

Nuove terapie

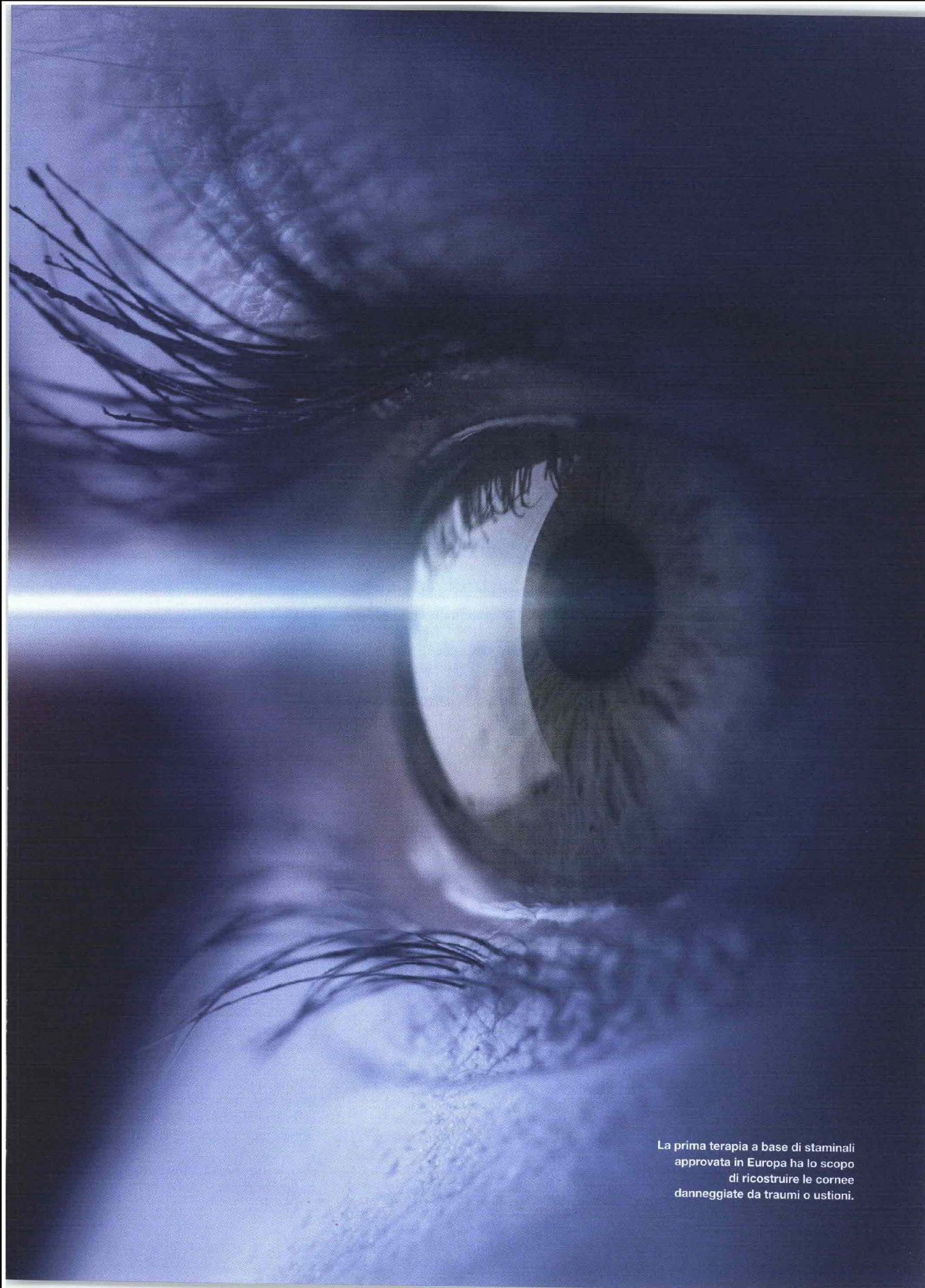
Staminali, primi successi

Finalmente sono diventate una cura: riparano la cornea, stimolano la guarigione delle cellule del cuore, e (forse) fermeranno il Parkinson.

