di Sergio Dompè

Fermiamo la nuova
"santa inquisizione"
di Margherita Hack

L'etica nella ricerca
di Luciano Eusebi

Utilizzi consolidati
di Michele Baccarani

Gli indirizzi della ricerca
di Ranieri Cancedda

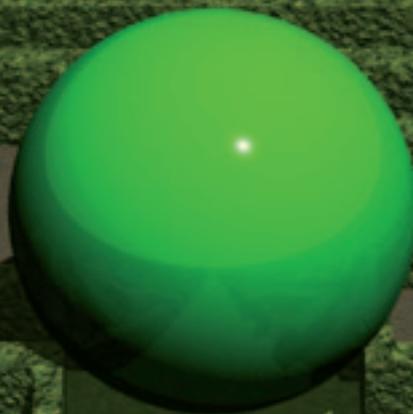
Tra miti e realtà
di Mauro Giacca

Dalla teoria
alla pratica
di Gianvito Martino

Con il contributo satirico
di Vauro Senesi

CELLULE STAMINALI

FACCIAMO IL PUNTO
SU COME PROCEDE LA RICERCA
E SULLE DIFFICOLTÀ
NON SOLO SCIENTIFICHE



COMITATO ITALIANO PROGETTO MIELINA

www.progettomielinea.it

INDICE

- 3. La terapia cellulare nelle leggi della vita**
di Massimiliano Fanni Canelles
- 4. Il conflitto fra scienza e società**
Renato Dulbecco
- 5. Le banche delle cellule**
di Eugenia Roccella
- 6. Un patrimonio disperso**
di Donatella Poretti
- 7. Incentivare la ricerca**
di Luca Volontè
- 8. Nuove frontiere della speranza**
di Sergio Dompè
- 9. Staminali adulte riprogrammate**
di Silvio Garattini, Caterina Bendotti
- 10. L'etica nella ricerca**
di Luciano Eusebi
- 11. Disomogeneità mondiale**
di Eva Donelli
- 12. Perché cellule staminali adulte**
di Marco Doldi
- 12. Con gli occhi dei bambini**
i disegni dalla Ludoteca "Il Settimo Cielo"
- 13. Giù le mani dagli embrioni**
di Giorgio Maria Carbone
- 14. Fermiamo la nuova "santa inquisizione"**
di Margherita Hack
- 15. Gli indirizzi della ricerca**
di Ranieri Cancedda
- 17. L'incognita del futuro**
di Giuseppe Remuzzi
- 18. Kidney Stem Cell Project**
di Antonio Irlando
- 19. La terapia cellulare**
di Marino Andolina
- 21. Perché il futuro è oggi**
di Erica Molino
- 22. La terapia genica nelle cellule staminali**
di Eva Donelli
- 23. Utilizzi consolidati**
di Michele Bacarani, Roberto Massimo Lemoli
- 24. Tra miti e realtà**
di Mauro Giacca, Serena Zacchigna
- 26. Una ricerca problematica**
di Lorenzo Piemonti
- 27. Nuovi organi da cellule staminali**
di Mauro Volpatti
- 28. La Cell Factory**
di Pier Maria Fornasari
- 29. Fermeranno i tumori?**
di Giuseppe Pelicci, Giuseppina Bonizzi
- 29. Staminali modificate**
di Sara Crisnaro
- 30. La ricerca nella Sla**
di Franca Fagioli
- 31. CIPM: Comitato Italiano Progetto Mielina**
- 32. I progressi nella Sclerosi Multipla**
di Mario Alberto Battaglia
- 34. Dalla teoria alla pratica**
di Gianvito Martino

Per contattarci:

redazione@socialnews.it, info@auxilia.fvg.it

I SocialNews precedenti. Anno 2005: Tsunami, Darfur, I genitori, Fecondazione artificiale, Pedopornografia, Bambini abbandonati, Devianza minorile, Sviluppo psicologico, Aborto. **Anno 2006:** Mediazione, Malattie croniche, Infanzia femminile, La famiglia, Lavoro minorile, Droga, Immigrazione, Adozioni internazionali, Giustizia minorile, Tratta e schiavitù. **Anno 2007:** Bullismo, Disturbi alimentari, Videogiochi, Farmaci e infanzia, Acqua, Bambini scomparsi, Doping, Disagio scolastico, Sicurezza stradale, Affidi. **Anno 2008:** Sicurezza e criminalità, Sicurezza sul lavoro, Rifiuti, I nuovi media, Sport e disabili, Energia, Salute mentale, Meritocrazia, Riforma Scolastica, Crisi finanziaria. **Anno 2009:** Eutanasia, Bambini in guerra, Violenza sulle donne, Terremoti, Malattie rare, Omosessualità, Internet.

Direttore responsabile:
Massimiliano Fanni Canelles

Redazione:
Capo redattore
Claudio Cettolo
Redattore
Lisa Vit
Grafica
Paolo Buonsante
Ufficio stampa
Elena Volponi
Ufficio legale
Silvio Albanese
Giornale on-line e segreteria
Paola Pauletig
Relazioni esterne
Martina Seleni
Correzione ortografica
Tullio Ciancarella, Elena Volponi
Newsletter
David Roici
Spedizioni
Alessandra Skerk
Responsabili Ministeriali
Serenella Pesarin (Direttrice Generale Ministero Giustizia), Donatella Toresi (Vice Prefetto Aggiunto Ministero dell'Interno), Paola Viero (UTC Ministero Affari Esteri)
Responsabili Universitari
Cristina Castelli (Professore ordinario Psicologia dello Sviluppo Università Cattolica), Pina Lalli (Professore ordinario Scienze della Comunicazione Università Bologna), Maurizio Fanni (Professore ordinario di Finanza Aziendale all'Università di Trieste), Francesco Pira (Professore aggregato di Comunicazione Pubblica e Sociale Università di Udine), Tiziano Agostini (Professore ordinario di Psicologia all'Università di Trieste), Fabio Lucidi (Professore associato Psicologia Università La Sapienza Roma)

Responsabili e redazioni regionali:
Grazia Russo (Regione Campania), Luca Casadei (Regione Emilia Romagna), Martina Seleni (Regione Friuli Venezia Giulia), Angela Deni (Regione Lazio), Roberto Bonin (Regione Lombardia), Elena Volponi (Regione Piemonte), Rossana Carta (Regione Sardegna)

Collaboratori di Redazione:
Alessandro Bonfanti
Davide Bordon
Monica Coronica
Maria Rosa Dominici
Anna Giuffrida
Alma Grandin
Bianca La Rocca
Alessandro Maria Fucili
Elisa Mattaloni
Cristian Mattaloni
Cinzia Migani
Manuela Ponti
Lidia Radovanovic
Enrico Sbriglia
Martina Seleni
Cristina Sirch
Claudio Tommasini

Con il contributo di:
Marino Andolina
Michele Bacarani
Mario Alberto Battaglia
Caterina Bendotti
Giuseppina Bonizzi
Ranieri Cancedda
Giorgio Maria Carbone
Sara Crisnaro
Marco Doldi
Sergio Dompè
Eva Donelli
Renato Dulbecco
Luciano Eusebi
Franca Fagioli
Piermaria Fornasari
Silvio Garattini
Mauro Giacca
Margherita Hack
Antonio Irlando
Gianvito Martino
Roberto Massimo Lemoli

Vignette a cura di:
Paolo Maria Buonsante
Fausto Canale
Vauro Senesi

Questo periodico è aperto a quanti desiderino collaborarvi ai sensi dell'art. 21 della Costituzione della Repubblica Italiana che così dispone: "Tutti hanno diritto di manifestare il proprio pensiero con la parola, lo scritto e ogni mezzo di diffusione". Tutti i testi, se non diversamente specificato, sono stati scritti per la presente testata. La pubblicazione degli scritti è subordinata all'insindacabile giudizio della Redazione: in ogni caso, non costituisce alcun rapporto di collaborazione con la testata e, quindi, deve intendersi prestata a titolo gratuito.

Tutte le informazioni, gli articoli, i numeri arretrati in formato PDF li trovate sul nostro sito: **www.socialnews.it** Per qualsiasi suggerimento, informazioni, richiesta di copie cartacee o abbonamenti, potete contattarci a: **redazione@socialnews.it**
Ufficio stampa: **ufficio.stampa@socialnews.it**
Regist. presso il Trib. di Trieste n. 1089 del 27 luglio 2004 - ROC Aut. Ministero Garanzie Comunicazioni n° 13449. Proprietario della testata: Associazione di volontariato @uxilia onlus www.auxilia.fvg.it - e-mail: info@auxilia.fvg.it

Stampa: **AREAGRAFICA - Meduno PN - www.areagrafica.eu**
Qualsiasi impegno per la realizzazione della presente testata è a titolo completamente gratuito. Social News non è responsabile di eventuali inesattezze e non si assume la responsabilità per il rinvenimento del giornale in luoghi non autorizzati. È consentita la riproduzione di testi ed immagini previa autorizzazione citandone la fonte. Informativa sulla legge che tutela la privacy: i dati sensibili vengono trattati in conformità al D.L.G. 196 del 2003. Ai sensi del D.L.G. 196 del 2003 i dati potranno essere cancellati dietro semplice richiesta da inviare alla redazione.

Tipi di cellule staminali

Le cellule staminali si trovano nell'embrione, nel feto, nella placenta, nel cordone ombelicale ed in molti tessuti dell'organismo adulto.

Cellule staminali embrionali

Si ottengono da embrioni a 5-6 giorni postconcepimento. Sono definite totipotenti, ossia in grado di produrre tutti i diversi tipi di cellule presenti nell'organismo, incluse le cellule germinali. Oltre ai problemi etici hanno bisogno di un lunghissimo periodo di sperimentazione "preclinica". Con il loro utilizzo esiste il rischio di stimolare la formazione di tumori.

Cellule staminali amniotiche

Si trovano nel liquido amniotico che circonda il feto durante la gestazione, hanno caratteristiche biologiche molto simili alle staminali embrionali, ma non hanno le controindicazioni di tipo etico legate alla distruzione dell'embrione. La ricerca su queste cellule è ancora all'inizio.

Cellule staminali fetali

Sono derivate da aborti e il loro uso equivale all'uso di organi prelevati da cadaveri. Sono pluripotenti, ma i pochi studi finora disponibili non permettono di trarre conclusioni definitive sulla loro capacità di dare luogo a tessuti diversi.

Cellule staminali dal cordone ombelicale

Sono cellule staminali emopoietiche adulte, possono dare origine a cellule del sangue, è possibile la capacità di generare altri tessuti, ma ci sono pochi studi sull'argomento. Teoricamente, permettono di creare banche di cellule personalizzate per ciascun neonato o comunque biobanche di donatori estranei per trapianti.

Cellule staminali adulte

Provvedono al mantenimento dei tessuti e alla loro riparazione in seguito a un danno. Fino a pochi anni fa, si riteneva che fossero specializzate nel generare cellule mature, tipiche del tessuto in cui risiedono. Recentemente si sono avute prove che possono acquisire molte forme differenti e trasformarsi in cellule di qualsiasi tessuto.

Cellule staminali IPS

Recentemente, è stata individuata una terza tipologia di cellule staminali con caratteristiche simili a quelle delle cellule staminali embrionali. Gli scienziati hanno generato queste cellule staminali pluripotenti indotte (denominate cellule "iPS") tramite la manipolazione e l'espressione di alcuni geni capaci di indurre la "riprogrammazione" delle cellule somatiche a ritroso, fino ad uno stadio di pluripotenza.

La terapia cellulare nelle leggi della vita

di Massimiliano Fanni Canelles

Tutti noi umani, ma anche qualsiasi essere vivente, origina e si sviluppa da una sola cellula. È evidente che tale cellula e le loro figlie devono avere intrinsecamente le informazioni e le capacità necessarie a duplicarsi e trasformarsi, per meglio dire specializzarsi, in tutte le differenti cellule e tessuti che caratterizzano l'organismo adulto. Queste sono le cellule staminali, chiamate "totipotenti", non specializzate, insensibili ai processi di invecchiamento, con potenzialità replicativa infinita. Cellule quindi caratterizzate da un'elevata capacità di generare e quindi di rigenerare tessuti. Ma anche cellule con caratteristiche di autonomia e libertà di azione simili alle cellule tumorali. Durante la crescita dell'embrione queste cellule danno origine ai vari organi, si spostano nella posizione corretta, mantengono leggibili solo le informazioni utili alla funzione che per loro è stata prestabilita, "dimenticano" progressivamente tutto quello che a loro non compete e cominciano ad invecchiare: si trasformano in cellule somatiche che caratterizzano l'organismo adulto. Risulta evidente quindi che la possibilità di utilizzare, controllare e direzionare cellule staminali proprie o di altri individui possa essere una grande opportunità terapeutica nelle malattie degenerative, come in quelle genetiche, ma anche in tutte quelle caratterizzate da morte cellulare come ictus ed infarto. È la nuova frontiera della medicina che dopo aver ottenuto grandi risultati con i farmaci "chimici" e un po' meno con quelli "biologici", ha oggi a disposizione la possibilità di coltivare delle cellule che possano riprodurre i meccanismi fisiologici dell'organismo, modulare la risposta immune, riparare i danni tissutali e trasformarsi in tessuti di altri individui evitando il rischio del rigetto.

Ma per raggiungere questo obiettivo dobbiamo superare non pochi ostacoli. I risultati più efficaci si potrebbero ottenere da cellule "totipotenti", capaci di trasformarsi in qualsiasi tessuto vogliamo. Per far questo dovremmo utilizzare cellule embrionali, con gravi risvolti etici vista la necessità di prelevarle da un embrione umano, ma soprattutto senza avere la completa capacità di controllo e direzionabilità sul loro sviluppo. La nostra conoscenza sulle fasi di funzionamento, lettura, trascrizione del corredo genetico cellulare è infatti ancora lontana alla reale comprensione di tutti i passaggi. Il rischio reale e comprovato, come detto intrinseco alla staminale embrionale, è quindi di inserire cellule senza adeguato controllo e di stimolare anche la nascita di neoplasie nell'individuo ricevente. Nell'organismo adulto possiamo però trovare cellule con caratteri di multipotenza chiamate staminali adulte. Possono essere prelevate soprattutto dal cordone ombelicale, dal midollo osseo e dal grasso corporeo. Queste cellule hanno caratteristiche di trasformazione e differenziazione molto minori a quelle embrionali, possono specializzarsi in un numero limitato di tessuti, spesso simili a quelli nelle quali sono state prelevate. Sono anche in parte sensibili ai processi di invecchiamento, ma hanno caratteristiche meno vicine alle cellule tumorali e quindi sono utilizzabili con un rischio maggiormente accettabile. Gli scienziati hanno quindi pensato di trasformare queste cellule staminali adulte aumentandone la capacità trasformante. Questo è potuto avvenire con la manipolazione di alcuni geni che hanno permesso la regressione ad uno stadio di pluripotenza ottenendo così cellule somatiche adulte riprogrammate geneticamente simil-embriionali (IPS).

In futuro è auspicabile che la "terapia cellulare" e soprattutto con le staminali adulte possa prendere un posto di rilievo negli studi, ricerche e sperimentazioni e che in tal senso il legislatore e le normative italiane ed europee prevedano questa fattibilità. Perché la scienza medica possa progredire è infatti necessario permettere un adeguato uso terapeutico a ciò che è stato comprovato essere efficace in modo da evitare, oltre alla fuga dei cervelli all'estero, anche quella dei pazienti.

Renato Dulbecco
Premio Nobel per la Medicina nel 1975

Il conflitto fra scienza e società

Possiamo affermare che con l'utilizzazione delle cellule staminali i conflitti tra scienza e società verranno finalmente eliminati? A mio parere la risposta è indubbia ed è positiva. Le cellule staminali non sono presenti solo nell'embrione, si trovano in tutti gli organi del nostro corpo anche nell'età adulta. Utilizzando queste cellule si potrebbe risolvere anche il problema del rigetto.



«... In ogni caso, come capite, la questione fondamentale è sempre la seguente: come ottenere queste cellule staminali? È infatti evidente che se dobbiamo curare l'uomo non possiamo prendere queste cellule staminali dal topo. Necessariamente dobbiamo prendere delle cellule umane. Ma come ottenerle? Dagli embrioni? Ma questo è assolutamente impossibile, perché esistono ragioni etiche molto serie per non farlo. Per la verità, si è pensato di aver trovato la soluzione a questo dilemma, utilizzando colture di cellule staminali derivate da embrioni vivi congelati, cioè embrioni in eccesso derivanti da fecondazioni in vitro e non utilizzati. Gli Stati Uniti hanno espressamente autorizzato l'uso di queste colture e così attualmente sessantaquattro di queste colture sono state legalmente sfruttate, anche se questo procedimento, sul piano etico, non risulta del tutto corretto, perché per ottenere le cellule questi embrioni sono stati soppressi. Più recentemente si è però compiuta una scoperta assolutamente impressionante. Si è infatti scoperto che le cellule staminali non sono presenti solo nell'embrione precoce, ma si trovano in tutti gli organi del nostro corpo. Un tempo questa affermazione sarebbe apparsa assurda e veramente impossibile. Si riteneva infatti che in un determinato organo - pensiamo, per esempio, al cervello - le cellule fossero

arrivate a un determinato stadio finale, rispetto al quale non era previsto alcun altro sviluppo. Si sapeva che queste cellule sviluppate morivano, ma non venivano più rimpiazzate. Si è scoperto, invece, che anche il cervello possiede delle cellule staminali e quindi che certe sue parti possono essere ricostruite. Questo rilievo vale per quasi tutti gli organi che presentano tutti, dunque, delle cellule staminali. Le cellule staminali si possono pertanto utilizzare per riparare lesioni nell'organo stesso dal quale si estraggono. Questa costituisce senza dubbio una possibilità del più alto interesse che, tuttavia, presenta anche un limite evidente, perché connessa con un determinato organo. Successivamente ci si è però resi conto che le cellule staminali di un determinato organo possono anche servire per rimpiazzare le cellule di un altro organo, completamente diverso. Di conseguenza queste cellule staminali divengono una realtà estremamente importante e primaria. Da questo punto di vista attualmente le cellule più promettenti sembrano essere quelle del midollo osseo. Il midollo osseo possiede una miriade di cellule che producono le cellule del sangue, del sistema linfatico ecc., ma possiede anche delle cellule staminali che possono dirigersi in tutte queste differenti direzioni. Se queste cellule staminali del midollo osseo sono prese e messe in coltura, in determinate condizioni possono dar luogo a qualunque cellula dell'organismo. Esiste inoltre un altro vantaggio non trascurabile: queste cellule staminali non devono essere necessariamente prese dal midollo osseo ma, durante un normale parto, possono essere prelevate dal cordone ombelicale. Infatti dal cordone ombelicale fuoriesce sempre un po' di sangue che è appunto ricco di cellule staminali del midollo osseo. Attualmente queste cellule vengono già usate, con ottimo profitto, per la cura di determinate malattie genetiche del midollo spinale e si è visto che sono veramente curative ed efficaci. Ma il fatto che queste cellule staminali del midollo osseo possano indirizzarsi in molteplici direzioni costituisce una possibilità del massimo in-

teresse che modifica, in modo davvero sensibile, le nostre possibilità future di azione. Possiamo allora affermare che con l'utilizzazione delle cellule staminali i conflitti tra scienza e società verranno finalmente eliminati? A mio parere la risposta è indubbia ed è positiva: questa scoperta ci permette di superare un ostacolo molto grave, soprattutto sul piano etico. Il conflitto tra scienza e società non poteva che essere molto forte quando si pensava, come abbiamo visto, di dover utilizzare cellule staminali ricavate direttamente dagli embrioni umani vivi che dovevano essere soppressi. Ora, invece, questo conflitto non ha più ragion d'essere e, pertanto, non dovrebbe più insorgere tranne forse che in qualche caso del tutto particolare e, forse, solo con determinati credi religiosi poiché secondo il metodo che ho descritto, tramite il sangue del cordone ombelicale, le cellule staminali vengono ricavate direttamente dal midollo osseo. Esiste inoltre un altro notevole vantaggio che non va trascurato. Quando si adoperano delle cellule staminali di un individuo adulto occorre ricordare che queste cellule risultano essere identiche, dal punto di vista immunologico, alle cellule della persona che le dona. In questo caso, dunque, sembrerebbe proprio risolto anche il grave problema del rigetto.

Autorizzazione da: SCIENZA E SOCIETÀ OGGI. LA TENTAZIONE DELLA PAURA © 2004/2009 RCS Libri S.p.A./Bompiani

Le cellule staminali

Le cellule staminali sono "cellule madri" (indifferenziate o immature) che non hanno ancora subito i processi di trasformazione in cellule specializzate di cui sono composti i diversi tessuti ed organi umani. Le cellule staminali rimangono indifferenziate o immature fino a quando non interviene uno stimolo che le induce a trasformarsi in cellule specializzate per adempiere ad una specifica funzione (diventare cellule di organi o tessuti). Per poter essere definita staminale, una cellula deve essere dotata delle seguenti proprietà:

- **autorinnovamento:** capacità di riprodursi molte volte dando origine a cellule identiche;
- **orientamento e differenziazione:** in

Eugenia Roccella
Sottosegretario di Stato al Lavoro, Salute e Politiche Sociali

Le banche delle cellule

In Italia l'attività di conservazione per se stessi del sangue cordonale non è autorizzata. Questo anche perché spesso le cellule proprie non hanno l'effetto terapeutico di quelle provenienti da un donatore. Il Governo, insieme alle Regioni, ha stanziato 10 milioni di euro al fine di razionalizzare e implementare la rete di 18 biobanche pubbliche per la raccolta delle cellule staminali emopoietiche del cordone ombelicale



Il cordone ombelicale contiene cellule staminali importantissime, perché in grado di replicarsi e dare origine a globuli bianchi, globuli rossi e piastrine. Le staminali emopoietiche del cordone sono utilizzate con successo nei trapianti finalizzati a sostituire un "midollo malato" oppure danneggiato da chemioterapia. Al contrario di quanto accaduto con la ricerca sulle cellule staminali embrionali (per la quale è necessario utilizzare e distruggere embrioni), che nonostante le grandi aspettative della comunità scientifica non ha dato i risultati sperati. Al punto che è stato abbandonato ogni tentativo di arrivare alla clonazione terapeutica, ovvero alla creazione di una "riserva" di cellule da utilizzare al bisogno. Eppure la scienza consente di trovare

soluzioni efficaci che non forzano i limiti etici. In Giappone Shinya Yamanaka ha scoperto che è possibile ottenere cellule staminali pluripotenti - con potenzialità applicative che si avvicinano molto a quelle immaginate per le staminali embrionali - da cellule somatiche adulte fatte "ringiovanire": questa procedura non crea né distrugge embrioni e in più funziona. Anche riguardo alle staminali cordonali, però, esiste un mito da sfatare: è quello secondo il quale rappresentano un patrimonio personale a proprio uso e consumo. Si è infatti diffusa la convinzione errata che sia necessario tenere unicamente per il proprio bambino le cellule del cordone, nell'illusione che rappresentino una sorta di risorsa magica personale, l'assicurazione di dare al proprio figlio maggiori possibilità di risolvere eventuali problemi di salute che dovessero colpirlo in futuro. In Italia l'attività di conservazione autologa, cioè per se stessi, del sangue cordonale non è autorizzata. Al contrario invece di quanto accade in banche private istituite in altri Paesi europei ed extraeuropei, presso le quali è possibile esportare e conservare il proprio sangue cordonale a uso "personale". Secondo le più importanti autorità scientifiche nazionali e internazionali, però, la conservazione autologa del sangue cordonale è inutile, se non controproducente. Molti effetti terapeutici non possono essere infatti ottenuti se il sangue cordonale utilizzato è quello del paziente stesso: le cellule generate dalle staminali del paziente, per esempio, molto spesso possono non

essere in grado di riconoscere come estranee le cellule malate, visto che provengono comunque dallo stesso organismo. Per questo motivo donare il proprio cordone non rappresenta soltanto un gesto di generosità, ma è soprattutto l'azione più giusta da compiere nell'interesse del proprio figlio e di tutti coloro che possono trarre beneficio dall'uso possibile delle cellule emopoietiche del cordone. Nelle nostre banche ci sono circa 20.000 unità di sangue cordonale. Le cellule staminali del cordone ombelicale sono una necessità primaria del nostro Sistema Sanitario Nazionale ed è molto importante che si arrivi a garantirne una disponibilità il più possibile uniforme su tutto il territorio nazionale. Abbiamo voluto modificare la normativa precedente, varata dal Governo Prodi in finale di legislatura, che consentiva l'ingresso delle biobanche private nel nostro Paese. Questo ingresso avrebbe aumentato ulteriormente la confusione e le possibilità di interpretazioni sbagliate, perché i privati rispondono a logiche di mercato e fanno pubblicità, ma non sempre i messaggi lanciati sono supportati da evidenze scientifiche. Gli effetti dell'attività di soggetti privati in questo settore si possono constatare in molti Paesi europei, dove si è diffusa l'idea sbagliata che conservare il cordone per utilizzo personale serva a garantire al proprio figlio una possibilità in più di curarsi in futuro. Mentre l'unico modo per agire nell'interesse della salute del proprio figlio è unicamente donare le cellule del cordone perché si accresca il patrimonio a uso di tutti. Per questo il nostro Governo, insieme alle Regioni, ha stanziato 10 milioni di euro al fine di razionalizzare e implementare l'ottima rete di 18 biobanche pubbliche per la raccolta delle cellule staminali emopoietiche del cordone ombelicale. E recentemente il nostro ministero ha lanciato una campagna per diffondere un rapporto che offre le informazioni essenziali sull'argomento e spiega l'uso appropriato di queste cellule. Soltanto attraverso una conoscenza seria e corretta si può fare una scelta davvero libera e comprendere che il proprio cordone ombelicale può rappresentare un'enorme risorsa per la collettività.

presenza di appositi stimoli, si trasformano in cellule con funzioni specifiche (ad esempio una cellula del muscolo, del cervello, del fegato);

- **ricostituzione:** generazione in toto di tessuti di diversa origine.

Sulla base del loro potenziale differenziativo, le cellule staminali si distinguono in:

- **cellule staminali totipotenti,** in grado di generare tutte le cellule dell'organismo umano. La cellula staminale totipotente per eccellenza è quella di tipo embrionale.

- **cellule staminali pluripotenti,** in grado di generare tutte le cellule che fanno parte dell'organismo, ma non quelle extra-embryonali.

- **cellule staminali multipotenti,** che rappresentano le principali cellule staminali dell'adulto (cellule somatiche). Possiedono la capacità di mantenersi e moltiplicarsi anche in coltura e sono presenti in numero limitato. Sono cellule specifiche: possono produrre qualsiasi cellula appartenente al tessuto. Tra le cellule staminali adulte, sono comprese anche le cellule staminali fetali, presenti nella placenta o nel liquido amniotico, quelle neonatali, isolabili dal cordone ombelicale e quelle propriamente adulte, presenti in tutti gli organi del nostro corpo.

- **cellule unipotenti o progenitori commissionati:** possono dar luogo ad un unico tipo di cellula.

Franca Fagioli (articolo a pag. 30)

Donatella Poretti

Senatore, Componente della XII Commissione Igiene e Sanità

Un patrimonio disperso

Nel nostro Paese, le cellule staminali del cordone ombelicale possono essere solo donate e solo a poche strutture pubbliche attraverso alcuni centri trasfusionali convenzionati. La raccolta e la conservazione è quindi limitata dalle risorse destinate alla sanità pubblica.

