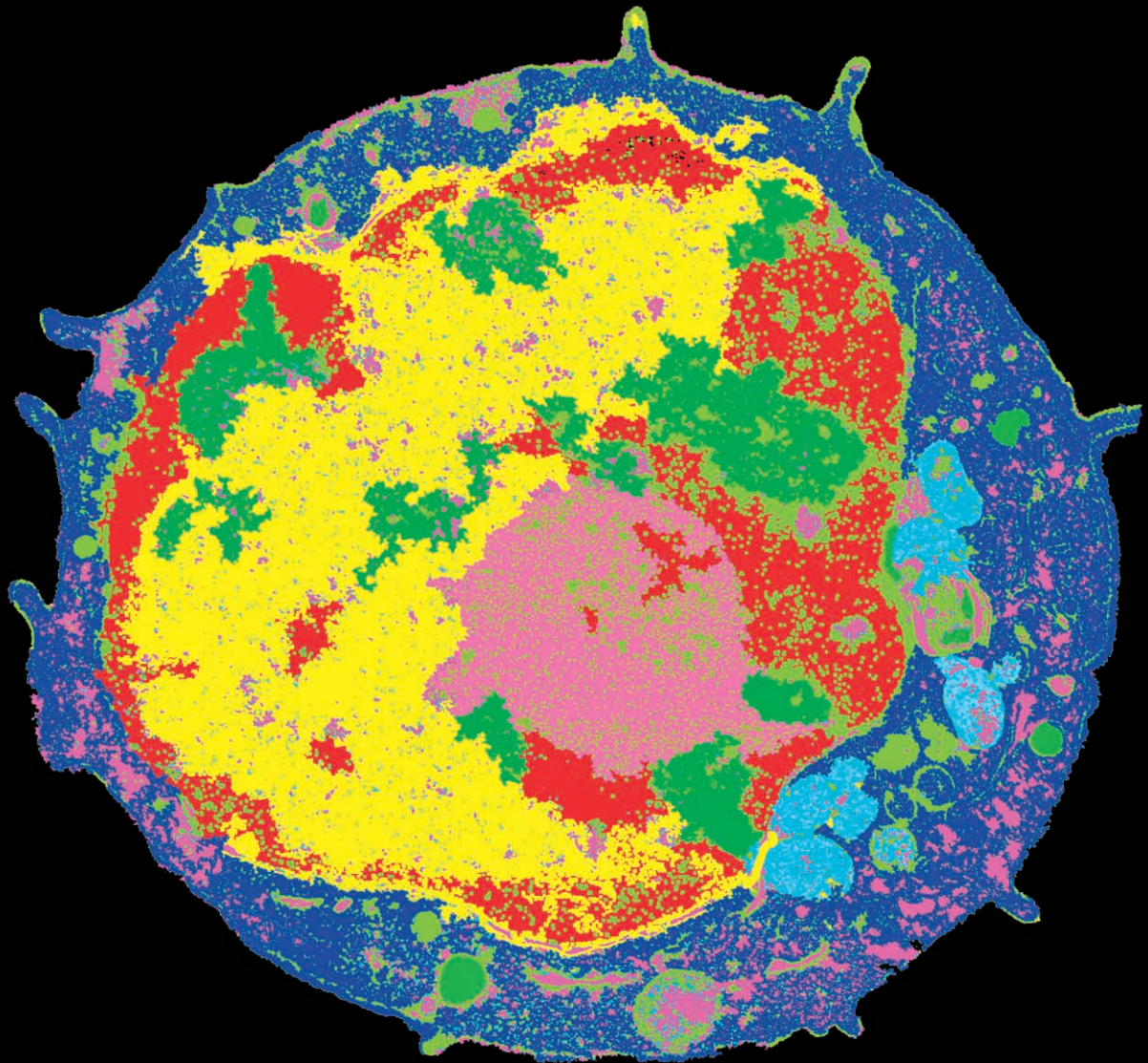


● **Cellule staminali
e rimielinizzazione
nella SM**



Comitato Editoriale

Federazione Internazionale per la Sclerosi Multipla

La MSIF guida il movimento globale per la SM stimolando la ricerca a comprendere e trattare questa malattia e migliorando la qualità di vita delle persone con SM. Per svolgere questa missione la MSIF si avvale della insostituibile collaborazione delle associazioni nazionali, di professionisti in campo sanitario e della comunità scientifica internazionale.

I nostri obiettivi sono:

- sostenere lo sviluppo di associazioni nazionali per la sclerosi multipla;
- divulgare conoscenze, esperienze e informazioni su questa malattia;
- patrocinare a livello globale la comunità internazionale;
- stimolare la ricerca a comprendere, trattare e curare la sclerosi multipla.

Visitate il nostro sito web www.msif.org

Immagine di copertina:
di DR GOPAL MURTI /
SCIENCE PHOTO LIBRARY

Ideato e prodotto da
Cambridge Publishers Ltd
275 Newmarket Road
Cambridge
CB5 8JE
UK

+44 (0)1223 477411
info@cpl.biz
www.cpl.biz

ISSN 1478467X

© MSIF



Tradotto da: Agenzia Zadig
Impaginazione: Teresa Burzigotti

AISM ringrazia Merck Serono per aver permesso, grazie al suo contributo, la traduzione, la stampa e la diffusione di questo numero di *MS in focus*.

Responsabile di redazione e Capo progetto Michele Messmer Uccelli, MA, MSCS, Dipartimento Ricerca Sociale e della Sanità, Associazione Italiana Sclerosi Multipla - Genova.

Direttore esecutivo Melanie Hook, BA, PGDip, Direttore Informazione e Comunicazione, Federazione Internazionale Sclerosi Multipla.

Assistente editoriale Chiara Provasi, MA, Coordinatrice Progetto, Dipartimento Servizi Sociali e Sanitari, Associazione Italiana Sclerosi Multipla - Genova.

Membro Responsabile del Comitato Medico e Scientifico Internazionale Chris Polman, MD, PhD, Professore di Neurologia, Free University Medical Centre - Amsterdam, Olanda.

Membri del Comitato Editoriale

Nancy Holland, EdD, RN, MSCN, Vicepresidente Programmi Clinici, Associazione Nazionale Sclerosi Multipla Usa.

Martha King, Direttore Pubblicazioni, Associazione Nazionale Sclerosi Multipla - USA.

Elisabeth McDonald, MBBS, FAFRM, RACP, Direttore Medico, The Nerve Centre, Sclerosi Multipla - Australia (NSW/VIC).

Nicole Murlasits, Capo redattore di Neue Horizonte, Associazione SM - Austria, membro del Comitato Internazionale Persone con Sclerosi Multipla.

Izabela Odrobińska, Presidente, Associazione SM - Polonia, membro del Comitato Internazionale Persone con Sclerosi Multipla.

Dorothea Pfohl, RN, BS, MSCN, MS, Infermiera, Coordinatore Clinico, Centro interdisciplinare per la SM - Dipartimento di Neurologia, Sistema Sanitario dell'Università della Pennsylvania - USA.

Paul Van Asch, Direttore di Fisioterapia, Centro Nazionale Sclerosi Multipla - Melsbroek, Belgio.

Nicki Ward-Abel, Assistente universitario - cattedra in SM, University of Central England - Birmingham, UK.

Editoriale



La stampa riporta molte controversie pro e contro la ricerca sulle cellule staminali. Poiché i media hanno un ruolo di rilievo nel formare l'opinione sui recenti progressi, il dibattito sulle cellule staminali si basa spesso sulla carenza di un'informazione accurata e obiettiva.

