



Staminali adulte «fabbrica Italia»

Nei centri «certificati» ricerca e terapie d'eccellenza

il fatto

Ministero della Salute e Agenzia italiana del farmaco hanno stilato l'elenco delle «cell factories» che nel nostro Paese garantiscono il rispetto di rigorosi criteri di sicurezza ed efficacia. Un surplus di controlli per evitare che si ripeta la sospensione di trattamenti clinici per intervento della magistratura

LA SCIENZA PER L'UOMO

DI ALESSANDRA TURCHETTI

«**C**ell factories», officine farmaceutiche, laboratori di manipolazione cellulare. Fabbriche di staminali, che si occupano di un settore del made in Italy dalle dimensioni ancora assai ridotte ma con enormi margini di crescita vista l'espansione vertiginosa in tutto il mondo delle scoperte e delle applicazioni cliniche della biomedicina. Ma cosa sono, e a cosa servono le «fabbriche di staminali»? Si tratta dei laboratori italiani dove si producono cellule staminali e altri prodotti cellulari a scopo terapeutico. Sono 13 quelli autorizzati dall'Agenzia italiana del farmaco (Aifa), tutti nel Centro-Nord, ca-

pacì di superare l'esigente iter di certificazione e quindi garantiti e sicuri rispetto all'adesione dalle severe normative vigenti. La decisione di certificare le realtà pubbliche e private che lavorano con le cellule staminali adulte in Italia è nata da una vicenda complessa e drammatica. Nel maggio 2012 l'Aifa decise di bloccare le terapie realizzate con cellule prodotte dalla torinese Stamina per effetto di un'inchiesta della magistratura durata due anni e che aveva condotto ad accertare varie irregolarità nelle procedure seguite dal-

l'azienda. Ma le terapie, condotte presso gli Spedali Civili di Brescia, avevano ottenuto risultati confortanti su alcuni pazienti. Le loro famiglie decisero dunque di percorrere la via giudiziaria per poter tornare a ottenere i trattamenti con staminali considerate salva-vita. A dar battaglia furono soprattutto genitori e nonni di due bambini, Celeste

Carrer e Daniele Tortorelli, curati con le staminali a Brescia e che ingaggiarono una vera e propria battaglia giudiziaria per riattivare le terapie, ottenendo quel che chiedevano grazie a due pronunciamenti ad hoc del Tar.

Nel frattempo però il ministro della Salute Renato Balduzzi aveva deciso di mettere sotto controllo più stretto il settore, diffondendo l'elenco delle 13 «fabbriche di staminali» autorizzate, veri centri d'eccellenza per la sanità italiana, e insediando una commissione scientifica con alcuni tra i massimi esperti del settore.

L'impiego clinico di una combinazione di cellule viene considerato terapia farmacologica se la cellula viene sottoposta in laboratorio a manipolazioni estese, come la proliferazione, mentre negli altri casi si parla di trapianto. Nel primo caso, le valutazioni e le procedure di autorizzazione sono affidate all'Aifa, nel secondo al Centro nazionale trapianti. Resta invece compito dell'Istituto superiore di sanità il controllo della qualità del prodotto cellulare. I centri italiani col bollino dell'Aifa si sono specializzati in numerosi trattamenti a partire dalle staminali adulte: ricostruzione ossea e del tessuto miocardico, anticorpi per l'immunoterapia del tumore, insufficienza epatica, lesioni cardiache, malattie genetiche, autotrapianti di pelle per ulcere croniche e ustioni, lesioni articolari, occhi... Ogni centro ha sviluppato una o più specializzazioni nel trattamento delle cellule. Le ultime frontiere dell'immunoterapia contro

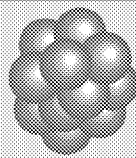
il cancro e le malattie infettive croniche gravi, invece, passano attraverso farmaci e vaccini costruiti su misura del paziente. È quanto viene sperimentato ad esempio alla FaBioCell di Roma, la prima officina farmaceutica pubblica deputata alla preparazione di farmaci cellulari individuali, messi a punto attraverso il prelievo dei campioni biologici dei pazienti stessi. È stata inaugurata presso l'Istituto superiore di sanità nel 2007 e opera in regime di Gmp («Good manufacturing practices»), ossia secondo i massimi criteri di qualità e sicurezza. Criteri che ora fissano la soglia minima per accedere alle corsie ospedaliere, assicurando così con assoluta certezza che le molte cure già oggi accessibili in Italia sono garantite e sicure. E funzionano.