Il sangue del cordone ombelicale è ricco di cellule staminali emopoietiche: vere e proprie salvavita per combattere malattie del sangue molto gravi. Come il midollo osseo, possono essere trapiantate nei pazienti affetti da leucemia, anemia, talassemia e altre patologie rare. Vanno infatti a generare gli elementi fondamentali del sangue umano, globuli rossi, globuli bianchi e piastrine. Se il trapianto di midollo esige una compatibilità del 100% tra donatore e recettore, per il sangue del cordone ombelicale basta una compatibilità del 70%, e questo aumenta notevolmente la possibilità di trovare un donatore. È pertanto necessario, per un utilizzo futuro, che le cellule staminali vengano crioconservate e tipizzate per essere poi rese disponibili anche a diversi anni dalla loro estrazione, a soggetti compatibili. Ad oggi, è dimostrato che le cellule staminali derivate dal cordone ombelicale si manterrebbero intatte e funzionali almeno fino a 20 anni dal loro congelamento, ma occorrono ulteriori studi clinici che dimostrino come queste proprietà si mantengano, una volta trapiantate sull'essere umano. La raccolta e la conservazione delle cellule staminali del cordone ombelicale è quindi estremamente importante, sia perché permette di detenere materiale biologico compatibile da utilizzare per le cure già sperimentate, ma anche perché tale materiale potrebbe essere utilizzato per cure di nuove patologie ad alto impatto sociale, quali le malattie neurodegenerative, la distrofia muscolare, la riparazione dell'infarto del miocardio, etc. Avere a disposizione le cellule staminali del cordone servirà anche in futuro per abbattere i costi della sanità collettiva, in quanto si potranno curare con le cellule staminali malattie ad alto costo sociale. La raccolta è semplice: al momento del parto occorre un semplice kit di sterilizzazione in cui inserire il cordone, che deve essere inviato nei centri che prelevano e isolano le cellule staminali e le crioconservano. L'alternativa, purtroppo spesso la prassi, è far finire il tutto nei rifiuti biologici della sala parto. Nel nostro Paese, le cellule staminali del cordone ombelicale possono essere solo donate, e solo a poche strutture

pubbliche (15 in tutta Italia) attraverso alcuni centri trasfusionali convenzionati. Raccolta e conservazione sono quindi limitate dalle risorse destinate alla sanità pubblica, da problemi di carattere logistico ed organizzativo legati al numero dei centri di raccolta ed alla disponibilità e formazione del personale, oltre che dalla scarsa informazione sull'argomento. La donna che volesse conservare per uso autologo il cordone ombelicale del proprio figlio può farlo solo chiedendo l'autorizzazione al Centro Nazionale Trapianti per inviarlo all'estero. Solo nell'Unione Europea sono 16 i Paesi dove, accanto ai centri pubblici di raccolta e conservazione, è possibile rivolgersi anche a privati autorizzati ed accreditati. In Spagna vige un sistema misto, in cui anche i cordoni conservati in banche private possono essere sollecitati per una donazione, in caso di necessità. Eppure, secondo Eberhard Lampeter, presidente di Cord Blood Europe, il prelievo alla nascita delle cellule staminali cordonali riguarda, ancora, meno del 5% dei bambini che vengono alla luce ogni anno in molti Paesi europei. In Italia, il quadro è sicuramente più nero che altrove: nel

2008 sono stati più di 560 mila i parti; i campioni raccolti si sono attestati sotto le 15mila unità. Un patrimonio così importante come il sangue del cordone ombelicale, che può significare per noi e per i nostri figli l'opportunità futura tra la salute e la malattia, non può continuare ad essere gettato come spazzatura. Gli Stati, in primis, dovrebbero assolutamente diffondere e promuovere in tutti i modi la pratica della conservazione, sia per donazione, sia per uso autologo, consentendone l'esercizio a quante più strutture possibile, pubbliche o private. A questo mira un mio disegno di legge che ho recentemente presentato al Senato. Vuole essere un contributo per consentire anche alle donne italiane la conservazione per uso autologo delle cellule staminali del cordone ombelicale del proprio figlio, potendo scegliere fra "donazione", attraverso le banche pubbliche, o "conservazione autologa", attraverso le banche private convenzionate ed accreditate, mantenendo la possibilità di una "donazione" successiva attraverso le banche pubbliche convenzionate, qualora soggetti compatibili ne facesero richiesta.

Storia e caratteristiche delle cellule staminali

Parlare di cellule staminali è sempre complicato, non solo per la difficoltà intrinseca dell'argomento, ma anche per l'impatto del termine sulla comunità tutta, in particolare sui "non addetti ai lavori", i quali si aspettano da tali cellule prossime terapie risolutive di qualsiasi malattia. Ma partiamo dall'inizio... L'origine del termine "staminale" è storicamente controversa: se ne attribuisce il conio, tra la fine dell'Ottocento e gli inizi del Novecento, al genetista e zoologo americano Edmund B. Wilson e all'embriologo russo Alexander Maximow, anche se, in realtà, i due studiosi hanno solo contribuito a renderlo noto alla comunità scientifica. Il termine Stammzelle compare, infatti, per la prima volta nella letteratura scientifica nel 1868, nel lavoro del biologo tedesco Ernst Haeckel, che lo usa per indicare l'organismo unicellulare ancestrale da cui derivano tutti gli organismi multicellulari. Nove anni più tardi, lo stesso Ernst Haeckel propone di chiamare l'uovo fertilizzato "cellula staminale". Una generazione più tardi, nel 1895, Theodor Boveri e Valentin Hacker suggeriscono di denominare staminali le cellule che si collocano - all'interno della linea germinativa - tra l'uovo fertilizzato e le cellule germinali già differenziate. Cellule che oggi chiamiamo "cellule staminali germinali" o "cellule germinali primordiali", intendendo quelle cellule dalle quali, durante le prime settimane di sviluppo dell'embrione, si originano quei foglietti germinativi di cui parleremo tra poco, dai quali si origineranno a loro volta tutti quei tessuti destinati a permettere la nascita e lo sviluppo di nuovi individui. Ma torniamo al concetto di cellula staminale. Si definiscono cellule staminali quelle cellule in grado di autorinnovarsi e differenziarsi in una progenie molto varia. Significa che, quando si dividono, danno origine a cellule identiche a quelle da cui sono derivate, e, quando si specializzano, possono farlo in tipi diversi. Queste caratteristiche fanno sì che queste cellule figlie non specializzate siano simil-immortali, ovvero non subiscano appieno quel fenomeno di senescenza naturale tipico di tutte le cellule che compongono organismi viventi. Non invecchiando, le staminali possiedono una potenzialità replicativa infinita. Di conseguenza - essendo la loro capacità replicativa indissolubilmente connessa al loro potenziale rigenerativo - possiedono anche un'elevata

Luca Volontè

Deputato, Componente III Commissione Affari Esteri e Comunitari

Incentivare la ricerca

Il testo della proposta di legge innanzitutto intende disciplinare e regolamentare la donazione e l'utilizzo a fini terapeutici e di ricerca di tessuti contenenti cellule staminali fetali e delle cellule da essi estratti, di cellule staminali da cordone ombelicale e di cellule staminali adulte.

Lo studio delle cellule staminali assume oggi un ruolo di fondamentale importanza, non soltanto per le implicazioni etiche ad esso legate, ma, soprattutto, per le innumerevoli applicazioni che dall'uso delle stesse derivano, riguardo la terapia di patologie ritenute attualmente incurabili, quali il morbo di Alzheimer, le malattie epatiche, alcuni tipi di neoplasie, la sclerosi multipla, l'infarto, l'ictus e molte altre ancora. Appare evidente che nessun Paese che aspiri a rivestire una posizione internazionale strategica in ambito biotecnologico e industriale può rinunciare ad investire nella ricerca sulle cellule staminali, settore della scienza tra i più scandagliati per il notevole impatto positivo che, come in precedenza affermato, ne discende sul miglioramento della vita del singolo cittadino e della collettività in generale. L'obiettivo principale del progetto di legge, Atto Camera 361, è proprio la valorizzazione ed il coordinamento, nell'ambito di uno specifico Piano nazionale di ricerca, delle risorse umane, scientifiche, tecniche, culturali e industriali italiane, attraverso lo sviluppo di know-how tecnico-scientifico innovativo, di proprietà intellettuale, brevetti, procedimenti e tecnologie esclusive. Tutto ciò, ovviamente, nel pieno rispetto della legge

19 febbraio 2004, n. 40, che regola la fecondazione assistita e l'utilizzo di embrioni umani a fini di ricerca e sperimentazione, a condizione che si perseguano finalità esclusivamente terapeutiche e diagnostiche, volte alla tutela della salute e dello sviluppo dell'embrione stesso. Ne consegue che, con questa proposta di legge, vogliamo occuparci esclusivamente di cellule staminali somatiche fetali, adulte, o che, comunque, si ritrovano nell'organismo a partire da stadi successivi a quelli delle staminali embrionali. Alla luce delle considerazioni svolte, si propone di istituire una rete costituita da tre Centri nazionali adibiti alla regolamentazione ed al coordinamento di raccolta, stoccaggio, catalogazione, distribuzione e utilizzo, a fini di ricerca, di materiale biologico di origine fetale, postnatale e adulta e delle cellule staminali in esso contenute o da esso derivate. Attraverso delle «banche» costituite da strutture sanitarie pubbliche e private, individuate appositamente dalle Regioni, sarà conservato e distribuito ai suddetti Centri il materiale fetale raccolto. Una legge che incentivi la ricerca in questa direzione non solo accrescerà la nostra competitività a livello internazionale, ma consentirà di investire con successo in ambiti altrove molto poco

sperimentati, nel pieno rispetto della vita umana, in tutte le sue forme. Il testo della proposta di legge intende, innanzitutto, disciplinare e regolamentare la donazione e l'utilizzo, a fini terapeutici e di ricerca, di tessuti contenenti cellule staminali fetali e delle cellule da essi estratti, di cellule staminali da cordone ombelicale e di cellule staminali adulte. Le attività di utilizzo a fini terapeutici e di ricerca costituiscono obiettivi del Servizio sanitario nazionale e sono disciplinate in modo tale da assicurare il rispetto dei criteri di trasparenza e pari opportunità tra i cittadini. La donazione di tessuti fetali, del cordone ombelicale, di cellule staminali somatiche, inoltre, è un atto di disposizione libero, gratuito e privo di condizionamenti, verso il quale ogni soggetto può prestare il proprio consenso informato secondo le modalità fissate dalla presente proposta di legge. Va sempre ricordato, però, che l'utilizzo dei tessuti fetali, del cordone ombelicale e delle cellule staminali somatiche oggetto di donazione è consentito esclusivamente a scopo terapeutico e di ricerca. Al fine di integrare e coordinare le attività e le strutture istituite e disciplinate con la presente proposta di legge, si propone l'elaborazione di un Piano nazionale triennale di ricerca sulle cellule staminali somatiche adulte da parte del Ministro della Salute, d'intesa con il Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità, con la Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano e con i Direttori dei Centri Nazionali per la raccolta, la conservazione e l'utilizzo di tessuti fetali, cordoni ombelicali e cellule staminali somatiche istituiti con la presente proposta di legge. Molto importanti sono poi le attività di promozione e le campagne di informazione nazionali, da parte del Ministro della Salute, di concerto con i Ministri della Pubblica Istruzione e dell'Università e della Ricerca, in collaborazione con le Regioni e gli enti locali, le scuole, le organizzazioni di volontariato e quelle di interesse collettivo, le società scientifiche, le aziende sanitarie locali e ospedaliere, i medici di medicina generale e le strutture sanitarie pubbliche e private, per diffondere la conoscenza delle disposizioni della proposta di legge e promuovere la conoscenza delle possibilità terapeutiche e di ricerca e delle problematiche scientifiche collegate all'utilizzo di cellule staminali da cordone ombelicale e di cellule staminali somatiche.

capacità di rigenerare i tessuti e gli organi. Queste cellule, presenti in tutti gli stadi della vita, dall'embrione al feto, fino all'organismo adulto, si dividono in due grandi famiglie: embrionali e somatiche (o adulte). Le cellule staminali possono essere classificate anche secondo la potenzialità differenziativa: si parla di totipotenza se possono generare cellule di tessuti embrionali ed extraembrionali; di pluripotenza se riescono a generare cellule di tutti i tessuti embrionali; di multipotenza se sono in grado di generare sottogruppi di linee cellulari; di oligopotenza se è loro possibile solo la generazione di sottogruppi ristretti di cellule; di unipotenza se, infine, riescono a dare origine ad un unico tipo di cellule mature. Le cellule staminali embrionali, presenti appunto negli stadi embrionali della vita, sono cellule totipotenti e pluripotenti. Le cellule staminali somatiche (o adulte), reperibili in quasi tutti i tessuti adulti, sono invece cellule multipotenti od oligopotenti, avendo la possibilità di dare origine a cellule differenziate specifiche per ciascun tessuto. Prima di parlare delle caratteristiche biologiche essenziali della cellula staminale, è utile ricordare che man mano che una cellula si divide - qualsiasi sia la cellula - acquisisce sempre più caratteristiche di maturità e il suo tempo di vita si riduce progressivamente. Questo avviene perché la divisione cellulare determina alterazioni del patrimonio cromosomico e una conseguente senescenza cellulare. La cellula staminale, embrionale o somatica che sia, non segue questa regola, presentando caratteristiche quali l'autorinnovamento, la clonogenicità (ovvero la capacità di trasferire il proprio patrimonio genetico alle cellule figlie nella loro interezza) e la capacità di originare popolazioni cellulari formate sia da progenitori - che sono indirizzati verso una determinata linea cellulare e hanno perso la capacità di autorinnovarsi - sia da cellule che presentano vari livelli di differenziazione. Abbiamo detto che la cellula staminale si può auto rinnovare e si può differenziare. Queste capacità plastiche derivano dal fatto che le staminali possono scegliere di dividersi in vari modi: (1) divisione asimmetrica, che permette di avere due cellule figlie di cui una differenziata e una staminale; (2) divisione simmetrica staminale, dove da una staminale se ne ottengono due, ancora staminali; oppure, (3) una divisione simmetrica terminale, dove si ottengono due cellule figlie differenziate. La decisione di dividersi in un modo o nell'altro dipende dagli stimoli che il microambiente staminale produce e quindi, una volta di più, l'interazione cellula-ambiente riveste un ruolo fondamentale.

Gianvito Martino (articolo a pag. 34)

Sergio Dompè
Presidente di Farmindustria

Nuove frontiere della speranza

Le staminali hanno assunto nel corso degli anni un notevole interesse per le importanti potenzialità di applicazione clinica in numerose affezioni patologiche. Da un punto di vista biologico restano da affrontare molte questioni che potranno trovare una soluzione attraverso protocolli sperimentali standardizzati.



Sviluppi scientifici che aprono strade a nuove speranze. È questo lo scenario che si prospetta con l'uso delle cellule staminali a fini terapeutici.

La Ricerca è una realtà in continua evoluzione, che offre un aiuto significativo, in termini qualitativi a quantitativi, alla vita delle persone. Con risultati evidenti: un mese di vita guadagnato ogni quattro, dal 1951 ad oggi, in Italia. Un fenomeno che può essere attribuito per il 40% proprio alla Ricerca farmaceutica, grazie a soluzioni sempre più efficaci e mirate. Nonostante per rendere disponibile un nuovo farmaco siano necessari quasi 15 anni di studi e costi oltre un miliardo di euro. Un processo che è anche ad alto rischio: solo una molecola ogni 5-10 mila supera con successo i numerosi test necessari all'approvazione e solo 2 farmaci su 10 consentono di ammortizzare i costi di R&S. Lo studio delle cellule staminali si inserisce in questo ampio contesto. Produzione di farmaci, vaccini e molecole di interesse terapeutico; allestimento di cloni cellulari utili per i trapianti e la rigenerazione dei tessuti; messa a punto di tecniche diagnostiche per le malattie ereditarie sono alcuni campi nei quali la ricerca sulle cellule staminali ha già attivato una vera e propria 'rivoluzione' e a favore dei quali potrà offrire un nuovo impulso al miglioramento delle condizioni di salute. Il successo dei trat-

tamenti cellulari è legato anche all'uso di farmaci che concorrono a garantirne l'esito ottimale. È quindi importante per le imprese del farmaco interagire sempre di più con un settore in rapida evoluzione, altamente personalizzato, come quello delle staminali. La comprensione dei meccanismi di sviluppo e differenziamento cellulare degli organismi viventi ha contribuito significativamente, anche grazie all'impegno delle imprese del farmaco, ad approfondire numerosi aspetti correlati alla farmacogenomica, proteomica e metabolomica che, insieme alle più recenti applicazioni della biologia molecolare, pongono le basi per nuovi approcci diagnostici e terapeutici. L'uso delle cellule staminali non rappresenta una novità. I ricercatori le hanno poste al centro dell'attenzione da oltre 40 anni. Oggi vengono impiegate nella terapia di alcune forme leucemiche (trapianto di midollo osseo proveniente da donatori compatibili) e tumorali. È poi spesso necessario stimolare le cellule staminali con opportuni farmaci, come in alcuni casi di trapianto dal midollo osseo al circolo ematico, aumentando quindi la probabilità di un buon esito del trapianto. Possono rivestire un ruolo molto importante anche per specifiche applicazioni nel settore cardiologico. I ricercatori stanno infatti sviluppando modelli sperimentali che permettano di riparare o tenere sotto controllo le principali malattie del cuore e dei vasi (riparazione post infartuale, regressione della malattia aterosclerotica). Senza dimenticare che molti progressi sono stati realizzati, e si possono realizzare, anche in altre aree patologiche. Nel campo oncologico, ad esempio, vengono utilizzate le cellule del midollo osseo per migliorare le condizioni dei pazienti sottoposti a chemioterapia e radioterapia. In ambito neurologico, invece, le cellule staminali potrebbero risultare molto importanti per la riparazione del midollo spinale e per la cura di malattie degenerative, come il morbo di Alzheimer, il morbo di Parkinson, la malattia di Huntington, la sclerosi multipla e la sclerosi laterale amiotrofica. Un ulteriore passo in avanti nell'impie-

go delle staminali è stato fatto con la recente scoperta dallo scienziato giapponese Shinya Yamanaka: è riuscito ad ottenere, da cellule adulte della pelle, staminali riprogrammate e pluripotenti (iPS), con caratteristiche del tutto simili a quelle embrionali. Sviluppi che fanno ben sperare per il futuro. Le staminali hanno quindi suscitato, nel corso degli anni, un notevole interesse per le importanti potenzialità di applicazione clinica in numerose affezioni patologiche. Da un punto di vista biologico, restano da affrontare diverse questioni: esse potranno trovare soluzione attraverso protocolli sperimentali standardizzati, tali da permettere ai ricercatori coinvolti di gestire in modo certo, e quindi utile, i risultati conseguiti. In questo campo, una collaborazione sinergica, continua e concreta tra pubblico e privato, e tra aziende e centri di ricerca, ha permesso la creazione di un network composto da una pluralità di attori competenti, che mettono in comune un know how tale da rendere disponibili strumenti terapeutici innovativi. Estendere le terapie basate sulle cellule staminali ad un numero sempre maggiore di pazienti, individuando soluzioni mirate alle singole persone: è questa la sfida per la Ricerca nei prossimi anni, per la quale l'Italia può vantare una posizione privilegiata in considerazione della professionalità degli scienziati e dell'eccellenza delle proprie strutture. Le imprese del farmaco sono pronte a fare la loro parte.



Silvio Garattini
Fondatore e direttore dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"
Caterina Bendotti
Capo Laboratorio Neurobiologia Molecolare Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"

Staminali adulte riprogrammate

A causa di problemi etici e politici, la ricerca è stata indirizzata allo sviluppo di cellule somatiche adulte riprogrammate geneticamente per diventare simil-embionali (iPS). Lo sviluppo di terapie attraverso l'uso di iPS è molto complesso e richiederà tempi piuttosto lunghi. È necessario quindi supportare lo studio delle staminali embrionali e fetali.



Le cellule staminali sono cellule immature con una prolungata capacità di rinnovarsi e di differenziarsi in molteplici tipi cellulari che compongono un organismo. Ci sono diversi tipi di cellule staminali, quelle embrionali "pluripotenti" che possono trasformarsi in qualsiasi tessuto, quelle fetali già differenziate verso un tipo cellulare e ancora in grado di replicarsi e quelle adulte che provvedono al mantenimento dei tessuti e alla loro eventuale riparazione ma che non hanno grande capacità di differenziarsi e di crescere quando sono coltivate in vitro. L'uso delle cellule staminali a scopo terapeutico in diversi tipi di patologie è uno dei filoni di ricerca che si è maggiormente sviluppato negli ultimi anni creando una grande aspettativa per la cura di malattie degenerative come quelle che colpiscono il sistema nervoso. Il maggiore successo in ambito terapeutico delle cellule staminali si è avuto sinora nelle malattie ematologiche come le anemie e i vari tumori del sangue utilizzando le cellule staminali del midollo osseo (mesenchimali) o presenti nel sangue del cordone ombelicale. Per quanto riguarda l'utilizzo nelle malattie degenerative del sistema nervoso invece la sfida è ancora aperta. L'esempio più ricorrente dell'utilizzo della terapia cellulare per riparare ai danni cerebrali e alla perdita neuronale nell'uomo è la malattia di Parkinson, i

cui sintomi derivano dalla perdita progressiva di cellule in una piccola area del cervello conosciuta come "sostanza nera". Data l'area di lesione piuttosto circoscritta, sono stati fatti diversi tentativi di trapianto cellulare, dall'uso di cellule dei surreni dello stesso paziente, rivelatosi però un insuccesso, all'uso di cellule mesencefaliche fetali umane che hanno avuto solo un parziale successo. Inoltre, molti pazienti con quest'ultimo trattamento hanno sviluppato importanti discinesie caratterizzate da eccessivi movimenti incontrollati. Il motivo del perché questo approccio non abbia funzionato non è ancora chiaro, tuttavia, dato lo sviluppo recente nella conoscenza delle cellule staminali, è proprio di questi giorni l'annuncio su Science (vol.326,358-9,2009) che nuovi studi clinici di terapia cellulare nel Parkinson sono in programma in Europa e negli USA. Recentemente altri tentativi di terapia cellulare sono stati applicati a pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica (SLA) utilizzando cellule staminali provenienti dal midollo osseo degli stessi pazienti trapiantate nel midollo spinale, purtroppo con risultati molto modesti o del tutto inefficaci. Le cellule mesenchimali, data la loro notevole proliferazione e differenziazione rappresentano un candidato ideale per l'uso nella medicina rigenerativa, tuttavia si conosce ancora poco circa la loro capacità a differenziarsi in cellule nervose e il possibile rischio di sviluppare tumori nella sede di trapianto. Tra i vari tipi di cellule staminali più indicati nel trattamento delle malattie del sistema nervoso, sembra che le cellule di origine embrionale e fetale opportunamente modificate geneticamente per indirizzarle verso un fenotipo neurale specifico o per la produzione di fattori neurotrofici siano quelle più promettenti. Infatti, tale strategia si è rivelata molto efficace nel trattamento di alcuni modelli animali di patologie quali la SLA o il trauma spinale. Rispetto a quest'ultimo, in particolare, uno studio recente ha dimostrato che cellule fetali cerebrali umane indotte a differenziarsi in oligodendrociti quando

sono trapiantate nell'area del trauma spinale aumentano significativamente lo spessore della guaina mielinica che avvolge gli assoni favorendo la trasmissione nervosa e quindi anche un netto miglioramento della qualità della motricità dell'animale. Questo tipo di risultato non solo è importante per i traumi spinali ma anche per tutte quelle forme di malattie demielinizzanti che ancora sono orfane di terapie. Quindi la conoscenza di fattori molecolari in grado di indirizzare il destino di una cellula durante lo sviluppo può fornire utili informazioni per la manipolazione delle cellule staminali a fini terapeutici. A causa di problemi etici e politici relativi all'uso di embrioni e feti abortivi, tuttavia, questo tipo di ricerca ha subito un forte rallentamento. A seguito di questo parecchia enfasi nella ricerca è stata riversata allo sviluppo delle cosiddette cellule iPS "inducibile pluripotential stem" che sono il prodotto di cellule somatiche adulte riprogrammate per diventare cellule simil-embionali pluripotenti attraverso la manipolazione genetica. Benché il profilo di espressione genica delle cellule iPS sia strettamente correlato con quello delle cellule embrionali, ci sono alcune differenze le cui implicazioni o conseguenze sono sconosciute. Recentemente alcuni scienziati americani sono riusciti a trasformare cellule staminali della pelle in cellule del sistema nervoso ed in particolare in motoneuroni. Questo è un notevole passo avanti nella ricerca sulla SLA e altre malattie del motoneurone in quanto potrebbe portare allo sviluppo di potenziali modelli cellulari "personalizzati" per ogni paziente affetto da tali malattie. Infatti, un tale paradigma sperimentale favorirebbe lo studio dei meccanismi molecolari che portano alla degenerazione selettiva di questi neuroni individuando nuovi potenziali bersagli terapeutici "personalizzati". Lo sviluppo di terapie attraverso l'uso di iPS è invece molto più complesso e richiederà tempi piuttosto lunghi. Per questo è necessario che lo studio delle cellule staminali di origine embrionale e fetale continui ad essere supportato.

Luciano Eusebi

Professore ordinario di Diritto penale all'Università Cattolica di Piacenza

L'etica nella ricerca

L'attività scientifica, come ogni altra attività umana, implica scelte continue. E se queste non sono guidate dal proposito di agire secondo ciò che è conforme alla dignità di ogni essere umano coinvolto, cioè dall'etica, rischiano una dipendenza da considerazioni riferibili, soprattutto, a interessi materiali.

La ricerca sulle cellule staminali continua a costituire un singolare banco di prova circa la tenuta di alcuni principi sui quali sono stati costruiti i diritti umani fondamentali ed il riconoscimento del principio di uguaglianza in quanto cardine degli ordinamenti democratici. Non si tratta di interrogativi attinenti all'impiego di tali cellule, sebbene certamente problemi etici si pongano anche da questo punto di vista: si prenda in esame qualche tentativo un po' precipitoso di ottenere risultati eclatanti trasferendo cellule senza un'adeguata base conoscitiva. Si tratta, piuttosto, dei modi attraverso i quali acquisire informazioni sulla funzionalità delle cellule progenitrici e, pertanto, delle scelte attinenti alle attività di ricerca. Il che rimanda alla consapevolezza del fatto che se le conoscenze, in sé, sono sempre positive, interrogativi si pongono non solo circa i modi in cui esse verranno utilizzate, ma anche circa i percorsi con cui a tali conoscenze sia possibile pervenire. La questione attiene, evidentemente, allo studio di cellule staminali embrionali. L'implicazione è l'estinguersi della vita dell'embrione interessato. Tema da anni in discussione, ma che non ha perduto il suo rilievo paradigmatico. Lungi dal costituire una sorta di palla al piede per la ricerca, la problematizzazione etica rappresenta una garanzia di libertà della medesima. Ciò anche quando comporta scelte impegnative. L'attività scientifica, come ogni altra attività umana, implica scelte continue. E se queste non sono guidate dal proposito di agire secondo ciò che è conforme alla dignità di ogni essere umano coinvolto, l'etica, rischiano una dipendenza da considerazioni riferibili a interessi materiali. L'interrogativo concerne l'inizio della vita umana, cui si ricollega la titolarità dei diritti inalienabili

dell'uomo: vige il canone (kantiano) portante della moderna democrazia liberale, secondo cui l'esistenza di un individuo umano non può mai essere trattata in senso meramente strumentale. Proprio il rispetto di questo principio costituisce un buon motivo – anche in conformità al principio di precauzione – affinché nella nostra materia le risorse disponibili siano destinate allo studio delle cellule staminali umane non embrionali (comprese le cellule somatiche riprogrammate attraverso adeguate tecniche di regressione): ambito cui finora si sono manifestate connesse le uniche prospettive concrete di sperimentazione in ambito terapeutico di questo tipo di cellule. La centralità della tutela da garantirsi alla vita umana non si fonda, come talora si sostiene, su motivazioni meramente religiose. Piuttosto, il rispetto della vita costituisce il presidio del mutuo riconoscimento tra gli individui umani come uguali. Il principio di uguaglianza presuppone, infatti, che la dignità umana competa, semplicemente, al sussistere di ciascun essere umano e non ad un qualche livello delle capacità o delle qualità che l'esistenza in un dato momento manifesti, o al raggiungimento da parte della medesima di una qualche fase del suo svolgersi: criteri, questi ultimi, i quali dipenderebbero da un giudizio arbitrario altrui. È dunque sufficiente che esista una vita umana, secondo la moderna elaborazione dei diritti dell'uomo, perché vi sia dignità umana. Del resto, quanto distingue l'esistenza umana dalle altre forme di vita risulta inscindibilmente connesso all'essere in atto una vita biologicamente

umana. La corporeità non è accidentale alla nostra vita: ciò che è tipico di quest'ultima, piuttosto, si esprime attraverso il corpo, secondo un'unità che non consente di separare il darsi della vita biologica da quello dell'umano nel suo insieme (oggi nessuno più sosterebbe che le dimensioni psichiche o intellettive siano

LA QUADRATURA DEL CERCHIO

PUÒ FARE IL PUNTO SULLA RICERCA NEL NOSTRO PAESE?