Si conoscono storie di presunte guarigioni miracolose dalla SM. Le terapie con cellule staminali non vagliate in modo scientifico, che fanno leva sulla ricerca disperata di una cura, sono pericolose e non etiche.

Il flusso continuo di notizie sulle cellule staminali ci richiede lo sforzo di capire la direzione in cui si sta muovendo oggi la ricerca, passando al vaglio le reali prospettive in questo campo.

Questo numero di *MS in focus* su cellule staminali e rimielinizzazione nella SM esce in un momento in cui la comunità della SM è carica di speranze e buone intenzioni, ma anche di incertezze. Comprendere la ricerca sulle cellule staminali è complesso. In questo numero di *MS in focus* autorevoli scienziati presentano, con le loro testimonianze, un quadro delle attuali conoscenze sulle cellule staminali e dell'impegno scientifico in tutto il mondo. La nostra speranza è che i contenuti di questo numero aiutino i lettori a capire meglio come il progresso della ricerca ci stia avvicinando a nuove strategie terapeutiche per le persone con la SM.

Speriamo che questo numero aiuti i lettori a comprendere gli immensi sforzi della ricerca sulle cellule staminali, in termini di eccellenza, rigore scientifico, controllo di qualità, monitoraggio e comunicazione al pubblico; standard indispensabili nel caso in cui la terapia con cellule staminali dovesse diventare reale opportunità di aiuto per le persone con la SM.

A nome del Comitato Editoriale voglio ringraziare il Dottor Gianvito Martino per la sua assistenza nel reperire gli autori di questo numero e per il suo aiuto nell'assicurare che i contenuti analizzino i temi più rilevanti della ricerca sulle cellule staminali nella SM.

Aspettiamo i vostri commenti.

Michele Messmer Uccelli, direttore

Indice

Cellule staminali: quale ruolo nella cura della SM?	4
Staminali mesenchimali: promesse e realtà	7
Cellule staminali neurali per riparare la mielina nella SM	9
Staminali embrionali umane: risorsa sperimentale e terapeutica?	12
Cellule staminali ematopoietiche: si può correggere il sistema immunitario?	16
Rimielinizzazione: prossimo obiettivo per i trattamenti?	18
Linee guida sulle staminali nella SM	21
Domande e risposte	23
Intervista: Pablo Villoslada	24
Risultati del sondaggio online	25
Recensioni	26
Glossario	27

Il glossario a pag. 27 potrà aiutare i lettori a comprendere meglio questi temi.

Il prossimo numero di *MS in focus* riguarderà la Spasticità. Inviare le vostre domande e lettere via mail a michele@aism.it o per posta a Michele Messmer Uccelli presso l'Associazione Italiana Sclerosi Multipla, via Operai 40, 16149 Genova.

Dichiarazione editoriale

Il contenuto di *MS in focus* è basato sulla conoscenza e l'esperienza professionale. Il comitato editoriale e gli autori si impegnano a fornire un'informazione puntuale e aggiornata. Le informazioni fornite in *MS in focus* non intendono sostituire il consiglio, le prescrizioni e le raccomandazioni del medico o di altri operatori professionali.

Per informazioni specifiche e personalizzate consultate il vostro medico. La Federazione Internazionale non approva, sostiene o raccomanda specifici prodotti o servizi, ma fornisce informazioni per aiutare le persone a prendere decisioni autonome.

Cellule staminali: quale ru

Jack Antel, MD and Peter Darlington, PhD,
Montreal Neurological Institute & Hospital,
McGill University, Montreal, Quebec - Canada

La forma più frequente di SM ha un decorso clinico a ricadute e remissioni e il paziente manifesta disturbi neurologici che si risolvono parzialmente o del tutto nell'arco di giorni o settimane. Le ricadute dipendono dallo sviluppo di nuove lesioni nel sistema nervoso centrale (SNC), evidenziabili con risonanza magnetica (RM). L'esame di laboratorio di tali lesioni mostra infiammazione, distruzione della mielina e danno più o meno esteso dei relativi assoni.

L'assenza costante di mielina favorisce la perdita di assoni e questo sembra spiegare la natura progressiva della SM; inoltre può anche rendere gli assoni più vulnerabili a danni reiterati, li induce a produrre cambiamenti compensatori delle loro proprietà (modificazioni nell'espressione dei canali ionici) che possono provocare ulteriori danni ed eliminare fattori di supporto necessari per una sopravvivenza a lungo termine dell'assone stesso. Questo numero di *MS in focus* si focalizza su trattamenti con cellule staminali per stabilire se possono riparare o sostituire la mielina danneggiata e ripristinare una conduzione elettrica efficace nel SNC, con conseguente riacquisto di una funzione neurologica.

Cosa sono le cellule staminali e cosa fanno?

Le cellule staminali, e alcuni tipi di "cellule progenitrici", possono autorinnovarsi (dividendosi e producendo nuove cellule staminali) e differenziarsi in tipi cellulari maturi con le proprietà delle cellule che costituiscono specifici organi. Le prime cellule staminali di un organismo si formano dalle iniziali divisioni cellulari della cellula uovo fecondata, a seguito del concepimento.

Queste cellule possono differenziarsi in tutti i tipi cellulari che formano l'organismo e sono dette cellule staminali pluripotenti.

Durante il differenziamento si formano cellule che mantengono la proprietà di auto-rinnovarsi, ma con un potenziale di differenziamento più limitato; per esempio possono originare un numero minore di tipi cellulari. Gli articoli di questo numero esaminano cellule staminali specifiche. Quelle che risiedono nel SNC e possono generare cellule del tessuto nervoso sono dette cellule staminali neurali o cellule progenitrici. Alcune possono differenziarsi in tutti i tipi di cellule nervose, altre più limitate possono dare origine solo a cellule che producono mielina (cellule progenitrici degli oligodendrociti o della mielina). Ciascuna cellula del corpo si forma con un corredo di proteine specializzate, o recettori, e ognuna ha una particolare combinazione di recettori. Gli scienziati hanno utilizzato questa unicità biologica dei recettori delle cellule staminali per marcare le cellule. Questi tipi cellulari possono essere identificati grazie alla presenza di specifici marcatori cellulari che dipendono dal loro grado di maturazione e/o di prodotti genici che regolano le loro risposte ai segnali ambientali.

Perché le cellule staminali dovrebbero essere utili per la SM?

Studi istologici e di RM indicano che nelle lesioni da SM si può verificare una rimielinizzazione. L'estensione del fenomeno dipende dalle lesioni. Esistono modelli di SM negli animali dove la demielinizzazione sperimentale indotta da tossine o da meccanismi virali/immunitari può essere quasi completamente riparata. In questi casi la rimielinizzazione è messa in atto non da cellule

La perdita persistente di mielina può rendere gli assoni più vulnerabili ai danni ripetuti.

olo nella cura della SM?

