



# I successi sconosciuti delle staminali «all'italiana»



il fatto

di Enrico Negrotti

**A Modena l'annuale forum delle équipes che nel nostro Paese lavorano alla sperimentazione e allo sviluppo di nuove terapie a base di cellule adulte. Una vetrina di giovani ricercatori che consolidano un'autentica eccellenza, alla quale però i mass media non sembrano sapersi interessare**

**L**e staminali mesenchimali si stanno rivelando sempre più una risorsa per molteplici applicazioni nella medicina rigenerativa, e non solo. E gli studiosi italiani sono in prima fila, come confermato dal secondo meeting di First (Forum of Italian researchers on mesenchymal and stromal stem cell) svoltosi nei giorni scorsi a Modena, dove si sono alternati relatori affermati (e internazionali) con giovani ricercatori italiani che hanno avuto la possibilità di presentare le loro ricerche più recenti. Fondato lo scorso anno da Lorenza Lazzari e Rosaria Giordano (Cell Factory del Policlinico di Milano) e da Massimo Dominici (Università di Modena e Reggio Emilia), First ha confermato la propria vitalità facendo registrare oltre cento partecipanti da tutta Italia e prefigurando già un terzo incontro il prossimo anno, sempre più aperto ai giovani ricercatori e all'Europa. Impresioito dalla presenza di scienziati stranieri, quali Edwin Horwitz (Università di Pennsylvania, Stati Uniti) e Bruno Peault (rientrato da poco in Europa, all'Università di Edimburgo

## box Salute riproduttiva oggi a Riccione

**S**i aprono domani a Riccione i lavori del 2° Congresso unificato delle società medico-scientifiche che si occupano di salute riproduttiva. Si va dalla procreazione medicalmente assistita, alla biologia molecolare, si inseriscono comunicazioni legate al danno iatrogeno chirurgico nella fertilità maschile e femminile. Si parlerà anche della frammentazione dna degli spermatozoi, del metabolismo dello spermatozoo, fino alla procreazione medicalmente assistita in Italia, un anno dopo la sentenza della Corte Costituzionale. Ampio spazio verrà dato alla comunicazione dei risultati, in Italia, un anno dopo la sentenza della Corte costituzionale sulla legge 40.

dopo un periodo in California). L'incontro di First a Modena ha spaziato sui vari campi di applicazione, dalle proprietà immunologiche per controllare il rigetto dopo i trapianti a quelle di rigenerazione del tessuto epatico, dalla possibilità di trapiantare le cellule mesenchimali in vettori di molecole antitumorali all'utilizzo delle staminali su supporti biocompatibili per il trattamento della malattia parodontale (piorrea).

di Lorenzo Schoepflin

## Stati Uniti

### Via libera alla lobby delle embrionali



**P**rima dalle pagine del *Washington Post*, poi con una nota ufficiale, il direttore dell'Istituto nazionale della Sanità degli Stati Uniti, Francis Collins, ha annunciato che i medici nuove linee cellulari hanno ricevuto l'approvazione per divenire oggetto della ricerca sulle staminali embrionali. Il via libera si inserisce nel solco della nuova politica dell'amministrazione Obama in merito a questi tipo di ricerca, che ha segnato una forte discontinuità rispetto a quella del predecessore Bush. La novità sostanziale, introdotta nel marzo del 2009 con un ordine esecutivo firmato dallo stesso Obama, riguarda la possibilità di accesso a finanziamenti pubblici per gli studi condotti su embrioni che, una volta distrutti, rendono disponibili le cellule staminali.

**Tredici nuove linee cellulari diventano oggetto della ricerca sugli embrioni, «spinta» dalle aziende. Con i soldi dei contribuenti**

**N**el luglio 2009, poi, furono pubblicate le linee guida dove venivano esplicitati i requisiti necessari affinché degli embrioni potessero finire nei laboratori. Due passaggi che non hanno mancato di sollevare aspre polemiche. Da un lato, il mondo pro-life americano non ha mancato di protestare per il fatto che i soldi di cittadini possano finire per fi-

nanzare studi che implicano la distruzione di embrioni umani. Dall'altro, i ricercatori del settore che lamentavano la lentezza dell'iter burocratico necessario per ottenere la certificazione del rispetto delle linee guida per i loro studi.

**A** marzo scorso, era stato ancora il *Washington Post* a dare voce ad alcuni ricercatori operanti in atenei statunitensi: addirittura, era emerso che le novità introdotte da Obama avevano reso più complicata la ricerca sulle staminali embrionali. «Plagiatore», lo ha definito David Prentice, professore di genetica molecolare all'Università dell'Indiana. Senza dubbio, le lamentele dei ricercatori non sono rimaste inascoltate: tra le tredici nuove linee cellulari destinate alla ricerca c'è anche quella denominata H9, che, pur oggetto di ricerca durante l'era Bush, non aveva ancora ricevuto il via libera dopo l'emanazione delle linee guida da parte dell'Istituto nazionale di Sanità, lasciando nell'incertezza alcuni ricercatori circa la possibilità di continuare il loro lavoro. Nel frattempo, la Camera dei Deputati del Missouri, ha approvato un emendamento che vieta proprio il finanziamento della ricerca sulle staminali embrionali con denaro proveniente dalle sovvenzioni per l'Università del Missouri.