CERCHI DI CAPIRE STIAMO CERCANDO DI FARE UNA RICERCA NON TROPPO RICERCATA ANCHE SE MOLTI RICERCATORI SONO RICERCATE NON SOLO PER LA RICERCA.



calate nel corpo dall'esterno). Da quando e fino a quando va svolgendosi una vita appartenente alla specie umana, è in gioco, pertanto, la presenza dell'umano e della sua dignità. Orbene, la vita di ogni individuo si identifica in un processo che, dal momento in cui ha inizio al suo termine, si svolge in modo continuo e autonomo: consiste nel risultare già e tuttora in atto un processo esistenziale coordinato e guidato dal suo interno, secondo le caratteristiche della specie di appartenenza. Il che avviene a partire dalla fecondazione o, comunque, dal momento in cui quel processo risulti altrimenti attivato (per esempio, attraverso una clonazione). Ciascuno si ritrova in vita: in una vita che procede dal suo inizio per forza propria. In nessun momento dà impulso alla sua vita, o a quella altrui. Piuttosto, può farsi carico delle condizioni esterne necessarie affinché il suo iter esistenziale, o quello di un altro individuo, non s'interrompano anzitempo. È in grado di agire per porre termine alla sua stessa vita, ma non di avere parte attiva rispetto al sussistere della medesima. Nell'arco della vita, gli esseri umani esprimono e realizzano in modi diversi le capacità inerenti la loro umanità, che resta per tutti identica. Essi, inoltre, condividono con gli altri viventi la gradualità dello sviluppo nella prima parte dell'esistenza: anche quest'ultimo aspetto non può, però, legittimare differenze qualitative – riferite allo stato d'avanzamento dell'evoluzione psicofisica – tra vite umane egualmente in atto. Da un lato, infatti, non avrebbe alcun fondamento razionale concepire lo strut-

FIN QUANDO LE STAMINALI NON SOSTITUIRANNO IL VIAGRA, NON CI SARA' ALCUN SOVVENZIONAMENTO PER LA RICERCA...



Disomogeneità mondiale

La legislazione che regola l'utilizzo di embrioni umani nella ricerca medica è una materia resa scottante dai continui progressi della scienza e oggetto di pressioni da parte di scienziati, leaders religiosi, specialisti della bioetica e opinione pubblica.

Responsabilità, salvaguardia dei valori, libertà intellettuale, trasparenza ed intergrità: ecco i principi che hanno ispirato la Carta Internazionale per la ricerca sulle staminali, presentata quest'anno al World Stem Cell Summit di Baltimora dalla bioeticista canadese Bartha Knoppers dell'università McGill di Montreal. La Carta intende promuovere l'avanzamento della ricerca, unendo chi crede nel potenziale terapeutico delle cellule staminali, e costituisce il tentativo di stabilire dei principi etici uniformi, in una comunità scientifica sempre più conscia del contributo essenziale apportato da una crescente collaborazione internazionale. La legislazione che regola l'utilizzo di embrioni umani nella ricerca medica è materia resa scottante dai continui progressi della scienza. Diviene, altresì, oggetto di pressioni da parte di scienziati, leaders religiosi, specialisti della bioetica ed opinione pubblica. Storia e culture diverse hanno condotto, in Europa, ad approcci diversi all'argomento. Ciò che risulta legale in un Paese, è vietato in un altro. In molti Paesi europei, la ricerca sulle cellule staminali è criminalizzata e sottoposta a severe restrizioni: in Italia, la legge 40/2004 vieta l'estrazione di cellule staminali a scopo di ricerca da un embrione umano. Rigidi divieti vigono anche in Germania, Austria, Lituania, Polonia. In Francia, la legge sulla Bioetica del luglio 1994, che vietava in maniera categorica la sperimentazione su embrioni umani, è stata rivista solo nel luglio 2004. Più all'avanguardia il Belgio, che permette la clonazione terapeutica e la ricerca sugli embrioni dal 2003, e che, insieme alla Svezia, incoraggia la ricerca in tal senso. In Svizzera, il referendum ha introdotto la nuova legge, entrata in vigore nel 2005, che consente l'estrazione di cellule staminali, anche se i ricercatori devono sottostare a regole rigide. Voce fuori dal coro, quella liberale del governo britannico, che incoraggia attivamente la ricerca avanzata sulle cellule staminali e, dal 2001, permette l'estrazione cellulare da embrioni (fecondazione in vitro) e la clonazione terapeutica. Oltre ad essere stato il Paese pioniere nell'aprire, nel 2004, una banca di cellule staminali embrionali, la Gran Bretagna concede generosi fondi pubblici alla scienza, pur imponendole un forte controllo statale. Per quanto riguarda l'Unione Europea, la Commissione Europea accorda fondi comunitari ai progetti di ricerca che prevedono l'uso di cellule staminali di origine embrionale negli Stati membri dove questo è legale, ma non finanzia le ricerche. Diversa la situazione in America, dove la ricerca finanziata dai privati è esente da restrizioni, ed in Asia, dove sono stati raggiunti in poco tempo risultati notevoli, pur se limitati dalla scarsità dei finanziamenti privati. Così, mentre l'Europa limita, l'Asia brucia le tappe e i nostri "cervelli" fuggono oltre oceano, verso una nuova America che torna alla ribalta, cancellando i divieti e i limiti imposti dall'amministrazione di George W. Bush. «L'America guiderà il mondo verso le scoperte che questo tipo di ricerca potrà un giorno offrire». In fondo, «Ci è stata data la capacità e la volontà di perseguire questa ricerca, e l'umanità e la coscienza per farlo in modo responsabile» Obama dixit.

Eva Donelli, *Institute for Global Studies*

"Il possesso del migliore stato di sanità possibile costituisce un diritto fondamentale di ogni essere umano, senza distinzione di razza, di religione, d'opinioni politiche, di condizione economica o sociale"

recita la Costituzione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

turarsi delle capacità che caratterizzano l'umano – soprattutto quelle intellettive – come distinto dal processo esistenziale nella sua unitarietà, quasi che il primo possa avere un inizio autonomo dal secondo ed essere, per così dire, abbinato dall'esterno, come già si osservava, allo sviluppo meramente biologico del corpo: le capacità tipiche dell'esistenza umana si rendono attuali nell'ambito di un percorso indivisibile, il cui inizio è uno solo e non esiste, pertanto, una fase della vita umana in cui non sia (ancora) in gioco il costruirsi delle funzioni che sono proprie

dell'essere umano. Dall'altro lato, proprio il realizzarsi ab intrinseco della progressività che caratterizza la formazione delle attitudini inerenti alla vita umana, indica come già sussista, lungo l'intero corso di tale formazione, ciò che regge nel tempo il dispiegarsi della medesima, rendendola espressione di una realtà esistenziale unitaria. Non a caso, rappresenta una delle acquisizioni più radicate della civiltà moderna il convincimento che i più piccoli non siano da ritenersi inferiori in dignità umana e in diritti, rispetto agli adulti, perché ancora non ne esprimono

tutte le capacità. E infatti, il preambolo della Convenzione internazionale sui diritti dell'infanzia, citando il preambolo della Dichiarazione approvata dall'ONU sui diritti del fanciullo, afferma che il medesimo, «a causa della sua mancanza di maturità fisica e intellettuale necessita [addirittura] di una protezione e di cure particolari, ivi compresa una protezione legale appropriata, sia prima che dopo la nascita». Talora si osserva che la distruzione di un seme appena germogliato non viene percepita come quella di una pianta al compimento del suo sviluppo. Ma la pertinenza del paragone con la vita umana è solo apparente: se, infatti, il valore che si attribuisce alla pianta è legato esclusivamente alla fruizione (estetica, agroalimentare, industriale...) che altri ne possa avere quando essa è all'apice della sua crescita (e se i semi sono largamente sostituibili), allora l'osservazione risulta ineccepibile. Ove, invece, si discuta, come accade per gli esseri umani, di una realtà esistenziale che ha valore in sé, e non in rapporto all'altrui fruizione in una data fase della sua esistenza, allora il parallelismo non regge: nel caso in cui all'esistenza stessa della pianta fosse attribuito valore in sé – ad esempio perché la sua specie è in via di estinzione – non si sarebbe indifferenti alla distruzione del seme. Perfino chi volesse attribuire valore solo all'attualità di una vita cosciente dovrebbe spiegare perché l'adulto in coma per un trauma, e con modeste chance di recupero, va (indubbiamente) curato, mentre l'embrione, che ove lasciato vivere evolve di certo, salvo eventi traumatici, verso una fase meno precoce della vita umana caratterizzata dalla coscienza, potrebbe essere distrutto. Ben difficilmente, inoltre, un adulto potrebbe essere sincero nel dichiararsi indifferente rispetto all'eventualità che il suo embrione, nel passato, fosse stato distrutto. Se lo dichiara è perché sa che, ormai, quanto afferma di accettare non può verificarsi. Ma se questo è vero, mostrare disinteresse per il destino di embrioni diversi dal proprio viola, come spiega Jürgen Habermas, il principio di uguaglianza. Da quando è in atto una sequenza di sviluppo esistenziale coordinata e unitaria di tipo umano – cioè dalla fecondazione o dal momento in cui, secondo qualsiasi altra modalità, tale sequenza abbia avuto inizio – si tratta, pertanto, di agire verso di essa in modo conforme alla sua dignità umana, rinunciando a qualsiasi prospettiva di approccio strumentale o eugenetico. Prelevare cellule staminali interrompendo l'evolversi già in atto di una sequenza esistenziale umana, comunque essa sia stata attivata (mediante fecondazione, clonazione o, in prospettiva, attraverso l'idonea stimolazione di una cellula totipotente), contrasterebbe dunque con i principi cardine di una democrazia liberale.

Marco Doldi

Membro della Commissione teologica internazionale
Docente di Teologia Morale presso l'Istituto Superiore di Scienze Religiose di Genova

Perché cellule staminali adulte

Prelevare cellule staminali da embrione è sembrata la via più facile. La Chiesa, invece, è sempre stata di parere contrario perché il prelievo da embrione è motivo della sua distruzione.

Buone notizie nel campo delle cellule staminali. Due ricercatori, il giapponese Shina Yamanaka e lo statunitense James Thomson, hanno scoperto le cellule staminali indotte, note con la sigla "Ips". Di che si tratta? Da almeno una decina di anni si parla delle potenzialità delle cellule staminali, dotate della singolare capacità di trasformarsi in qualunque altro tipo di cellula del corpo. Molti ricercatori sostengono che le cellule staminali potranno potenzialmente rivoluzionare la medicina, permettendo di riparare specifici tessuti o di riprodurre organi. Fin da subito, si è guardato con interesse alle cellule staminali prelevate da embrione, in quanto esse sarebbero maggiormente capaci di trasformazione. Prelevare cellule staminali da embrione è sembrata la via più facile: quanti embrioni congelati si trovano nei centri di fecondazione assistita! Qualcuno ha anche ipotizzato di creare appositamente embrioni umani al fine di avere a disposizione le cellule staminali più promettenti. La Chiesa, invece, è sempre stata di parere contrario. Semplicemente perché il prelievo di cellule staminali da embrione è motivo della sua distruzione. "La ricerca scientifica va giustamente incoraggiata e promossa, sempre che non avvenga a scapito di altri esseri umani la cui dignità è intangibile fin dai primi stadi dell'esistenza". Parole di Bene-

detto XVI ai partecipanti al Convegno internazionale sulle cellule staminali adulte, organizzato dall'Università "La Sapienza" di Roma nel giugno 2007. La posizione della Chiesa, suffragata dalla ragione e dalla scienza, è chiara: promozione piena per la ricerca scientifica, con il limite di non ledere l'essere umano, la cui dignità matura e diviene inalienabile fin dal primissimo momento dell'esistenza. Pertanto, se si desidera un autentico progresso, bisogna muoversi in un'altra direzione, quella dell'adulto. Il quale non subisce danni letali dal prelievo delle cellule e, non secondariamente, può esprimere il consenso. In questo caso, verso un aiuto alla scienza. La recente istruzione vaticana sulla bioetica afferma: "È da incoraggiare l'impulso e il sostegno alla ricerca riguardante l'impiego delle cellule staminali adulte, in quanto non comporta problemi etici" (Dignitas personae, 32). Questa strada, di fatto, è stata seguita dai due scienziati. Essi hanno stimolato, con procedimenti differenti, cellule adulte della pelle con coppie di quattro geni chiave. Questi hanno ringiovanito le cellule fino ad uno stato praticamente identico a quello embrionale. Si tratta delle cellule "Ips", dotate di caratteristiche di pluripotenza: possono, cioè, trasformarsi nelle cellule di qualsiasi altro tessuto umano, dermico, muscolare, neuronale, od osseo. Così,

senza distruggere embrioni umani, la scoperta ha aperto un nuovo orizzonte per la cura efficace dei pazienti. Sì, perché le cellule "Ips" provengono dal medesimo paziente e lui stesso le riceverà nuovamente. Non si attiverà, pertanto, il meccanismo del rigetto. La notizia porta a riflettere coloro che desiderano disporre di embrioni umani per la ricerca. In Italia questo non è permesso dalla Legge 40, che regolamenta la fecondazione artificiale. Qua e là si registra qualche tentativo di scardinarla. Per esempio, tre ricercatrici italiane hanno di recente impugnato un bando del ministero del Welfare, che destina otto milioni di euro alla ricerca su cellule staminali prelevate da adulti. Le studiose hanno contestato il fatto che viene escluso dalla ricerca il prelievo di cellule embrionali. Di fatto, il ricorso è stato respinto. Non sono però mancate voci che denunciavano una presunta cancellazione della libertà di ricerca in Italia, un rinnovato caso Galileo Galilei. In realtà, l'Italia si trova in una posizione di autentico progresso, avvalorato ora da queste nuove scoperte scientifiche. L'embrione, infatti, non può essere considerato come un semplice oggetto: è un essere umano nella fase iniziale del suo sviluppo e, pertanto, va tutelato. Lo esige il principio dell'uguaglianza tra le persone. Lo esige il diritto alla vita di tutti.

Giorgio Maria Carbone

Docente di Bioetica e Teologia Morale presso la Facoltà di Teologia di Bologna

Giù le mani dagli embrioni

Perché alcuni continuano a dire in modo martellante che è necessario usare le staminali prelevate dagli embrioni? Perché gran parte della stampa italiana continua su questa linea? È solo ignoranza?

La ricerca scientifica sta vivendo, da alcuni anni, dei momenti di grande interesse per l'uomo e la sua salute. In particolare, la ricerca e lo studio sulle cellule staminali hanno acceso delle grandi speranze per la promozione di quel bene che tutti desiderano, la salute. Le cellule staminali segnano l'inizio della medicina rigenerativa in quanto, se sono opportunamente coltivate e modificate, possono ricostruire alcuni tessuti danneggiati da traumi o malattie. Tuttavia, dietro queste ricerche e queste scoperte, ci sono notevoli fatiche, difficoltà e problemi, non solo di ordine tecnico-scientifico, ma anche di ordine etico e, dunque, umano.

Cosa sono le cellule staminali?

Le staminali sono cellule capostipite, quelle, cioè, che stanno all'origine delle più di 200 linee di cellule che compongono il nostro organismo (cellule ematiche, epatiche, nervose, muscolari...). Quando una staminale si duplica, dà vita ad un'altra staminale e ad una cellula differenziata. Le staminali possiedono, inoltre, una preziosa proprietà, la plasticità: possono, cioè, differenziarsi, originando anche cellule diverse da quelle del tessuto da cui sono state prelevate (ad esempio, cellule staminali presenti nel sangue sono state prelevate, moltiplicate e trasferite in altre zone del corpo, come il fegato, l'intestino e la cute e hanno curato questi tessuti).

Quali sono le fonti da cui recuperare le cellule staminali?

1. Le cellule staminali di origine embrionale

La prima fonte di prelievo di cellule staminali è costituita dalla massa cellulare interna dei viventi allo stadio embrionale. Da quando le ricerche biologiche e mediche hanno consentito di conoscere il processo di fertilizzazione e di formazione dell'embrione, cioè almeno da quaranta anni, si sa che le cellule embrionali, almeno nei giorni immediatamente successivi al processo di fertilizzazione, sono totipotenti o multi potenti, possiedono, cioè, la capacità attiva di diventare una qualsiasi cellula di un tessuto adulto specifico. Eppure, nonostante questa potente

plasticità e versatilità, e nonostante le innumerevoli equipe e gli studi di ricerca ad alto livello, durante tutti questi anni, nessun ricercatore ha mai dimostrato scientificamente che le staminali prelevate da embrioni curino malattie come l'Alzheimer, il Parkinson, il diabete, le cardiopatie, i tumori: la comunità scientifica non possiede documenti e prove in proposito. È stato, invece, dimostrato il contrario: staminali prelevate da embrioni di topo, e immesse in topi adulti, hanno ingenerato tumori. Che le staminali prelevate da embrioni aumentino notevolmente il rischio di insorgenza di tumori è noto almeno dal 2000, grazie ad uno studio di G. Vogel. L'insorgenza dei tumori è dovuta al fatto che le staminali embrionali, essendo idonee a dar vita a tutte le linee cellulari, possono moltiplicarsi in modo incontrollato, e quindi anche originare cellule maligne. L'evidenza che le cellule staminali embrionali siano altamente instabili, -possono espandersi in modo indifferenziato-, e, quindi, generare forme di tumori, è dimostrata da un numero crescente di studi. Inoltre, danno luogo anche ad infezioni e crisi di rigetto. L'uso delle cellule staminali di origine embrionale è, quindi, un non senso dal punto di vista della ricerca terapeutica e farmacologica. Solleva anche un grave problema etico: il prelievo delle cellule staminali dall'essere vivente di vita embrionale comporta la sua morte. E, se si tratta di un essere umano di vita embrionale, comporta la morte di un nostro simile.

2. Le cellule staminali da adulto, dette anche tessuto specifiche

Le evidenze scientifiche e gli insuccessi conseguenti alle staminali embrionali hanno indotto i grandi centri di ricerca ad orientare le proprie indagini relative alle cellule staminali sulla seconda fonte di esse, cioè sulle cellule staminali tessuto specifiche. Queste staminali, dette anche «staminali somatiche», sono generalmente isolate dal paziente stesso, o da un donatore compatibile, moltiplicate, o trattate in vitro, e, quindi, trapiantate. Si è così scoperto che ognuno di noi ha in sé delle riserve di staminali, nell'adipe, ad esempio, nel bulbo olfattivo, nel midollo osseo, nel cordone ombelicale, in particolare

nella cosiddetta gelatina di Worton. L'uso delle staminali tessuto specifico non pone particolari problemi etici, se non gli stessi sollevati dai trapianti di cellule, tessuti ed organi.

Grazie alle staminali tessuto specifiche, sono stati sviluppati oltre sessanta tipi di terapie afferenti patologie del sangue, della cornea e per trapianti di epidermide. Vi sono, poi, sempre in quest'ambito, sperimentazioni cliniche particolari, quali quelle che riguardano le malattie neurodegenerative, come Parkinson, Sla e morbo (infantile) di Tay-Sachs. Sono in corso, o in fase di avvio, dei trials clinici in cui cellule staminali cerebrali, moltiplicate in vitro, vengono trapiantate nel cervello lesionato con finalità terapeutiche. Sebbene questa non sia sempre la scelta d'elezione, le cellule staminali cerebrali, spesso di origine fetale, possono essere estratte da aborti spontanei, eliminando anche in questo caso eventuali problemi etici. Nel caso in cui si tratti di staminali tessuto specifiche dello stesso paziente, non c'è alcun rischio di rigetto. Non c'è neanche il rischio dell'insorgenza di tumori, perché le staminali tessuto specifiche sono parzialmente differenziate. La strada più promettente e, di fatto, quella già applicata in molti centri ospedalieri italiani è l'uso di cellule staminali prelevate da adulto, in genere dal paziente stesso.

Conclusione

Concludo con una domanda: perché alcuni continuano a dire in modo martellante che è necessario usare le staminali prelevate dagli embrioni? Perché gran parte della stampa italiana continua su questa linea? È solo ignoranza? Oppure c'è malafede dovuta ad interessi economici (vendita dei brevetti per la proliferazione delle staminali embrionali) e politici (far risorgere alcuni gruppi politici)? Si vuole mettere liberamente le mani sull'uomo che vive allo stadio embrionale? Sono questi i problemi etici più dibattuti. Riguardano, non solo la visione dell'uomo, ma anche la capacità di conoscere e divulgare al grande pubblico le evidenze della biologia e della medicina. Problemi, quindi, di antropologia e di etica della comunicazione di massa.

Con gli occhi dei bambini

Disegni dei bambini frequentanti la Ludoteca Comunale "Il Settimo Cielo" presso la scuola paritaria di Monfalcone (GO).



Margherita Hack
Astrofisica e divulgatrice scientifica italiana

Fermiamo la nuova "santa inquisizione"

La scienza ha dimostrato che può permettere la guarigione di malattie fino a oggi inguaribili. Frenarla per questioni religiose e ideologiche è equivalente a quando la chiesa costrinse Galileo ad abiurare perché dichiarava che era la terra a girare intorno al sole e non viceversa.



L'Italia è uno Stato laico, che però ospita il Vaticano, e questo ha sempre posto e pone, di fatto, limiti alla laicità. L'articolo 7 della Costituzione recita: "Lo Stato e la chiesa cattolica sono, ciascuno nel proprio ordine, indipendenti e sovrani". L'articolo 8 recita: "Tutte le confessioni religiose sono egualmente libere davanti alla legge". L'articolo 33 recita, fra l'altro: "...Enti e privati hanno il diritto di istituire scuole e istituti di educazione, senza oneri per lo Stato...", norma ampiamente disattesa da comuni, province e regioni. In barba alla laicità dello Stato Italiano, il Vaticano si intromette quotidianamente su questioni e situazioni di grande importanza per molti cittadini, facendo pesanti e ripetute pressioni sui politici più legati alla chiesa per la loro fede religiosa e, di fatto, limitando e ostacolando la libertà di azione del Governo. Fra i problemi di maggiore importanza, ci sono il riconoscimento delle unioni di fatto, il testamento biologico e l'eutanasia, gli ostacoli alla ricerca, come nel caso delle cellule staminali embrionali. Da Papa Benedetto XVI giungono solo risposte negative a quelle che sono esigenze della società odierna: no ai PACS, no al testamento biologico, no all'eutanasia, no alla ricerca sulle cellule staminali embrionali. La chiesa sembra ritenere che solo chi crede pos-

sieda un'etica, che non possa esistere un'Etica Laica o, ancor meno, un'Etica Atea. L'etica laica e, in particolare, l'etica degli atei, che non credono in nessuna entità superiore non meglio definita, ma solo nel dato di fatto dell'esistenza della materia che origina le strutture presenti nell'Universo, da cui si originano anche gli esseri viventi, dai più semplici ai più complessi, si basa sul rispetto del prossimo, uomo o animale che sia e può essere riassunta dai comandamenti di Cristo, che certo non era figlio di Dio, ma una delle più grandi figure dell'umanità, che ha preceduto i suoi tempi di molti secoli: "Ama il prossimo tuo come te stesso" e "Non fare agli altri quello che non vorresti fosse fatto a te". Per attenersi a questi comandamenti non c'è bisogno di credere in Dio, non lo si fa per la speranza in un al di là in cui non si crede, ma solo per un sentimento di fratellanza universale che deriva dalla nostra comune origine da quella materia che costituisce l'Universo. Gli attacchi alla Scienza da parte della chiesa hanno una lunga tradizione. Nel 1600 fu mandato al rogo Giordano Bruno, colpevole di ritenere che fossero la Terra e gli altri pianeti a ruotare attorno al Sole e non più la Terra centro dell'universo, creata da Dio per gli uomini, e che le stelle fossero altrettanti Soli, come il Sole circondati da pianeti - cosa oggi verificata dalle osservazioni astronomiche. Nel 1610 Galileo scopre i quattro maggiori satelliti di Giove e lo considera un sistema solare in miniatura, una prova indiretta del sistema copernicano. Per queste idee eretiche, Galileo è costretto ad abiurare ed esiliato nella Villa Il Gioiello, dove muore in solitudine nel 1642. Ci sono voluti quasi quattro secoli perché la chiesa lo riabilitasse. La ricerca sulle cellule staminali embrionali è essenziale perché la scienza ha dimostrato che può permettere la guarigione di malattie fino ad oggi inguaribili. Frenarla per questioni religiose e ideologiche è un delitto equivalente a quello di quattro secoli fa, quando la chiesa costrinse Galileo ad



abiurare perché dichiarava che era la terra a girare intorno al sole e non viceversa. Oggi, certo, la chiesa accetta le scoperte della scienza biologiche, però continua ad interferire pesantemente quando si parla di scienze biologiche. Nel caso delle staminali, la chiesa blocca la ricerca perché crede che l'embrione abbia un'anima. Ma l'embrione è solo una cellula. L'idea che l'embrione abbia un'anima, e che quindi non si possa toccare, non è altro che un pregiudizio, di quelli che andavano bene nel medioevo, non certo nel 2009! Certo, ben venga l'utilizzo delle cellule staminali degli adulti e del cordone ombelicale: tanto meglio se si possono utilizzare anche quelle! Ma questa possibilità non può giustificare l'abbandono dello studio delle staminali embrionali: non freniamoci, non leghiamoci le mani quando si può fare della ricerca capace di apportare risultati straordinari, e su cui tutto il mondo civile sta già lavorando! L'Italia non deve restare indietro su un argomento così importante per pregiudizi d'ordine religioso.

Ranieri Cancedda
Professore Ordinario e Presidente del Corso di Studi in Biotecnologie presso l'Università di Genova, Direttore Laboratorio Medicina Rigenerativa presso l'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova

Gli indirizzi della ricerca

L'utilizzo delle cellule staminali a scopo terapeutico prevede l'espansione delle cellule prelevate dal paziente ed il loro reimpianto come sospensione cellulare. Particolare interesse ha suscitato osservare che le cellule staminali sono in grado di sfuggire al rigetto e modulare la risposta immune nei pazienti in cui vengono iniettate.