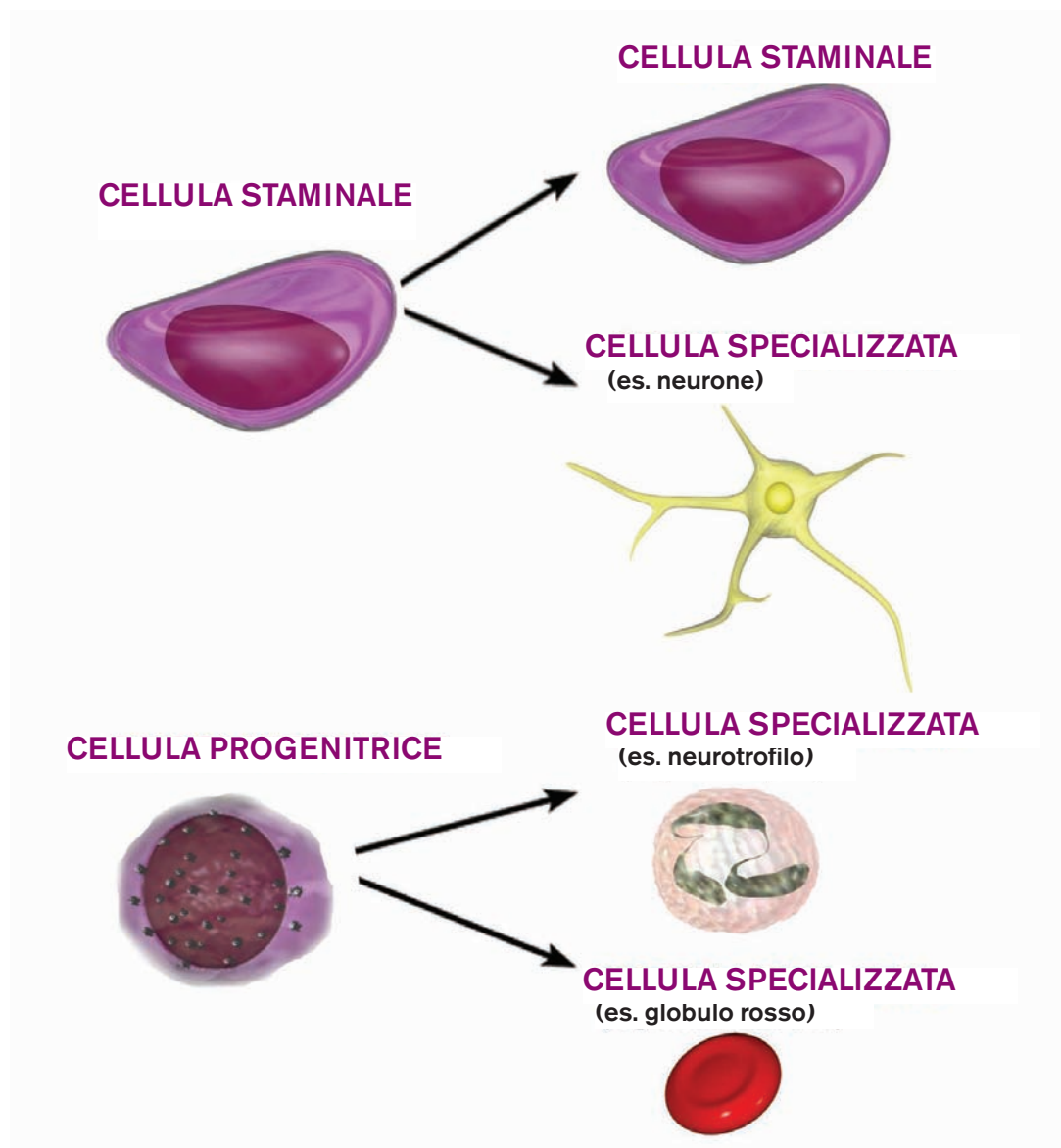
che avevano in origine prodotto la mielina (oligodendrociti), ma da cellule staminali immature o cellule progenitrici. Queste migrano verso il sito danneggiato (demielinizzato) differenziandosi in cellule produttrici di mielina riscontrabili in varie zone del SNC di un uomo adulto e circondando le aree di lesione della SM.

Cellule staminali nella SM: quali informazioni sono necessarie?

Sfida centrale della ricerca sulla SM è individuare cosa limita le cellule progenitrici nella loro capacità di riparare le lesioni della SM. Occorre considerare:

- il numero di cellule progenitrici disponibili;
- l'eventuale presenza di progenitrici in qualche modo difettose;

Le cellule staminali hanno la capacità di differenziarsi in tutti i tipi cellulari che formano l'organismo.



- le eventuali carenze nei segnali necessari per indirizzare tali cellule verso le lesioni e per stimolarle a differenziarsi in cellule produttrici di mielina o, in alternativa, eventuali segnali dell'ambiente del SNC che inibiscono tali risposte.

Questa edizione di *MS in focus* vuole fornire un quadro dei tentativi attuati per comprendere la formazione delle cellule staminali o progenitrici.

Biologia delle cellule staminali applicata alla terapia di rimielinizzazione nella SM

Quali sono le prospettive della biologia e del potenziale uso terapeutico di una varietà di popolazioni di cellule staminali? Le popolazioni di cellule staminali che normalmente non risiedono nel SNC vanno introdotte (riparazione esogena) e indotte a partecipare direttamente al processo di riparazione vero e proprio. Per le cellule staminali presenti nel SNC esiste la possibilità

di promuovere una riparazione endogena (interna al corpo), per esempio utilizzando agenti biologici o farmaceutici capaci di attraversare la barriera emato-encefalica per amplificare il numero delle cellule e generare il loro differenziamento in cellule in grado di produrre mielina.

Il futuro della tecnologia delle cellule staminali applicata alla SM

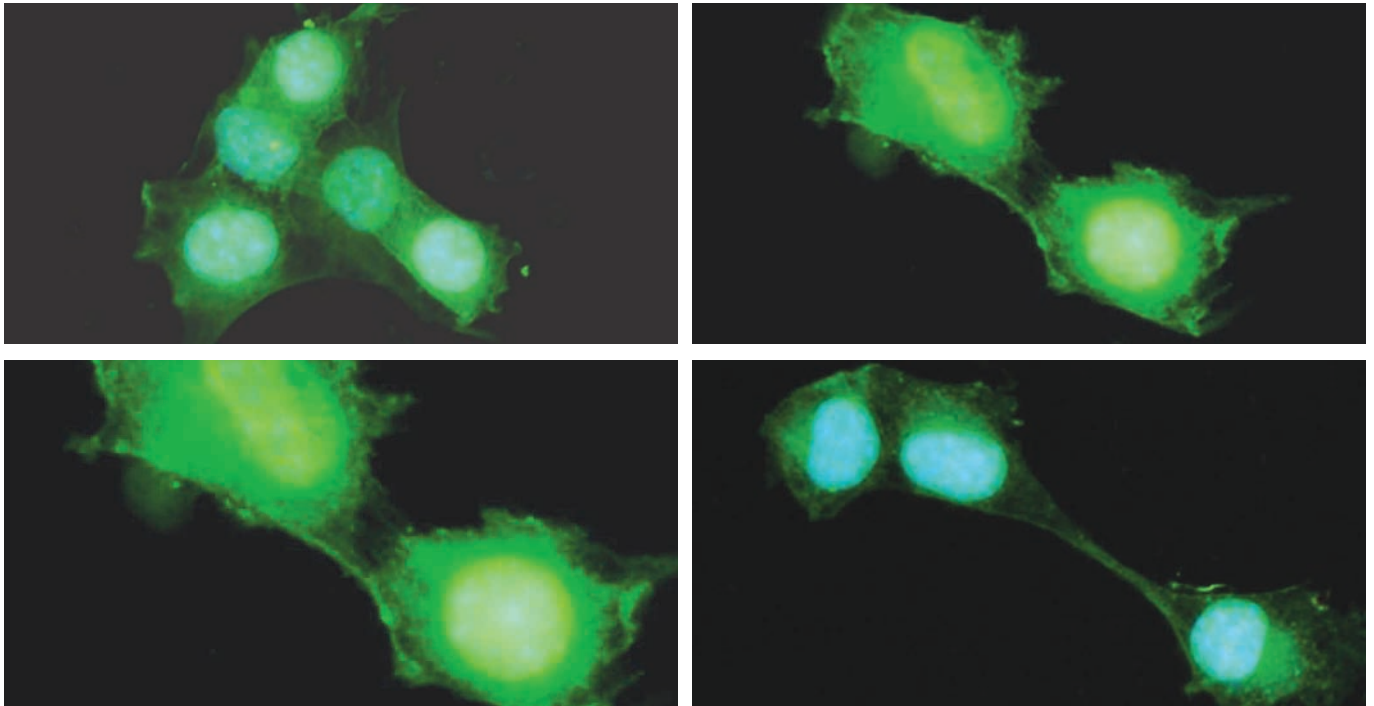
I progressi della biologia delle cellule staminali conducono a un loro potenziale utilizzo nella terapia della SM, specie combinando la comprensione delle caratteristiche patologiche delle lesioni della SM, le terapie per il controllo della fase di danno mediata dal sistema immunitario e la RM per monitorare in modo dinamico il processo della SM. Più aumenterà la conoscenza, più questa “nuova biologia” troverà applicazioni terapeutiche razionali, sicure ed efficaci.



