

lo studio

Ricercatori dell'Ospedale San Raffaele e dell'Università degli Studi del capoluogo lombardo hanno testato l'efficacia del procedimento con il quale è possibile riparare i danni alla mielina, tipici di una malattia che in Italia conta quasi 70mila pazienti. Il neuroimmunologo Martino: ora possiamo sviluppare terapie innovative con cellule prodotte dal paziente stesso

DA SAPERE

QUASI SCONOSCIUTE LE CAUSE

La sclerosi multipla, o sclerosi a placche, è una malattia a decorso cronico del sistema nervoso centrale in cui si riscontrano un danno e una perdita di mielina (la guaina glicoproteica che ricopre i nervi) in più aree del sistema nervoso centrale. Questo processo, detto di demielinizzazione, determina danni o perdita della mielina e la formazione di lesioni (placche) che possono evolvere da una fase infiammatoria iniziale a una fase cronica. La patologia può esordire in ogni età della vita ma è diagnosticata in misura maggiore tra i 20 e i 40 anni e soprattutto nelle donne. Le cause sono ancora in parte sconosciute ma un trattamento precoce consente ai pazienti di mantenere una buona qualità di vita per molti anni. Nel mondo oggi più di 2.300.000 persone ne convivono, quasi 70.000 delle quali in Italia. Si stima che la malattia abbia un costo sociale molto elevato (poco meno di 40.000 euro a paziente per anno).

LE FRONTIERE DELLA RICERCA

Dimostrata a Milano la capacità terapeutica di cellule della pelle trasformate in staminali

DA MILANO VITO SALINARO

È molto più di una speranza quella che scaturisce da una complessa ricerca, tutta italiana, sulla sclerosi multipla. Perché il voluminoso rapporto tenuto a battesimo, non senza rilievo, dalla prestigiosa rivista *Nature Communications*, apre la strada alla cura della malattia. Ancora una volta gli specialisti hanno puntato tutto sulle staminali scegliendo la strada della cosiddetta riprogrammazione cellulare, procedimento reso celebre dallo scienziato Shinya Yamanaka, premiato nel 2012 con il Nobel per la Medicina.

I ricercatori dell'Istituto di Neurologia sperimentale dell'Irccs (Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico) San Raffaele di Milano, coordinati dal direttore della divisione di Neuroscienze dell'ospedale, Gianvito Martino (dallo scorso anno presidente della Società internazionale di Neuroimmunologia), utilizzando un cocktail di molecole, hanno trasformato cellule della pelle in cellule staminali embrionali, a loro volta divenute cellule staminali del cervello e trapiantate in un modello sperimentale di sclerosi multipla. È a questo punto che gli scienziati dell'ospedale milanese, che hanno lavorato con i ricercatori dell'Università degli Studi del capoluogo, guidati da Elena Cattaneo, si sono trovati di fronte a qualcosa di inedito che potrebbe cambiare la storia della malattia: le cellule riprogrammate infatti si sono mostrate capaci di un potenziale terapeutico importante nelle malattie infiammatorie del sistema nervoso centrale, come la sclerosi multipla.

Più semplicemente, nei modelli murini (topi da laboratorio utilizzati per comprendere i meccanismi patogenetici alla base delle malattie dell'uomo), queste cellule sono in grado di ricostruire le parti danneggiate della mielina, essenziale nel favorire e accelerare la trasmissione degli impulsi elettrici con i quali le cellule del sistema nervoso comunicano tra loro. Perché la malattia insorge proprio quando si verificano un danno e una perdita di quella guaina glicoproteica che ricopre i nervi, la mielina appunto, in più aree del cervello e del midollo spinale; è il processo di demielinizzazione, indotto da eventi infiammatori ancora ignoti, e che arreca conseguenze permanenti e irreversibili, con

l'accumulo, negli anni, di handicap psico-fisici. Ebbene, lo studio italiano è di fondamentale importanza perché sposta in avanti il confine della conoscenza per lo sviluppo di terapie "riparatrici". La scoperta, spiegano dal San Raffaele, «si basa sulla dimostrazione che la somministrazione per via intracerebrale di cellule neurali staminali», ovvero cellule multipotenti in grado di differenziarsi in neuroni e in cellule che producono mielina (oligodendrociti), derivate dalla pelle, «possono determinare un significativo miglioramento, sia clinico che neuropatologico, della malattia. Le cellule trapiantate riducono l'entità del danno e sollecitano la produzione di nuova mielina capace di riavvolgere i nervi "denudati" dal processo infiammatorio. Questa "protezione" avviene in maniera rapida e adeguata poiché è mediata da un fattore solubile neuroprotettivo prodotto dalle cellule trapiantate e non dalla sostituzione delle cellule danneggiate con quelle trapiantate». Oltre ad aver svelato la capacità terapeutica delle cellule della pelle riprogrammate, questa ricerca, finanziata principalmente dalla "National Multiple Sclerosis Society" e dall'"Associazione italiana sclerosi multipla", è dunque particolarmente importante per almeno altri due motivi. Il primo sta nel fatto che le terapie innovative, già allo studio, sa-