La scoperta delle cellule staminali adulte
All'inizio del secolo scorso, scoprire che le cellule del sangue si rinnovano continuamente durante l'intera vita dell'organismo ha condotto ad ipotizzare l'esistenza di una popolazione di cellule staminali, intesa come "serbatoio" di cellule non differenziate, da cui le cellule differenziate del sangue derivano. Oltre che dal midollo osseo, cellule staminali sono state successivamente identificate ed isolate da diversi altri tessuti animali ed umani, quali epidermide, cornea, mucosa del tratto digerente, tessuto adiposo, polpa dentaria, fegato, pancreas, cervello, muscolo scheletrico, cuore, vasi sanguigni e sangue periferico. In particolare, nel midollo osseo è stata identificata una seconda popolazione di cellule staminali, in aggiunta alle cellule staminali emopoietiche. Queste ulteriori cellule, isolate dalla componente stromale del midollo e chiamate Cellule Staminali Mesenchimali, possono originare le cellule differenziate di diversi tessuti connettivi derivati durante lo sviluppo dell'embrione da un particolare tessuto embrionale chiamato mesoderma. Più recentemente, cellule con caratteristiche di staminalità sono state isolate anche da tessuti fetali, quali placenta e liquido amniotico. Le cellule staminali derivate dai differenti tessuti di organismi adulti e dai tessuti fetali sono genericamente chiamate cellule staminali adulte per distinguerle dalle cellule staminali embrionali derivate da embrioni nei primissimi stadi di sviluppo. Le cellule staminali adulte possiedono due proprietà principali: sono cellule non differenziate in grado di autoreplicarsi (dividersi dando origine a due cellule uguali alla cellula di partenza) e, sotto l'influenza di particolari stimoli, sono contemporaneamente capaci di differenziare (diventare cellule specializzate), assumendo le caratteristiche delle cellule dei tessuti in cui sono localizzate. Il ruolo principale delle cellule staminali è quello di garantire nel tessuto di appartenenza il fisiologico ricambio delle cellule "invecchiate" e di ripristinare le cellu-

le eventualmente morte a seguito di traumi o malattie.
La nicchia delle cellule staminali
Recenti studi hanno chiarito che le cellule staminali sono localizzate in specifiche "nicchie". Si definisce nicchia quell'insieme di fattori che concorrono a determinare il microambiente in cui la cellula staminale è posizionata. Particolare importanza, a questo riguardo, assume la presenza nella nicchia di altre cellule, con cui la staminale può venire in contatto. Il contatto può essere diretto, mediante proteine presenti sulla membrana citoplasmatica delle due cellule, o indiretto, tramite proteine secrete da una cellula (fattori di crescita e citochine). Queste sono capaci di interagire con una proteina presente sulla membrana dell'altra cellula (recettore specifico), la quale riconosce la proteina secreta con una modalità chiave-serratura (meccanismo paracrino), risultando in questo modo stimolata. Altro elemento importante della nicchia è la matrice extracellulare che circonda le cellule, intendendo con questo termine quella rete tridimensionale di macromolecole prodotte dalle cellule stesse, intrecciate e legate fra loro, di natura sia proteica, sia glicidica. Sulla superficie delle cellule sono presenti proteine che hanno funzioni analoghe a quelle dei recettori dei fattori di crescita, ma riconoscono le proteine della matrice extracellulare. La particolare organizzazione della nicchia può essere molto diversa a seconda del tipo di cellula staminale. Nell'uomo, la nicchia delle cellule staminali emopoietiche risiede sulla superficie delle trabecole ossee presenti nel midollo, dove sono presenti anche cellule della componente stromale del midollo osseo. Le cellule staminali epiteliali (dell'epidermide) sono localizzate in un particolare rigonfiamento, situato a circa due terzi della radice del capello e nello strato basale dell'epidermide, mentre le cellule staminali dell'epitelio della cornea sono localizzate nel limbus, l'anello di confine fra la parte trasparente della

superficie dell'occhio e la congiuntiva opaca. Le cellule staminali neuronali sono localizzate in specifiche regioni del cervello, la zona subventricolare ed il giro dentato. Altri tipi di cellule staminali sono altrimenti localizzate. Il particolare microambiente della nicchia esercita un'influenza sulla cellula staminale e mantiene la cellula stessa proliferante, senza che questa perda le sue caratteristiche di staminalità. Normalmente, nella nicchia, la cellula staminale si divide in un arco di tempo relativamente lungo, se confrontato con i tempi di duplicazione delle altre cellule, dando origine a due cellule uguali a sé stessa. Occasionalmente, una cellula staminale che si è appena divisa può venire a trovarsi al di fuori della nicchia ed esposta ad un diverso microambiente. Nel nuovo microambiente, è stimolata a differenziare in una cellula specializzata del tessuto in cui si trova, passando per gli stadi intermedi di cellula progenitrice e di diversi precursori.

Plasticità delle cellule staminali
Contemporaneamente all'aumento del numero di tessuti dai quali le cellule staminali sono state isolate, un sempre crescente numero di evidenze si è accumulato circa la possibilità di queste cellule di oltrepassare i confini



del loro tessuto di appartenenza e di differenziare verso cellule specifiche di altri tessuti. In particolare, verso la fine degli anni '90, anche grazie ad importanti contributi di ricercatori italiani, veniva riportato in letteratura che cellule derivate dalla componente stromale del midollo osseo potevano dare origine a cellule del cervello, mentre cellule staminali neurali potevano differenziare in cellule del sangue. Studi successivi, eseguiti da altri gruppi di ricerca, hanno confermato la capacità di molte cellule staminali di modificare il programma differenziativo originale, che avrebbero seguito se lasciate nella loro sede naturale (localizzazione ortotopica), per intraprendere un programma differenziativo diverso sotto l'influenza del nuovo microambiente in cui si vengono a trovare quale conseguenza di un impianto in sede diversa (impianto ectopico). Questo fenomeno è stato descritto come la "plasticità delle cellule staminali".

Le cellule staminali come agenti terapeutici

Grazie alle loro proprietà peculiari, in particolare alla loro capacità di differenziare verso cellule specializzate dei diversi tessuti, se impiantate nel giusto contesto e microambiente, le cellule staminali sono state considerate fin dal primo momento della loro identificazione come possibile strumento terapeutico, utilizzabile per la rigenerazione e la riparazione di tessuti danneggiati da traumi ed agenti patogeni eventualmente anche in associazione con biomateriali diversi che fungano da supporto e guida. I primi trapianti di tessuti ricostituiti a partire da cellule staminali sono stati eseguiti nella prima metà degli anni '80, a Boston. Il gruppo di Howard Green ha trapiantato, in pazienti grandi ustionati con più dell'80% della superficie corporea

interessata dall'ustione, epidermide ottenuta in vitro a partire da una piccola biopsia di una porzione di cute dello stesso paziente risparmiata dal fuoco. La ricostruzione di epitelio uretrale a partire da cellule derivate da una biopsia uretrale, e la ricostruzione dell'epitelio corneale in pazienti con opacità corneale dovuta alla crescita della congiuntiva sulla cornea a seguito del danno conseguente ad un'ustione da alcali, sono state, invece, esperite con successo per la prima volta nella prima metà degli anni '90 da Michele De Luca nel laboratorio dell'autore di questo articolo. La ricostruzione della cartilagine articolare del ginocchio danneggiata da traumi, per la maggior parte dovuti ad attività sportiva, con cellule derivate da una piccola biopsia prelevata da una regione non danneggiata della stessa superficie articolare è oggi una pratica clinica molto diffusa. Cellule endoteliali possono essere utilizzate per ricostituire una superficie cellulare su protesi vascolari e cardiache. Cellule mesenchimali derivate dal midollo osseo sono state proposte ed utilizzate per la rigenerazione o la riparazione di diversi tessuti, incluso quello cardiaco, nervoso, cartilagineo e dell'osso. Il nostro stesso gruppo di ricerca, alla fine degli anni '90, ha ricostruito per la prima volta segmenti ossei in pazienti con deficit di 5-8 cm delle ossa degli arti, impiantando cilindri di ceramica porosa seminati con cellule mesenchimali dello stesso paziente, preliminarmente espanso in vitro. Particolare interesse ha suscitato, negli ultimi anni, osservare che le cellule staminali, in particolare le cellule staminali mesenchimali, sono in grado, non solo di sfuggire al rigetto quando iniettate in un organismo genotipicamente diverso, ma anche di modulare la risposta immune nei pazienti in cui vengono iniettate. Queste osservazioni hanno condotto alla proposta di utilizzare queste cellule in soggetti con patologie autoimmuni o in pazienti leucemici trapiantati ed a rischio rigetto (Graft Versus Host Disease).

Indirizzi attuali della ricerca sulle cellule staminali

Lo studio dei meccanismi fondamentali cellulari e molecolari che controllano il passaggio da uno stato di staminalità ad uno stato differenziato della cellula consentirà di comprendere meglio come queste cellule promuovano la rigenerazione tissutale. L'identificazione di alcuni geni, che svolgono un ruolo importante nella determinazione e nel mantenimento della staminalità consentirà di ingegnerizzarli in cellule differenziate

presenti nei tessuti adulti, facendo loro riacquistare caratteristiche staminali ed in linea di principio, ottenere cellule staminali a partire da cellule dei tessuti di qualsiasi individuo. L'utilizzo delle cellule staminali a scopo terapeutico prevede, nella maggior parte dei casi, l'espansione delle cellule prelevate dal paziente ed il loro re-impianto come sospensione cellulare all'interno di un idrogel o in associazione con un'impalcatura costituita da molecole polimeriche naturali o di sintesi. Nel caso di ricostruzioni ossee, come impalcature sono frequentemente usate ceramiche porose. Parallelemente a questa modalità, che potremmo definire di "ingegneria tissutale classica", in questi ultimi anni si sta affermando anche l'idea di un impiego delle cellule staminali non come cellule che direttamente rigenerano o ricostruiscono il tessuto, ma come catalizzatori abili a riattivare cellule silenti presenti nel tessuto danneggiato. Queste, una volta riattivate, sono in grado di rigenerare e riparare esse stesse il tessuto danneggiato. Questa azione delle cellule staminali risulterebbe particolarmente efficace in concomitanza con la risposta infiammatoria che si osserva nei vertebrati subito dopo traumi o azioni di agenti patogeni che danneggiano il tessuto. Già negli anni '80, lembi di epidermide espansa in vitro, ottenuta a partire da biopsie cutanee di soggetti donatori (epidermide espansa allogena), sono stati utilizzati con successo per stimolare la riepitelializzazione di ulcere croniche degli arti inferiori in pazienti in cui terapie più "tradizionali" avevano ripetutamente fallito. Alcuni dei risultati ottenuti impiantando cellule mesenchimali staminali in pazienti infartuati sono stati spiegati con un effetto di queste cellule nel riattivare cellule cardiache residenti, altrimenti silenti, mediante il rilascio di fattori di crescita specifici nella regione cardiaca infartuata. In un recente studio, pubblicato dal nostro gruppo, abbiamo dimostrato in un modello animale come cellule mesenchimali staminali da midollo osseo espanso in coltura in condizioni non favorevoli al loro differenziamento, se impiantate dopo essere state seminate su una ceramica porosa, erano in grado di richiamare, all'interno della ceramica, cellule endoteliali progenitrici e cellule mesenchimali con potenziale osteogenico dell'animale in cui era avvenuto l'impianto, catalizzando, in questo modo, la formazione di un osso vascolarizzato senza partecipare direttamente alla formazione dell'osso o dei vasi sanguigni.

Giuseppe Remuzzi

Direttore della Divisione di Nefrologia e Dialisi degli Ospedali Riuniti di Bergamo

L'incognita del futuro

Non c'è campo della medicina più promettente di quello delle cellule staminali. Ma mai, in medicina, ci sono state più delusioni. I lavori più entusiasmanti di cellule che si trasformano in altre cellule, quasi mai vengono confermati da altri studi.

Forse, un giorno, le cellule staminali serviranno per curare diabete, Alzheimer, Parkinson, lesioni del midollo spinale, malattie rare e, chissà, riparare danni a cuore, reni, fegato. Ma cosa si può curare, già oggi, con le cellule staminali? Due cose: le malattie del sangue e certe malattie rare del sistema immunitario, le immunodeficienze primitive soprattutto. Questo si fa a Milano. Poi, si possono riparare pelle e cornea. In Italia lo fa Michele De Luca a Modena. Presto, lui e i suoi collaboratori sapranno rimediare anche alle lesioni della mucosa dell'uretra e a quella del cavo orale. E c'è chi lavora per riparare il cuore dopo l'infarto in Germania, Inghilterra, Francia, Italia, Stati Uniti e Giappone. I risultati, finora, sono però deludenti. Per le altre malattie, in Europa e negli Stati Uniti, con le cellule si fa soprattutto ricerca, non per curare adesso, ma per capire (quali cellule usare e per quali malattie, quanto pure e quante devono essere, dove le si deve mettere). Si tratta anche di stabilire se questi trattamenti siano abbastanza sicuri - safety dicono gli anglosassoni - da poter diventare una cura. Progetti così ce ne sono tanti. Per la sclerosi multipla, ad esempio, lo stanno facendo a Chicago - hanno pubblicato un lavoro nel Lancet di qualche mese fa - e a Louisville. Per la sclerosi laterale amiotrofica, è già stato avviato uno studio in Spagna che impiega cellule del midollo osseo. Altri gruppi, anche in Italia, hanno condotto esperimenti preliminari, o si preparano a farlo. A Londra, all'Imperial College, c'è un studio con le cellule staminali per le fratture della tibia. A Basilea ce n'è uno per curare le piaghe da decubito e negli Stati Uniti l'FDA sta per approvare uno studio con cellule embrionali umane per i danni del midollo spinale. Bambini con distrofia muscolare sono già stati trattati con cellule staminali in studi preliminari a Milano. In Europa e negli Stati Uniti, gli ammalati devono essere informati di tutti i dettagli del protocollo e del fatto che, per adesso, questi studi servono solo per capire. Di efficacia se ne parlerà dopo. Nessuno può però impedire agli ammalati di andare all'estero, a farsi curare dove

non ci sono regole. Lo chiamano "turismo delle cellule": di solito, si tratta di medici che lavorano in Paesi emergenti, o addirittura poveri, dove la ricerca clinica non ha vincoli e si può fare più o meno quello che si vuole senza aspettare i risultati degli studi eseguiti con criteri scientifici. Roberto Brenes lavora in una clinica di San Jose, Costarica. Lui e i suoi colleghi hanno trattato quasi 70 ammalati con sclerosi multipla con cellule staminali estratte dal tessuto adiposo. Gli ammalati spendono fra 15.000 e 25.000 dollari ogni volta. E i risultati? Buoni, a detta di Brenes. Cita spesso il caso di un ammalato del Tennessee, il quale, dopo due mesi di cura, ha potuto lasciare la sedia a rotelle e stare in piedi per un po'. Aveva svolto anche tanta fisioterapia. I medici del "turismo delle cellule" ragionano così: "Per avere risultati da studi clinici fatti a regola d'arte - sclerosi multipla, tanto per fare un esempio - ci vorranno 10-15 anni. Ma da me vengono malati che vogliono guarire adesso e mi chiedono di fare tutto quello che si può. E allora, perché non provare?" Mentre in qualche paese dell'Europa - soprattutto in Italia - si discute se le cellule debbano essere embrionali o adulte, in Asia, le cliniche che promettono miracoli con le cellule - scrivono Kiatpongson e Sipp su Science - sono sempre di più. Forse è venuto il momento che anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità, la Comunità Europea ed il governo degli Stati Uniti assumano una posizione chiara perché la gente sappia quali malattie si possono davvero curare oggi con le cellule e per quali, invece, esistono prospettive interessanti, ma niente che possa curare o guarire. Lo si deve fare subito per evitare il fallimento. Si rischia che effetti negativi, anche gravi, e frodi finiscano per offuscare le grandi potenzialità di questi trattamenti. Anche gli ammalati devono fare la loro parte, ma bisogna spiegare loro per bene come stanno le cose. Oggi, con le cellule, per riparare organi e tessuti e curare la sclerosi multipla, o le lesioni del midollo spinale, siamo al punto in cui si era quarant'anni fa col trapianto di midollo per la leucemia. Per quanto avanzatisi-



sime, queste ricerche sono "in fasce" rispetto alle loro potenzialità. Hanno bisogno di essere protette, proprio come si fa con un bambino appena nato. Non c'è campo della medicina più promettente di quello delle cellule staminali. Ma mai, in medicina, ci sono state più delusioni. I lavori più entusiasmanti di cellule che si trasformano in altre cellule, quasi mai vengono confermati da altri studi. Per esempio, non è vero che le cellule del midollo si trasformano in cellule del cuore. È vero che si possono trapiantare nel cuore, ma durano poco. Sono cellule del sangue, e restano cellule del sangue anche quando le si mette nel cuore. In qualche caso, ma davvero di rado, si fondono con cellule del cuore. È solo un esempio per dire che questo campo della medicina, così avanti, ma così complicato, ha bisogno ancora di tanti, tantissimi studi. Per fortuna, i ricercatori non si fermano. Le cellule staminali, più che riparare lesioni, potrebbero essere il modo di trasportare i geni dove servono. O per rifornire l'organismo di una proteina che manca. È il caso dell'emofilia. Lì si è visto che cellule e geni possono guarire. Succederà per altre malattie. Ma non sarà subito. Esiste un'altra notizia: topi con una grave forma di anemia guariscono con le loro stesse cellule modificate in labo-



ratorio. Questi esperimenti sono stati possibili grazie agli studi di uno scienziato giapponese, Shinya Yamanaka. Lui ed i suoi collaboratori avevano ottenuto cellule embrionali a partire da cellule adulte già da qualche tempo, nel topo. Poi l'hanno fatto nell'uomo. Scienziati di Boston e di Birmingham, in Alabama, hanno modificato, con la tecnica di Yamanaka, alcune cellule della cute di topi malati di una forma di anemia che assomiglia alla talassemia dell'uomo. A queste cellule hanno sostituito il pezzo di DNA malato con DNA normale e le hanno guidate verso il midollo osseo con un altro trasferimento di geni. Il midollo si è ripopolato con cellule normali ed è stato capace di produrre globuli rossi normali. Così gli animali sono guariti. È davvero un risultato importante. Si spera che un giorno si possa guarire la talassemia dell'uomo. Aver imparato a riportare le cellule adulte allo stato embrionale consentirà di creare in laboratorio i 220 tipi di cellule del nostro corpo, incluse quelle del cuore, del cervello, del sangue, del fegato. Questo servirà a riparare organi e tessuti, fra l'altro senza rigetto perché la cellula adulta da cui si parte proviene dalla pelle dello stesso ammalato che si deve curare. I Giapponesi hanno avuto però bisogno di trasferire i geni che servono a riprogrammare le cellule adulte migliaia di volte per averne una che li esprimesse. È chiaro che un'attività così, per ora, non ha nessuna probabilità di essere usata in clinica. Ian Wilmut, che ha clonato Dolly, avrebbe dichiarato al Daily Telegraph che questi studi rendono obsolete le ricerche sul trasferimento nucleare. Ma abbandonare queste ricerche sarebbe un errore. Adesso, studiare gli embrioni è più importante che mai. Perché un giorno si possano davvero curare malattie con questa tecnica, prima si dovrà capire se le cellule embrionali che derivano da quelle adulte funzionano davvero come cellule embrionali. Per quanto sono capaci di rimanere in uno stato pluripotente. Come si fa ad orientarle verso il tessuto o gli organi che ci interessa riparare. Fino ad allora - scrive il Lancet - la ricerca sulle cellule embrionali deve continuare. E non basta ancora. Negli ultimi anni, diversi studi hanno dimostrato che nel cuore, nel rene, nel fegato, persino nel cervello, ci sono cellule staminali. Forse sono lì proprio per riparare i danni qualora servisse. Nel cuore, per esempio, già qualche anno fa Piero Anversa - che lavora a New York - ha visto che ci sono cellule staminali capaci di rinnovarsi. Sanno dar vita a cellule muscolari e cellule endoteliali. Se uno le inietta nel cuore di animali con l'infarto, queste cellule

riparano il danno. Studi di Mario Negri e di ricercatori diversi di Firenze hanno dimostrato che anche nel rene ci sono cellule staminali. E queste cellule sanno riparare i danni. Il fenomeno è ancor più evidente se si utilizzano ACE inibitori, farmaci che normalmente servono per abbassare la pressione. L'impiego di ACE inibitori in animali da esperimento con diverse malattie renali consente al tessuto ammalato di rigenerarsi. Si formano nuovi capillari. Ma se gli organi possiedono tutto ciò che serve per rigenerarsi, che senso ha tutta la ricerca che si sta facendo sulle cellule staminali idonee a riparare organi e tessuti? E le discussioni se debbano essere staminali adulte, o fetali, o embrionali? Nessuno può escludere che, fra qualche anno, ci si renda conto che la strada per guarire le malattie non è quella di prendere cellule staminali e iniettarle lì dove ci sono danni, ma di favorire la capacità che hanno i nostri organi a rigenerarsi da soli. C'è

formazione di nuove cellule nervose perfino nel cervello (sono cellule che cominciano a moltiplicarsi man mano che altre, danneggiate, vengono eliminate) e in regioni speciali come il bulbo olfattivo e l'ippocampo, la zona della memoria. Ed è straordinario pensare che proprio lì, quando serve, si possano formare nuovi neuroni, e che possa succedere anche nell'adulto. Mobilizzare le cellule staminali che ci sono già nel rene, nel cuore, nel fegato è possibile. E mentre filosofi e biotecnici discutono su quello che si può o che non si può fare, chissà che non siano ancora gli scienziati a trovare soluzioni che evitino l'impiego di cellule embrionali.



Kidney Stem Cell Project

KIDSTEM è un gruppo di ricerca, sostenuto dall'Unione Europea, che coinvolge diverse Istituzioni in Italia, Regno Unito, Germania e Austria; ne fanno parte: Università di Liverpool, Università di Torino (Laboratorio di Immunopatologia Renale), Università di Vienna, Università di Edimburgo, Istituto M.Negri di Bergamo (Dipartimento di Medicina Molecolare), Centro Biomateriali Max Bergmann di Dresda. Comprende gruppi di ricercatori e medici con notevole esperienza in biologia evolutiva, cellule staminali, scienza dei biomateriali e patologia renale. All'interno di KIDSTEM vengono studiate le proprietà e le potenzialità di diversi tipi di cellule staminali, al fine di rigenerare tessuti renali danneggiati o non funzionanti. Il Network è organizzato in cinque team interconnessi, ognuno con un proprio progetto. Il "Kidney Stem Cell Project" si propone di ottimizzare le procedure di isolamento e sviluppo in vitro di cellule staminali (KSCs) murine ed umane, caratterizzare le cellule staminali renali, determinare se esse possono generare tutti i tipi cellulari necessari per la formazione dell'unità funzionale del rene, il nefrone. Gli altri progetti del gruppo Kidstem si occupano di cellule staminali del liquido amniotico (AFSCs), di cellule staminali embrionali (ESC), di cellule staminali mesenchimali (MSC), cercando di migliorarne le procedure di isolamento e di verificare la potenzialità di andare incontro all'evoluzione verso la differenziazione in cellule renali. Il progetto "Ingegneria dei tessuti e biomateriali" si propone di produrre una serie di sostanze biologiche in grado di provocare la riorganizzazione di cellule staminali embrionali, e di promuovere lo sviluppo di cellule renali partendo dai progenitori cellulari. Infine lo "Zebrafish Project" che, partendo dall'osservazione che i reni di alcuni tipi di pesci ed anfibi sono capaci di rigenerarsi completamente in seguito a grave danno organico, si propone di capire perché questa capacità rigenerativa è stata perduta nei mammiferi e, nei prossimi anni, di stimolare la ricerca di nuovi criteri terapeutici per la cura delle malattie renali. Le Conferenze promosse dai ricercatori del KIDSTEM, quella di Liverpool del 2008 e di Edimburgo del 2009 hanno sancito gli straordinari progressi di queste ricerche. Il fine ultimo di tutti i progetti in questo campo sarà quello di indurre le cellule staminali a ripetere le tappe della differenziazione che normalmente si verifica durante l'embriogenesi ed in questo processo un ruolo cruciale viene svolto dall'interazione con substrati biologici, che supportano e dirigono la differenziazione delle cellule staminali.

Antonio Irlando, dirigente medico ASS. 4

Marino Andolina

Pediatra, immunologo, componente del Comitato scientifico della Fondazione "Stamina" comitato scientifico CIPIM (Progetto Mielina Italia)

La terapia cellulare

Un futuro auspicabile in cui le cellule staminali adulte prendano il posto che meritano in terapia deve vedere la possibilità di modificare un'assurda normativa europea. Migliaia di pazienti che avrebbero potuto sopravvivere o godere di una vita migliore non hanno potuto fruire della terapia con staminali per motivi legali.

Ogni verità passa attraverso tre fasi. Dapprima, essa viene ridicolizzata. Poi subisce una forte opposizione. Infine, viene considerata come se fosse sempre stata evidente.

Arthur Schopenhauer

Introduzione

Tutto il mondo scientifico è consapevole che stiamo entrando in una nuova era della medicina, quella della terapia cellulare. Dopo i farmaci "chimici" e quelli "biologici", potremmo avere a disposizione anche delle cellule coltivate in laboratorio che, riproducendo meccanismi fisiologici dell'organismo, modulino la risposta immune o riparino danni tissutali.

Caratteristiche delle cellule staminali adulte

Per i dettagli rimando all'articolo di Erica Molino. Le cellule staminali non empoietiche utilizzabili in clinica si chiamano **mesenchimali** e di seguito le chiameremo con questo nome. Buona parte della mia cultura sull'argomento è merito della collaborazione con la "Stamina Foundation" di Torino. Le cellule mesenchimali hanno due attività prevalenti e, quindi, due indicazioni terapeutiche:

- 1) *effetto immunomodulante*
- 2) *effetto rigenerativo*

Immunomodulazione da cellule mesenchimali (MSC)

Le MSC, a seconda del rapporto numerico con i linfociti, pare possano avere:

- un'attività inibente la risposta proliferativa, se le MSC sono in alta concentrazione;

- un effetto paradosso, stimolante la crescita dei linfociti, aumentando, però, anche il numero dei Treg (i linfociti T regolatori, responsabili dello "spegnimento" delle reazioni immunologiche eccessive), se la concentrazione è bassa. Con tali premesse, è palese l'interesse dei trapiantatori nei confronti di queste cellule. Per quanto riguarda i **trapianti d'organo "solido"**, siamo ancora nella fase dell'"auspicio". Sarebbe un notevole passo avanti se il rigetto degli organi trapiantati fosse limitato dalle MSC, sia riducendone frequenza

e gravità, sia permettendo di ottenere una tolleranza immunologica stabile che permetta di sospendere la terapia farmacologica anti rigetto dopo tempi ragionevoli. Per quanto riguarda i **trapianti di midollo osseo**, o di cellule staminali emopoietiche, l'esperienza internazionale sta diventando interessante. Negli ultimi due anni, decine di pazienti trapiantati sono stati trattati con MSC, in caso di gravi reazioni di "rigetto contro l'ospite" (GVHD). Le MSC hanno dimostrato di poter curare la GVHD grave e resistente ai farmaci nella metà dei casi, almeno nell'esperienza di un gruppo svedese. Altri dati americani risultano meno ottimisti, ma si pone il problema di come sono coltivate le cellule e come sono selezionati i pazienti. Non tutti i pazienti guariscono. Come per qualsiasi presidio terapeutico, le MSC non fanno miracoli. Potremmo avere, comunque, a disposizione un'altra importante arma terapeutica. Purtroppo, come per la terapia rigenerativa, quest'arma terapeutica, in ogni caso innocua, non è ancora a disposizione di tutti i centri trapianto. La limitazione è essenzialmente legale, dovuta alla legislazione europea recepita dalla legge italiana.

Le MSC possono bloccare anche la risposta immunologica "contro sé stessi" e quindi guarire molte **malattie autoimmuni** come: *artrite reumatoide giovanile ed adulta, la malattia di Crohn, colite ulcerosa, sclerodermia, dermatomiosite, psoriasi*. Esiste un'altra condizione clinica in cui le cellule staminali adulte potrebbero avere un ruolo importante: alcune **malattie genetiche** con compromissione cerebrale. Una decina di anni fa ho sottoposto a trapianto di midollo osseo alcuni bambini con **leucodistrofia metacromatica (LDM)**. Questa malattia provoca un grave deterioramento neurologico in bambini che inizialmente sembrano sani. Si tratta di una delle situazioni più strazianti per una famiglia, che vede ridursi ad un vegetale un bambino fino a un certo punto normale.