Illustrazione copyright © Peter J. Darlington PhD, 2007

La sfida della riparazione del SNC nella SM.

Staminali mesenchimali: promesse e realtà



Cellule staminali mesenchimali di topo in coltura, transfettate (modificate) con una proteina verde fluorescente.

Antonio Uccelli, Unità di Neuroimmunologia, Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica, Università di Genova

Le cellule staminali sono popolazioni cellulari eterogenee, hanno cioè proprietà varie e diverse e non sono tutte uguali. Spesso le si considera in grado di riparare qualsiasi tessuto, per la loro capacità di differenziarsi in cellule di qualsiasi tipo tissutale. Le cellule staminali sono state quindi proposte come fonte per riparare tessuti in diversi campi della medicina rigenerativa, compresa la neurologia.

Le cellule T e B sono elementi del sistema immunitario - noti come linfociti - e hanno un ruolo quando l'organismo si trova sotto attacco:

le cellule B producono anticorpi e le cellule T mobilitano altre cellule nella risposta immunitaria. Nella SM il corpo fornisce una risposta immunitaria difettosa. Cellule T e B che scatenano la risposta autoimmune nel SNC riconoscono come estranei gli antigeni della mielina, attaccandola e distruggendola. Questa distruzione (demyelinizzazione) danneggia la conduzione nervosa conducendo a danni neuronali tipici dell'invalidità irreversibile. Il trattamento ideale per la SM dovrebbe dunque prendere di mira queste cellule, proteggere il tessuto del SNC colpito e promuoverne la riparazione. Studi recenti

sull'encefalomielite autoimmune sperimentale (EAS), malattia animale che simula la SM, hanno dimostrato che le cellule staminali mesenchimali (CSM) possono far raggiungere questi obiettivi.

Le CSM furono inizialmente individuate nel midollo osseo dove formano componenti cellulari del sangue interagendo con le cellule staminali ematopoietiche (CSE). Il destino naturale delle CSM è il differenziamento in tessuti mesodermici come quelli di ossa, articolazioni, grasso, muscoli e tendini. Su questa base, le CSM andrebbero considerate come cellule multipotenti progenitrici dei tessuti mesodermici e non vere e proprie cellule staminali. Tuttavia, in specifiche condizioni sperimentali, le CSM riescono a differenziarsi in altri tipi cellulari, comprese le cellule nervose. Studi recenti hanno dimostrato che le CSM influenzano molte funzioni delle cellule del sistema immunitario, comprese le cellule T e B attivate. In presenza di CSM, i linfociti e altre cellule immunitarie non aumentano di numero e non possono produrre le citochine infiammatorie, segnali di un attacco immunitario difettoso. Sulla base della loro capacità di regolare la risposta immunitaria e della loro apparente abilità a differenziarsi in cellule nervose, le CSM sono state sperimentate nel trattamento dell'EAS. L'iniezione endovenosa di CSM nei topi con EAS ha molto migliorato il decorso clinico e ridotto infiammazione e demielinizzazione. Il beneficio è stato ottenuto sui topi trattati all'esordio della malattia ed è associato alla diminuzione della risposta delle cellule T e B contro gli antigeni mielinici monitorata nei linfonodi, suggerendo che le CSM potrebbero modulare l'attacco autoimmune contro la mielina. Non c'è invece stato miglioramento nei topi trattati in fase cronica della malattia. Le CSM iniettate potevano essere individuate nel SNC infiammato, ma senza un'evidenza della loro trasformazione in cellule nervose. Tuttavia, si è osservata una ridotta perdita di assoni anche quando il numero di neuroni nelle regioni infiammate del SNC era maggiore. In ambiente controllato (*in vitro*) e in esperimenti su animali è stato dimostrato un

effetto protettivo su neuroni e altri tipi cellulari esposti a infiammazione o fattori tossici; quindi le CSM potrebbero promuovere la sopravvivenza di cellule danneggiate o morenti in un organismo vivente (*in vivo*).

Poiché la SM è una malattia dove la degenerazione neuronale segue un'infiammazione del SNC e una demielinizzazione, questi risultati suggeriscono che l'utilizzo di CSM potrebbe essere un trattamento per la sclerosi multipla. Ma, per ora, non è provato che queste cellule possano essere utilizzate in una terapia efficace per pazienti con invalidità grave a causa di una perdita cronica e irreversibile di neuroni. In questa situazione non si sa se le CSM, o altri tipi di cellula staminale adulta, possano rigenerare la complessa rete nervosa necessaria per guarire il grave danno. Purtroppo, le attuali sperimentazioni indicano tale evenienza come improbabile.

Tuttavia, l'utilizzo delle CSM per il trattamento della malattia è possibile e non futuribile. Esse sono state ottenute per scopi clinici da biopsie dell'osso o per aspirazione da tessuti lipidici. Benché non si conosca ancora la sicurezza a lungo termine dell'iniezione di CSM, queste cellule sono state utilizzate per promuovere lo sviluppo di cellule del sangue (ematopoiesi) in trapianti di midollo osseo da un donatore non compatibile (di gruppo sanguigno diverso) e nella terapia per il trattamento di un numero limitato di malattie acute tra cui infarto e reazioni immunologiche del trapianto contro l'ospite (*graft-versus-host disease, GVHD*).

Sulla base dei dati derivati dagli animali con EAS e dell'esperienza clinica raccolta per altre malattie, le CSM potrebbero rappresentare la terapia futura per persone malate di sclerosi multipla in rapido peggioramento e non rispondenti alle attuali terapie. Gli studi dovranno verificare la capacità delle CSM di differenziarsi in cellule nervose *in vivo* e l'eventuale impulso alla guarigione endogena delle cellule progenitrici che supportano gli assoni e producono la guaina mielinica, fornendo così una speranza per la riparazione e la rigenerazione dei tessuti.