Vent'anni fa sembrava dovessero rivoluzionare la medicina. Poi delle cellule staminali non si è saputo più molto. Ma nel frattempo gli scienziati hanno iniziato a trovare le chiavi giuste. E ora arrivano i primi risultati concreti, con importanti contributi italiani.

PER I DANNI ALLA VISTA. È italiana infatti Holoclar, la prima terapia con staminali approvata in Europa: un trattamento per riparare le cornee lese da traumi o ustioni, sviluppato da Michele De Luca e Graziella Pellegrini all'Università di Modena e Reggio Emilia, in collaborazione con la Chiesi Farmaceutici. La cornea, la copertura trasparente della pupilla, si usura di continuo e si rigenera, grazie a una riserva di cellule staminali sul suo bordo. Di solito, se viene lesa è facilmente rimpiazzata con un trapianto, ma se l'incidente ha ucciso molte staminali il trapianto non riesce, perché presto anche la nuova cornea si deteriora. De Luca ha trovato il modo per raccogliere le poche staminali superstiti nell'occhio colpito, o quelle dell'altro occhio, e far crescere una nuova cornea da trapiantare insieme al suo corredo di staminali. I primi malati che l'hanno ricevuta vedono bene da oltre 15 anni e ▶

Foto: images/Getty Images



La prima terapia a base di staminali approvata in Europa ha lo scopo di ricostruire le cornee danneggiate da traumi o ustioni.

Le cellule usate per le cure provengono da laboratori che le fanno riprodurre in vitro, senza distruggere cioè nuovi embrioni umani

così nel 2015 l'Agenzia europea per i medicinali (Ema) ha autorizzato questa terapia, a beneficio, si stima, di qualche migliaio di europei all'anno.

Non meno importante è la metodica Strimvelis, un altro successo italiano firmato da GlaxoSmithKline, Fondazione Telethon e Ospedale San Raffaele di Milano e appena approvato dall'Ema. In questo caso, le staminali sono usate per veicolare una terapia genica per guarire i «bimbi in bolla», costretti a vivere isolati dai germi per un rarissimo deficit immunitario (l'ADA-SCID), che rende letali anche banali infezioni.

ANTILEUCEMIA. Viene invece da Oriente l'altra terapia appena approvata: Temcell, disponibile per ora in Giappone, contro alcune complicazioni del trapianto di midollo nei malati di leucemia. La leucemia è un tumore che colpisce il midollo delle ossa, che produce le cellule del sangue, e a volte per curarla bisogna eliminare il midollo malato e sostituirlo con quello di un donatore.

Il nuovo midollo trapiantato, però, può

Coltura cellulare in vitro: serve a produrre le staminali da "trapiantare" ai pazienti.



«non ambientarsi» e attaccare l'organismo che lo ospita. Temcell impedisce che accada. Inoltre, sarà la prima terapia in commercio con staminali prodotte in massa e disponibili al bisogno, come un normale farmaco, anziché ricavate volta per volta da ogni paziente.

Ed è la prima applicazione di una capacità tipica delle staminali: la cosiddetta «plasticità terapeutica». Temcell utilizza un tipo di staminali presenti negli adulti, dette mesenchimali, che formano grasso, ossa e cartilagini. Qui però non le si usa per questo. Tutto è nato quando si è visto che certe staminali, che di norma rigenerano solo il tessuto d'appartenenza, davano benefici anche se trapiantate

in tessuti diversi. Sulle prime si è pensato che le staminali adulte fossero meno rigide del previsto: quelle della pelle, per esempio, potevano produrre anche cellule nervose. Poi, però, si è capito che la spiegazione è un'altra: in un tessuto danneggiato le staminali non agiscono solo sostituendo le cellule morte, ma anche aiutando le sopravvissute.