Un trapianto di midollo è in grado di guarire, in teoria, una LDM, sostituendo i globuli bianchi del paziente carenti di un enzima, con altri di un donatore

sano. Purtroppo, questo processo è molto lento, sia per la necessità della maturazione dei progenitori midollari, sia per il problema del superamento della "barriera emato-encefalica" che limita il passaggio di cellule e molecole dal sangue al cervello. La progressione del danno cerebrale da LMC è, invece, molto rapida e le cellule arrivano al loro bersaglio quando il danno al tessuto nervoso è ormai irreversibile.

In due pazienti, purtroppo con malattia avanzata, provai ad iniettare per via lombare nel liquido cefalo-rachidiano (quello che avvolge il cervello) dei globuli bianchi prelevati dallo stesso paziente dopo il trapianto (e quindi di origine dal midollo del donatore sano). Entrambe le bambine conseguirono un notevole miglioramento dopo tre settimane dall'iniezione. In un paziente con malattia di **Lesch Nyhan** (ritardo mentale, autolesionismo con automutilazioni), la sola iniezione di un concentrato di globuli bianchi permise, più di dieci anni fa, di risolvere una situazione di "floppy child" (nessun controllo del capo e del tronco). Da allora, il paziente è in terapia con globuli bianchi intratecali ogni due settimane. L'effetto sul linguaggio, sulla motilità e sul comportamento dura circa 13 giorni. Poi la parola diventa difficoltosa e malintelligibile e inizia un atteggiamento di violenza su di sé e sugli altri. Mi domando che effetto potrebbero avere le cellule mesenchimali che, non provocando reazioni da rigetto, garantirebbero una durata dell'effetto in ogni caso superiore a quello dei globuli bianchi. Ritengo che la sperimentazione con il trapianto di midollo, in molte malattie genetiche (in particolare nelle leucodistrofie) in cui i risultati sono stati insufficienti per modificare la qualità di vita del paziente, vada ripresa, aggiungendo al midollo del donatore anche le sue cellule mesenchimali.

Terapia rigenerativa

Come detto, le cellule mesenchimali possono maturare in qualsiasi tessuto. Se ne paventa l'uso per una forma di "doping" sportivo, essendo in grado di far crescere di dimensioni i muscoli, oppure per usi cosmetici. Temo fortemente anche che sorgano cliniche in

cui tali cellule vengano offerte quali "anti aging", considerato l'effetto soggettivo positivo che segue alle infusioni. Esistono, però, numerose applicazioni ragionevoli in cui le MSC possono fare "miracoli". Avevamo studiato sui test di Medicina che il tessuto nervoso non può rigenerarsi. Invece, le cellule mesenchimali possono differenziarsi perfino in cellule nervose e riparare, quindi, lesioni del sistema nervoso centrale, oppure del midollo spinale.

Le cellule mesenchimali possono differenziarsi facilmente in cellule dell'osso o della cartilagine, fornendo una concreta possibilità di cura di malattie osteo-articolari e maxillo-facciali.

Io ho avuto l'opportunità di visitare pazienti sottoposti a questo tipo di terapia in altre sedi, in Stati non soggetti alle normative europee. Sono quindi testimone di guarigioni, o, almeno, di sensibili miglioramenti in condizioni patologiche estreme.

Da quanto risulta dalla letteratura e dalla mia modesta esperienza, posso prevedere che le MSC possano apportare beneficio a pazienti affetti da:

Sclerosi multipla. In questo caso, l'efficacia dipende sia dall'effetto immunoregolatore, sia da quello rigenerativo.

M. di Parkinson in cui sono descritti risultati favorevoli, sia con trattamento "invasivo" con iniezioni direttamente nella zona lesa, sia per semplice iniezione intratecale.

Atrofia Cerebrale Multisistemica. In questa malattia, anche il solo blocco dell'evoluzione della malattia può essere considerato un successo, vista la relativamente breve aspettativa di vita per i pazienti non trattati.

Paralisi sopranucleare progressiva. Sono testimone di un successo rilevante in un paziente, ridotto all'immobilità assoluta, completamente afasico: pochi giorni dopo l'iniezione intratecale, il paziente parlava e cominciava a muoversi, pur con alcune limitazioni.

Lesioni spinali traumatiche. Ho avuto il privilegio di stringere la mano ad un paziente tetraplegico due mesi dopo un'iniezione di MSC per via lombare. Il paziente rimane paraplegico, ma la possibilità di flettere le dita di una mano è stata, per lui un miglioramento sensibile della qualità di vita, per noi medici la dimostrazione che una lesione del midollo spinale non è necessariamente irreversibile. Credo sia necessario concordare con i neurochirurghi un protocollo che preveda la terapia con MSC in tutte le lesioni spinali stabilizzate (entro il primo semestre dal trauma). L'opportunità di utilizzare cellule staminali prelevate dallo stesso paziente cozza però con la legislazione, la quale, vietando alla maggior parte degli ospedali di coltivare cellule, non

permette di avviare simili protocolli. È impensabile che pochi laboratori in Italia possano centralizzare tutte le applicazioni che richiedono l'uso di cellule autologhe.

Cerebropatie infantili. Questa indicazione è la più delicata, in quanto può produrre inutili speranze in famiglie con bambini portatori d'handicap. Ho visto due bambini (un caso di encefalopatia post encefalitica ed una cerebropatia spastica post anossica) che hanno ottenuto dei miglioramenti nella deambulazione e della deglutizione, ma non mi sento di proporre, al momento, un uso su vasta scala di questa terapia.

Il futuro

Un futuro auspicabile, in cui le cellule staminali adulte prendano il posto che meritano in terapia, prevede la possibilità di modificare un'assurda normativa europea. Non dubito che il legislatore europeo abbia avuto il desiderio di evitare qualsiasi rischio per i pazienti, ma questa prudenza è stata "genocida". La motivazione della legge è quella di equiparare le cellule staminali ad un farmaco per uso endovenoso. Se lo stesso fosse accaduto per le cellule staminali emopoietiche (midollo osseo), che per fortuna rispondono alla normativa delle trasfusioni di sangue, ben pochi trapianti sarebbero stati effettuati negli ultimi 30 anni. Invece, le cellule mesenchimali devono uscire da un laboratorio "GMP" (good manufacturing practice) come le fiale di antibiotico. La motivazione è, ovviamente, il rischio di conta-

minazione batterica, ma... Se una fiala di antibiotico contaminata da batteri può causare seri rischi alla salute del paziente a cui fosse iniettata, una coltura cellulare, per sua natura, è potenzialmente una coltura anche per batteri, i quali, se presenti (anche uno solo), crescerebbero rapidamente, distruggendo tutte le cellule presenti, dando chiara mostra di sé (cambio del colore del terreno di coltura). Sempre per una curiosità e fortunata discrepanza legislativa, le cellule staminali emopoietiche, come il midollo osseo e il sangue placentare (prelevato durante il parto in mezzo a liquidi organici di ogni tipo), possono essere infuse anche se il prelievo non viene effettuato in un ambiente sterile, e perfino se ne è nota la contaminazione batterica. Pertanto ciò che potrebbe costare qualche decina di migliaia di euro deve, per legge, costare alcuni milioni di euro per la produzione e molti altri per la gestione. Come conseguenza, pochi laboratori GMP sono presenti in Italia ed in Europa e non possono certo rispondere a tutte le richieste dei centri trapianto (oltre ai servizi che si occupano di malattie autoimmuni, o di terapia rigenerativa). La conseguenza, non certo voluta, è che le multinazionali sono entrate nel ricco business della produzione di cellule e che migliaia di pazienti europei e nordamericani partono per lontani paesi asiatici dove non esistono limitazioni legislative. Ma dove, forse, le garanzie sono inferiori a quelle che potremmo offrire noi europei.

La terapia cellulare

Il termine «terapia cellulare» identifica una modalità di cura in cui il farmaco è costituito da cellule, tra cui le cellule staminali. Non essendo possibile sottoporre a procedure di sterilizzazione i prodotti cellulari senza incidere sulla loro vitalità, e quindi sulle loro proprietà terapeutiche, tutti i processi di isolamento e crescita delle cellule staminali devono essere eseguiti in condizioni che garantiscano un bassissimo livello di contaminazione ambientale, allo scopo di ridurre il rischio di infezioni. Le Cell Factory sono strutture GMP (Good manufacturing Practice, Norme di buona fabbricazione) dedicate alla produzione di prodotti cellulari utilizzati in protocolli clinici sperimentali composte da aree a contaminazione controllata. Lo sviluppo di un prodotto per terapia cellulare che possa essere impiegato in protocolli clinici sperimentali di fase I/II segue un iter ben definito, che prevede una fase preclinica, una fase di validazione ed un iter approvato da parte dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). La fase preclinica è orientata, sin dal concepimento del disegno sperimentale, alla raccolta di informazioni necessarie alla traslazione in campo clinico. I risultati delle prove sperimentali e dell'attività di convalida costituiscono parte integrante del protocollo sperimentale che dovrà essere sottoposto ad iter autorizzativo. La normativa italiana prevede, infatti, che l'autorizzazione alla sperimentazione di fase I, anche per quanto riguarda i prodotti per terapia cellulare, sia concessa dal Comitato etico locale sulla base di un parere favorevole espresso da una Commissione ad hoc operante presso l'ISS. La Commissione rilascia il proprio parere in merito ai requisiti dei prodotti farmaceutici e ne accerta la loro innocuità prima della sperimentazione clinica. La preparazione del prodotto dovrà avvenire nel rispetto delle norme GMP, ed in ottemperanza a queste norme, il dossier di autorizzazione dovrà contenere documentazione riguardante l'analisi dei rischi legati al processo di produzione e la convalida del processo di produzione stesso. Questo iter, particolarmente complesso, necessita di un periodo molto lungo, che può durare diversi anni e che coinvolge unità operative con competenze altamente specializzate coinvolte nelle varie fasi del progetto, dal disegno dello studio in laboratorio fino all'utilizzo clinico nel paziente.

Franca Fagioli (articolo a pag. 32)

Erica Molino

Ricercatrice della Stamina Foundation ONLUS

Perché il futuro è oggi

La ricerca sulle cellule staminali, per quanto si possa ancora ritenere innovativa e pionieristica, ha raccolto interessi di centinaia di gruppi di ricerca in quasi tutti i paesi: su Pub-Med (la principale raccolta on line di articoli scientifici), sono presenti 232.620 articoli sulle cellule staminali. Di questi, più del 10% si riferiscono ad applicazioni terapeutiche condotte con criteri scientifici, e soprattutto con buoni risultati.

In qualità di ricercatrice della Stamina Foundation ONLUS (info@staminafound.org), ho potuto dedicarmi, negli ultimi tre anni, ad un'ampia ricerca sulle cellule staminali adulte. Ciò mi ha concesso la possibilità di interagire con biologi provenienti da diversi Paesi e di venire a conoscenza di tecniche e metodiche di produzione, di differenziamento cellulare e di applicazione clinica. La ricerca e la conoscenza sulle cellule staminali non sono diffuse uniformemente nel mondo. Non vi sono differenze solo tra stati, ma anche all'interno di singole Università, su quanto viene studiato e sulle competenze che vengono acquisite. Come per tutte le conoscenze pionieristiche, vi è una prima fase in cui più ricercatori iniziano a sviluppare ricerche in modo autonomo, sfuggendo a protocolli di indagine condivisi universalmente. Inoltre, in diversi Paesi con legislazioni applicative meno protezioniste di quelle presenti negli stati membri della Comunità Europea, le applicazioni cliniche sono iniziate già alla fine del secolo scorso. Stamina Foundation onlus ha raccolto molte di queste competenze, provenienti da diversi Paesi, e ne ha permesso la divulgazione tra i ricercatori ed i medici che hanno aderito ai suoi principi ed obiettivi. Inoltre, presso i laboratori in cui la Fondazione ha promosso attività di ricerca con enti ospedalieri e Universitari italiani ed esteri, si stanno sviluppando ulteriori ricerche sulle caratteristiche delle popolazioni di cellule staminali adulte e sul loro differenziamento.

La ricerca sulle cellule staminali, per quanto si possa ancora ritenere innovativa e pionieristica, ha raccolto l'interesse di centinaia di gruppi di ricerca in quasi tutti i Paesi: su Pub-Med (la principale raccolta on line di articoli scientifici), ad oggi, sono presenti 232.620 articoli sulle cellule staminali. Di questi, molti, più del 10%, si riferiscono ad applicazioni terapeutiche condotte con criteri scientifici. E, so-

prattutto, coronate da buoni risultati.

Chi dice che le staminali sono "la cura del futuro", forse, ignora questi articoli. Ed anche che le staminali costituiscono già una cura nel presente di molti Paesi, in primis quelli che, meno "evoluiti", avevano (già 15 anni fa) minori interessi pubblici e privati da proteggere.

La limitata diffusione di conoscenza in questo settore ha rafforzato la negazione che esistano terapie basate su cellule staminali oggi già fruibili in moltissimi Paesi. Dall'altro lato, ha rafforzato lo stereotipo dei "viaggi della speranza" (non necessariamente in Cina, ma magari, in Germania, a Colonia o Dusseldorf), rappresentandoli come qualcosa di oscuro, pericoloso, costoso. Immorale.

Apparentemente, risulta più facile contrapporre speranzosi e costosi viaggi a permanenze mortali. Ma è sempre più difficile renderlo accettabile a persone che, ormai, viaggiano oltre i confini nazionali dell'informazione con internet e con il passaparola. Si crea così un divario tra chi può permettersi la speranza (e nell'esperienza dei dati che abbiamo raccolto spesso anche la cura o il miglioramento sensibile della propria malattia) e chi può invece permettersi solo l'attesa passiva e sedentaria della morte. Da un punto di vista etico, è difficile comunicare ad un malato affetto da patologia neurodegenerativa, e con un'aspettativa di vita di pochi anni infernali, che deve aspettare che in questo Paese si siano messi d'accordo i gruppi di potere per poter essere curato. Tuttavia, è altresì immorale disuaderlo dal provare a farsi curare altrove, stigmatizzando, ingiustamente, e spesso senza aver tentato di approfondire scientificamente, un mondo di ricercatori e di medici che da anni conduce una ricerca riconosciuta e



seria. Il quadro si complica anche perché, nell'opinione pubblica, vi è una forte confusione su quali tipi di cellule staminali possano essere utilizzate in sicurezza ed efficacemente nella medicina rigenerativa. Spesso, il concetto di cellula staminale viene confuso con quello più specifico di staminale embrionale.

Il mondo delle cellule staminali è, invece, molto più complesso. La Stamina Foundation ha deciso di concentrare le proprie ricerche sulle cellule staminali adulte per almeno due ragioni principali: la prima, di ordine etico, poiché le cellule staminali adulte si possono prelevare da un organismo adulto senza dover sacrificare embrioni umani. La seconda, di ordine pratico, in quanto le cellule staminali adulte, oltre ad aver dimostrato una rilevante capacità riparativa dei tessuti danneggiati, non sembrano produrre effetti collaterali, o rischi di alcun tipo, sui pazienti.

Tra le cellule staminali adulte, particolarmente efficaci nelle terapie sono le cellule staminali mesenchimali. Si trovano nello stroma di tutti gli organi e, ad esempio, nel midollo osseo rappresentano lo 0,01% di tutte le cellule staminali presenti. Le cellule

mesenchimali possono svolgere diverse funzioni:

1. sono molto "potenti", nel senso che possono essere trasformate in cellule di diversi tessuti. La Stamina Foundation possiede conoscenze esclusive relative alla differenziazione di queste cellule in cellule neurali, delle insule pancreatiche, epatiche, cardiache, muscolari, della retina.

2. possiedono una forte capacità di angiogenesi: sono in grado di stimolare la formazione di nuovi vasi e di rivascularizzare tessuti fibrotici o necrotizzati (ad esempio, in seguito ad un ictus o ad un trauma spinale).

3. possiedono una grande capacità immunomodulatrice, fattore che le rende utilissime nelle malattie autoimmuni (come psoriasi, lupus, morbo di Crohn). Sono, inoltre, altamente compatibili anche tra individui. Ciò consente il trattamento di alcune malattie genetiche (come la Niemann-Pick o la retinopatia pigmentosa).

Queste e molte altre caratteristiche delle cellule mesenchimali costituiscono molto più di un'ipotesi: in molti Paesi, tra cui alcuni europei, sono già una realtà terapeutica. Vi è, comunque, ancora bisogno di ricerca di base: popolazioni di cellule mesenchimali, a seconda del tessuto di provenienza e della modalità di coltura, forniscono risultati terapeutici differenti. Ci sono, però, anche dei punti fermi. L'Europa ha, di fatto, messo al bando la sperimentazione clinica, avendo assimilato ai farmaci le cellule staminali espanse e differenziate.

Questa scelta implica l'utilizzo di camere bianche e rende necessari i processi di sperimentazione richiesti per l'immissione di qualunque farmaco nel mercato. Così detto, non sembra assurdo. Appena ci si addentra nel problema, però, ci si accorge che il costo di costruzione di una camera bianca, della stessa classe richiesta per i farmaci, è molto oneroso. Di fatto, ciò impedisce a molti enti pubblici di poter implementare centri per la medicina rigenerativa.

I tempi per l'approvazione sono lunghissimi e le procedure richieste sono spesso incompatibili con la coltura cellulare, non essendoci, spesso, sostanze essenziali per il processo di espansione e indirizzamento in linea con tali prescrizioni.

A pagarne le conseguenze sono i malati, quelli che non possono permettersi di fuggire all'estero o si fanno convincere dalla disinformazione. Per loro, la scelta è una sola: morire senza correre rischi. È un po' come

se dicessimo ad una persona che stando a sbattere a 200 km/h contro un muro, di non frenare, perché i freni non sono a norma secondo le leggi europee. Fa eco a tutto questo una stampa schierata con la burocrazia, che pontifica contro i viaggi della speranza ed i costi da sostenere, promuovendo, di fatto, la condanna a morte di persone affette da malattie incurabili.

Facendo un breve calcolo sulle patologie che potrebbero essere trattate e, in molti casi, risolte con queste terapie, possiamo affermare che le lentezze burocratiche e gli ostacoli posti causeranno, nel prossimo decennio,

in Europa, 20.000.000 di morti. È destino di ogni innovazione quello di essere ostacolata dall'arroganza del senso comune e dalla prassi consolidata, ma il prezzo richiesto, in questo caso, è veramente troppo alto.

Non voglio, comunque, terminare con un eccessivo pessimismo. Il mondo è vario e, come nell'isola abitata dalle volpi e dai conigli, le volpi (qui gli inquisitori ed i burocrati) si mangiano i conigli. Non riescono, però, mai a mangiarseli tutti e qualcuno sfugge sempre. Questo è il destino delle grandi innovazioni: oggi, il presente è il pasto delle volpi, il futuro sarà, per chi sopravvive, diverso.

La terapia genica nelle cellule staminali

Nelle malattie da disfunzione metabolica, un enzima catabolico mutato altera il percorso funzionale, causando accumuli di sostanze tossiche nelle cellule colpite e nei tessuti circostanti. Sostituendo il gene funzionale, è quindi possibile ripristinare la via metabolica corretta.

La mielina è un involucro che isola, protegge e permette la conduzione elettrica delle cellule del sistema nervoso. Questo tessuto è composto da due cellule simili, e per alcuni versi diverse, in base alla loro collocazione: l'oligodendroglia (cellule della glia) si trova solo nel SNC centrale (cervello e midollo spinale), le cellule di Schwann si trovano solo nel SN periferico (nervi esterni al cervello e midollo). Le cellule staminali neurali sono una popolazione di cellule che può trasformarsi, generando neuroni e cellule gliali. Nuove ricerche stanno studiando le metodologie per isolare, moltiplicare, manipolare geneticamente e differenziare in vitro queste cellule. Così trattate, esse possono essere reintrodotte nel sistema nervoso centrale in via di sviluppo, adulto o patologicamente alterato. Recentemente, è stato scoperto che le cellule staminali neurali possiedono anche la caratteristica di migrare autonomamente verso aree del cervello che presentano disfunzioni o patologie, come lesioni ischemiche, degenerative o neoplastiche. Fino ad ora, l'obiettivo è stato quello di sostituire le cellule malate con nuove cellule sane. Le capacità di differenziazione e migrazione possono essere sfruttate per sostituire i neuroni malati o degenerati. Piuttosto, però, che cercare di sostituire le cellule malate, le cellule staminali potrebbero essere usate anche come esclusivi strumenti di consegna di geni o molecole necessari al ripristino del funzionamento dei neuroni. Infatti, nel caso di disfunzione di alcune proteine, la terapia potrebbe essere proprio quella di ripristinare la proteina stessa o il suo funzionamento, usando vettori di espressione genica appropriati che codificano per le proteine funzionanti. Nelle malattie da disfunzione metabolica, un enzima catabolico mutato altera il percorso funzionale, causando accumuli di sostanze tossiche nelle cellule colpite e nei tessuti circostanti. Sostituendo il gene funzionale, è quindi possibile ripristinare la via metabolica corretta. Nella malattia di Alzheimer, l'inserimento di un enzima (colina acetiltransferasi) permetterebbe di compensare il deficit di acetilcolina presente nella malattia. Nel Parkinson, la mancanza di dopamina, causata dalla degenerazione dei neuroni, ha un ruolo centrale nella patogenesi. La terapia farmacologica attuale è quella di somministrare un farmaco chiamato L-DOPA, ma è già da un po' di tempo che si stanno sperimentando impianti di cellule produttrici di dopamina. Nella Sclerosi laterale amiotrofica, la terapia cellulare potrebbe essere il modo più efficace per portare i fattori di crescita (GDNF) in aree specifiche del sistema nervoso centrale per permettere una maggiore sopravvivenza dei neuroni. Anche nelle Neoplasie cerebrali le cellule staminali potrebbero essere utili. Esse sembrano essere attratte da alcuni tumori e questa caratteristica può essere sfruttata per veicolare in maniera mirata alcune terapie, come chemioterapie, proteine immunomodulatrici, proteine con attività anti-angiogenica e citochine con attività anti-tumorale diretta. In sintesi, le cellule staminali neurali potrebbero essere sfruttate come veicoli di consegna per le molecole terapeutiche necessarie al trattamento di patologie del SNC. Per ottenere questo effetto, è necessario "correggere" le cellule geneticamente, in vitro o in vivo. Attualmente, il modo più efficace è quello di utilizzare vettori lentivirali. Vi è però la preoccupazione che l'inserimento del gene corretto attivi degli oncogeni, i quali trasformerebbero la cellula sana in tumorale.

Eva Donelli, *Institute for Global Studies*

Michele Bacarani

Prof. ordinario, Direttore dip. di Ematologia ed Oncologia Medica "L.E.A. Seràgnoli", Univ. di Bologna

Roberto Massimo Lemoli

Professore associato dipartimento di Ematologia ed Oncologia Medica "L.E.A. Seràgnoli"

Utilizzi consolidati

Nel 2008 in Italia sono stati effettuati 2943 trapianti di cellule staminali autologhe, in cui il "donatore" è il paziente stesso e 1467 trapianti allogenici in cui il donatore è un familiare del paziente, più spesso un fratello/sorella, o un individuo donatore volontario.

Il tema dell'utilizzo clinico delle cellule staminali non rappresenta il "futuro" per l'Ematologo, ma il suo "presente". Il concetto di "rigenerare" un tessuto (in questo caso il sistema emopoietico cioè l'insieme delle cellule del sangue e del midollo osseo) attraverso le cellule staminali è nato in ambito ematologico oltre 50 anni fa e ha portato all'assegnazione del premio Nobel nel 1990 al pioniere di tale disciplina, il ricercatore americano E.D. Thomas. Nel 2008, in Italia, sono stati effettuati 2.943 trapianti di cellule staminali autologhe, in cui il "donatore" è il paziente stesso e 1.467 trapianti allogenici, in cui il donatore è un familiare del paziente, più spesso un fratello/sorella, o un individuo donatore volontario. Infatti, uno dei più importanti sviluppi nel campo dei trapianti di cellule staminali è stato la creazione di registri nazionali ed internazionali dove vengono registrate le caratteristiche dei donatori volontari. In base al grado di "compatibilità" con i potenziali pazienti/ricipienti, tali donatori potranno donare le loro cellule staminali prelevate dal sangue periferico o dal midollo osseo. Tali banche dati sono "in rete" fra loro e contengono i dati di oltre 10 milioni di persone. In Italia, oltre 320.000 individui sono iscritti al registro nazionale. L'impatto clinico di questi registri è notevole, in quanto nell'ultimo anno, in Italia, circa il 40% dei trapianti è stato effettuato con cellule provenienti da donatori spesso appartenenti a continenti diversi! Le principali indicazioni al trapianto di cellule staminali emopoietiche riguardano malattie neoplastiche, come le leucemie, i linfomi ed il mieloma multiplo, o malattie trasmesse geneticamente, come la talassemia. La prognosi di queste malattie è migliorata nettamente dall'applicazione estensiva di strategie terapeutiche comprendenti il trapianto di cellule staminali. Peraltro, alcuni importanti problemi limitano ancora l'uso e l'efficacia del trapianto di cellule staminali del sangue e rappresentano il "presente" che si proietta nel "futuro". Ad esempio, la creazione di vere e proprie banche di cellule staminali del cordone ombelicale ha permesso di aumentare in maniera significativa il "bacino" di donatori non familiari. Già ora, circa il 20% dei

trapianti da donatore sono effettuati con cellule cordonali. Un altro problema è rappresentato dai limiti di età entro i quali è possibile effettuare il trapianto di cellule staminali allogeniche. Tale limite è tuttora intorno ai 50-55 anni, in quanto pazienti più anziani presentano un'eccessiva tossicità. Lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche ha permesso di sperimentare l'uso delle cellule staminali anche nei pazienti di oltre 60-65 anni, fascia d'età in cui l'incidenza dei tumori è molto alta. In ultimo, è utile ricordare che il trapianto di cellule staminali del sangue significa "trasferire" anche il sistema immunitario del donatore nel ricevente. Questo trasferimento si traduce nella "guerra" fra le cellule del donatore ed i tessuti del ricevente, a meno che i due individui siano gemelli e quindi perfettamente compatibili. Pertanto, riuscire a separare gli effetti benefici del trapianto (effetto anti-tumorale) dai potenziali danni (tossicità data dal sistema immunitario) rappresenta una sfida importante per il futuro. Alcune altre considerazioni sull'importanza delle cellule staminali in Ematologia. La prima riguarda l'origine dei tumori. Lo studio del tessuto emopoietico normale e neoplastico ha portato ad ipotizzare oltre 15 anni fa che la massa di cellule leucemiche contenesse una quantità minima (< 0,1%) di cellule staminali leucemiche e che fossero proprio queste le responsabili dell'insorgenza e della persistenza della malattia, avendo sviluppato caratteristiche di "immortalità". Questa ipotesi si è dimostrata esatta in successive ricerche ed il concetto è stato esteso, negli ultimi anni, ai tumori solidi. La ricaduta clinica di questa scoperta è potenzialmente notevole, in quanto sarà possibile sviluppare farmaci specifici in grado di eliminare completamente queste cellule, o di modificarne il patrimonio genetico, e, quindi, di sconfiggere definitivamente il tumore. In ultimo, forse la frontiera più affascinante che riguarda la ricerca sulle cellule staminali del sangue è quella che definiamo "medicina rigenerativa". Numerose ricerche degli ultimi 10 anni hanno permesso di stabilire che esistono cellule nel midollo osseo che possono migrare verso tessuti danneggiati e partecipare alla loro riparazione. La prima

ricerca è stata condotta con la riparazione del muscolo scheletrico. Successivamente, è stato dimostrato che, trapiantando circa 2.000 cellule staminali emopoietiche, si può rigenerare una popolazione di cellule muscolari cardiache ed endoteliali dopo un severo danno ischemico conseguente alla legatura di un'arteria coronaria. Il concetto stesso di cellula staminale è diventato "plastico": le cellule staminali possono agire non solo localmente nei tessuti di residenza, ma anche essere reclutate fuori dal sistema circolatorio ed essere impegnate nella rigenerazione di tessuti a distanza. Un'ipotesi attraente, dato l'attuale stato delle conoscenze, è che una cellula staminale, più che essere un'entità cellulare precisa è, più propriamente, una funzione biologica che può essere indotta in molti tipi cellulari, anche in cellule differenziate. Schematicamente, si può affermare che le cellule staminali transitano nella circolazione sanguigna, che può essere vista come un'"autostrada di cellule staminali" e che ha accesso a tutti gli organi del corpo. Cellule staminali di derivazione midollare entrano in vari organi (sperimentalmente documentati sono cuore, cervello, muscolo e fegato). Conseguentemente, il microambiente del tessuto di "arrivo" gioca un ruolo chiave nel determinare la funzione della cellula staminale. Il concetto di cellula staminale si è quindi allargato ad un concetto di cellula capace di muoversi tra tessuti diversi modificando il suo destino, in modo più plastico e dinamico di quanto si ritenesse in passato. Questi concetti biologici si sono tradotti in studi clinici che valutano l'utilizzo delle cellule staminali del sangue per la rigenerazione di tessuto miocardico, vascolare, epatico e del sistema nervoso centrale. Nel sito web dedicato dal governo americano alla registrazione di tutti gli studi clinici (<http://www.clinicaltrials.gov>) sono elencati oltre 120 studi che riguardano l'uso delle cellule staminali emopoietiche per rigenerare tessuti diversi da quello di origine, il midollo osseo. Pertanto, lo sviluppo continuo della ricerca sulle cellule staminali continuerà a fornire nel futuro nuovi spunti terapeutici per i tumori, le malattie degenerative e la riparazione dei tessuti danneggiati.