(ha collaborato Francesca Lozito)

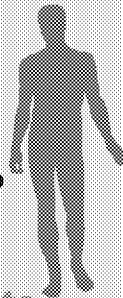
**Aumentano
le applicazioni
e le cure che
funzionano**

LE FAMIGLIE DELLE CELLULE "BAMBINE"

Staminali
Cellule non specializzate capaci di trasformarsi in altri tipi di cellule del corpo umano



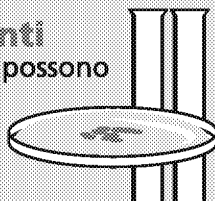
Multipotenti
Cellule che possono trasformarsi in più specie cellulari



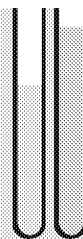
Staminali adulte
Cellule multipotenti nei tessuti dell'organismo adulto

Staminali cordonali
Cellule multipotenti contenute nel sangue del cordone ombelicale

Totipotenti
Cellule che possono generare un intero organismo

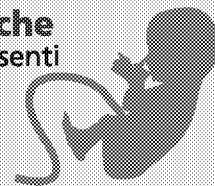


Staminali embrionali
Cellule totipotenti che costituiscono l'embrione nelle primissime fasi di sviluppo

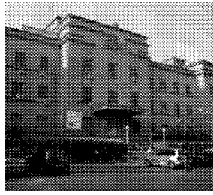


Staminali riprogrammate
Cellule (dette Ips) simili alle embrionali ottenute da staminali adulte, riprogrammate per tornare a uno stadio di pluripotenza

Staminali amniotiche
Cellule presenti nel liquido amniotico di origine fetale, intermedie tra le embrionali e le adulte



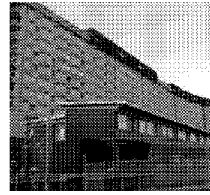
Staminali placentari
Cellule multipotenti presenti nello strato più esterno del sacco amniotico

MILANO ◀ Per il tumore al cervello
 trattamenti personalizzati


«**S**ono il direttore medico dell'Uptc (Unità produttiva terapie cellulari), struttura che ha ottenuto la certificazione da parte dell'Aifa per poter effettuare terapie cellulari, nel rispetto delle norme Gmp a cui devono sottostare sia il personale che la struttura – spiega Eugenio Parati, a capo dell'U.O. Malattie Cerebrovascolari dell'Istituto "Carlo Besta" di Milano. – Ha la finalità di produrre "farmaci/cellule"

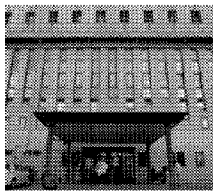
per terapia cellulare sperimentale nell'uomo nell'ambito di protocolli clinici approvati. Abbiamo ora in corso un trial clinico di immunoterapia contro il glioblastoma, tumore cerebrale fra i più aggressivi. Isoliamo mediante plasmateresi le cellule dendritiche del paziente e le rendiamo sensibili contro il tumore mettendole a contatto con le sue cellule in laboratorio. Operando una sorta di vaccinazione, le reiniettiamo poi sottocute al paziente».

Questo tipo di protocollo, spiega Parati, «è applicato sia a pazienti ai quali è stata fatta una prima diagnosi di glioblastoma, sia a quelli con recidive. La nostra cell-factory ha, come chiede la legge, un direttore tecnico, uno della qualità e uno della produzione. L'area di ricerca e sviluppo ha l'importante compito di monitorare e correggere il processo di produzione. Sottolineo che la nostra è una struttura dedicata specificamente alla neurologia, dove si praticano terapie cellulari personalizzate». (A.Tur.)

© RIPRODUZIONE RISERVATA
MONZA ◀ Dal cuore ai denti
 quattro squadre al lavoro


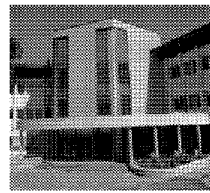
«**L**a nostra cell factory è stata autorizzata nel 2007 – spiega Andrea Biondi, direttore del Laboratorio di Terapia Cellulare e Genica "S.Verri" dell'A.O. San Gerardo di Monza. – Ha superato il regolare iter di certificazione e le relative verifiche ispettive ed è fra le più grandi in Italia»