Producono infatti una ricca gamma di sostanze che nutrono le cellule vicine, le irrobustiscono, le inducono a moltiplicarsi, o spengono le infiammazioni e gli attacchi immunitari. Come fa appunto Temcell, che smorza gli attacchi delle cellule trapiantate.

RICOSTRUIRE IL CUORE. Questo effetto potrebbe essere la chiave anche per terapie destinate a una platea ben più numerosa: quelle per il cuore. «Di riparare i cuori colpiti dall'infarto o altre malattie si parla da almeno 15 anni. Ma finora non c'è alcuna terapia cellulare per il cuore approvata dall'Ema e l'idea resta un sogno», spiega Giulio Pompilio, vicedirettore scientifico del Centro cardiologico Monzino di Milano. Il difficile non è solo ricreare i miliardi di cellule muscolari uccise dall'infarto, ma soprattutto far sì che si mettano insieme ricostruendo la corretta struttura dell'organo, per battere in sincronia.

Tutto perduto, quindi? Neanche per sogno. «Se le staminali non rimpiazzano le cellule morte, aiutano però quelle vive, liberando sostanze che proteggono le cellule in sofferenza, sia dei piccoli vasi sanguigni sia della muscolatura», spiega Pompilio. «Potremmo quindi somministrarle durante un infarto, per ridurre il danno in corso, o dopo, per evitare il ▶