Mauro Giacca

Professore ordinario di Biologia Molecolare Univ. Trieste,
Direttore ICGEB and Molecular Medicine Laboratory

Serena Zacchigna

Ricercatore Molecular Medicine Laboratory,

International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB), Trieste

Tra miti e realtà

Cellule staminali di varia origine sono state recentemente iniettate nel miocardio in una vasta serie di studi clinici, senza che il destino e la funzione delle cellule trapiantate sia stato definito in maniera precisa. Prima che le cellule staminali possano portare ad un reale beneficio clinico, sarà verosimilmente necessario rispondere ad una serie di questioni fondamentali.

Le cellule staminali vengono spesso presentate, e percepite dall'opinione pubblica, come una sorta di elisir di lunga vita, una sorta di pozione magica che porterà, nel prossimo futuro, alla soluzione di un ampio spettro di patologie degenerative. La rapida trasposizione dell'utilizzo di tali cellule dai laboratori di ricerca alla pratica clinica, avvenuta in diversi settori della medicina, ma senza che siano stati del tutto chiariti le reali potenzialità ed il verosimile meccanismo di azione di tali cellule, ha ulteriormente rafforzato la suggestione collettiva circa le prospettive future della medicina rigenerativa. Di fatto, esistono solamente tre casi in cui l'utilizzo di cellule staminali ha consentito di ottenere un reale beneficio terapeutico sull'uomo: il trapianto di cellule staminali ematopoietiche per la ricostituzione del midollo osseo, l'impiego di cellule staminali dell'epitelio corneale per il trapianto di cornea e l'utilizzo di cellule staminali dell'epidermide per la riparazione delle lesioni cutanee. In tutti gli altri settori, l'utilità delle cellule staminali per la rigenerazione di organi e tessuti rimane uno scenario possibile ed auspicabile, ma ancora lontano dalla realtà clinica. Solo una solida ricerca di base, accompagnata da un'intensa fase di sperimentazione animale, potranno definire ulteriori settori di applicazione delle cellule staminali e le loro reali potenzialità. Di seguito, verrà brevemente discusso lo stato dell'arte dell'utilizzo delle cellule staminali in cardiologia, insieme ad una serie di riflessioni suggerite dai risultati delle sperimentazioni cliniche recentemente condotte. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, le malattie cardiovascolari sono oggi responsabili di circa il 30% dei decessi in tutto il mondo, una percentuale che corrisponde a più di 17 milioni di morti all'anno. Di queste, 7.6 milioni (43%) sono dovute alla malattia ischemica del miocardio (infarto del miocardio e scompenso cardiaco). Circa

l'80% di queste morti si verifica nei Paesi con prodotto interno lordo basso o medio (http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/). La necessità clinica di disporre di terapie innovative, rivolte a sostenere la rigenerazione del muscolo cardiaco, è, quindi, ovvia, e la possibilità di utilizzare cellule staminali a questo scopo rappresenta un entusiasmo obiettivo terapeutico. Di conseguenza, cellule staminali di varia origine sono state recentemente iniettate nel miocardio in una vasta serie di studi clinici, senza che il destino e la funzione delle cellule trapiantate sia stato definito in maniera precisa. Tra i diversi tipi di cellule staminali, ricordiamo le cellule staminali embrionali (le uniche cellule totipotenti, derivate dalla massa cellulare interna di un embrione durante i primi stadi di sviluppo)¹, le cellule di derivazione midollare (sia le cellule staminali ematopoietiche, ossia progenitrici delle cellule del sangue, sia le cellule mesenchimali, che offrono sostegno e nutrimento agli elementi ematopoietici)²⁻⁴, le cellule staminali cardiache (progenitori staminali residenti nel cuore adulto)⁵ e i mioblasti scheletrici (che rappresentano la popolazione staminale in grado di rigenerare il muscolo scheletrico in seguito a danno)⁶. Per tutte queste cellule è stato dimostrato un certo grado di plasticità, la competenza, almeno in particolari condizioni sperimentali in laboratorio, di transdifferenziarsi e dare origine ad elementi cellulari propri del tessuto cardiaco (cardiomiociti, cellule endoteliali e cellule muscolari lisce), suggerendo così la capacità potenziale di contribuire alla rigenerazione del miocardio. La maggior parte dei pazienti presenti in questo genere di studi è affetta da infarto del miocardio. È il razionale tentativo di preservare la funzione contrattile del cuore e prevenire la progressione verso la fase di scompenso cardiaco, che rappresenta la naturale evoluzione della malattia. Qual è stato l'impatto complessivo del

Con gli occhi dei bambini

Disegni dei bambini frequentanti la Ludoteca Comunale "Il Settimo Cielo" presso la scuola paritaria di Monfalcone (GO).



trapianto delle cellule staminali nei pazienti infartuati? Considerando sia la sperimentazione animale, sia quella clinica, l'aspetto forse più sorprendente consiste nell'"universalità" del beneficio funzionale ottenuto dalla terapia cellulare, quasi indipendente dal tipo di cellule utilizzate: 'tutto' sembra funzionare, tuttavia, in misura contenuta o modesta. In effetti, gli approcci utilizzati appaiono complessivamente sicuri (in termini di comparsa di possibili effetti collaterali a breve-medio termine, quali eventi aritmici e trombotici), a fronte di un modesto miglioramento della funzionalità cardiaca^{7,8}. Sebbene alcuni di questi studi abbiano inizialmente suggerito che i pazienti affetti da forme particolarmente severe di disfunzione miocardica potrebbero beneficiare maggiormente della terapia cellulare con cellule staminali, recenti evidenze sembrano smentire anche questa ipotesi⁹. Nonostante il grave peso sociale delle malattie cardiovascolari abbia ragionevolmente giustificato la precoce transizione clinica della terapia cellulare in ambito cardiologico, le evidenze sinora ottenute sull'uomo hanno chiaramente evidenziato la necessità di fare un passo indietro, verso la ricerca sperimentale, al fine di identificare alcune variabili fondamentali, che potrebbero spiegare i risultati contraddittori, comunque non entusiasmanti, ottenuti dalle sperimentazioni cliniche. In particolare, rimane da definire il tipo e la sorgente ideale delle cellule staminali da trapiantare, le modalità di prelievo e di trattamento ex vivo di tali cellule, nonché la dose, la tempistica e la via di somministrazione al paziente. La maggior parte degli approcci sinora realizzati si è avvalsa di midollo osseo non frazionato, oppure di cellule mononucleari di derivazione midollare, iniettate attraverso un catetere intravascolare, direttamente nell'arteria coronaria ostruita, a pochi giorni di distanza dall'evento infartuale. Qualè, quindi, l'attuale stato dell'arte nell'utilizzo delle cellule staminali in ambito cardiologico? Volendo riassumere i risultati degli ultimi 20 anni di sperimentazione, potremmo dire che, a fronte di un potenziale enorme, dimostrato negli studi sperimentali pre-clinici, non siamo ancora riusciti ad ottenere un simile successo sull'uomo. Tale fallimento potrebbe essere ragionevolmente dovuto alla scarsa sopravvivenza delle cellule trapiantate a livello cardiaco. In tal senso, la possibilità di modificare geneticamente le cellule trapiantate o di fornire dei supporti di biomateriali appositi, generati dall'ingegneria tissutale, potrebbero offrire delle interessanti opportunità per migliorare l'attecchimento delle cellule staminali nel

tessuto cardiaco¹⁰. Prima che le cellule staminali possano portare ad un reale beneficio clinico, sarà verosimilmente necessario rispondere ad una serie di questioni fondamentali. In primo luogo, servirà definire il meccanismo di azione di queste cellule. L'iniziale assunzione che tali cellule sono in grado di transdifferenziarsi nei tipi cellulari propri dell'organo bersaglio, dando origine a nuovi cardiomiociti e nuovi vasi sanguigni, è stata, chiaramente, smentita da numerose evidenze sperimentali e cliniche¹¹. Piuttosto, l'effettivo ruolo di queste cellule potrebbe essere quello di fornire un cocktail di fattori di crescita e citochine con funzione trofica che, in maniera paracrina, sostengono la vitalità ed il funzionamento dei cardiomiociti sopravvissuti all'insulto ischemico¹². In seguito, studi tossicologici a lungo termine saranno fondamentali per affermare la sicurezza di tali approcci, in particolare riguardo alla possibilità di tumorigenesi collegata all'utilizzo di particolari tipi di cellule staminali, quali quelle di derivazione embrionale. Infine, emerge la necessità di standardizzare le modalità di prelievo, trattamento e somministrazione delle cellule, al fine di poter paragonare i risultati ottenuti dai diversi sperimentatori e definire, così, il reale potenziale terapeutico di ogni tipo cellulare. Sebbene le cellule staminali, ad oggi, non siano state riconosciute nell'ambito della terapia standard di alcun tipo di patologia cardiologica, risulta sempre più pressante la richiesta di 'cure' innovative da parte dei pazienti affetti da diverse cardiopatie, per cui la medicina convenzionale non offre soluzioni valide. Molti di questi pazienti vengono attualmente arruolati in studi sperimentali, scarsamente standardizzati e spesso gravati da un notevole peso economico. Le considerazioni sopra elencate indicano chiaramente che la terapia basata sulle cellule staminali in ambito cardiologico si trova ancora in una fase sperimentale precoce, e che pertanto i pazienti andrebbero scoraggiati dall'intraprendere dei protocolli terapeutici di cui non abbiamo ancora chiarito sicurezza ed efficacia. Ciò non significa negare l'utilità e l'opportunità della sperimentazione clinica finora condotta, quanto, piuttosto, valorizzare le informazioni da essa generate, al fine di comprendere i limiti delle strategie attuali e indirizzare così la ricerca verso il loro superamento. Ciò che invece deve essere decisamente scoraggiato, sia in cardiologia, sia in altri campi di applicazione della terapia cellulare, è il ricorso a fatiscanti Centri clinici, che spesso operano al di fuori delle regole della medicina sperimentale propria del mondo scientifico occidentale. L'of-

ferta di terapie rigenerative miracolose, da parte di alcuni di questi Centri, specialmente attraverso internet, è preoccupante e pericolosa, e trova fertile terreno nella necessità dei pazienti, giustificabile dal punto di vista emotivo, di trovare soluzioni alle condizioni patologiche che la medicina convenzionale non riesce ancora a risolvere. Tuttavia, deve essere affermato con molta fermezza che il successo di ogni approccio di medicina rigenerativa non può prescindere dalla realizzazione rigorosa di programmi di ricerca nell'animale, seguiti dall'applicazione non prematura e controllata all'uomo, evitando quindi pericolose fughe in avanti non giustificate da solide evidenze sperimentali.

Note

1. Evans, M.J. & Kaufman, M.H., Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 292 (5819), 154-156 (1981).
2. Kocher, A.A. et al., Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 7 (4), 430-436 (2001).
3. Orlic, D. et al., Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410 (6829), 701-705 (2001).
4. Mazhari, R. & Hare, J.M., Mechanisms of action of mesenchymal stem cells in cardiac repair: potential influences on the cardiac stem cell niche. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 4 Suppl 1, S21-26 (2007).
5. Barile, L. et al., Cardiac stem cells: isolation, expansion and experimental use for myocardial regeneration. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 4 Suppl 1, S9-S14 (2007).
6. Menasche, P. et al., The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation* 117 (9), 1189-1200 (2008).
7. Lipinski, M.J. et al., Impact of intracoronary cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction: a collaborative systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 50 (18), 1761-1767 (2007).
8. Martin-Rendon, E. et al., Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review. *Eur Heart J* 29 (15), 1807-1818 (2008).
9. Tenders, M. et al., Intracoronary infusion of bone marrow-derived selected CD34+CXCR4+ cells and non-selected mononuclear cells in patients with acute STEMI and reduced left ventricular ejection fraction: results of randomized, multicentre Myocardial Regeneration by Intracoronary Infusion of Selected Population of Stem Cells in Acute Myocardial Infarction (REGENT) Trial. *Eur Heart J* 30 (11), 1313-1321 (2009).
10. Simpson, D., Liu, H., Fan, T.H., Nerem, R., & Dudley, S.C., Jr., A tissue engineering approach to progenitor cell delivery results in significant cell engraftment and improved myocardial remodeling. *Stem Cells* 25 (9), 2350-2357 (2007).
11. Balsam, L.B. et al., Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature* 428 (6983), 668-673 (2004).
12. Kinnaird, T. et al., Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms. *Circ Res* 94 (5), 678-685 (2004).

Lorenzo Piemonti

Direttore del San Raffaele Diabetes Research Institute (HSR-DR), Milano

Una ricerca problematica

L'unica terapia disponibile in clinica in grado di ricostruire il patrimonio beta cellulare del paziente diabetico è il trapianto allogenico/autologo di cellule beta. Ciononostante la ricerca sulle cellule staminali per la terapia del diabete è un settore di grande interesse, ma siamo ancora lontani dall'applicazione sull'uomo.

In tutte le sue forme (tipo 1 e tipo 2), il diabete affligge almeno 200 milioni di persone nel mondo, di cui circa il 10% sono pazienti con diabete mellito di tipo 1. Sia il diabete mellito di tipo 1, sia quello di tipo 2 hanno in comune un deficit della massa delle cellule beta, cellule che producono l'insulina e che risiedono nel pancreas, all'interno di micro-organismi denominati Isole di Langerhans. I dati storici riportano una distruzione stimata tra il 67 ed il 90% della massa beta cellulare originale nel paziente diabetico di tipo 1 all'esordio e, recentemente, alcuni studi hanno confermato un deficit del 75% rispetto ai controlli sani. Analogamente, anche nel diabete di tipo 2 è dimostrata l'esistenza di un deficit della massa beta cellulare, che negli stadi tardivi può essere ridotta del 50% circa rispetto ad un soggetto normale. Seppur principalmente derivato da due eventi eziopatogenetici differenti (risposta autoimmune e insulino-resistenza), in tutte le sue forme, il diabete si configura come un deficit di cellule beta. Attualmente, la terapia del diabete mellito di tipo 1 e di alcune forme di tipo 2 è basata sulla sostituzione della funzione delle cellule beta mediante iniezione sottocutanea di insulina. Nonostante i notevoli miglioramenti nella terapia insulinica legati alla disponibilità delle nuove preparazioni commerciali e l'adozione di regimi di trattamento intensivo in grado di migliorare il controllo glicemico, la somministrazione esogena di insulina, al momento, non è in grado di evitare le complicanze di lungo periodo del diabete. L'attesa di vita del paziente diabetico rimane ridotta rispetto a quella della popolazione generale. In linea di principio, quindi, la cura definitiva per il diabete di tipo 1 e per molti casi di diabete di tipo 2 risiede nella possibilità di trovare un sostituto della massa beta cellulare in grado di assolvere a due funzioni essenziali: valutare i livelli di glucosio nel sangue e secernere livelli appropriati di insulina nel letto vascolare. Un apparato tecnico meccanico (pancreas artificiale) in grado di svolgere questa funzione potrebbe offrire una soluzione soddisfacente, ma, al momento, questo approccio non ha ancora una prospettiva clinica a breve periodo. L'unica terapia disponibile in clinica in grado di ricostruire il patrimonio beta cellulare del pazien-

te diabetico è il trapianto allogenico/autologo di cellule beta (terapia cellulare somatica con trapianto di pancreas, isole di Langerhans o singole cellule beta). Nonostante i progressi degli ultimi anni, la terapia somatica allogenica rimane problematica da molti punti di vista (per esempio la necessità di una terapia immunosoppressiva e, nel caso del trapianto di isole, la necessità di disporre di molti donatori per un singolo ricevente e la durata limitata nel tempo del trapianto). Risulta quindi applicabile ad un gruppo molto selezionato di pazienti. Il grandissimo potenziale terapeutico ha reso la ricerca sulle cellule staminali per la terapia del diabete un settore di grande interesse. La prima sede in cui si sta cercando una possibile cellula staminale in grado di differenziare in cellule beta è, ovviamente, il pancreas. Al momento, se esista una cellula pancreatica adulta progenitrice o staminale in grado di differenziare in beta cellula è motivo di discussione e sono state utilizzate strategie differenti per la sua eventuale identificazione e per il suo isolamento. Sulla base delle analisi dei modelli di rigenerazione pancreatica nei roditori, è ragionevole pensare che la cellula staminale pancreatica, se esiste, risiede a livello dei dotti del pancreas. Per questa ragione, diversi gruppi hanno utilizzato preparazioni pancreatiche arricchite per cellule duttali come materiale iniziale per generare nuove isole pancreatiche. Attualmente, sussistono significative controversie sui risultati ottenuti e, se si rispettano i criteri stringenti nella definizione, nessuna cellula staminale adulta in grado di dar vita ad una beta cellula nell'uomo è stata caratterizzata. Molti candidati sono stati identificati, isolati e parzialmente caratterizzati. Ma i protocolli di differenziazione finora proposti hanno permesso di ottenere cellule con capacità secretoria dell'insulina estremamente ridotta rispetto a quella di una cellula beta. Anche se è la più ovvia, il pancreas non è l'unica possibile sede per la ricerca di cellule staminali in grado di differenziare in cellule beta. Le cellule beta condividono l'origine endodermica con il fegato e l'intestino e la comune origine embrionale rende potenzialmente più semplice la cross differenziazione tra questi organi, come è facilmente

osservabile in fenomeni di transdifferenziazione spontanea del pancreas in fegato in alcune condizioni patologiche. In modo simile per l'intestino, l'analisi nei topi con delezione di alcuni fattori di trascrizione mostra che le cellule originariamente destinate a diventare pancreas acquisiscono una caratterizzazione intestinale. Sulla base di questo background, molti gruppi hanno testato la possibilità di transdifferenziare cellule epatiche o intestinali in cellule beta. In molti casi, questo approccio associato a tecniche di ingegneria genetica ha permesso di ottenere cellule in grado di costruire strutture simili alle isole di Langerhans, con l'espressione dei marker di differenziazione pancreatica e la capacità di normalizzare la glicemia in vivo nel topo. Siamo, però, ancora lontani dall'applicazione sull'uomo. La possibilità di ottenere cellule produttrici di insulina a partire da precursori mesodermici come il midollo osseo e cellule circolanti del sangue, appare particolarmente attraente, per la facilità di recupero del materiale e la possibilità di utilizzo di una sorgente autologa. In vitro, si è dimostrato in differenti modelli (topo, ratto e uomo) che cellule di derivazione dal midollo osseo, in particolare cellule staminali mesenchimali, sono in grado di differenziare in cellule produttrici di insulina ed in qualche caso di revertire il diabete in modelli animali. In modo similare, cellule staminali mesenchimali derivate da tessuto adiposo e sottopopolazioni di monociti derivati dal sangue circolante hanno mostrato capacità di espressione di insulina. In genere, i livelli di espressione insulinica riportati in questi modelli sono risultati bassi e difficilmente si potrà utilizzare questa sorgente per differenziare beta cellule. Molti studi hanno riportato la possibilità di differenziare cellule produttrici di insulina a partire da cellule adulte ottenute dal cervello, dalla cute, dalle ghiandole salivari e dalla milza. L'interpretazione dei dati che suggeriscono una così ampia plasticità rimane controversa. La dimostrazione dell'esistenza di cellule staminali multipotenti, o addirittura totipotenti, a livello del liquido amniotico, della placenta e delle gonadi adulte, ha spinto a valutare la possibilità di ottenere cellule insulino secernenti a partire da queste fonti. Anche in questo caso, i

dati al momento disponibili sono limitati e l'effettiva potenzialità di queste fonti per la terapia del diabete mellito dovrà essere confermata nei prossimi anni. I recenti, solidi, avanzamenti nel campo della differenziazione di cellule staminali embrionali umane in beta cellule propongono questo approccio come una delle alternative più promettenti per la futura terapia cellulare del diabete. Le cellule staminali embrionali, in confronto a tutte le altre potenziali riserve di cellule beta, possiedono alcuni vantaggi teorici: possono essere derivate dallo stesso paziente, hanno un'illimitata capacità di espansione e, quando sono messe nel corretto contesto, sono in grado di dar vita a tutte le tipologie cellulari del corpo, comprese le cellule beta. Partendo da cellule staminali embrionali, la possibilità di ottenere strutture similari alle isole, con capacità di secernere insulina in modo regolato, in vitro ed in vivo, è stata dimostrata da diversi gruppi nel topo, nella scimmia e nell'uomo. Tuttavia, la ricerca in questo campo è attraversata da molte controversie. In genere, le cellule generate sono poche, non mostrano un contenuto insulinico significativo ed una secrezione regolata in modo fisiologico. Più in generale, una limitazione cruciale per l'utilizzo delle cellule staminali embrionali nel paziente diabetico rimane il potenziale tumorigenico. Inoltre, la ricerca nel settore delle cellule staminali embrionali si è trovata, in questi ultimi anni, con non pochi problemi da affrontare, sia di ordine tecnico-scientifico, sia etico. Ma il futuro va guardato con un certo ottimismo. Infatti, nel 2006, un gruppo di ricercatori giapponesi ha dimostrato che, mediante una poli-transfezione cellulare, è possibile riprogrammare cellule già differenziate, conferendo a queste caratteristiche di staminali embrionali. Nel corso del 2008 è stato dimostrato che è possibile indurre questo processo anche in cellule umane, producendo "iPS" da cute. Per la comunità scientifica, questa scoperta assume una valenza estremamente elevata, sia in termini tecnico-scientifici, in quanto permette potenzialmente la coltura di linee cellulari con caratteristiche simili alle cellule embrionali da qualsiasi persona, sia in termini etici, in quanto rende possibile lo studio delle cellule staminali senza dover distruggere materiale embrionale e/o fetale. In conclusione, studi volti a ricostruire la massa beta cellulare a partire dalle cellule staminali o precursori, utilizzando come sorgente sia cellule di derivazione pancreatica, sia cellule di derivazione extrapancreatica, sono di assoluta rilevanza. Ciononostante, il campo risulta molto controverso e difficoltoso. Mancano ancora molte informazioni riguardo i meccanismi molecolari e i "pathways" di segnali che controllano l'espansione e la differenziazione delle

cellule staminali in cellule beta produttrici di insulina. Molti risultati sono stati ottenuti da modelli animali e da linee cellulari e non è ancora chiaro se le cellule umane primarie possono essere manipolate nello stesso modo. Inoltre, la generazione di cellule insulino produttrici non sempre è stata valutata con criteri rigorosi e la semplice espressione di insulina non è di per sé sufficiente a determinare una cellula come beta. Esiste, poi, la difficoltà di modelli in vivo nell'uomo che permettano di valutare la crescita e la proliferazione delle cellule beta ed il controllo della tumorigenicità. Infine, non è da sottovalutare il fatto che il diabete mellito, sia di tipo 1, sia di tipo

2, non è caratterizzato da un danno acuto a carico delle cellule beta (stile ischemia) e che, pur determinando la morte delle cellule, si esaurisce nel tempo. Sia la condizione di insulino resistenza, sia l'autoimmunità permangono invariate, se non modificate, in termini terapeutici ed un'eventuale terapia con "nuove cellule beta" è destinata a fallire in breve tempo, se non accompagnata dalla correzione della noxa patologica primaria. Nonostante tutte queste difficoltà, è presumibile che la terapia cellulare per il diabete mellito si arricchirà nei prossimi anni di nuove sorgenti di cellule produttrici di insulina, ottenute grazie agli studi nel campo delle cellule staminali.

Nuovi organi da cellule staminali

L'università di Leeds, in Gran Bretagna, ha deciso di spendere 50 milioni di sterline investendo soprattutto in ingegneria tissutale per permettere di mantenere un fisico da cinquantenni anche all'età di cento anni.

Uno dei risultati più eclatanti della ricerca in corso sulle cellule staminali è la possibilità di riprogrammare cellule staminali adulte in modo tale che riacquistino la capacità di differenziarsi in più direzioni, al pari di quelle embrionali. Grazie alle loro applicazioni, si potrà dar vita alla cosiddetta medicina riparativa o rigenerativa. Si riattiveranno gli organi danneggiati attraverso la stimolazione di cellule in grado di rinnovare quelle malate o morte. Le cellule staminali utilizzabili possono essere ricavate dal grasso, ricco di staminali adulte (Adipose derived stem cells -Adsc-). Queste cellule possono evolvere in cartilagine, muscolo, osso, cellule nervose, bulbi piliferi. Vediamo alcune applicazioni:

Dermatologia: i progressi recenti della medicina nella cura delle ustioni gravi sono stati significativi. Un team di scienziati americani ha pubblicato di recente sulla rivista Artificial Organs la ricostruzione artificiale del tessuto cutaneo con cellule staminali prelevate dal paziente stesso. Le cellule cutanee sono state in grado di autorigenerarsi in poco tempo, migliorando e velocizzando il processo di cicatrizzazione della ferita grazie alla diminuzione della contrazione della pelle danneggiata e alla rapida ricostruzione dei vasi sanguigni colpiti.

Oculistica: il Prof. Michele De Luca, dell'Università di Reggio Emilia, spiega che è possibile utilizzare le cellule staminali per ricostruire l'epitelio corneale. La tecnica è utilizzata anche in Italia, in diversi centri di Oculistica. Può essere risolutiva in patologie nelle quali i casi di guarigione sono pari a zero. "Siamo stati i primi in assoluto - ricorda De Luca - a ricostruire delle cornee intere. Basta prelevare un minuscolo frammento dal bordo della cornea dell'occhio sano, estrarne le staminali e metterle in coltura. Dopo sedici giorni, il nuovo organo è pronto per il trapianto".

Cardiologia: in seguito ad infarto il tessuto muscolare muore. "La tecnica più sperimentata - spiega Gino Gerosa, cardiocirurgo dell'Università di Padova - consiste nel prelevare alcune staminali dal midollo ed iniettarle nel tessuto necrotizzato, favorendo così il recupero della parte di cuore perduta. Si creano nuovi vasi sanguigni e il muscolo, in parte, si rivitalizza". Nel 2008, un'equipe medica dell'Università del Minnesota ha creato il primo cuore "bioartificiale". È stato prelevato un cuore da un topo di laboratorio morto a cui, attraverso un processo simile a quello attualmente impiegato nelle valvole cardiache porcine, sono state completamente eliminate le cellule lasciando solo il cosiddetto scaffold (matrice extracellulare, composta essenzialmente da proteine). Su questa struttura è stata ricostruita una muscolatura contrattile funzionante grazie all'impiego di staminali.