emopoietiche, cioè quelle che producono le cellule del sangue (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) sono all'origine dei tessuti solidi: fegato, reni, cartilagini, ecc. Di particolare interesse è risultato il lavoro presentato da Marina Morigi (Istituto Mario Negri di Bergamo) che ha illustrato come le cellule staminali mesenchimali da midollo osseo abbiano mostrato - in vitro e poi sull'animale - la capacità di favorire la rigenerazione del tessuto renale danneggiato: un trial clinico sull'uomo è già stato approvato. Sta ora per partire un progetto, in collaborazione con la Cell Factory del Policlinico di Milano, per utilizzare le staminali mesenchimali tratte dal cordone ombelicale, che nei test preclinici si sono dimostrate le più efficaci nel favorire la riparazione. «Si tratta di un campo che apre prospettive utili anche nei pazienti oncologici - commenta Massimo Dominici - perché capita che il danno renale causato dai chemioterapici obblighi a sospendere le terapie contro i tumori». Inoltre si sta dimostrando la capacità delle staminali mesenchimali non solo di riparare tessuti danneggiati, ma anche di produrre molecole che stimolano i tessuti a rigenerarsi. Tra i giovani, ha presentato i risultati di un test appena pubblicato su «Cancer Research» la ricercatrice Rita Bussolari (Università di Modena): nei topi sono state utilizzate le cellule staminali mesenchimali (tratte da tessuto adiposo e trasformate geneticamente) come veicolo di molecole antitumorali: «Si tratta - commenta Massimo Dominici, coautore del lavoro - del primo esempio di terapia genica antitumorale con mesenchimali tratte dal tessuto adiposo».

**D**elle proprietà immunomodulanti delle cellule staminali mesenchimali ha parlato Rita Maccario, responsabile del Laboratorio di immunologia dei trapianti del Policlinico San Matteo di Pavia, mentre la giovane ricercatrice Agnese Salvade (Laboratorio «Verri» dell'ospedale San Gerardo di Monza) ha illustrato l'andamento della sperimentazione con cellule staminali fatte crescere su supporti biocompatibili (scaffold) per riparare la mancanza di osso dovuto alla malattia parodontale: su sette pazienti arruolati nello studio, sono già stati trapiantati i primi cinque con risultati, per quanto preliminari, che si sono dimostrati soddisfacenti dal punto di vista clinico. Serena Baglio (Istituto Rizzoli di Bologna) ha illustrato una metodica innovativa per verificare se le cellule mesenchimali sono abili a trasformarsi in tessuto osseo, mentre Sabino Ciavarella (Università di Bari) mostrato le potenzialità delle mesenchimali da cordone ombelicale per la cura delle patologie ossee del mieloma.

**L**e cellule staminali mesenchimali, scoperta più recente rispetto a quelle

## Senato

### Malattie rare si va verso il testo unificato



**I**n testo unificato sulle malattie rare per arrivare

presto alla approvazione della legge. È questo l'auspicio non solo della politica, che sta lavorando a questo obiettivo, ma anche delle associazioni impegnate in questo importante riconoscimento, che, a partire dalla legge, possa toccare il cuore della società. Queste patologie rappresentano oggi circa il 10% di tutte le malattie che colpiscono l'umanità, con una frequenza inferiore a 5 casi ogni 10 mila abitanti. Il livello europeo problema riguarda circa 30 milioni di malati in Europa, con 20 mila nuovi casi ogni anno. Nel nostro Paese sono due milioni i pazienti colpiti da patologie (che sono 8.000 in tutto) per cui spesso non esiste una cura ed è difficile la diagnosi. C'è una scadenza da rispettare: entro il 2013 anche il nostro Paese deve adeguarsi alle raccomandazioni europee.

**O**ra il ddl è in discussione presso la Commissione igiene e sanità del Senato. La relatrice, Laura Bianconi del Pdl spiega che «partendo dal testo sulle malattie rare del senatore Tomassini ho cercato di creare un articolato che contenesse tutte le osservazioni pervenute dagli emendamenti presentati dai colleghi, dal tavolo Stato Regioni, dall'Istituto superiore di Sanità e dal ministero. In questo modo sono convinta che si avrà la massima condivisione nel lavoro che la Commissione sta per svolgere». La speranza dunque è di chiudere presto la partita. «Per riprendere il dibattito in Commissione - afferma la parlamentare - sono convinta che i tempi saranno brevi proprio perché si parte da un testo condiviso da tutte le parti interessate».