Cellule staminali neurali per riparare la mielina nella SM

Gianvito Martino, Dipartimento di Neurologia e Neurofisiologia, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

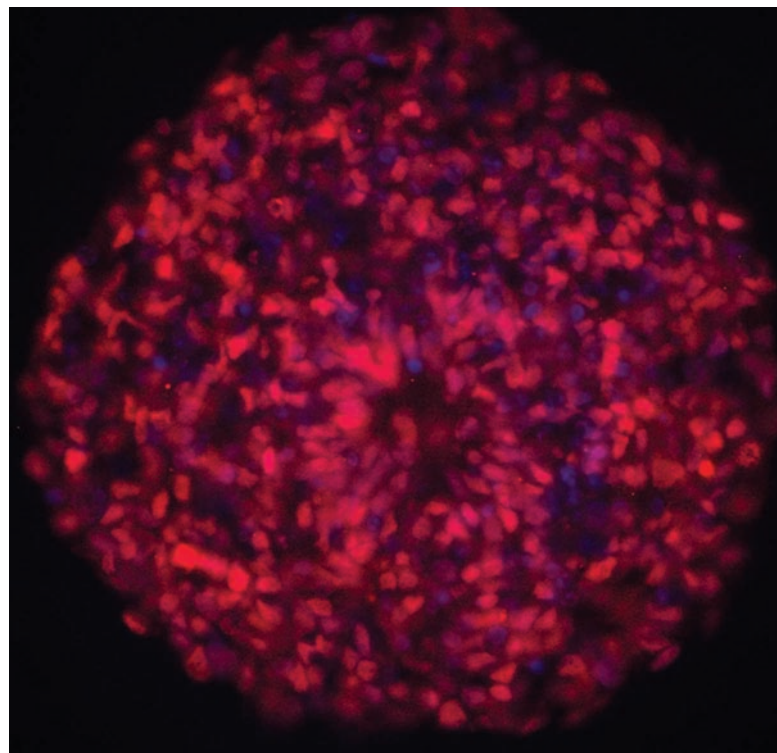
Cosa sono le cellule staminali neurali?

La primissima indicazione dell'esistenza di cellule staminali risale a fine '800, quando gli scienziati ipotizzarono che le cellule staminali si trovassero sia negli embrioni sia nel sangue. Tuttavia, la presenza di cellule staminali nel cervello adulto è rimasta sconosciuta fino ai primi anni '60, quando si stabilì che nuovi neuroni potevano generarsi da una popolazione di cellule in divisione, denominate perciò cellule progenitrici/staminali neurali (CPN). Studi condotti nei primi anni '80 dimostrarono che le CPN sono cellule che si autorinnovano, in grado di originare un numero limitato di tipi cellulari multipotenti in laboratorio grazie alla loro capacità di differenziarsi in uno dei tre tipi principali di cellule del sistema nervoso: neuroni, astrociti e oligodendrociti.

Da quando le CPN sono state identificate, sono stati messi a punto con successo protocolli per ottenere grandi numeri di queste cellule *in vitro*. I protocolli di coltivazione nascono dall'idea che queste cellule potrebbero rappresentare una fonte di cellule disponibili per trapianti in qualsiasi disturbo del SNC, compresi i danni mielinici come quelli della SM.

Terapia con cellule staminali neurali nella SM: presente e futuro

Sono stati ottenuti risultati preliminari incoraggianti

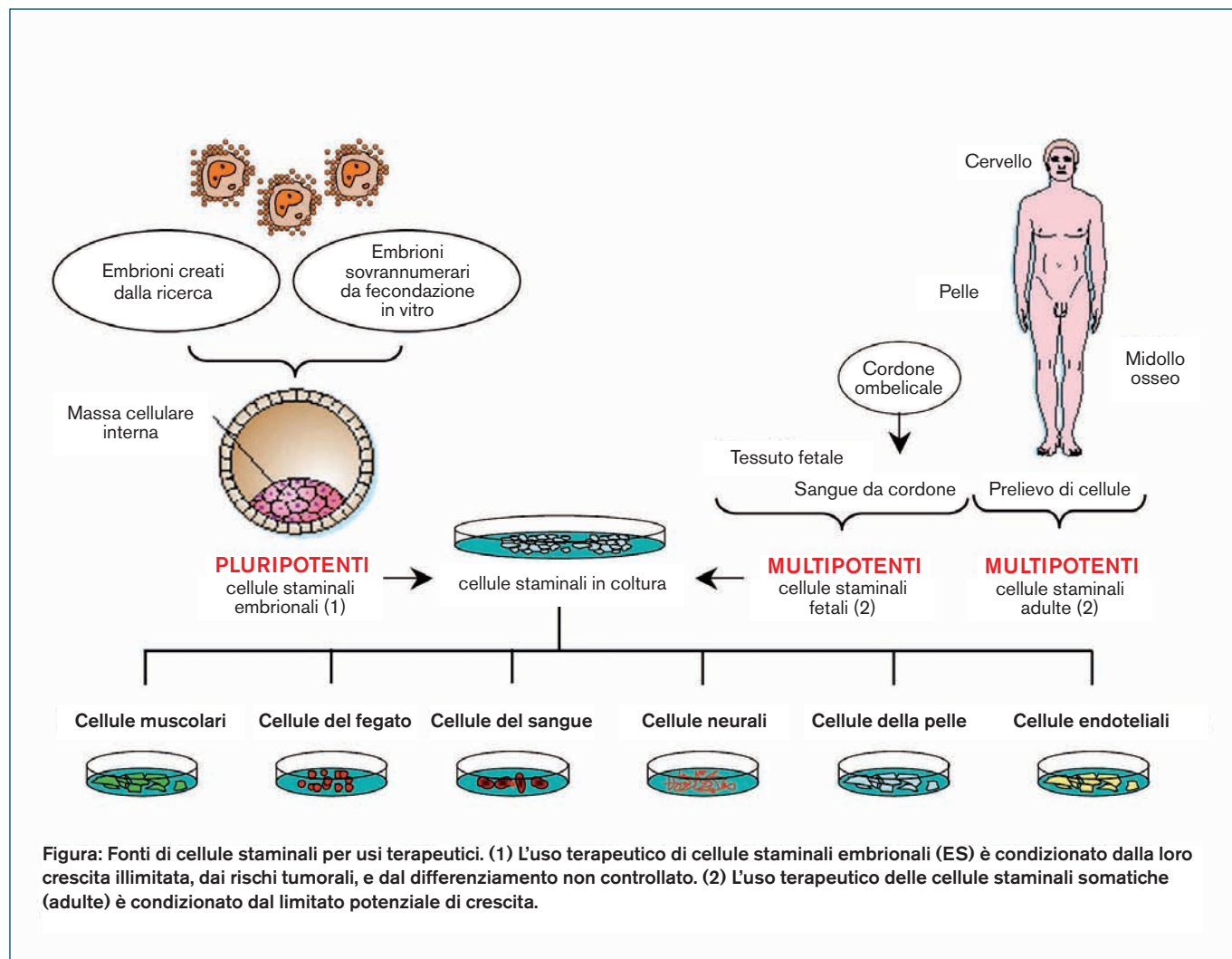


Le cellule staminali neurali potrebbero essere la fonte ideale di cellule per le terapie a base cellulare nei disturbi mielinici

trapiantando cellule staminali neurali in topi affetti da EAS, il modello sperimentale della sclerosi multipla.

Tuttavia è necessario considerare altri aspetti prima di applicare tali terapie alle persone con SM:

- la fonte ideale di cellule staminali per i trapianti;
- la via di somministrazione delle cellule;



Dal momento della loro identificazione, sono stati messi a punto protocolli per ottenere grandi numeri di CPN in vitro.

- l'integrazione delle cellule trapiantate nel tessuto bersaglio.

La fonte di cellule staminali

Sia le cellule staminali embrionali (SE) sia le CPN sono, in teoria, fonti cellulari ideali per le terapie a base cellulare nei disturbi mielinici.

Queste cellule sono in grado di differenziarsi in cellule che producono mielina e di ricostituire la guaina dei nervi demielinizzati in vivo se trapiantate in animali con EAS. Ma ciascuna di queste fonti potenziali presenta alcuni elementi critici che vanno attentamente considerati. I dubbi sulle staminali embrionali non sono solo di carattere etico. Secondo alcuni studi le cellule, una volta trapiantate, tendono a formare tumori. L'utilizzo delle CPN è complicato dalla difficoltà

di ottenere cellule per il trapianto che non diano reazioni di rigetto in persone con la SM. Finora l'unica fonte disponibile e affidabile di CPN sono i feti umani, ma questo rende la procedura di trapianto difficile perché il ricevente potrebbe richiedere una immunosoppressione cronica per evitare complicanze causate dall'incompatibilità tra cellule del donatore e del ricevente.