ranno «in grado di affrontare la malattia anche quando questa si è già instaurata ed il sistema nervoso centrale del malato è già compromesso», come afferma Gianvito Martino. Le cure disponibili oggi sono basate essenzialmente sull'utilizzo di farmaci immunosoppressori o immunomodulanti: la loro utilità è cioè soprattutto preventiva, non hanno alcun effetto terapeutico nelle fasi tardive della patologia e quando il danno mielino si è già instaurato.

Il secondo motivo: «Anche se terapie a base di cellule staminali neurali si erano già in passato dimostrate efficaci nei modelli sperimentali di sclerosi multipla, questa nuova scoperta – spiega una nota del nosocomio milanese – è un ulteriore e deciso passo in avanti perché potrebbe, in un futuro non lontano, far sì che cellule staminali neurali vengano prodotte dal paziente stesso, evitando problemi di rigetto ed effetti collaterali imprevedibili».

La strada per la cura definitiva della malattia – è bene sottolinearlo, rilevano dal San Raffaele – prevede ancora numerose tappe. Tuttavia i presupposti perché i malati con sclerosi multipla siano presto dotati di "munizioni" nuove, e finalmente molto più efficaci, osservano gli esperti, «ci sono tutti».

Staminali adulte, crescono le terapie

DA ROMA EMANUELA VINAI

Le cellule staminali rappresentano la nuova frontiera della medicina e la promessa terapeutica del futuro. Sulle loro possibili applicazioni in una vasta gamma di patologie si sono concentrate negli anni speranze e disillusioni e si moltiplicano le offerte di procedure "miracolose". A fronte di ricerche ancora a stadi molto iniziali, ci sono una serie di condizioni in cui l'impiego di staminali si è invece dimostrato un successo. Il primo campo di applicazione è quello delle malattie del sangue, dove le staminali ematopoietiche del midollo osseo sono utilizzate con percentuali positive molto elevate per trattare malattie e condizioni patologiche del sangue e del sistema immunitario. Nel caso della beta talassemia, quando non sia possibile effettuare un trapianto di midollo osseo, l'unica valida alternativa è rappresentata dal trapianto di cellule staminali da cordone ombelicale.

Nel luglio scorso la collaborazione tra Telethon e l'Istituto San Raffaele ha portato a una rivoluzionaria terapia genica

Sempre più ampia la gamma delle malattie trattate con le cellule primarie: occhi, corde vocali, fegato, pancreas e patologie ematiche

usando le staminali per bloccare in sei bambini due gravissime malattie genetiche: la sindrome Wiskott-Aldrich (che provoca un deficit del sistema immunitario e delle piastrine del sangue) e la leucodistrofia metacromatica (che causa la paralisi progressiva di nervi, muscoli e cervello). I medici hanno isolato le staminali dal midollo osseo dei bambini, le hanno sottoposte a terapia genica e infine le hanno reinfuse nei piccoli pazienti, senza problemi di rigetto.

Altra applicazione delle cellule staminali che ha fatto registrare buoni risultati è quella legata al recupero della vista. Nei casi di lesioni della cornea, in particolare dopo danni derivati da ustioni, è possibile intervenire efficacemente partendo dal prelievo di una piccola porzione di epitelio della cornea dall'occhio sano per "amplificarlo", così da ottenere cellule staminali che saranno impiantate nell'occhio lesionato. Nel caso in cui entrambi gli occhi siano danneggiati, sono allo studio tentativi per utilizzare cellule derivanti dalla mucosa della bocca o dalla pelle come sorgente alternativa di staminali riprogrammabili.

Per curare le ulcere diabetiche recidive ad altri tipi di trattamento e localizzate nelle gambe e nei piedi, vengono utilizzate staminali ricavate da una sorta di liposuzione. Il grasso prelevato dall'addome del paziente viene trattato in uno speciale macchinario fino a isolare le cellule staminali che, trasferite nell'arto lesso, contribuiscono alla ricostruzione dei tessuti danneggiati.

