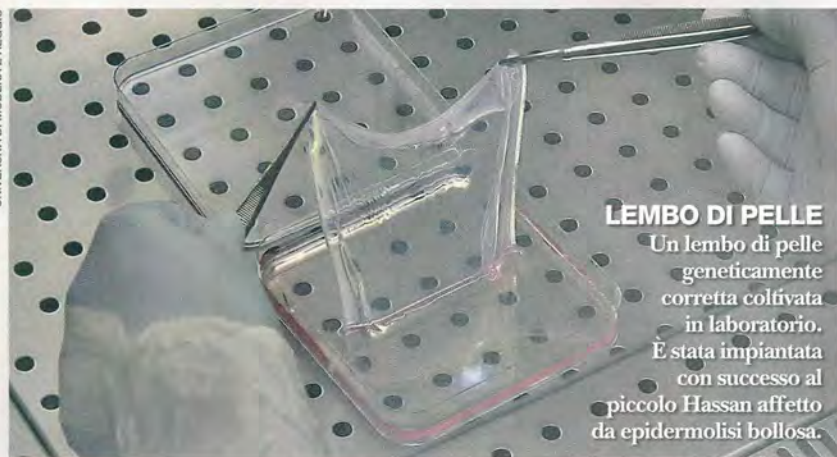


# UNA NUOVA PELLE? SI PUÒ CREARLA CON LE **STAMINALI**

Ci sono riusciti i ricercatori dell'Università di Modena e Reggio Emilia, che l'hanno impiantata con successo a un bambino di 7 anni. Ma non è la sola applicazione di queste cellule "trasformiste" nelle quali sono riposte anche le speranze di chi ha perso la vista e dei malati di sclerosi multipla *di Barbara Merlo*

## CHE COSA SI PUÒ CURARE OGGI CON LE STAMINALI

Oggi in medicina rigenerativa con le staminali già si curano: leucemie e altre malattie del sangue o del midollo osseo, pelle (soprattutto di ustionati) e cornea. Molte ricerche sono in corso nel mondo per rigenerare diversi altri tessuti (retina, mucosa uretrale e del cavo orale, trachea eccetera).



### LEMBO DI PELLE

Un lembo di pelle geneticamente corretta coltivata in laboratorio. È stata impiantata con successo al piccolo Hassan affetto da epidermolisi bollosa.

**T**re anni fa arrivò all'ospedale di Bochum, in Germania, un bambino siriano di 7 anni, Hassan, affetto da epidermolisi bollosa, una grave malattia genetica della pelle che la rende fragile come le ali di una farfalla: per questo i piccoli che ne soffrono sono chiamati "bambini farfalla". Una mutazione genetica, infatti, impedisce all'epidermide, lo strato più esterno della pelle, di ancorarsi al derma, quello più interno. I due strati tendono a staccarsi, causando bolle e lesioni dolorose, che spesso s'infettano e possono anche impedire l'uso delle mani e limitare i movimenti, aumentando il rischio di tumori della pelle. Ci sono diverse forme di epidermolisi e Hassan soffriva di quella giunzionale, che provoca lesioni profonde: aveva perso l'80 per cento della pelle e non poteva più correre né giocare come i coetanei. La terapia farmacologica teneva a bada il dolore, ma nessuna cura migliorava la situazione.

### La soluzione arriva dall'Italia

Fu così che i medici dell'ospedale tedesco decisero di rivolgersi a Michele De Luca del Centro di medicina rigenerativa Stefano Ferrari dell'Università di Modena e Reggio Emilia. Michele De Luca – professore di biochimica nell'ateneo emiliano, direttore del Centro e coordinatore della terapia genica – e Graziella Pellegrini – docente di biologia applicata