Pneumologia: nel 2008 una donna di 30 anni è stata sottoposta a un trapianto di trachea da donatore "ricolonizzata" con cellule staminali autologhe, ovvero tratte dal midollo osseo e dall'epitelio respiratorio della stessa paziente. Questo ha permesso di evitare l'impiego di farmaci antirigetto e quindi dei loro gravi effetti collaterali. È di pochi giorni la notizia che il Department of Embryology and Genetics alla Libre Université di Bruxelles (Belgio) ha ottenuto cellule del tessuto epiteliale del polmone a partire da staminali embrionali umane. I ricercatori hanno infatti sviluppato una nuova tecnica, che potrebbe rivelarsi un'alternativa al trapianto di polmoni. Molti pazienti affetti da malattie polmonari croniche o genetiche potranno trarre beneficio da questa tecnica. In conclusione, possiamo affermare che l'obiettivo è quello di generare in laboratorio i biotessuti originati da cellule staminali: pelle, mucose, cartilagini, tendini, ossa. In una fase successiva, cuore, nervi, ghiandole endocrine. In futuro? Fegato ed altri organi interni. I risultati appaiono abbastanza positivi, ma molto è ancora da verificare nei grandi numeri.

Mauro Volpatti

Pier Maria Fornasari

Direttore della Banca del Tessuto Muscolo-scheletrico dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna

La Cell Factory

La cosa importante è, dal punto di vista di un Istituto come il Rizzoli, tenere come punto fermo la serietà della ricerca affiancata alla pratica clinica: non si può pensare, come qualcuno fa, di somministrare semplicemente un'infusione di cellule staminali e aspettare che facciano tutto loro.

Per parlare di cellule staminali nel contesto dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, vorrei partire dalle persone: i pazienti, che possono trovare in questo nuovo territorio una risposta di cura risolutiva e i ricercatori impegnati sul campo. Grazie alle cellule staminali, al Rizzoli, oggi, interveniamo su pazienti con lesioni di origine traumatica o degenerativa alla cartilagine del ginocchio, della caviglia, dell'anca, su pazienti che soffrono di pseudoartrosi e difetti di consolidamento, malattie congenite dell'osso, difetti ossei maxillo-facciali e altre patologie dell'apparato muscolo-scheletrico che non trovano beneficio in approcci terapeutici o chirurgici convenzionali. Possiamo utilizzare cellule staminali grazie alla presenza, nel nostro Istituto, di una Cell Factory, un Laboratorio in cui viene eseguito il trattamento delle cellule. A guidarla è la dott.ssa Alessandra Bassi (Direttore Tecnico), la quale, insieme ad uno staff di biologi e biotecnologi di altissima specializzazione, ha recentemente ottenuto l'autorizzazione prevista dalle leggi italiane ed europee per questo tipo di attività (in Italia le Cell Factories autorizzate sono complessivamente quattro e quella del Rizzoli, a tutt'oggi, è l'unica autorizzata per l'intero ciclo produttivo, comprensivo del laboratorio di produzione sterile e del laboratorio di controllo di qualità). Nella Cell Factory, all'interno di una camera sterile, prepariamo, in maniera aseptica, cellule per terapia somatica avanzata (si chiamano così le terapie che si possono effettuare grazie alla manipolazione o trasformazione cellulare, a differenza di quelle basate sul trasferimento genico). Trattiamo cellule staminali di adulto. Dalla cartilagine ricaviamo condrociti, cellule che riparano la cartilagine. Dal midollo osseo, invece, le staminali mesenchimali, che possono riparare diversi tessuti e, soprattutto, nel caso del Rizzoli, quello osseo. Fino ad oggi, la Cell Factory del Rizzoli ha curato soprattutto trapianti di cartilagine ingegnerizzata, condrociti "caricati" su un materiale biologico, una terapia già riconosciuta a livello internazionale e ritenuta particolarmente valida per la riparazione delle lesioni della cartilagine. Il paziente è donatore delle sue stesse cellule (donatore "autologo"). In un caso-tipo, il paziente si sottopone alla visita di controllo del chirurgo ortopedico, che

ravvisa la necessità di un trapianto. Di solito, le lesioni più comuni sono quelle del ginocchio. Spesso, però, si tratta anche di altre grandi articolazioni. La lesione determina severi problemi funzionali, menomazioni gravi causate da traumi, ma anche da malattie. Dopo gli esami di idoneità, c'è l'intervento in artroscopia: da un punto di cartilagine sana, dove non poggia l'articolazione, si preleva un piccolo frammento che viene portato alla Cell Factory e introdotto nella camera sterile. Inizia, quindi, il processo di trattamento per ricavare delle cellule fuori dalla cartilagine (fuori dal tessuto). Queste devono essere fatte crescere in una coltura cellulare. Dopo circa quattro settimane di trattamento, otteniamo una "popolazione" di cellule, i condrociti, che diventano molto numerosi. Li "stacchiamo" e li mettiamo su un supporto di acido ialuronico oppure di collagene. Si tratta di un materiale biocompatibile, che fa da supporto (scaffold). Un quadratino di tessuto che ricostruisce la tridimensionalità della struttura del tessuto danneggiato (un gruppetto di cellule, senza supporto, non servirebbe a niente). Le numerose cellule posizionate su questo supporto iniziano a costruire nuova cartilagine. Le cellule rimangono sul supporto per tre giorni. A questo punto, viene eseguita una nuova artroscopia o, se necessario, un intervento più complesso per inserire questo piccolo tessuto pieno di cellule (da 2 a 4 centimetri quadrati) nel punto della lesione. Le cellule, già ben attaccate sul supporto, non si disperdono nel liquido all'interno delle articolazioni: in questo modo, sono già a contatto del tessuto malato e iniziano a produrre nuova cartilagine sana. Questa possiede un marcatore particolare (il collagene di tipo 2), idoneo a far comprendere che si è prodotta cartilagine sana (nel linguaggio medico "cartilagine ialina"). Nel giro di pochi giorni, e praticando adeguata fisioterapia, il paziente può rimettersi in piedi e caricare di nuovo sull'articolazione. Di solito, il dolore scompare subito. Nel tempo, il tessuto attecchisce, trasformandosi in vera e propria cartilagine. Come detto, per il momento lavoriamo su donatore autologo: è lo stesso paziente che fornisce la materia prima, il tessuto, la cartilagine o il midollo osseo da cui ricaviamo le cellule. Questo avviene perché esistono problemi

di compatibilità. Alcune cellule, come le mesenchimali, sono staminali multipotenti, in grado di dare origine a più tipologie di tessuti connettivi dell'organismo. Non vengono riconosciute come estranee, di un'altra persona. Questo ci permetterà di creare presto una "Banca di Cellule" a disposizione dei pazienti, partendo dalle cellule prelevate da un donatore di organi e tessuti o da quelle del cordone ombelicale. Al Rizzoli, abbiamo l'esperienza, dal 1961, della Banca del Tessuto Muscolo-scheletrico, citata spesso come Banca dell'Osso, la prima nata in Italia. Realizzare una Banca delle Cellule, dotate di scarsa probabilità di generare un rigetto, vorremmo fosse il nostro futuro. Già da tempo stiamo effettuando sperimentazioni in questa direzione. Esiste un iter complesso, come quello seguito per ottenere l'autorizzazione della Cell Factory da parte dell'AIFA, l'Agenzia Italiana del Farmaco. Nel giro di qualche mese, potremmo, comunque, beneficiare di novità importanti in ambito sperimentale. Quando si parla di cellule staminali, le porte sono ancora aperte a molte ipotesi. La cosa importante, dal punto di vista di un Istituto come il Rizzoli, è mantenere come punto fermo la serietà della ricerca associata alla pratica clinica: non si può pensare, come fa qualcuno, di somministrare semplicemente un'infusione di cellule staminali per patologie diffuse e aspettare che facciano tutto loro. Può, invece, capitare una pseudoartrosi, un difetto di consolidamento di una frattura (un punto molle, ad esempio, a metà di una tibia), in cui è molto indicata la terapia con cellule staminali. Ci può essere, altro esempio, la cisti ossea, una parte dell'osso particolarmente debole a causa di una cavità, di un tessuto anomalo, di una bolla: si può togliere tutta questa parte e sostituirla con cellule mesenchimali, insieme ad osso di donatore, per ricreare una serie di condizioni il più possibile simile a quella fisiologica che porta alla guarigione. Procediamo mantenendo sempre insieme l'esperienza dei chirurghi, il rigore dei ricercatori, la preparazione degli operatori di produzione e dei controlli di qualità, che garantiscono la sicurezza dei trattamenti. E non dimentichiamo la lungimiranza di un sistema sanitario pubblico che, nel nostro caso, ha reso possibile l'utilizzo di cellule staminali in terapie di maggior efficacia per i pazienti.

Giuseppe Pelicci

Direttore del Dipartimento di Oncologia Sperimentale all'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) - Milano

Giuseppina Bonizzi

Ricercatrice dell'Istituto Europeo di Oncologia

Fermeranno i tumori?

Le cellule staminali pur essendo pochissime all'interno di un tumore, sono responsabili della crescita della malattia e della sua diffusione (metastasi). Se vogliamo bloccare la crescita del tumore, dobbiamo quindi essere in grado di riconoscere e colpire le cellule staminali che lo compongono.

Negli ultimi 20 anni, molto è stato scoperto su come si moltiplicano le cellule tumorali, ma poco, o quasi nulla, sulla moltiplicazione delle cellule staminali del cancro. Queste cellule, pur essendo pochissime all'interno del tumore, sono quelle responsabili della crescita della malattia e della sua diffusione (metastasi). Molte delle terapie in uso oggi non risultano ottenere ottimi effetti, in quanto sono in grado di distruggere la maggior parte delle cellule che compongono il tumore (progenitori), ma non le cellule staminali, uniche in grado di mantenere la crescita tumorale. Se vogliamo bloccare la crescita del tumore, dobbiamo essere in grado di riconoscere e colpire le cellule staminali che lo compongono. La scoperta su come riconoscere e distruggere le cellule staminali del tumore al seno arriva da uno studio pubblicato su una delle autorevoli riviste scientifiche internazionali, Cell, guidata dal Prof. Pier Giuseppe Pelicci, direttore dell'Oncologia Sperimentale dell'Istituto Europeo d'Oncologia (IEO) e condotta da Giuseppina Bonizzi ed Angelo Cicalese. Normalmente, le staminali si dividono in due, dando vita ad un'altra staminale e ad una cellula destinata a diventare adulta e specializzarsi in una determinata funzione all'interno dell'organismo. Questo tipo di divisione viene chiamata "asimmetrica". Quando l'onco-soppressore p53 non funziona, come in una grossa parte di tumori al seno, si passa ad una divisione "simmetrica": dalla staminale madre si formano due figlie, entrambe staminali. Non restano "bambine", né diventano "adulte", ma continuano a vivere in una perpetua adolescenza, "l'eterna giovinezza", generando altre cellule figlie e facendo crescere la massa tumorale. Il meccanismo errato di divisione delle cellule staminali tumorali è talmente importante da aver meritato la rappresentazione grafica della copertina della rivista "Cell", dove il caos delle divisioni asimmetriche e simmetriche è stato rappresentato, dalla grafica Alessandra Caradonna, ispirandosi alla pittura di Victor Vasarely (1906-1997), uno dei leader dell'arte ottica. L'utilizzo di un farmaco, come la Nutlina, che ripristina nelle cellule tumorali l'espressione normale dell'onco-soppressore p53, fa cessare la divisione simmetrica e riporta le staminali tumorali sulla retta strada della divisioni asimmetrica, tipica di un tessuto sano. Esaminando i topi che mostravano un difetto del gene p53, abbiamo notato che l'assenza/riduzione della proteina codificata da questo gene portava anch'essa ad un'espansione simmetrica delle staminali, con la conseguente formazione di tumore al seno. Purtroppo, la Nutlina non può essere usata sui pazienti, a causa di effetti collaterali troppo tossici. Ciononostante, la scoperta è di notevole importanza, in quanto è stato individuato il meccanismo che regola la crescita delle staminali del tumore al seno, meccanismo che probabilmente è alla base della crescita di altri tipi di tumori. Diventa ora essenziale la produzione di nuovi farmaci, chiamati "farmaci intelligenti", che agiscano direttamente sulle staminali senza provocare danni sulla persona. Le industrie farmaceutiche ci stanno già lavorando, ma serviranno alcuni anni prima di poter sperimentare direttamente sull'essere umano i nuovi farmaci. La corsa del cancro può dunque essere fermata, colpendo il male alla radice senza colpire tutto l'organo.

Staminali modificate per curare la malattia di Lorenzo e non solo

Il virus dell'AIDS utilizzato nella terapia genica per rallentare la progressione dell'adrenoleucodistrofia e di altre malattie rare.

L'entusiasmo di utilizzare un virus della famiglia dell'HIV per inserire i geni mancanti nel DNA di bambini affetti da gravi malattie si era spento perché ci si era accorti che i retrovirus utilizzati, soprattutto immunodeficienze congenite, potevano innescare lo sviluppo di leucemie. Ma Maria Grazia Roncarolo e i suoi collaboratori dell'ospedale San Raffaele di Milano, in un articolo pubblicato a gennaio sul New England Journal of Medicine, hanno però ribaltato questa prognosi infausta. I ricercatori italiani hanno utilizzato un vettore retrovirale per trasportare all'interno delle cellule CD34+ prelevate dai pazienti stessi il gene per l'adenosina deaminasi mancante: la sua carenza era responsabile di una grave forma di immunodeficienza congenita combinata. Dopo un follow up medio di quattro anni dalla reinfusione delle cellule i dieci bambini così trattati hanno ripreso una vita pressoché normale senza sviluppare neoplasie secondarie. Nei giorni scorsi sono stati pubblicati su Lancet i risultati di una procedura effettuata su dodici pazienti con amaurosi congenita di Leber, cinque dei quali italiani. L'iniezione nella retina del gene RPE65, la cui mancanza in questa condizione porta progressivamente a cecità, ha migliorato in maniera significativa l'acuità visiva dei partecipanti, soprattutto nei più piccoli.

È di pochi giorni la notizia che, reso innocuo attraverso procedure di ingegneria genetica, un lentivirus della famiglia degli HIV è riuscito a trasportare i geni mancanti all'interno delle cellule staminali emopoietiche con maggior efficienza dei retrovirus utilizzati finora. I risultati clinici sono stati sovrapponibili a quelli ottenibili con il trapianto di midollo (unica cura fattibile in questi casi). Il gruppo di ricerca internazionale guidato dal Prof. Patrick Aubourg ha iniziato la sperimentazione di questa terapia genica con due pazienti affetti da ADL (Adrenoleucodistrofia) per i quali non vi erano donatori compatibili per un trapianto di midollo. Cellule autologhe CD34+ sono state prelevate dal paziente, corrette geneticamente ex vivo con un vettore lentivirale e sono state reinfuse al paziente dopo averlo sottoposto al trattamento mieloablativo. Su un periodo che varia dai 24 ai 30 mesi di follow-up, è stata individuata una ricostituzione policlonale con granulociti (9-14%), monociti, e linfociti Te B che esprimono tutti la proteina ADL. Questo risultato suggerisce fortemente che le cellule ematopoietiche erano transdotte nel paziente (il gene si era inserito correttamente). Iniziando da 14 a 16 mesi dopo l'infusione delle cellule geneticamente modificate, la progressione della demielinizzazione celebrale nei due pazienti è cessata. Un risultato comparabile con quello ottenuto tramite il trapianto allogenico di cellule ematopoietiche. Lo studio è stato condotto da ricercatori dell'Università Paris-Descartes, del Deutsches Krebsforschungszentrum ad Heidelberg e di altri centri di ricerca con il finanziamento dell'INSERM, della European Leukodystrophy Association, dell'Association Francaise contre les Myopathies e della Stop ALD Foundation.

Sara Crisnaro

Franca Fagioli

Centro Trapianti Cellule Staminali e Terapia Cellulare (CTCS).
Direttore della divisione di oncematologia pediatrica
all'ospedale infantile Regina Margherita di Torino

La ricerca nella Sla

La cellula staminale mesenchimale rappresenta un candidato ideale per protocolli di terapia cellulare per le malattie neurodegenerative, sia per la sua possibile trasformazione in cellula simil-neuronale, sia perché produce fattori neurotrofici in grado di modificare il microambiente danneggiato.

Le cellule staminali (CS) sono un argomento di grande attualità, sia per la ricerca scientifica, sia per le implicazioni bioetiche che comportano. L'attività scientifica in questo settore sta facendo passi da giganti, come testimonia il numero sempre crescente di lavori scientifici pubblicati su questo argomento. Tali studi permettono non solo di capire i meccanismi biologici che determinano lo sviluppo di un organismo complesso, ma anche di condurre una ricerca traslazionale capace di trasferire i risultati prodotti in laboratorio all'attività clinica. Ciò determina grandi aspettative nella popolazione dei "malati" e grande attenzione mediatica. La forte impronta bioetica che caratterizza il dibattito scientifico sulle cellule staminali ha indotto alcuni paesi, tra cui l'Italia, ad attuare politiche di tipo restrittivo. Altri, come la Gran Bretagna, risultano essere più liberali. Il dibattito verte sulla possibilità di utilizzare le cellule staminali embrionali o, in alternativa, solo le cellule staminali adulte. Nel nostro Paese, la ricerca scientifica si è dovuta focalizzare sulle cellule staminali adulte, ricercandone nuove fonti, dopo quelle classicamente note, quali quelle di origine midollare (presenti all'interno del midollo osseo) e cordonali (presenti all'interno del sangue del cordone ombelicale), ed identificandone le variabili biologiche. Midollo osseo e sangue del cordone ombelicale contengono Cellule Staminali Ematopoietiche (CSE), idonee ad originare tutte le cellule mature del sangue, e Cellule Staminali Mesenchimali (CSM), in grado di dare origine a diverse cellule dell'organismo, tra cui cellule

dell'osso (osteoblasti), della cartilagine (condrociti), del tessuto adiposo (adipociti), dei tendini (tenociti), del muscolo (miociti), del microambiente midollare (cellule stromali), e, probabilmente, di "transdifferenziare" in neuroni. Mentre le cellule staminali ematopoietiche sono ampiamente utilizzate per le cure delle malattie ematologiche, tumorali e non, esistono grandi ostacoli all'impiego clinico di altre cellule staminali, quali quelle mesenchimali, nonostante gli studi preclinici siano incoraggianti. A tale proposito, si è compreso che la staminalità è una funzione, più che una caratteristica temporaneamente legata ad un gruppo di cellule, e può essere evocata grazie all'impiego di geni o di miscele di fattori di crescita. La staminalità è il frutto delle interazioni tra genoma (contenuto nel DNA) e ambiente e dell'interazione tra cellula e microambiente. In tale ottica, diventano di cruciale importanza tutte le molecole, i fattori di crescita e di adesione prodotti dalle stesse cellule staminali. In particolare, le CSM sono in grado, tramite la produzione di molecole particolari, di agire direttamente sul tessuto danneggiato (neurone, osso, cartilagineo), riducendone l'infiammazione, o di stimolare indirettamente le cellule staminali in loco ad intervenire nel processo di rigenerazione tissutale. La cellula staminale mesenchimale rappresenta, pertanto, un candidato ideale per protocolli di terapia cellulare per le malattie neurodegenerative, sia per la sua possibile trasformazione in cellula simil-neuronale, sia perché produce fattori neurotrofici in grado di modificare il microambiente danneggiato. In tale

scenario, la nostra struttura, in collaborazione con l'unità neurologica diretta dalla dott.ssa Mazzini, ha iniziato i primi protocolli sperimentali per la cura della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) con le cellule staminali. La SLA, conosciuta anche come Morbo di Lou Gehrig o malattia di Charcot, è una patologia degenerativa del sistema nervoso centrale che interessa selettivamente i motoneuroni centrali (a livello della corteccia cerebrale) e periferici (a livello del tronco encefalico e del midollo spinale). La morte progressiva ed irreversibile dei motoneuroni si traduce, sul piano clinico, in una progressiva plegia di tutta la muscolatura spinale e bulbare, che si manifesta con disfagia, disartria, perdita del controllo dei muscoli scheletrici, fino all'exitus, generalmente determinato da insufficienza respiratoria, nell'arco di 2 o 5 anni dall'esordio. L'eziopatogenesi della malattia è al momento attuale sconosciuta e non vi sono terapie in grado di modificarne il decorso. L'approccio terapeutico basato sull'utilizzo di CSM nella SLA è iniziato nel 2001, con uno studio pilota di terapia cellulare che ha coinvolto nove pazienti, sottoposti ad espianco di midollo osseo per isolare le CSM autologhe. Tali cellule sono state poi "espansate" in laboratorio e successivamente somministrate a livello del midollo spinale mediante operazione chirurgica. Un secondo protocollo con modalità di conduzione molto simili al precedente è stato condotto su altri 10 pazienti dopo aver avuto l'autorizzazione da parte del Ministero della Salute. Entrambi gli studi avevano l'obiettivo principale di verificare la sicurezza e la non tossicità del trapianto di CSM a livello intraspinale. Tutti i pazienti coinvolti in questa sperimentazione sono stati, e vengono tuttora, sottoposti a monitoraggio periodico dello stato di malattia. Tutti i dati relativi vengono comunicati all'Istituto Superiore di Sanità ed inseriti nel database nazionale per la terapia genica e cellulare. I risultati ottenuti dalle valutazioni cliniche (esami neurologici) e strumentali (risonanze magnetiche), effettuati finora sui pazienti, anche a distanza di 8 anni dall'impianto, hanno dimostrato che le CSM iniettate a livello

intraspinale sono sicure e ben tollerate e non hanno subito modificazione genetica o stimoli proliferativi tali da indurre trasformazioni tumorali. In alcuni pazienti è stata osservata una stabilizzazione della malattia, ma, sebbene questi dati siano incoraggianti, non è possibile trarne conclusioni cliniche, dato il numero ristretto di pazienti trattati. La trasferibilità di questo protocollo clinico dal laboratorio al paziente è stata un iter lungo e laborioso, che ha coinvolto unità operative differenti, ognuna con una propria competenza, la cui interazione e collaborazione è stata fondamentale nelle varie fasi del processo. Gli studi preclinici sono risultati fondamentali per definire il protocollo speri-

mentale, a partire dagli esperimenti in vitro sulla caratterizzazione e capacità differenziativa e proliferativa delle CSM fino a quelli in vivo per verificare la loro sopravvivenza, migrazione ed efficacia dopo essere state trapiantate in topi con una mutazione genetica che causa una malattia molto simile alla SLA. È necessario, inoltre, ricordare che l'attuale normativa prevede che il prodotto di terapia cellulare utilizzato per qualsiasi sperimentazione clinica sia paragonato ai farmaci. Come tale, deve sottostare a regolamentazioni nazionali ed internazionali molto rigide per dimostrare le sue caratteristiche di efficacia, sicurezza e qualità. Ogni nuovo farmaco sperimentato per la prima volta sull'uomo comporta rischi

ignoti e presenta proprietà farmacologiche e tossicità ignote. Pertanto, la prima fase di uno studio (fase I) ha l'obiettivo di monitorare, su un numero ristretto di pazienti, il primo contatto del farmaco sull'uomo ed analizzarne la sua tossicità. Il nostro studio, che prevedeva per la prima volta l'utilizzo clinico di CSM nella SLA, aveva l'obiettivo primario di verificare tali proprietà da parte delle cellule. Superata la fase I della sperimentazione, che ha individuato la non tossicità delle CSM nei pazienti con la SLA, è necessario condurre studi più ampi per stabilire l'attività e la sicurezza (fase II), l'efficacia (fase III) e, quindi, gli effetti a lungo termine del trattamento (fase IV) in un numero di pazienti sempre più ampio.

CIPM: Comitato Italiano Progetto Mielina

Il Progetto Mielina (Myelin Project) è una fondazione internazionale senza fini di lucro, con sedi in tutto il mondo, che ha lo scopo di finanziare la ricerca nell'ambito delle malattie rare, neurologiche e demielinizzanti. L'obiettivo che si propone è quello di trovare la cura per queste malattie e il sistema di ricostruire la guaina mielinica del sistema nervoso persa a causa di malattie ereditarie come le leucodistrofie o acquisite come la sclerosi multipla. Le malattie in cui avviene la distruzione della mielina colpiscono nel mondo oltre 1 milione di persone l'anno con effetti devastanti. Il CIPM è il comitato italiano della fondazione.



www.progettomieline.it

Il 2009 è stato per il CIPM un anno importante: abbiamo cambiato sede, rafforzato la nostra organizzazione con l'innesto di un cospicuo numero di volontari, avviato partnership importanti con il mondo delle Istituzioni (Ministero della Salute, Istituto Superiore della Sanità) e delle associazioni (Telethon, Uniamo, Centro Nazionale delle Malattie rare). In particolare: per quanto riguarda l'attività di divulgazione scientifica abbiamo pubblicato in collaborazione con la testata Social News, un numero monotematico dedicato alle malattie rare e alle malattie demielinizzanti, che raccoglie autorevoli contributi di medici, ricercatori e studiosi sullo stato della ricerca scientifica in Italia ma anche uno sguardo attento e propositivo della politica sulle problematiche connesse alla cura delle malattie rare. Per quanto riguarda il finanziamento della ricerca scientifica, abbiamo presentato, nel mese di aprile, presso l'Ufficio Tecnico di Farmindustria, un progetto a cura dei nostri componenti del comitato scientifico, che studia una terapia farmacologica tesa a ripristinare il funzionamento della proteina MLC1, che è alterata nelle leucodistrofie e per il quale siamo in attesa dell'esito finale. Inoltre abbiamo partecipato al co-finanziamento del progetto "Augusto Odone New Investigator Award" per incoraggiare i giovani scienziati promettenti a perseguire una carriera nella ricerca, volta a indagare la patogenesi e il

trattamento delle adrenomielineuropatie. Nell'immediato futuro abbiamo vari progetti rilevanti, la modifica legislativa nell'utilizzo delle cellule staminali ed in particolare, sul regolamento delle cellule staminali adulte, l'organizzazione di un meeting con le famiglie per fare il punto sulle attività del CIPM e sulla ricerca scientifica, l'organizzazione di un convegno istituzionale.

Il CIPM si occupa di trovare i finanziamenti alla cura delle malattie demielinizzanti. Queste sono un gruppo di disordini neurologici che hanno in comune il danno selettivo a carico della mielina nel sistema nervoso.

In particolare vengono prese in carico le:

- Adrenoleucodistrofie,
- Adrenoleucodistrofie neonatali,
- Malattia di Zellweger,
- Malattia di Refsum infantile,
- Leucodistrofie Metacromatiche,
- Malattia di Alexander,
- Malattia di Canavan,
- Malattia di Krabbè,
- Pelizaeus - Merzbacher,
- Sclerosi Multipla.

Si parla di demielinizzazione quando il danno della mielina è acquisito e che può essere primario (autoimmune) o secondario (ischemico, tossico, infettivo, dismetabolico) o ereditario in cui vi è una dismielinizzazione dovuta ad un errore metabolico nella costituzione della mielina.

Il Comitato Scientifico del Progetto Mielina è composto da autorevoli ricercatori italiani nel campo delle malattie neurologiche demielinizzanti:

Dott. Massimiliano Fanni Canelles, Dirigente Medico presso l'unità operativa di Neurologia dell'ASL n°4 Friuli
Dott. Enrico Bertini, Neurologo, Respon-



sabile del laboratorio dell'Unità di Medicina Molecolare Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma

Dott.ssa Maja Di Rocco, Unit of rare Diseases, Department of Pediatrics and Neurosciences, Istituto G. Gaslini, Genova

Dott.ssa Gabriella Uziel, Fondazione IRRCS, Istituto Neurologico Besta, Milano

Dott.ssa Maria Sessa, Unità di Neurologia, neuroriabilitazione, Neurofisiologica Clinica, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Dott. Pluchino Stefano, Istituto di Neurologia Sperimentale - IRCCS San Raffaele - Milano

Dott. Marino Andolina, Project Manager "Trapianti e Terapia Cellulare" IRCCS Burlo Garofalo - Trieste.