La via di somministrazione delle cellule

La via di somministrazione delle cellule è un altro aspetto chiave del trapianto di cellule staminali. Se il trapianto diretto di cellule nelle lesioni può essere utile nei disturbi del SNC caratterizzati da una singola e ben identificabile area di danno, come il morbo di Parkinson o un danno al midollo spinale, è necessario trovare approcci alternativi

per la SM, dove si riscontrano numerose aree danneggiate. È irrealistico immaginare iniezioni multiple di cellule nel cervello. Esperimenti recenti hanno in parte superato questi limiti. Nei modelli animali di SM, le CPN possono raggiungere molte aree di danno mielinico se iniettate endovena o nel fluido cerebrospinale.

Integrazione cellulare

Il ristabilirsi permanente della conduzione nervosa si ottiene in tre tappe. Le CPN trapiantate devono integrarsi nelle aree di danno mielinico, differenziarsi in cellule che producono mielina e generare una nuova guaina mielinica sui nervi danneggiati. Le CPN, una volta trapiantate *in vivo*, possono differenziarsi in cellule formanti mielina, ma non è ancora stata dimostrata la capacità di ricostruire la complessa architettura cerebrale e generare cellule correttamente funzionanti capaci di un'integrazione funzionale a lungo termine nel cervello.

Dati recenti in animali con EAS suggeriscono ancora un'efficacia delle CPN in interventi terapeutici. Infatti l'iniezione endovena o nel fluido cerebrospinale previene il danno mielinico esercitando una potente attività antinfiammatoria. Questa determina la morte delle cellule infiammatorie che si formano nel sangue e invadono il SNC, danneggiando la guaina mielinica. L'effetto terapeutico - che previene una neurodegenerazione secondaria e una menomazione neurologica permanente - non dipende dalla capacità delle CPN di differenziarsi in cellule produttrici di mielina, ma viene attivato principalmente dalle CPN che non si sono differenziate. Di fatto, lo studio ha mostrato che meno del 5-10% delle CPN trapiantate si differenzia in cellule produttrici di mielina nei topi con EAS sottoposti a trapianto.

Così la scienza utilizza le cellule staminali per comprendere la SM

Dato che le CPN del cervello adulto sono cellule multipotenti che si auto-rinnovano, non è chiaro come mai non riescano a promuovere

spontaneamente la rimielinizzazione stabile nella SM. Studi preliminari in modelli animali e nell'uomo indicano che il processo infiammatorio che conduce al danno mielinico potrebbe anche determinare un danno selettivo alle CPN endogene, quelle già presenti nell'organismo stesso. L'evidenza maggiore per questa ipotesi risiede nella localizzazione delle lesioni che avanzano irreversibilmente nella SM: si tratta dell'area periventricolare, la stessa area nella quale si accumulano le CPN nell'adulto. Dunque il danno alle CPN potrebbe essere responsabile del fallimento della rimielinizzazione nelle persone con SM. Comprendere le interazioni tra le cellule e come queste sono regolate è forse la chiave per trovare strategie terapeutiche per la SM volte a ristabilire la capacità delle CPN di rigenerare spontaneamente.

Un differenziamento sicuro e controllato produrrà un grande impatto.

Il futuro della ricerca nel campo delle cellule staminali

Prima di mettere in atto limitati studi clinici di fase I utilizzando CPN nella SM, la comunità scientifica deve accordarsi su alcuni presupposti:

- stabilire criteri comuni di reclutamento dei pazienti e di valutazione dei risultati (per comparare i risultati, ecc.)
- stabilire un registro comune dei pazienti sottoposti a trapianto
- sviluppare procedure riproducibili e tracciabili per la produzione di cellule staminali (fonte delle cellule, tracciabilità del donatore, ecc.).

Il futuro della ricerca dipende anche dallo sviluppo dei biomarcatori - molecole capaci di individuare e isolare particolari tipi cellulari - e di tecniche di RM per valutare efficacia/tossicità delle cellule trapiantate. Ci vorranno anni prima che la terapia con cellule staminali neurali diventi routine, ma il suo sviluppo sicuro e controllato avrà un grande impatto sulle opportunità terapeutiche per questa malattia.

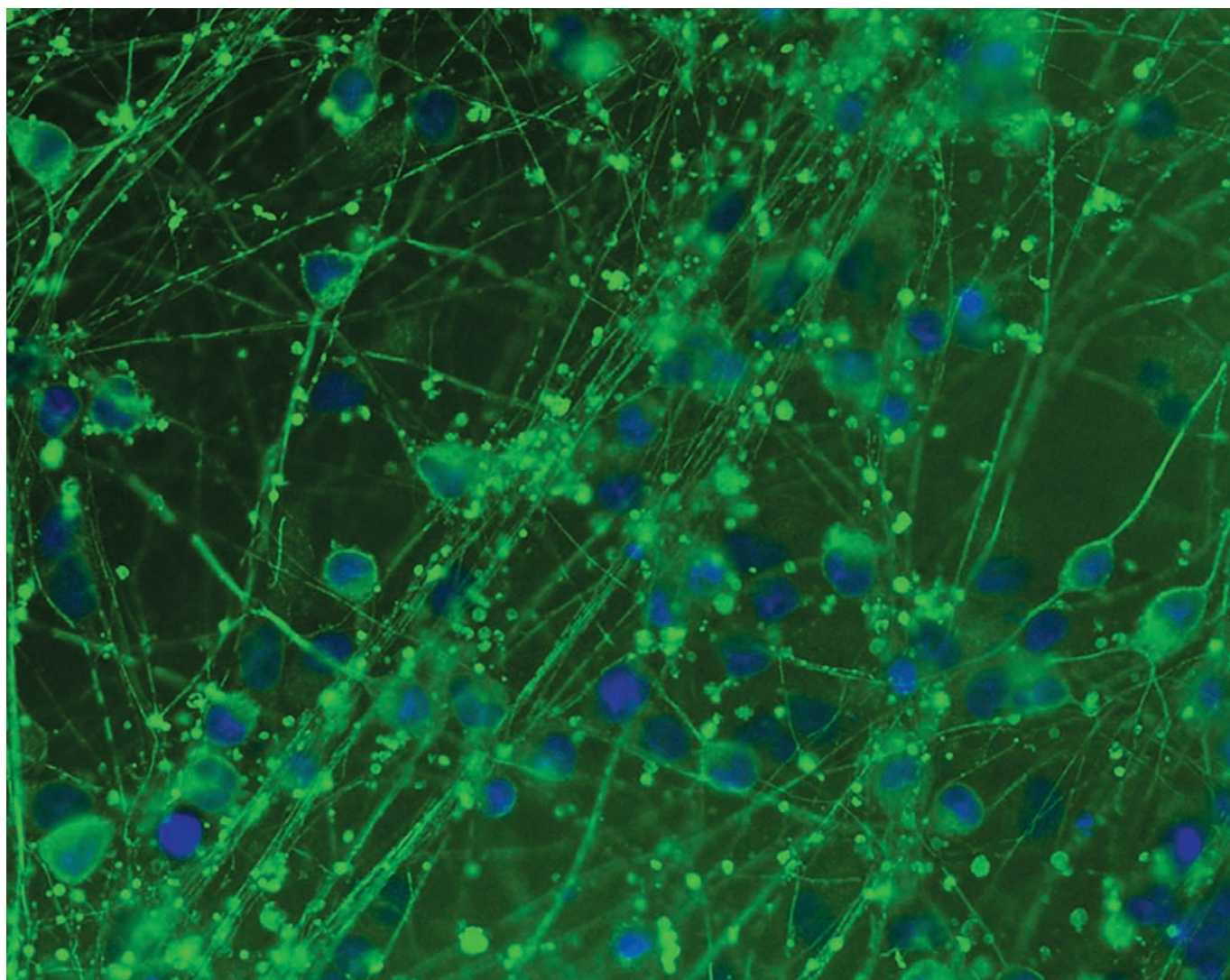
Staminali embr

risorsa sperimentale e terapeutica?

