

ZI12061005 - 10/06/2012

Permalink: <http://www.zenit.org/article-31129?l=italian>

Le staminali cordonali per curare cancro e diabete

Scoperto in Olanda un procedimento per produrre Natural Killer, molto efficaci nel trattamento di neoplasie, diabete ed infezioni

di Paolo De Lillo

ROMA, domenica, 10 giugno 2012 (ZENIT.org) - Di recente sono state presentate sulla stampa scientifica numerose ed eccezionali scoperte sulla terapia sperimentale delle neoplasie per mezzo delle staminali del cordone ombelicale. I meccanismi con cui gli scienziati americani, olandesi e sudcoreani riescono ad ottenere questi straordinari risultati appaiono molteplici. Variano in parte a seconda del tipo di tumore o dei metodi seguiti dalle singole equipe di ricercatori.

Uno dei più significativi ed interessanti consiste nella differenziazione delle staminali cordonali in potenti linfociti Natural Killer, caratterizzati da rilevanti capacità citotossiche contro il cancro¹ e agenti infettivi,² come dalla possibilità di modulare il sistema immunitario, in modo favorevole per l'organismo. Ciò porta a sorprendenti applicazioni anche nel trattamento del diabete, delle alterazioni dei sistemi di difesa naturali, come per lo studio di alcune malattie autoimmuni.

Nel Giugno 2011 questo settore di ricerca ha conseguito un risultato decisivo grazie al Dottor Jan Spanholz del Department of Laboratory Medicine, nell' Hematology Ward, presso il Radboud University Medical Centre, a Nijmegen (Olanda). Nell' articolo pubblicato sul sito scientifico PloS One, lo scienziato descrive come sia giunto ad ideare un bio-reattore, che permette di far differenziare le staminali del cordone ombelicale in linfociti Natural Killer con un' elevatissima resa.

Si tratta di un innovativo sistema colturale, completamente isolato dall' esterno e adatto ad un' attività su larga scala. Permette addirittura un' espansione di oltre 2.000 volte ed una purezza superiore al 90%.

Il Dottor Spanholz riesce a superare la limitazione più importante per un più vasto uso queste cellule: il basso numero ottenibile attraverso i metodi tradizionali, come la leucoaferesi, la separazione dei globuli bianchi dal normale sangue periferico.^{3 4}

Ha preso spunto dagli studi del Dottor Sutlu. Per primo aveva osservato i vantaggi nel ricorrere ad un bio-reattore, isolato ed automatizzato, nella produzione di linfociti NK da staminali, rispetto alle classiche beute o contenitori. Le cellule immunitarie, così generate, evidenziavano una migliore espansione, funzionalità e purezza. Presentavano una più intensa azione contro le cellule neoplastiche o i virus, probabilmente legata alla maggiore espressione dell' Nkp44, che fa parte di una famiglia di recettori, in grado di attivare la citotossicità naturale.⁵

Già nel recente passato sono stati registrati studi sull' uomo con linfociti molto più deboli di quelli ora prodotti dalle staminali cordonali, sia per la terapia della leucemia,^{6 7} come per i tumori solidi.¹

ZENIT

Grazie al lavoro dello University Medical Centre di Nijmegen i medici potranno adoperare un numero più elevato di linfociti NK e i malati riceveranno ripetute infusioni multiple di queste cellule, con possibili risultati che si prospettano davvero promettenti. Va considerato poi che il numero elevato di linfociti ricavati faciliterà trial su larga scala.8

Questa scoperta favorirà sia la sperimentazione, che le successive applicazioni sull'uomo, soprattutto contro i tumori. Ciò anche per la potenza dei linfociti Natural Killer originati dalle staminali cordonali crioconservate, decisamente maggiore rispetto a tutti gli altri, come dimostrato nelle ricerche per la cura del diabete. Lo stesso scienziato olandese l' ha potuta verificare nel suo interessante studio, per bloccare la crescita del melanoma grazie alle cellule progenitrici, originate dalle staminali cordonali ematopoietiche.9

Di grande rilievo la nuova tecnica per la cura della leucemia mieloide acuta, che abbina il trapianto di staminali con quello di linfociti NK, che ne potenziano l' azione terapeutica, riducendo i rischi di Graft Versus Host Disease (GVHD), la reazione immunologica delle cellule trapiantate contro l' organismo del ricevente. Pure in questo caso l' eccezionale efficacia di questi linfociti, generati dalle staminali cordonali, giocherà un ruolo decisivo per la salvezza di molti malati.8

L' immunoterapia contro il cancro potrebbe ricevere un forte impulso dalle proprietà dei Natural Killer, anche per la loro capacità d' indirizzarsi in maniera specifica verso cellule tumorali o, in ogni caso, alterate patologicamente: l' effetto homing .10

Dopo ricerche approfondite gli scienziati del Radboud University Medical Centre hanno realizzato un innovativo metodo colturale, caratterizzato dalla proprietà di produrre linfociti NK dalle staminali ematopoietiche del cordonale ombelicale, decisamente più potenti, estremamente pure ed in numero davvero impressionante, con un impatto significativo sul piano clinico.8

In una prima fase ottengono l' espansione delle staminali cordonali CD34+, realizzata con due diversi mezzi di coltura, adoperati in successione, per mezzo di un sistema denominato CliniMACS: il loro numero viene moltiplicato 39 volte dopo una settimana e di 160 allo scadere della seconda. Così ricavano 1,96x10⁶ progenitrici, presentando una resa del 50%, contro un risultato del 31%, raggiunto in passato da altri ricercatori.11 12