**L**a legge definisce quali sono le malattie rare, «a rischio di vita o gravemente invalidanti che colpiscono non più di cinque individui su diecimila nell'Unione europea» e impegna il Servizio sanitario nazionale a garantire i benefici e le tutele speciali a chi ne è affetto. Inoltre, questo ddl si applica ai cosiddetti «farmaci orfani», ovvero quelli efficaci nel trattamento di una patologia rara, ma che non vengono immessi sul mercato per la bassa domanda. Molto importante è l'istituzione all'articolo 3 dei livelli essenziali di assistenza per le malattie rare (Lea), che ha come prima conseguenza l'esonero dalla partecipazione alla spesa sanitaria per tutto ciò che contribuisce a diagnosi, miglioramento e trattamento della malattia. Essendo poi patologie rare hanno bisogno di un protocollo personalizzato che va trasmesso all'azienda sanitaria per garantirne la piena attuazione. Ma per la promozione dello studio per queste patologie viene poi istituito un Fondo nazionale per la ricerca nel settore delle malattie rare e un Fondo nazionale per l'impiego dei «farmaci orfani», e per facilitare gli studi clinici in questo settore vengono creati dei Consorzi regionali o interregionali per la ricerca clinica, l'istituzione di un Comitato nazionale, di un Piano nazionale e infine vengono previsti incentivi per le imprese farmaceutiche.

Francesca Lizio

in laboratorio

di Alessandra Iurechetti



**A**ffermare che la ricerca sulle cellule staminali adulte va avanti e produce risultati a volte sorprendenti è diventata ormai una consuetudine: sembra che tutto il mondo scientifico, infatti, stia lavorando assieme per comporre un mosaico il cui disegno si chiarisce sempre più e rivela una trama complessa e singolare. Due le linee principali: quella sulle possibili applicazioni, e il settore della riprogrammazione per ottenere cellule sempre più somiglianti alle embrionali come potenzialità. È notizia di soli due giorni fa che un gruppo di ricerca del Whitehead institute for biomedical research, nel Massachusetts, è riuscito con la riprogrammazione a ottenere le staminali pluripotenti indotte più simili alle embrionali che mai siano state prodotte, ottimizzando l'insieme dei geni impiegato per indurre il passaggio a ritroso. Lo studio, pubblicato su *Proceedings of the National Academy of Sciences*, testimonia la sempre maggior attenzione data alla strategia varata dal giapponese Yamanaka circa tre anni fa per ricavare staminali più versatili dalle stesse cellule differenziate senza l'utilizzo di embrioni, con enormi vantaggi tecnici, ad esempio cellule da

## box Nuovi dubbi sugli embrioni da laboratorio Ancora anomale: il rischio è il cancro

**D**al portale europeo per le attività di ricerca e sviluppo è stato reso noto il risultato di uno studio sulle cellule staminali embrionali umane condotto all'interno del progetto Estools (da «Platforms for biomedical discovery with human ES cells»), finanziato con ben 12 milioni di euro nel sesto programma quadro dell'Unione Europea, con 18 istituti di ricerca universitari e 3 aziende private coinvolte. Il settore è quello dello studio delle applicazioni mediche, farmaceutiche e biotecnologiche sulle cellule staminali embrionali (Es) e staminali pluripotenti indotte (Ips). È stato visto che la coltura prolun-

giare provenienti dallo stesso paziente da sottoporre alla cura.

**M**a anche la ricerca applicativa va avanti generando protocolli già in uso o quelli teorizzabili a seguito di una positiva sperimentazione su modelli animali. Ad esempio, ricercatori del National institutes of health (Nih) statunitense hanno dimostrato su topi il potere terapeutico delle staminali provenienti da midollo osseo, ossia le staminali mesenchimali, per la cura dell'asma. Questo perché sono in

grado di ridurre la risposta infiammatoria dei polmoni, attraverso un meccanismo di immunosoppressione che passa attraverso l'azione dei linfociti Th1 e Th2. Le staminali da polpa dentaria sono invece l'oggetto di indagine del gruppo di Istologia della seconda Università degli Studi di Napoli. Ingegneria tessutale anche all'ospedale San Gerardo di Monza dove l'osso della mascella è stato rigenerato in due pazienti con l'aiuto di un impalcatura di tessuto biocompatibile che favorisce la

trasformazione delle staminali in osso.

**N**el settore della cardiologia, al Cedars Sinai heart institute di Los Angeles è stato messo a punto un sistema per rendere più efficaci i trattamenti curativi post-infarto basati sulle staminali. Potenziale di un microparticelle di ferro e sistemando un magnete intorno al cuore è stato visto che la quantità di staminali infuse per la riparazione del tessuto cardiaco in topolini infartuati raggiungeva il sito in quantità triplicata rispetto alla normale procedura. Ma le cellule staminali possono avere un'utilità infinita anche in altri tipi di protocolli. All'Istituto San Raffaele-Telethon per la Terapia genica (Hsr-Tiget) di Milano sono state da poco avviate due sperimentazioni cliniche per la cura di due rare malattie genetiche, la leucodistrofia metacromatica e la sindrome di Wiskott-Aldrich. Per entrambe l'unica terapia disponibile è il trapianto di midollo osseo da donatore compatibile ma all'Hsr-Tiget di Milano è stata studiata una via alternativa: correggere i difetti genetici responsabili delle patologie estendendo dal midollo osseo dei pazienti le cellule staminali ematopoietiche e, dopo l'inserimento della versione normale del gene, reinfonderle nell'organismo ristabilendo così le funzioni sopresse.