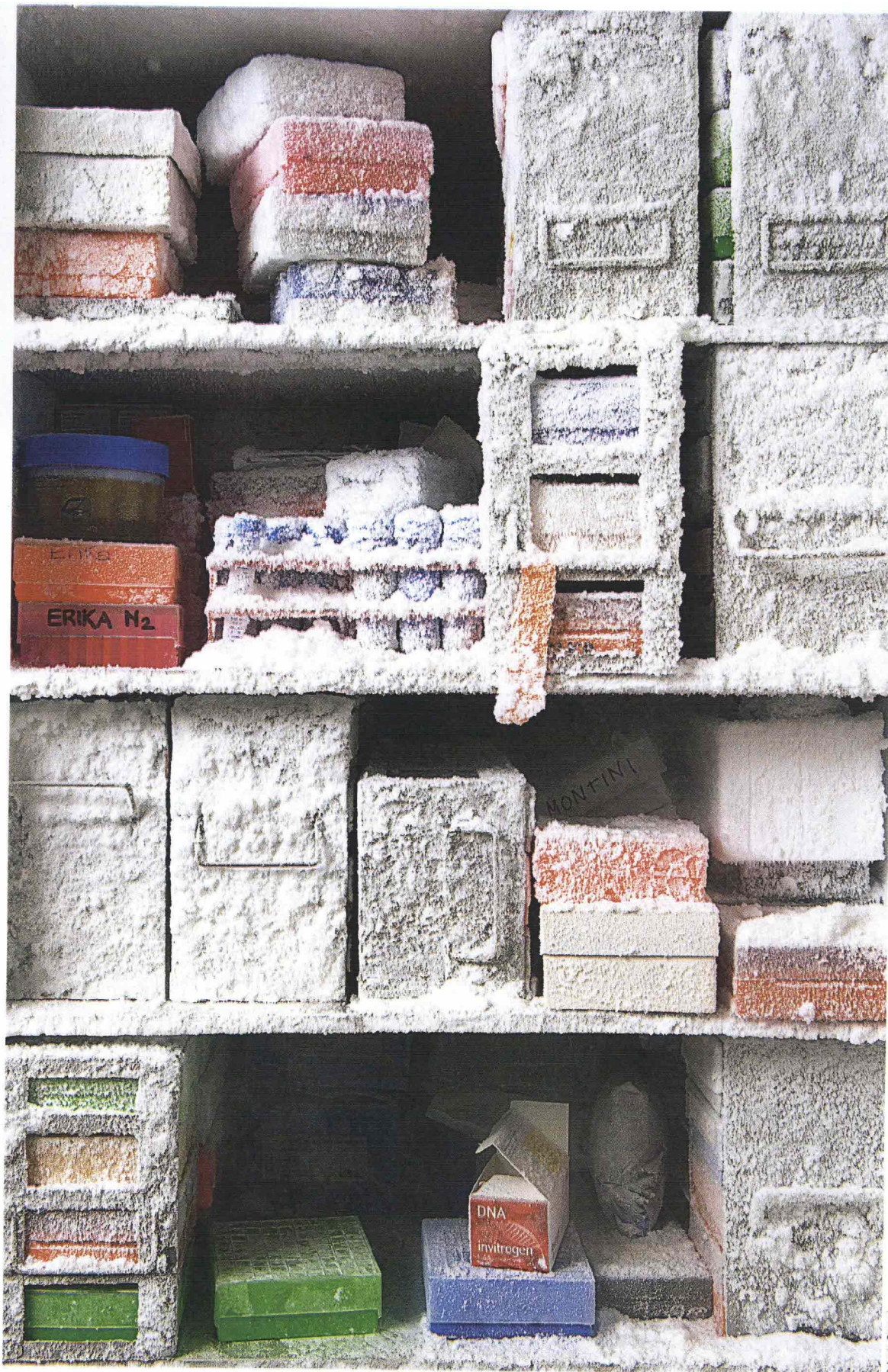
I vari tipi di staminali

Le staminali sono cellule immature, ancora capaci, a differenza di quelle mature che formano i nostri tessuti, di moltiplicarsi e differenziarsi in cellule di ogni tipo. Se ne usano essenzialmente tre tipi.

STAMINALI ADULTE (O PROGENITRICI): si trovano in alcuni tessuti dell'adulto, come la pelle e il sangue. Svantaggi: si moltiplicano poco e possono formare solo il tessuto d'origine. Vantaggi: maturano facilmente nel tessuto cui appartengono, non formano tumori e a volte possono essere prese dal malato stesso, senza rischi di rigetto.

STAMINALI EMBRIONALI: si ricavano da embrioni di pochi giorni. Sono state ricavate da embrioni generati per la riproduzione assistita ma non più utilizzabili e poi fatte moltiplicare in laboratorio. Vantaggi: possono moltiplicarsi senza limiti e, con i giusti segnali chimici, possono essere guidate a formare qualsiasi tessuto (sono cioè pluripotenti). Svantaggi: non è facile farle maturare nel tessuto desiderato e si rischia di formare tumori.

STAMINALI PLURIPOTENTI INDOTTE: nel 2006 Shinya Yamanaka, all'Università di Kyoto, ha scoperto che una semplice manipolazione genetica può ringiovanire le cellule adulte, rendendole simili alle staminali embrionali. Si possono quindi ricavare dal malato stesso, evitando il rigetto, e trasformare in ogni tipo di tessuto.



Congelatore nel reparto di medicina rigenerativa del San Raffaele di Milano: contiene proteine e zuccheri necessari alle cellule.

Roberto Caccuri

Roberto Caccuri

Cellule o finestre? Questo è l'esterno del Centro di medicina rigenerativa di Modena. Probabilmente, l'architetto si è ispirato alle ricerche che si svolgono qui.



Il sogno di molti fisiologi che studiano le staminali è poterle impiegare per curare le malattie degenerative, come l'Alzheimer

logorio da superlavoro della muscolatura superstita». La meta non è ancora a portata di mano, ma si sono fatti molti progressi, trovando per esempio cellule dall'azione cardioprotettiva più potente. «Noi lavoriamo sull'angina refrattaria: il dolore, dovuto a vasi sanguigni del cuore occlusi, che non risponde alle terapie usuali. Quindi somministriamo cellule che formino nuovi vasi. I primi dati sembrano positivi. E come i nostri, sono in corso tanti altri studi: i prossimi cinque anni saranno decisivi», dice Pompilio.