Successivamente si differenziano in ben 2 miliardi di linfociti Natural Killer estremamente attivi, sottoposti ad espansione in bio-reattori automatizzati, ad alta efficienza. Il procedimento si basa sull' azione di particolari citochine sulle staminali del cordone ombelicale in contenitori gas permeabili. Vengono aggiunti al medium le Interleuchine Il-2 Il-7 e Il-15, oltre allo Stem Cell Factor (SCF), sostanza essenziale per l' ematopoiesi, la formazione delle cellule riproduttive e dei melanociti, lo sviluppo del midollo osseo, oltre che del fegato.13 14

Alla sesta settimana il Dottor Spanholz ottiene una moltiplicazione di ben 2.100 volte dei linfociti NK, generando da 1,6 a 3,7x10⁹ di tali cellule differenziate, con una purezza del 92%. Questa tecnica non necessita dell' utilizzo di altri tipi cellulari o di composti di origine animale.

Tutto il processo risulta totalmente sicuro, come l' immagazzinamento e la messa a disposizione per scopi di ricerca e terapeutici. Non risulta alcuna produzione di linfociti T o B, che potrebbero comportare rischi. L' equilibrio dei segnali provenienti dai recettori attivatori ed inibitori permette di modulare l' identificazione e la successiva eliminazione sia delle cellule maligne, sia di quelle infettate da virus.15

I ricercatori olandesi ritengono che le caratteristiche e la quantità enorme di cellule prodotte ne permetteranno un immediato utilizzo nella fase I di un trial clinico su pazienti affetti da leucemia mieloide acuta, con scarse possibilità di guarigione. La loro eccezionale citotossicità potrà certamente risultare assai utile anche per altre

ZENIT

sperimentazioni nei più vari campi medici, a partire dall' oncologia.

*

NOTE

- 1) Fujisaki H, Kakuda H, Shimasaki N, Imai C, Ma J, et al. Expansion of highly cytotoxic human natural killer cells for cancer cell therapy. - *Cancer Res.*2009;69:4010-4017.
- 2) McKenna DH, Sumstad D, Bostrom N, Kadidlo DM, Fautsch S, et al. Good manufacturing practices production of natural killer cells for immunotherapy: a six-year single-institution experience. - *Transfusion.* 2007;47:520-528.
- 3) G Hahn, B Stuhlmüller, N Hain, J R Kalden, K Pfizenmaier, and G R Burmester - Modulation of monocyte activation in patients with rheumatoid arthritis by leukapheresis therapy - *The Journal of Clinical Investigation* 1993 - volume 91, pages 862-870
- 4) Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer July 29, 2010 Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., et al. *N Engl J Med* 2010; 363:411 - 422
- 5) Sutlu T, Stellan B, Gilljam M, Concha Quezada H, et al. Clinical-grade, large-scale, feeder-free expansion of highly active human natural killer cells for adoptive immunotherapy using an automated bioreactor. - *Cytotherapy.*2010;12(8):1044-1055.
- 6) Koehl U, Esser R, Zimmermann S, Tonn T, Kotchetkov R, et al. Ex vivo expansion of highly purified NK cells for immunotherapy after haploidentical stem cell transplantation in children. - *Klin Padiatr.*2005;217:345-350.
- 7) Siegler U, Meyer-Monard S, Jorger S, Stern M, Tichelli A, et al. Good manufacturing practice-compliant cell sorting and large-scale expansion of single KIR-positive alloreactive human natural killer cells for multiple infusions to leukemia patients.-*Cytotherapy*-2010
- 8) Spanholtz J, Preijers F, Tordoir M, Trilsbeek C, Paardekooper J, de Witte T, Schaap N, Dolstra H. - Clinical-grade generation of active NK cells from cord blood hematopoietic progenitor cells for immunotherapy using a closed-system culture process. *PLoS One.* 2011;6(6):e20740.
- 9) Spanholtz J, Tordoir M, Eissens D, Preijers F, van der Meer A, Joosten I, Schaap N, de Witte TM, Dolstra H. - High log-scale expansion of functional human natural killer cells from umbilical cord blood CD34-positive cells for adoptive cancer immunotherapy. - *PLoS One.* 2010 Feb 15;5(2):e9221.
- 10) Ljunggren HG, Malmberg KJ. - Prospects for the use of NK cells in immunotherapy of human cancer. - *Nat Rev Immunol.* 2007 May;7(5):329-339.
- 11) Giordano R, Lazzari L, Montemurro T, Lecchi L, Porretti L, et al. Clinical-grade cell purification from thawed cord blood: an example of translational research. - *Bone Marrow Transplant.* 2003;32:965-966.
- 12) Eichler H, Beck C, Schroder B, Nguyen XD, Kluter H. Nonobese diabetic-severe combined immunodeficient mice transplantation of volume-reduced and thawed umbilical cord blood transplants following closed-system immunomagnetic cell selection. - *Transfusion.* 2002;42:1285-1292.

ZENIT

13) Méndez-Ferrer S, Lucas D, Battista M, Frenette PS (March 2008). "Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations". - Nature 452 (7186): 442 .

14) Kent D, Copley M, Benz C, Dykstra B, Bowie M, Eaves C (April 2008). "Regulation of hematopoietic stem cells by the steel factor/KIT signaling pathway". Clin. Cancer Res. 14(7): 1926 0.

15) Vivier E, Nunes JA, Vely F. Natural killer cell signaling pathways. - Science.2004;306:1517 519

| [More](#)

© Innovative Media, Inc.

La riproduzione dei Servizi di ZENIT richiede il permesso espresso dell'[editore](#).