Le unità di produzione attive di staminali e altre cellule sono quattro, per le seguenti aree d'intervento: «Protocolli di trattamento delle ricadute successive al trapianto di midollo, cellule staminali per uno studio sulla riparazione di lesioni cardiache effettuato dal Centro Cardiologico Monzino, "blocchetti" di tessuto osseo artificiale prodotto dalle staminali mesenchimali prelevate dal midollo osseo per il trattamento di malattie parodontali gravi e, infine, staminali mesenchimali da midollo osseo di donatori famigliari per evitare il rigetto dopo il trapianto. Queste cellule – spiega Biondi – si sono dimostrate, infatti, estremamente efficaci per le loro proprietà immunomodulatorie, in particolare nei bambini, anche se il donatore non è compatibile secondo il classico sistema Hla». Negli ultimi anni, conclude Biondi, «abbiamo ricevuto da diversi enti la richiesta di validazione di prodotti o idee, ma la normativa è molto rigida: la produzione e l'utilizzo devono essere rigorosamente controllati e registrati in ogni loro fase». (A.Tur.)

© RIPRODUZIONE RISERVATA
BOLOGNA ◀ Gli architetti delle cartilagini
 risanano ginocchio e anca


«**S**iamo stati autorizzati dall'Aifa a produrre medicinali per uso umano. Le cellule ottenute da manipolazione cellulare estensiva in vitro sono, infatti, considerate dalle vigenti normative europee ed italiane come medicinali per terapie avanzate – spiega Alessandra Bassi, direttore tecnico del Laboratorio di Manipolazione Cellulare Estensiva dell'Istituto ortopedico "Rizzoli" di Bologna. – Noi produciamo in laboratorio cartilagine sana da precursori di condrociti, le cellule che fabbricano il collagene, prelevati dal paziente: nella nostra officina farmaceutica, i condrociti proliferano, poi vengono caricati su un biomateriale, una sorta di foglietto che funziona da impalcatura su cui riescono a crescere».

L'intero processo dura circa cinque settimane. «La struttura composta – prosegue Alessandra Bassi – viene poi inserita nel sito della lesione, ad esempio il ginocchio. Con questo tipo di approccio i vantaggi sono molti: il dolore migliora, e tutte le articolazioni possono essere trattate, ad esempio quella dell'anca che presenta danni ossei. A lungo termine i pazienti mostrano un buon attecchimento dell'innesto, senza reazioni avverse. Stiamo valutando la possibilità di creare una rete fra le cell-factory nell'ambito delle cellule staminali prelevate dal tessuto osseo ed adiposo, restando pronti a lavorare per nuovi protocolli clinici». (A.Tur.)

© RIPRODUZIONE RISERVATA
MELDOLA ◀ Vaccini antitumorali
 la frontiera dell'oncologia


«**N**ella mia professione di oncologo, mi sono occupato sin dagli anni '90 di immunoterapia – spiega Ruggiero Ridolfi, direttore dell'Unità operativa di Immunoterapia e Terapia cellulare somatica dell'Istituto Scientifico romagnolo per lo studio e la cura dei tumori (Irsst) di Meldola. – Studiavo terapie con le cellule dendritiche, le cellule che innescano la risposta immune e hanno una funzione regolatoria in alcuni tipi di tumore come il melanoma. Abbiamo

così messo a punto un vero e proprio protocollo di vaccinazione: da precursori di sangue periferico del paziente, vengono isolate le cellule dendritiche e trattate in coltura con le proteine estratte dal proprio tumore, in modo da renderle sensibili verso di esso. Si reintroducono poi nel paziente, operando la vaccinazione. È stato visto che, con questa procedura, le cellule tumorali vengono inibite in vivo sia nel microambiente sia a livello sistemico. E gli ultimi studi rivelano che i pazienti affetti da melanoma avanzato che sviluppano immunità mostrano, in generale, un aumento della propria sopravvivenza».

L'Unità operativa abbina una componente di attività clinica al laboratorio per la produzione di terapie cellulari. La componente laboratoristica si avvale di un ambiente a carica microbica controllata aderente ai criteri di «Good Manufacturing Practice» (Gmp). Al suo interno vengono allestiti «prodotti terapeutici di tipo cellulare» per la creazione di vaccini antitumorali e altri trattamenti con prodotti cellulari autologhi (prelevati dal paziente) o eterologhi (prelevati da donatore). (A.Tur.)

© RIPRODUZIONE RISERVATA

LE "FABBRICHE DI STAMINALI" IN ITALIA