Siddharthan Chandran, MRCP, PhD, Department of Clinical Neurosciences,
Centre for Brain Repair, Cambridge University, Cambridge - UK

L'ultimo decennio ha visto un'esplosione di interesse per le cellule staminali in generale e in particolare per le cellule staminali embrionali

(SE) umane. L'attenzione ha acceso speranze e paure in tante persone, dai familiari dei malati ai politici, a chi si occupa di problemi etici.



Le cellule staminali embrionali (SE) possono essere una fonte virtualmente illimitata di cellule nervose (sopra) che servono da strumento sperimentale o per la scoperta di farmaci.

ionali umane:

SE: kit di riparazione d'avanguardia?

La maggior parte delle cellule staminali produce cellule che appartengono al tessuto d'origine. Per esempio, le cellule staminali nervose producono cellule nervose. Le cellule staminali embrionali (SE) umane possono dare origine a tutti i tipi cellulari (oltre 200) che costituiscono un individuo. Il potersi autorinnovare ed essere pluripotenti (specializzazione non limitata) rende le SE un kit di riparazione d'avanguardia.

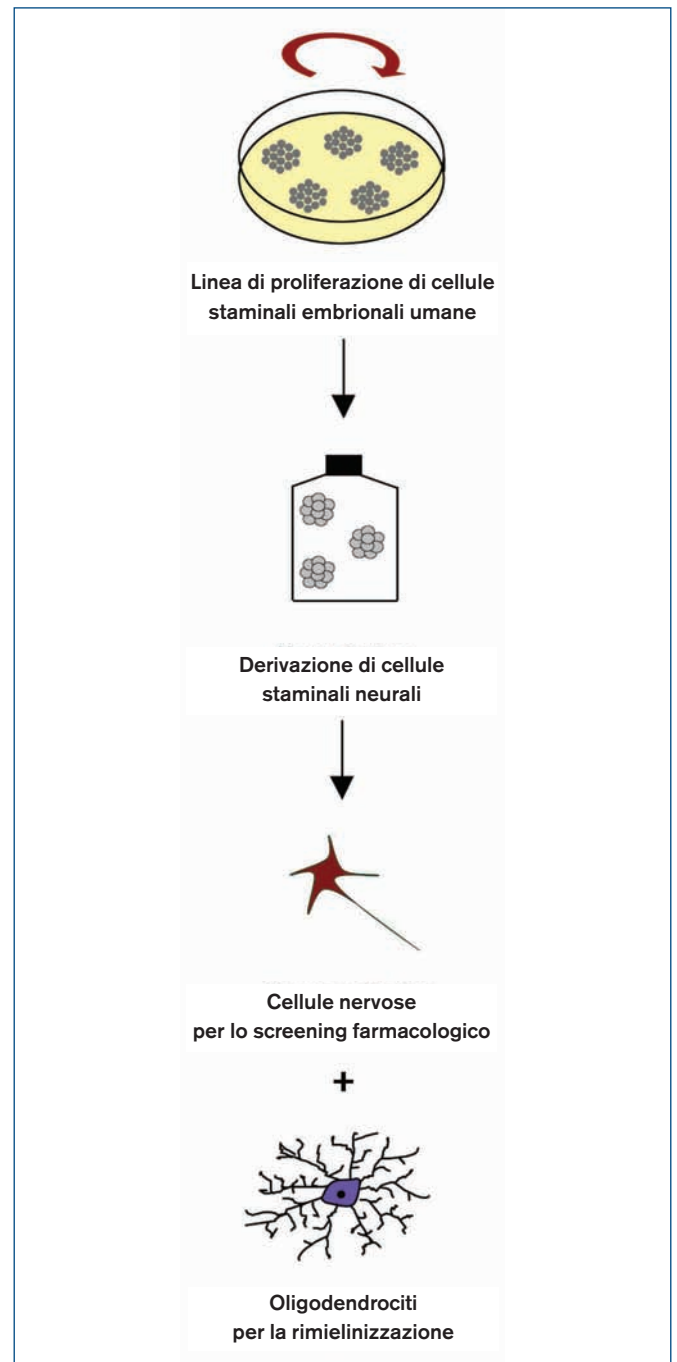
Da dove vengono?

Le SE sono cellule staminali estratte da embrioni (di quattro o cinque giorni) provenienti da cliniche della fertilità, risultato di una fecondazione *in vitro* e donati alla ricerca dietro consenso informato. Le cellule estratte vengono cresciute su un'apposita coltura cellulare in presenza di nutrienti. Col tempo le SE proliferano, ricoprono la piastra di coltura iniziale e vengono riseminate su molte altre piastre. Il processo, partendo dalle poche SE iniziali, può generarne molti milioni.

Le SE possono essere utili nella comprensione della SM?

I trattamenti della SM hanno due scopi: prevenire e riparare i danni. Nonostante importanti progressi nei trattamenti che riducono la frequenza delle ricadute e nuovi indizi del fatto che il trattamento precoce può ridurre l'invalidità, non sono disponibili terapie per prevenire o riparare un'invalidità conclamata.

Lo sviluppo di terapie necessita un miglioramento delle conoscenze sulla natura



Precedentemente alla ricerca sulle SE, uno studio su larga scala delle cellule umane era semplicemente impossibile.

dell'evoluzione della malattia e il fallimento della guarigione. Si usano molti modelli animali per studiare la SM. Sebbene siano di grande utilità, occorre sempre studiare le cellule umane. Precedentemente alla ricerca sulle SE, uno studio su larga scala delle cellule umane era semplicemente impossibile.

Le staminali potrebbero consentire la rimielinizzazione agendo da serbatoio.

L'accesso a un numero illimitato di cellule nervose umane e di oligodendrociti sarebbe un'inesprimibile risorsa per gli studiosi della SM; le SE lo rendono possibile. Gli scienziati devono prima comprendere il meccanismo e i segnali che dirigono una SE verso il differenziamento in una cellula staminale nervosa e poi in un neurone o in un oligodendrocita. Gran parte della ricerca si focalizza su questo aspetto estrapolando informazioni da osservazioni sullo sviluppo degli animali. Questi segnali, una volta compresi, sono utilizzabili in condizioni controllate per guidare le SE a divenire solo cellule staminali nervose, neuroni o oligodendrociti.

Se fossero disponibili cellule umane nervose e oligodendrociti in numero illimitato, si potrebbe colmare molte lacune, conoscere meglio i segnali chimici che le cellule nervose e gli oligodendrociti si scambiano e come questo linguaggio sia danneggiato nella SM. Questo porterebbe a terapie di recupero del corretto dialogo cellulare in persone con SM, promuovendo la riparazione. Ecco perché l'industria farmaceutica è particolarmente interessata alle SE. Un'ampia disponibilità di cellule umane darebbe un'opportunità di sperimentare nuovi farmaci.

Le cellule formate da SE saranno utilizzate nella SM?

Le SE possono essere una fonte virtualmente illimitata di cellule nervose che servono da strumento sperimentale e per la scoperta

di farmaci. Meno certo è se le SE possano avere un ruolo nelle terapie a base cellulare.