CONTRO IL DIABETE. A breve si aspettano anche le prime risposte per i diabetici. «Negli animali è assodato: con le staminali si cura il diabete. Nell'uomo non ancora», spiega Lorenzo Piemonti, vicedirettore del San Raffaele Diabetes Research Institute a Milano. In alcuni diabetici, anche le migliori terapie non controllano bene i livelli di zucchero nel sangue, che spesso calano troppo, con pericolo di vita. Per stabilizzarli si possono trapiantare a questi pazienti le cellule del pancreas produttrici di insulina, le

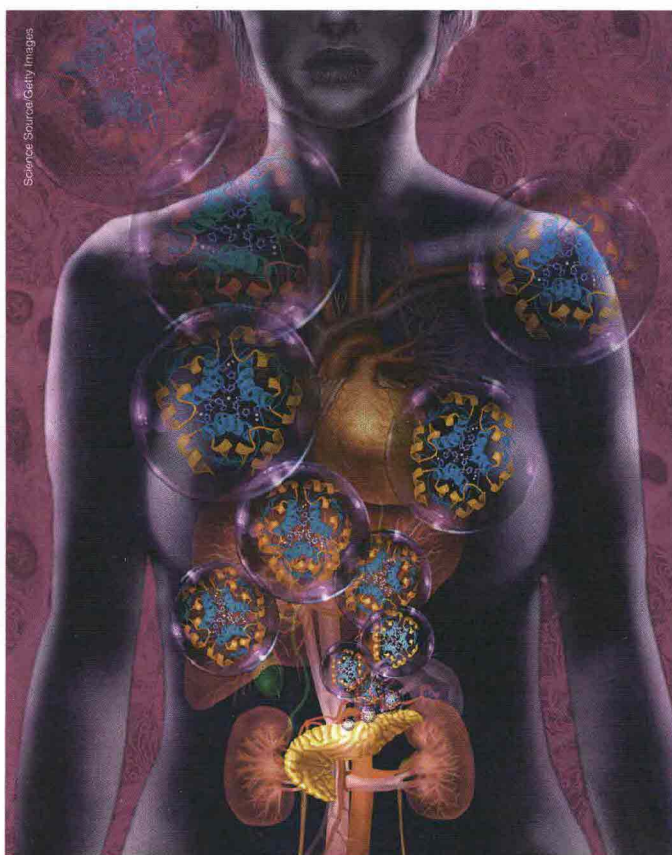
cellule beta. Ma i trapianti sono in realtà pochissimi (in Italia una decina all'anno), sia perché obbligano il ricevente a prendere immunosoppressori (necessari per impedire il rigetto delle cellule estranee), a loro volta dannosi, sia perché comunque i tessuti ricavabili dai donatori sono pochi.

Qui dunque entrano in gioco le staminali, come fonte potenzialmente illimitata di cellule beta. «Nel 2003, da staminali embrionali umane si sono ricavate le cellule beta. Poi si sono fatti vari progressi, inserendole in una minicapsula filtrante, che le protegge dagli attacchi immunitari senza bisogno di immunosoppressori, malascia entrare zucchero, ossigeno e nutrienti e fa uscire l'insulina», spiega Piemonti. Il primo trapianto è stato eseguito nel 2014 a San Diego, in California, e si è assodato che queste cellule non fan-

Lesioni spinali: si può fare qualcosa?

Spesso si legge che una persona paralizzato in seguito a un incidente alla schiena torna a camminare grazie alle staminali. Ma il giorno dopo, per le tante vittime di lesioni del midollo spinale, la cura resta lontana. Come stanno le cose? Quando il midollo spinale si spezza, si interrompono i collegamenti del cervello al resto del corpo, facendo perdere il controllo degli arti e di altri organi come la vescica. Le staminali dovrebbero creare un ponte fra i due monconi, ripristinando il collegamento.