e coordinatrice della terapia cellulare – con i loro gruppi di lavoro sono noti in tutto il mondo per le ricerche sulle staminali, soprattutto nella cura di epidermide e cornea (vedi box *qui a destra*). Ad Hassan serviva una pelle nuova da trapiantare, ma modificata geneticamente. I ricercatori modenesi hanno quindi prelevato cellule staminali dell'epidermide da una zona non danneggiata del bambino, hanno preparato delle colture cellulari in laboratorio e le hanno modificate inserendo il gene corretto, senza mutazioni, in un vettore virale (un virus privato della carica virale) integrato nel DNA delle cellule. Questo gene contiene le istruzioni per produrre una proteina che fa da adesivo fra gli strati di pelle. Lembi di pelle "corretti" e sani, coltivati in laboratorio, sono stati trapiantati al piccolo Hassan dai chirurghi dell'Ospedale di Bochum. Oggi, dopo due anni, il bambino ha mantenuto la pelle geneticamente corretta, sta bene e può condurre una vita normale.

### Il futuro

«Il caso di Hassan ci ha permesso di capire che gran parte della rigenerazione dell'epidermide è dipesa da un piccolo gruppo di cellule staminali, dette long-lived

(di lunga durata).

Esse producono cellule staminali progenitrici dalle quali poi si generano i tessuti da rimpiazzare», spiega Michele De Luca. Lo studio

### TRAPIANTO DI MIDOLLO

Si pratica da oltre 50 anni per sostituire un midollo osseo malato con uno sano ed è il primo esempio di terapia con staminali (in questo caso ematopoietiche, cioè che danno origine a cellule del sangue) nella storia della medicina.

## Si può riacquistare anche la vista

✓ Si chiama Holoclar ed è la prima terapia avanzata al mondo a base di cellule staminali approvata e registrata nel 2015. Rigenera il tessuto della cornea danneggiata da ustioni chimiche o termiche. Dalle staminali del paziente (autologhe) prelevate nel limbus (una parte dell'occhio tra cornea e congiuntiva), purché non danneggiato, si ricostruisce in laboratorio l'epitelio corneale. Si ottiene così una cornea trasparente stabile nel tempo che permette un pieno recupero della capacità visiva, senza provocare rigetto, perché l'epitelio è formato dalle cellule del paziente e non di un donatore. La terapia è stata messa a punto da Michele De Luca e da Graziella Pellegrini del Centro di medicina rigenerativa Stefano Ferrari dell'Università di Modena e Reggio Emilia nell'officina farmaceutica di Holostem Terapie Avanzate, spin off dell'Università, in collaborazione con la farmaceutica italiana Chiesi.

fornisce quindi un modello da applicare ad altre terapie cellulari e geniche con staminali epiteliali.

### Alt alla sclerosi multipla

La ricerca italiana nella terapia con le staminali brilla in diversi campi, per esempio anche nella cura della sclerosi multipla (SM), che nel mondo colpisce circa

## Contro le false speranze

✓ L'ISSCR, la principale società scientifica internazionale per la ricerca sulle cellule staminali, ha emesso linee-guida per la ricerca e l'applicazione clinica delle staminali, mettendo in guardia dal rischio di alimentare false speranze nei pazienti, come è successo con il metodo Stamina, bocciato dal Ministero della Salute e dalla comunità scientifica.



3 milioni di persone, 114mila in Italia. Chiamata anche sclerosi a placche, la SM è una malattia autoimmune: il sistema immunitario "impazzito" attacca nel cervello e nel midollo spinale la mielina, la sostanza isolante che riveste come una guaina gli assoni, cioè le fibre con cui le cellule nervose trasmettono i segnali elettrici. Si formano così delle lesioni (placche) che evolvono da una fase infiammatoria iniziale a cronica, diventando simili a cicatrici (da cui il termine "sclerosi"). I sintomi sono diversi a seconda di dove sono localizzate le lesioni e i più comuni sono fatica, disturbi di sensibilità, di coor-