Sempre usando le staminali derivate dal grasso, è stato possibile ridare la voce a pazienti che non potevano più parlare rigenerandone le corde vocali lesionate. Contro il diabete di tipo 1 e tipo 2 la promessa terapeutica delle cellule staminali si fonda sulla loro attività antiinfiammatoria: un'infusione prima del trapianto d'organo dimezza le terapie anti-rigetto, di solito molto pesanti per il paziente già debilitato. Per quanto riguarda il fegato, è stato annunciato uno studio italiano da eseguire su neonati affetti da malattie metaboliche ereditarie caratterizzate da un difetto del ciclo dell'urea, utilizzando cellule staminali derivanti dal fegato di un adulto. Grazie a queste cellule, i bambini che ancora non possono essere sottoposti a un trapianto ricevono comunque l'enzima mancante.

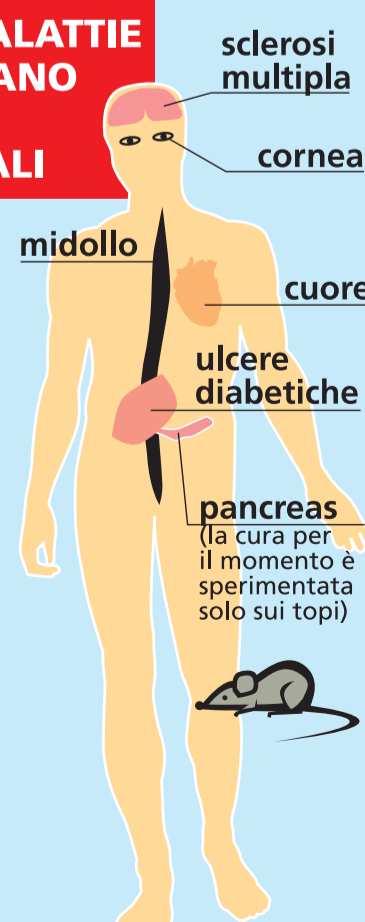
ECCO LE MALATTIE CHE SI CURANO CON LE STAMINALI

I NUMERI
3 milioni i malati di sclerosi multipla nel mondo

600mila in Europa

68mila in Italia

20-40 l'età in cui insorge la malattia



medicina rigenerativa

Gli obiettivi si fanno più ambiziosi «Limitare il danno nell'infarto acuto»



Maria Frigerio

DA MILANO

Anche in ambito cardiologico la medicina rigenerativa, che si basa sulla possibilità di rigenerare un tessuto danneggiato, «si pone obiettivi ambiziosi». Eppure era convinzione diffusa che il tessuto muscolare cardiaco fosse costituito da cellule non più in grado di riprodursi, insomma "terminali"...

«Ma ora sappiamo che non è così – spiega Maria Frigerio, direttrice del dipartimento Cardiotoracovascolare "A. De Gasperis" dell'Ospedale Niguarda di Milano –, anche se il potere di rigenerazione spontanea non è sufficiente in molti casi di grave danno, ad esempio dovuto a un infarto esteso».

E allora cosa bolle in pentola per il futuro? Primo obiettivo è limitare il danno nel momento in cui si verifica, per esempio in caso di infarto acuto.

Dove interviene la riprogrammazione cellulare? Alle procedure di angioplastica, si vorrebbe poter associare altri trattamenti, in grado di bloccare la distruzione del tessuto cardiaco e la dilatazione per stiramento dell'area danneggiata e di stimolare la produzione e la differenziazione, nel senso di ricostituzione del tessuto cardiaco, da parte di cellule totipotenti del paziente (staminali emopoietiche, ovvero precursori delle cellule del sangue), o di cellule riprodotte "ad hoc" in laboratorio. Altro obiettivo è ricostituire il tessuto del cuore in condizioni di danno cronico stabilizzato.

Quali sono le linee di ricerca più promettenti? Dopo anni di speranze eccessive seguite da un certo scetticismo, si affacciano, come detto, alcune potenzialità soprattutto nella limitazione del danno nell'infarto acuto. Ma non solo. La ricostituzione di un tessuto cardiaco prevede non solo la differenziazione delle cellule in senso del miocita (cellula muscolare cardiaca) ma anche la loro disposizione e organizzazione in modo tale da poter realizzare i collegamenti elettrici che consentano di sviluppare la forza necessaria a far circolare il sangue in tutto l'organismo. La ricerca si sta inoltre impegnando nella identificazione e sperimentazione di sostanze in grado di reindirizzare quella che potremmo definire la "operatività" dei miociti, nel senso del recupero della capacità di produrre energia anche in caso di danno ischemico o di altra natura.

I tempi? La natura non fa salti ma la scienza a volte ci offre scoperte incisive in tempi più brevi del previsto.

Vito Salinaro

© RIPRODUZIONE RISERVATA