PRODIGI. Ma anche se negli animali a volte sembrano funzionare, nell'uomo ancora no, e non si capisce come riuscirci. «Di recente si è parlato molto di un polacco tornato a camminare», spiega per esempio Gianvito Martino, dell'Istituto scientifico San Raffaele di Milano. «Ma era un caso particolare: era stato accoltellato, quindi i monconi erano tagliati di netto, molto più facili da ricollegare rispetto ai traumi usuali, in cui il midollo si schiaccia subendo danni diffusi. I benefici poi erano modesti: faceva lentamente pochi metri in ambulatorio, con un appoggio, tutt'altra cosa che tornare autonomo in casa o fuori». Restano da chiarire molti aspetti, per esempio quali siano le cellule più adatte. Si è capito che l'intervento va fatto entro un mese dall'incidente, perché poi la cicatrice blocca le cellule trapiantate. Ma gli studi in questo campo sono in fasi molto iniziali.



Science Source/Getty Images

Stefano Dal Pozzolo/Contrasto

Nel diabete, la poca insulina prodotta dal pancreas non è assorbita dall'organismo.

son, contro cui la medicina può ancora poco. In particolare, si sta lavorando sul Parkinson: malattia più "facile", poiché è localizzata in un'area ristretta e studiata da decenni. Il Parkinson dipende dalla morte, in un nucleo del cervello, di un tipo di neuroni che producono dopamina (un messaggero cerebrale). Da oltre trent'anni si prova a rimpiazzarli trapiantando nei malati i neuroni immaturi presi da feti e capaci di integrarsi nel nuovo cervello. Ma i risultati non sono sempre buoni.

Ora, un grande consorzio internazionale di ricerca ha analizzato, con pazienza, tutte le esperienze fatte in questo campo, per capire che cosa distingueva i casi di successo: quali e quante cellule usare, come prepararle, quali pazienti scegliere (quelli ammalatisi da poco), e via dicendo. Così nel 2015 è partita una nuova sperimentazione europea sui malati, Transeuro, i cui esiti si attendono per il 2020. Se funzionerà, però, i neuroni dei pochi feti disponibili non basteranno per i tantissimi malati.

Per produrne a volontà serviranno, di nuovo, le staminali. Fra i pionieri mondiali di questo tipo di ricerche c'è il consorzio europeo NeuroStemcellRepair (guidato da Elena Cattaneo, ricercatrice all'Università di Milano e senatrice a vita), che dalle staminali embrionali ha ricavato i neuroni produttori di dopamina e, se le prove negli animali andranno bene, spera di iniziare a sperimentarli sui malati fra due o tre anni. Dichiara Elena Cattaneo: «Se avremo successo, non solo fra dieci o quindici anni potremmo avere la prima cura con staminali per il cervello, ma apriremo la strada alle terapie per le altre malattie del sistema nervoso centrale». **E**

Giovanni Sabato

no danni. Piemonti e altri studiosi stanno intanto avviando una sperimentazione simile, promossa dall'Unione europea, che terrà conto di quanto appreso a San Diego. «Entro pochi anni avremo le prime risposte su efficacia, vantaggi e svantaggi di questi dispositivi. Poi toccherà alle autorità e ai produttori decidere se metterli sul mercato e per quali pazienti».

Nel frattempo si continua a migliorare il sistema, per esempio per eliminare la necessità delle capsule, ancora poco effi-

cienti nel far passare in abbondanza i nutrienti e le altre sostanze. «Noi cerchiamo di ottenere cellule pancreatiche modificate geneticamente, per privarle di quelle proteine che sono riconosciute dal sistema immunitario, così da evitare il rigetto», chiosa Piemonti.

SUL CERVELLO. Se per il cuore o il diabete le staminali si aggiungono a cure già valide, la sfida più ambiziosa è quella di curare le malattie degenerative del sistema nervoso, come Alzheimer e Parkin-