dinazione, visivi, vescicali e intestinali, disturbi cognitivi e del linguaggio. La bella notizia è che ricercatori e medici dell'Unità di neuroimmunologia dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, guidati dal neuroscienziato Gianvito Martino, professore ordinario di biologia applicata all'Università Vita-Salute San Raffaele e direttore scientifico dell'Istituto, hanno avviato **il primo studio clinico al mondo per curare pazienti affetti da SM progressiva con l'infusione di cellule staminali del cervello**. Lo studio, finalizzato per ora solo a valutare la sicurezza del trapianto di queste cellule, sta proseguendo e a oggi

sono già sei i pazienti che vi sono stati sottoposti. Ricerche precedenti, condotte dallo stesso gruppo, avevano già dimostrato l'efficacia del trapianto di staminali del cervello sui topi di laboratorio, dimostrando che il meccanismo con cui le staminali combattono l'infiammazione e proteggono il tessuto cerebrale è dovuto al loro rilascio, una volta infuse, di una proteina poco conosciuta, la TGF-beta 2. Questa è capace di cambiare il comportamento di alcune cellule del sistema immunitario da pro-infiammatorio ad anti-infiammatorio. Non esistono ancora terapie definitive, ma la strada giusta è stata individuata.

## LE CELLULE STAMINALI NON SONO TUTTE UGUALI

✓ Le staminali sono cellule che possono sia generare copie di se stesse sia differenziarsi in altri tipi di cellule specializzate a formare tessuti od organi. Le più potenti, dette **totipotenti**, sono quelle dell'embrione (embrionali) entro 2-3 giorni dalla fecondazione: dallo zigote formato con l'incontro tra spermatozoo e uovo fino allo stadio a 8 cellule. Possono generare da sole oltre 200 tipi di cellule specializzate del nostro corpo e anche un organi-

simo intero. Dopo circa una settimana, le embrionali diventano **pluripotenti**: possono formare tutti i vari tipi di cellule specializzate, ma non formano da sole un organismo intero. L'organismo già formato, compreso il feto, contiene invece staminali **somatiche**, dette adulte, che ci permettono, per esempio, di riparare i tessuti danneggiati (cicatrizzare una ferita) o di rinnovarli (riformare il sangue dopo un prelievo). Queste si trovano in pelle, sangue,

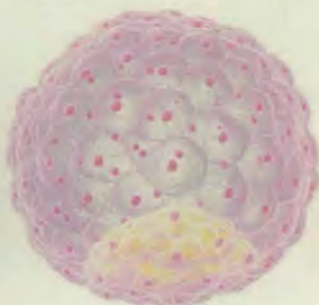
midollo osseo, cuore, cervello, fegato, polpa dei denti, tessuti adiposi e sono specializzate: le staminali della pelle fanno la pelle, quelle del sangue fanno il sangue ecc. Alcune staminali adulte sono **multi-potenti**, perché sono capaci di formare nello stesso tessuto (per esempio nel sangue) tipi di cellule diverse (globuli bianchi, globuli rossi, piastrine). Sono multipotenti anche le staminali del cordone ombelicale e della placenta o

quelle del cervello. Sono invece **unipotenti** quelle che possono trasformarsi in un solo tipo di cellula specializzata: è il caso della pelle. Le staminali **pluripotenti indotte** (riprogrammate) sono infine ottenute in laboratorio da quelle mature del paziente fatte regredire a uno stadio simile a quello embrionale. Il primo a farlo è stato il giapponese Shin'ya Yamana dell'Università di Kyoto, premio Nobel per la medicina 2012.



Zigote ed embrione fino allo stadio a 8 cellule

Cellule staminali **totipotenti**



Blastocisti (embrione a 1 settimana dalla fecondazione)

Cellule staminali **pluripotenti**



Cellule del cordone ombelicale e della placenta

Cellule staminali **multi-potenti**



Individuo adulto

Cellule staminali **multi-potenti e unipotenti**