Il CIPM favorisce e stimola il contatto fra ricercatori e familiari di persone malate, in modo da permettere la reciproca conoscenza, fruttuosi dialoghi e scambi informativi.

Sclerosi Laterale Amiotrofica (Sla)

La Sclerosi Laterale Amiotrofica è una malattia neurodegenerativa altamente invalidante, che colpisce selettivamente i motoneuroni, le cellule nervose cerebrali e del midollo spinale che permettono i movimenti della muscolatura volontaria. Dal punto di vista clinico, si manifesta una paralisi progressiva dei muscoli, che determina la morte del paziente quando coinvolge la funzione respiratoria, a distanza di 2-5 anni dall'esordio clinico.

100.000 l'anno e la sua prevalenza si aggira sui 3-5 casi per 100.000 l'anno (rapporto maschi/femmine 1.5/1), rappresentando così la causa più frequente di paralisi nell'adulto. Benché la SLA possa colpire individui di ogni età, generalmente è prediletta l'età adulta avanzata, con picco fra i 50-70 anni. Le cause della malattia sono ancora da chiarire e, attualmente, non esiste una terapia efficace.

Franca Fagioli

L'incidenza della SLA è di circa 1-3 casi per

Mario Alberto Battaglia

Presidente FISM Fondazione Italiana Sclerosi Multipla

I progressi nella Sclerosi Multipla

I risultati scientifici danno indicazioni importanti sulla reale fattibilità dell'utilizzo di terapie a base di cellule staminali non ematopoietiche per il trattamento delle sclerosi multipla. Gli studi sperimentali, che fino ad ora hanno dato risultati positivi in animali di laboratorio, rafforzano la convinzione che le cellule staminali mesenchimali e neurali potrebbero diventare un utile strumento terapeutico per la cura delle malattie neurologiche infiammatorie croniche ma la strada da percorrere è ancora lunga.

Cronica, invalidante ed imprevedibile, la sclerosi multipla è una grave malattia del sistema nervoso centrale. Danneggia la mielina, il rivestimento delle fibre nervose, provocando il rallentamento della trasmissione degli impulsi nervosi. Può portare gradualmente all'invalidità e rendere più difficili le azioni semplici, come camminare, leggere, parlare. Persino prendere un oggetto in mano.

Ogni quattro ore, nel nostro Paese, una persona riceve la diagnosi di sclerosi multipla. Le persone affette sono 58 mila. Ad essere maggiormente colpiti, sono i giovani e le donne. La malattia insorge perlopiù tra i 20 ed i 30 anni, il periodo di vita più ricco di progetti di studio, lavoro, famiglia, figli, relazioni sociali. Negli ultimi anni, la ricerca ha conseguito molti progressi nel campo delle cellule staminali e della medicina rigenerativa, volta allo sviluppo di terapie innovative mirate a migliorare i danni arrecati al sistema nervoso centrale nelle patologie degenerative come la sclerosi multipla. La Fondazione Italiana Sclerosi Multipla sostiene da sempre la ricerca sulle cellule staminali, nella convinzione che gli studi condotti possano aiutare sempre di più a comprendere i loro meccanismi regolatori e rigenerativi, ed arrivare, in futuro, al loro utilizzo a favore delle persone affette da SM. A tale proposito, nel 2006, è stato finanziato dalla FISM un progetto speciale che studia le cellule staminali somatiche adulte, neurali e mesenchimali, e la loro azione nel trattamento della sclerosi multipla. Sono stati coinvolti due gruppi distinti di ricercatori: l'Unità di Neuroimmunologia dell'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano, coordinata da Gianvito Martino e l'Unità di Neuroimmunologia del Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica dell'Università di Genova, coordinata da Antonio Uccelli. (www.aism.it ricerca scientifica - FISM per la ricerca - progetti cellule staminali). A tutt'oggi, i principali studi sperimentali mirati a terapie innovative contro la sclerosi multipla sono stati effettuati su modelli animali. I ricercatori dell'Università di Genova hanno studiato, in particolare, le cellule staminali mesenchimali (cellule staminali del midollo osseo adulto). Hanno dimostrato che sono in grado di bloccare molte delle attività immunitarie potenzialmente coinvolte nella sclerosi multipla. Le cellule staminali mesenchimali sono in grado di estinguere l'infiammazione mediata da cellule del sistema immunitario e proteggere le cellule neurali danneggiate da questo processo autoimmune. Gli studi condotti dall'Unità di Neuroimmunologia dell'Istituto di Neurologia Sperimentale (INSpe) presso l'Istituto Scientifico Universitario San Raffaele di Milano hanno, invece, dimostrato che le cellule staminali neurali adulte, un tipo di cellule staminali che può dar origine ai neuroni, possono rappresentare una nuova opportunità terapeutica per quelle malattie del sistema nervoso centrale in cui una forte reazione infiammatoria provoca la progressiva ed irreversibile distruzione del tessuto, con conseguenti gravi handicap. Gli studi compiuti dal dr Stefano Pluchino e dal dr Gianvito Martino, del San Raffaele, hanno

provato che le cellule precursori staminali neurali (NPC), iniettate in modelli animali di sclerosi multipla, sono in grado di bloccare la risposta autoimmunitaria e possiedono un ruolo neuroprotettivo. In particolare, le cellule precursori staminali neurali iniettate hanno determinato un miglioramento delle lesioni, un'attenuazione delle disabilità ed un aumento della sopravvivenza. Questi risultati scientifici forniscono indicazioni molto importanti sulla possibilità reale di pervenire ad una terapia a base di cellule staminali non ematopoietiche per il trattamento della sclerosi multipla. Gli studi sperimentali hanno finora condotto a risultati positivi negli animali di laboratorio. Rafforzano la convinzione che le cellule staminali mesenchimali e neurali potrebbero diventare un utile strumento terapeutico per la cura delle malattie neurologiche infiammatorie croniche. La strada da percorrere è però ancora lunga. Anche le cellule staminali ematopoietiche, già utilizzate nel trattamento di diverse malattie del sistema immunitario (linfomi, leucemie), sono state sperimentate per la sclerosi multipla. In alcuni pazienti, affetti da forme aggressive di sclerosi multipla, e che non rispondono alle terapie convenzionali, è stata testata l'immunosoppressione seguita da trapianto allogenico (cellule prelevate da un donatore sano) o autologo (cellule dello stesso paziente) di cellule staminali ematopoietiche. Fino a oggi, risultano 400 casi di trapianto di midollo osseo in Europa in 10 anni, ed alcuni con esito favorevole. Occorre sottolineare che l'intensa immunosoppressione seguita da trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche è ancora allo stadio sperimentale. Il suo uso è limitato agli studi approvati che ne valutano l'efficacia o a singoli casi che peggiorano rapidamente nonostante i trattamenti effettuati. Mancano ancora risultati di trials clinici controllati. Non è ancora chiaro quale sia la condizione migliore per bilanciare l'efficacia del trattamento con la tossicità tollerabile. Ed è fondamentale specificare quali pazienti possano trarre maggior profitto dalla terapia con cellule staminali e valutare correttamente il rapporto beneficio/rischio. Le incognite per mettere a punto una nuova terapia sono ancora molte e, soprattutto, bisogna ridurre i rischi evitando che i malati diventino vittime inconsapevoli di sperimentazioni incontrollate. Per questo motivo, la comunità scientifica internazionale si è imposta delle regole che prevedono, per avvalorare qualsivoglia nuova terapia, sperimentazioni ripetute, rigorose, controllate e controllabili. Inoltre, è fondamentale che una terapia, ancor prima di essere efficace, si dimostri sicura: non deve cioè mettere a rischio la vita del paziente più di quanto non lo sia già. Recentemente, sono state promosse dall'AIMS e dalle Associazioni Internazionali iniziative che coinvolgono tutti i principali ricercatori operanti su questo campo. Si tratta di definire i criteri generali per l'uso delle cellule staminali adulte nella sclerosi multipla e pianificare le basi per una sperimentazione clinica internazionale. Durante il Consensus Meeting di Maggio, promosso dall'Associazione Italiana

Sclerosi Multipla e dalla UK Multiple Sclerosis, il dr Gianvito Martino, dell'Unità di Neuroimmunologia dell'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano, è stato designato come coordinatore del gruppo di scienziati che a Londra ha stabilito le linee guida per l'utilizzo delle cellule staminali nel trattamento della sclerosi multipla. Il dr Antonio Uccelli ed il gruppo di studio internazionale del Trapianto di Cellule Mesenchimali Staminali (MSCT) si sono riuniti per il convegno mondiale sul MSCT a Parigi nello scorso mese di marzo. Durante i lavori, è stato proposto un protocollo da applicare nella terapia umana con cellule staminali mesenchimali e si è cercato di definire come la ricerca debba procedere. Si è raggiunto il consenso per focalizzare il trattamento sulle forme infiammatorie di sclerosi multipla basandosi sui dati scientifici che dimostrano l'attività antiinfiammatoria ed immunomodulatoria delle cellule staminali mesenchimali ed è stata ribadita l'importanza della creazione del gruppo MSCT per stabilire e regolamentare i futuri trattamenti per la SM. La Società Internazionale per la ricerca sulle Cellule Staminali (IS-SCR, USA) ha inoltre costituito una commissione tecnica, composta da ricercatori, studiosi di bioetica e giuristi provenienti da 14 Paesi, che ha redatto le prime linee guida per le ricerche che facciano uso di cellule staminali embrionali umane (<http://www.isscr.org/guidelines/index.htm>). In conclusione, si può affermare che è necessario, innanzitutto, confermare la sicurezza di questo tipo di trattamento su un numero sufficientemente ampio di pazienti e che le attuali evidenze scientifiche suggeriscono l'utilizzo di cellule staminali non ematopoietiche in persone con malattia ancora in fase relativamente precoce in cui vi siano segni clinici o radiologici d'infiammazione. Questo perché i dati sperimentali finora a disposizione permettono di ipotizzare una possibile efficacia delle cellule staminali nel bloccare il processo autoimmune della malattia e proteggere le cellule nervose, mentre non sono sufficienti per ipotizzare la riparazione dei tessuti nelle fasi avanzate. Le persone affette da SM devono, infine, essere molto caute di fronte a trattamenti proposti da Enti privati che non sono validati dal punto di vista scientifico e che non forniscono adeguate garanzie sulla sicurezza delle cellule utilizzate.

Sclerosi Multipla delle scimmie curata con staminali cerebrali umane

I ricercatori dell'Istituto di neurologia sperimentale (INSpe) del San Raffaele e alcuni di loro facenti parte del comitato scientifico del CIPIIM di Milano (Comitato Italiano Progetto Mielina) e del Myelin Project internazionale hanno pubblicato su *Annals of neurology* uno studio dove sono state impiegate cellule staminali ricavate dal cervello umano per combattere la sclerosi multipla nelle scimmie. Gli scienziati hanno voluto studiare le potenzialità di cura delle cellule staminali neurali del cervello umano in modelli animali della malattia. Dopo essersi dedicati ai roditori gli esperimenti sono proseguiti sulle scimmie grazie alle quali si è potuto sperimentare un modello di patologia molto più simile a quella che colpisce gli uomini.

Le staminali sono state iniettate per via endovenosa e nel liquor intratecale hanno determinato nelle scimmie con sclerosi multipla una riduzione della formazione delle lesioni tipiche della malattia, un'attenuazione dei sintomi e della disabilità e un aumento della sopravvivenza delle scimmie ammalate. Inoltre, queste cellule hanno dimostrato di sopravvivere nelle scimmie fino a tre mesi dopo il trapianto, continuando a svolgere la loro azione terapeutica e modulante il sistema immunitario. I risultati ottenuti aprono anche nuove prospettive per il trattamento con staminali del cervello di altre malattie infiammatorie e degenerative del sistema nervoso centrale come ictus cerebrali e traumi spinali. La ricerca è stata finanziata tra gli altri dalla Fondazione italiana sclerosi multipla, dai Ministeri della Salute e della Ricerca, dall'Istituto superiore di sanità e dalla Comunità Europea.

Stefano Pluchino, MD, PhD, Angela Gritti, PhD, Erwin Blezer, PhD, Stefano Amadio, MD, Elena Brambilla, BSc, Giovanna Borsellino, MD, PhD, Chiara Cossetti, BSc, Ubaldo Del Carro, MD, Giancarlo Comi, MD, Bert 't Hart, PhD, Angelo Vescovi, PhD, Gianvito Martino, MD

Con gli occhi dei bambini

Disegni dei bambini frequentanti la Ludoteca Comunale "Il Settimo Cielo" presso la scuola paritaria di Monfalcone (GO).



Gianvito Martino

Direttore della Divisione di Neuroscienze

dell'Istituto Scientifico Universitario San Raffaele presso il cui Ateneo insegna Biologia, Comitato scientifico Myelin Project

Dalla teoria alla pratica

Se si considerano le esperienze accumulate, risulta evidente che non basta aver identificato ed essere riusciti a crescere in laboratorio i vari tipi di staminali. Né si può parlare dell'argomento in modo generico, senza soffermarsi sul fatto che ci sono profonde differenze tra le varie staminali, così come tra le varie malattie, e che ogni approccio terapeutico deve essere malattia-specifico.

Ormai da qualche anno assistiamo, più o meno impotenti, ad annunci quotidiani che propagandano cure miracolistiche a base di cellule staminali per qualsiasi malattia, dalla calvizie alla demenza di Alzheimer. Questa situazione aumenta lo sconcerto tra le persone malate che, se da un lato hanno l'impellente necessità di conoscere le speranze concrete di accedere a terapie realmente efficaci, dall'altro percepiscono la mancanza di adeguati canali d'informazione che le aiutino a scegliere in modo consapevole e informato. È bene sapere, anzitutto, che non ci sono staminali per tutto e per tutti e che, come sempre, generalizzare è sbagliato. In alcuni casi, le cellule staminali sono già una realtà e vengono utilizzate in modo routinario. Solo in Italia, si eseguono più di quattromila trapianti all'anno di midollo osseo per curare soprattutto i tumori del sangue. Negli ultimi vent'anni, le staminali della pelle hanno curato migliaia di gravi ustionati in tutto il mondo, così come le staminali dell'occhio hanno curato molte persone (più di duecento solo in Italia) con problemi di vista determinati da danni alla cornea. In questi ambiti si tratta di dati reali e affidabili, ma le evidenze di un reale potere curativo delle staminali in altri contesti sono tutt'altro che chiare, poiché i risultati espressi dalle sperimentazioni non sono né solidi, né di univoca interpretazione e necessitano di ulteriori sperimentazioni e conferme. Al momento, nel caso di sclerosi multipla, ictus e diabete, si hanno evidenze pre-cliniche dove i risultati, seppur favorevoli, sono ottenuti esclusivamente su animali da laboratorio: non sfugge certo la differenza tra sperimentazione su una cavia e sperimentazione su un essere umano. Nel caso di difetti ossei e cartilaginei, ischemia degli arti o sclerosi laterale amiotrofica, le evidenze a favore di un reale potere curativo delle staminali sono limitate o aneddotiche. Ci sono, poi, situazioni in cui le evidenze sono addirittura

contraddittorie, come nel caso di infarto cardiaco e morbo di Parkinson, o del tutto inesistenti, come per il morbo di Alzheimer. Vale la pena sottolineare che, per quanto paradossale possa apparire, sono proprio queste le situazioni più "gridate" dai media, che così facendo inducono ad aspettative miracolistiche. Si sente spesso parlare di una presunta barriera ideologica da parte della comunità scientifica italiana ed internazionale nell'utilizzo delle cellule staminali, quando si tratta, invece, di un atteggiamento di cautela ragionata, d'obbligo in una fase in cui qualsiasi terapia, prima di essere efficace, deve dimostrarsi sicura e, sopra ogni altra cosa, non deve mettere a rischio la vita del paziente. Un esempio balzato alle cronache nel marzo 2009 parla di un ragazzo israeliano affetto da una grave malattia del sistema immunitario che, dopo essersi sottoposto, in Russia, agli inizi del Duemila, a molteplici trapianti di staminali neurali, dopo quattro anni ha sviluppato un tumore al cervello, originato proprio dalle staminali che

gli erano state iniettate. Se si considerano le esperienze accumulate, risulta evidente che non basta aver identificato ed essere riusciti a crescere in laboratorio i vari tipi di staminali, per riuscire a curare le persone bisognose di cura. Né si può parlare dell'argomento in modo generico, senza soffermarsi sul fatto che ci sono profonde differenze tra le varie staminali, così come tra le varie malattie, e che ogni approccio terapeutico deve essere malattia-specifico. Se le staminali servono per curare i tumori del sangue, non è detto che siano altrettanto efficaci nel curare i tumori del cervello. È necessario, insomma, ammettere che ancora oggi abbiamo una scarsa conoscenza dei meccanismi di base che regolano il funzionamento di queste cellule. È paradossale, per esempio, che si parli di trapianto di staminali nella cura del diabete, quando ancora non si è definito con certezza quale sia la staminale che dà origine alle cellule del pancreas. Tante sono le domande a cui dobbiamo rispondere prima di intravedere un uso

su larga scala di queste nuove terapie. Quali cellule staminali utilizzare? Dove prelevarle? Embrionali, adulte, fetali? Del cuore, del sangue, del grasso? Le cellule embrionali danno meno problemi di rigetto, ma possono originare tumori. Le cellule adulte sono prive di tossicità, ma, in certi casi, come per il cervello, se ne possono ottenere solo quantità minime e, comunque, funzionano solo in modo parziale e transitorio. Esiste, infine, la possibilità di utilizzare cellule embrionali "ringiovanite" – le cellule staminali indotte pluripotenti di cui abbiamo già parlato – simili a quelle embrionali, ma ottenute da cellule adulte trasformate in laboratorio. Se anche avessimo la cellula "giusta", come trapiantarla? In caso di infarto, la somministrazione diretta nella zona danneggiata del cuore rappresenta senz'altro la via migliore, ma in malattie come l'Alzheimer, dove il danno è diffuso a tutto il cervello e un intervento neurochirurgico multiplo sarebbe troppo rischioso e complicato, come possiamo intervenire? Evidenze recenti ci suggeriscono che potremmo arrivarci attraverso il sangue, ma si tratta di un'ipotesi ancora da verificare. E, se anche riuscissimo a trapiantare la cellula giusta, come funzionerebbe, una volta immessa nel corpo? È invalsa l'opinione, alquanto sbrigativa, che le staminali ricostruiscono i tessuti sostituendo le cellule danneggiate. Studi recenti ci permettono, però, di capire la ragione di parte dei fallimenti registrati finora, mostrando come le staminali agiscano, non tanto nel ricostruire il tessuto danneggiato, quanto nell'evitare che si danneggi ulteriormente. È probabile, quindi, che queste cellule siano più

utili nelle fasi iniziali di una malattia che in quelle tardive, quando si è ormai in presenza di un danno esteso e irreversibile. In sostanza, per trasformare esperienze aneddotiche o promettenti risultati preclinici in terapie sicure ed efficaci, non servono notizie gridate, né viaggi della speranza, così come non serve che l'opinione pubblica si schieri a favore o contro qualcosa o qualcuno. Serve, invece, pianificare oculatamente la ricerca, favorire un dialogo sempre più stretto tra ricerca di base e ricerca clinica, utilizzare protocolli d'indagine internazionalmente validati e confrontabili, analizzare attentamente i risultati già ottenuti – soprattutto quelli negativi, spesso sottovalutati grazie alle regole non scritte che la comunità scientifica erroneamente si è data – e, non ultimo, divulgare "sottovoce", con misura e rispetto. Rimane, quindi, ancora molta strada da compiere perché le staminali divengano uno strumento terapeutico utile ed efficace; e il percorso, proprio perché pieno di incognite, deve essere fatto all'interno di un sistema rigoroso e controllabile, dove vengano regole comuni a cui non sia possibile derogare. Il fiorire in tutto il mondo di cosiddetti centri specializzati per le terapie a base di staminali, che non si sottopongono ai dovuti controlli di qualità e che spesso fanno del profitto la propria unica ragione d'essere, non facilita questo compito. La comunità scientifica internazionale si è spesso espressa pubblicamente per una chiarezza a tal proposito, dotandosi di strumenti come la Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells (v.d. Hyun et al., 2008; <http://www.isscr.org>). Sarebbe importante che queste considerazioni venis-

sero tenute presenti dall'intera comunità e che si affinasero strumenti di controllo legislativo a protezione delle persone malate, rese vulnerabili dal bisogno di cura e di speranza. È su questi temi che il confine tra scienza e coscienza rischia di farsi labile, ed è qui che i cittadini hanno necessità e diritto di essere tutelati ed accompagnati a compiere una scelta consapevole. Dobbiamo inoltre sforzarci di aumentare gli investimenti in questo settore, utilizzando soprattutto finanziamenti pubblici che evitino derive legate al profitto. Tutto ciò richiede tempo, è vero. Ma è bene ricordare che, se il primo trapianto di midollo (cioè di staminali del sangue) fu effettuato addirittura alla fine dell'Ottocento, solo a partire dagli anni Ottanta del secolo scorso questa pratica è divenuta quotidianità medica. Proprio l'esperienza maturata con i trapianti di midollo osseo negli ultimi sessant'anni ci può fornire una chiave di lettura utile ad affrontare il problema che oggi ci viene posto dall'utilizzo delle staminali. Esperienza che ha visto come protagonista principale Edward Donnall Thomas, il medico statunitense che, con le sue scoperte relative al trapianto di midollo osseo, ha ricevuto il premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina nel 1990. La storia racconta che i primi tentativi, compiuti negli anni Quaranta e Cinquanta, furono disastrosi, giacché il trapianto veniva spesso rigettato dall'organismo, nel qual caso la persona andava incontro alla morte. Quasi tutti i ricercatori abbandonarono questa pratica finché, alla fine degli anni Sessanta, non si ebbe una svolta decisiva con la scoperta, da parte di alcuni scienziati che si occupavano del sistema immunitario, delle molecole responsabili del rigetto. Da quel momento si svilupparono protocolli di trapianto di midollo sempre più sicuri, anche se ci vollero ancora una ventina d'anni per affinare le tecniche trapiantologiche e per potersi affidare a quei protocolli come ad una pratica routinaria. Questo non implica che dovranno passare svariati decenni prima di vedere l'applicazione su larga scala di terapie basate sull'utilizzo di cellule staminali. Significa però che non possiamo aspettarci di risolvere da un giorno all'altro i complessi problemi che, al momento, ci troviamo di fronte. In sintesi, finché non avremo fondate certezze sui meccanismi di base che regolano il funzionamento delle cellule staminali, ogni trionfalismo è fuori luogo.

da "La medicina che rigenera. Non siamo nati per invecchiare" (2009) pubblicato dall'Editore San Raffaele.



a Sostegno della Ricerca verso Leucodistrofie e Sclerosi Multipla Comitato Italiano Progetto Mielina - Onlus



REGALA LA RICERCA

PER NATALE AIUTA LA RICERCA DEL COMITATO ITALIANO PROGETTO MIELINA

Per finanziare il Comitato Italiano Progetto Mielina utilizza il bollettino postale allegato al giornale e compilalo con i tuoi dati. **Ricorda che le donazioni sono deducibili dal reddito.**

Conto Corrente
17240003

www.progettomielinea.it

1 sul CAC n. 17240003
TD 451 IMPORTO IN LETTERE di Euro

INTESTATO A
COMITATO ITALIANO PROGETTO MIELINA
ONLUS - C/O OSP. BAMBIN GESU'

CAUSALE
EROGAZIONE LIBERALE DEDUCIBILE DAL REDDITO AI SENSI
DELL'ART. 14 DELLA LEGGE 14/05/2005 N.80

ESEGUITO DA

VIA PIAZZA

CAP LOCALITA'

BOLLO DELL'UFFICIO POSTALE
codice postale

IMPORTANTE: NON SCRIVERE NELLA ZONA SOTTOSTANTE
risposta al bollo numero conto tipo di conto

17240003< 451>

Comitato Italiano Progetto Mielina Onlus

Ente morale con Decreto ministeriale del 6.9.1993; Iscritto nel Registro delle persone giuridiche dell'Ufficio Territoriale del Governo della Prefettura di Roma al n. 54 del 3.3.1997; Iscritto all'Anagrafe unica delle Onlus (Prot. 36647 del 19.4.2004) dell'Agenzia delle Entrate.

Sede legale: c/o Ospedale Bambino Gesù, Piazza S. Onofrio, 4
00165 Roma Sede operativa CIPM: Via Machiavelli, 60
00185 Roma - Tel. 06/4440991 - Fax 06/49382799

www.progettomielinea.it - E-mail: info@progettomielinea.it

Presidente CIPM: Massimiliano Fanni Canelles

Presidente Onorario CIPM: Augusto Odone

Consiglio Direttivo: Enrico Bertini, Marvi Cassinelli, R. Cenci,
Andrea Palombini, Massimo Panattoni.

Comitato scientifico: Dott. Massimiliano Fanni Canelles,
Dott. Enrico Bertini, Dott.ssa Maja Di Rocco,
Dott.ssa Gabriella Uziel, Dott.ssa Maria Sessa,
Dott. Stefano Pluchino, Dott. Mario Andolina



Augusto Odone,
Massimiliano Fanni Canelles

Per aiutarci...

CONTO CORRENTE POSTALE
N. 17240003

CONTO CORRENTE BANCO POSTA
IT 98 E 07601 03200
000017240003

CONTO CORRENTE BANCA SELLA
IT 78 M 03268 47940
052859359280

CONTO CORRENTE SAN PAOLO IMI
IT 34 O 03069 03227
100000002400

Intestando a:

Comitato Italiano
Progetto Mielina
Onlus

c/o Ospedale
Pediatico
Bambino Gesù
P.zza S. Onofrio, 4
Roma

Il **Progetto Mielina** è un partemariato senza fini di lucro tra medici e ricercatori da una parte e pazienti e loro familiari dall'altra. Lo scopo del **Progetto Mielina** è di raccogliere fondi per sostenere e accelerare la ricerca medica sulla ricostituzione della mielina negli individui che, per malattie acquisite come la sclerosi multipla o ereditarie come le leucodistrofie, perdono progressivamente il rivestimento delle fibre nervose nel cervello e nel midollo spinale. L'unicità del **Progetto Mielina** è che da un lato annualmente organizza un congresso dove i ricercatori del globo si incontrano e possono scambiarsi informazioni e dall'altro non ha un suo gruppo di ricercatori che finanzia ma invece dialoga con qualsiasi ricercatore del mondo e lo sostiene nella ricerca fino alla soluzione. Ulteriori attività del **CIPM** sono l'assistenza sanitaria e socio-assistenziale alle famiglie e ai piccoli malati, la sensibilizzazione dell'opinione pubblica sugli aspetti delle malattie demielinizzanti e la relativa divulgazione dello sviluppo e dei risultati delle ricerche internazionali sul campo. Nel 1989 Augusto Odone, italiano di nascita, e la moglie Michaela Teresa Murphy fondano negli U.S.A. il **Progetto Mielina**. Con ingegno e forza di volontà erano appena riusciti a trovare una cura per il figlio, Lorenzo Odone, affetto da adrenoleucodistrofia, utilizzando una miscela di trigliceridi, l'Olio di Lorenzo, in grado di bloccare la progressione della malattia. Il ramo italiano della fondazione Americana, (**Comitato Italiano Progetto Mielina**), ha sede all'Ospedale Bambin Gesù di Roma e finanzia la ricerca verso le cure a tutte le malattie neurologiche e demielinizzanti in Italia. A questa incredibile storia Phil Collins ha dedicato la canzone "Lorenzo" e Hollywood ne ha fatto un film "L'olio di Lorenzo" i cui attori principali sono Nick Nolte e Susan Sarandon.