Il sistema nervoso danneggiato nelle persone con SM si può autoriparare. Questo avviene quando gli oligodendrociti producono nuova mielina per i nervi danneggiati. Ma nella SM questa riparazione è limitata e inadeguata. Le cellule staminali potrebbero rendere possibile la rimielinizzazione sia agendo come riserva cellulare di fattori di supporto che limitano il danno, sia favorendo la rimielinizzazione endogena. Inoltre le cellule derivate da staminali, specie gli oligodendrociti, potrebbero essere utilizzate per riparare direttamente le aree danneggiate. Quest'idea è confermata negli studi su animali. Tuttavia, dato che le lesioni della SM possono comparire in diversi siti del SNC, il metodo di somministrazione di tali cellule rimielinizzanti ha rappresentato un ostacolo concettuale. Scoperte recenti fanno sperare che la somministrazione endovenosa di cellule staminali nervose permetterà la distribuzione di cellule ad aree di danno diffuse - eventualità nota col termine di "homing". Tuttavia, vanno superati molti ostacoli prima che le cellule staminali possano essere prese in considerazione nei test clinici. Tra questi lo sviluppo di SE clinicamente compatibili, e la messa a punto di metodi che assicurino l'esclusione di SE "contaminanti" dalle preparazioni di cellule staminali nervose "terapeutiche".

Il metodo di somministrazione delle cellule rimielinizzanti è stato un ostacolo concettuale.

Conclusione

Lo studio delle SE progredisce rapidamente. La disponibilità di numeri illimitati di cellule umane nervose per lo studio sperimentale accelererà nuove conoscenze e lo sviluppo di nuove terapie per la SM. Su questo si fonda un cauto ottimismo in merito a queste cellule.

Cellule staminali ematopoietiche:

si può correggere il sistema immunitario?

Paolo A. Muraro, Department of Cellular and Molecular Neuroscience, Imperial College, London - UK

Le cellule staminali ematopoietiche (CSE) sono “l'origine” delle cellule che costituiscono il nostro sangue e il sistema immunitario. Negli adulti, la sede di queste cellule progenitrici è il midollo osseo, un complesso tessuto molle che occupa gli spazi cavi delle ossa, specie di quelle grandi e piatte. Durante la vita, un gran numero di CSE si differenzia in continuazione per rifornire sangue e organi linfoidi di cellule mature e per sostituire le cellule che completano il loro ciclo vitale o sono eliminate o perse. Le CSE sono dunque essenziali per lo sviluppo e la sopravvivenza. La capacità delle CSE di ripopolare sangue e sistema immunitario è importante per il trattamento di alcuni disturbi. Infatti, la somministrazione di CSE può “aiutare” il paziente con malfunzionamento del midollo osseo legato a una terapia radiologica o a una chemioterapia, generando una progenie di nuove cellule sane. In esperimenti sui topi, singole CSE hanno ripopolato il sangue di animali che avevano ricevuto dosi altrimenti letali di radiazioni.

CSE nella clinica: il trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Gli ematologi utilizzano di routine l'infusione di CSE nella procedura di trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) per ristabilire i livelli di cellule del sangue in persone sottoposte



Nuove cellule sane derivanti da CSE potrebbero “azzerare l'orologio immunologico”.

ad alte dosi di terapia radiologica immunosoppressiva o chemioterapia. Normalmente le CSE sono ottenute per aspirazione diretta del midollo dalle ossa dell'anca o per mobilitazione di cellule progenitrici nel sangue periferico. La somministrazione di un fattore di crescita delle cellule del sangue che stimola la produzione e il

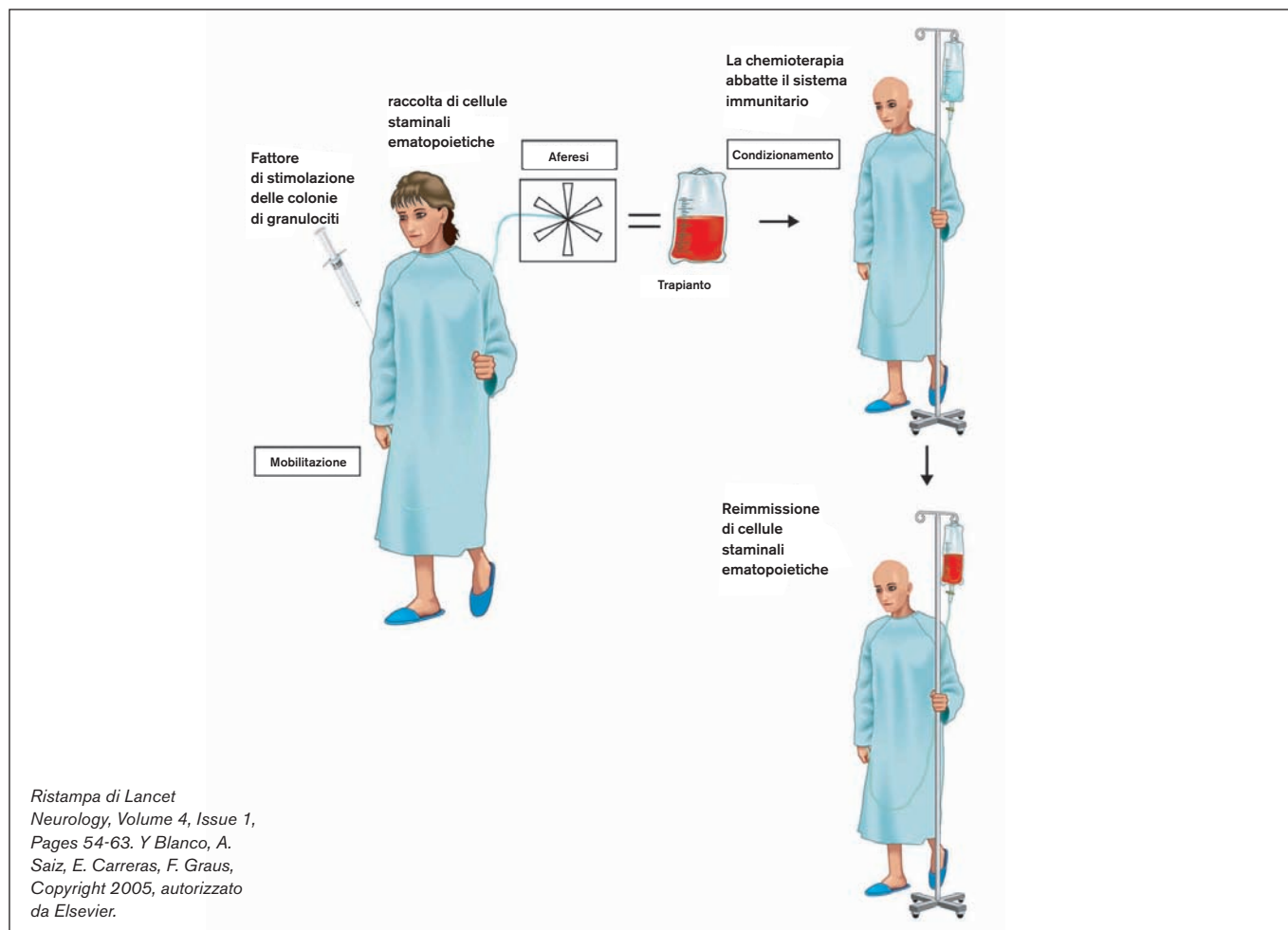


Fig.1 - Le CSE possono essere prelevate da un individuo e conservate per una reinfusione.

rilascio di cellule staminali, induce le CSE a uscire dal midollo osseo e a entrare nel flusso sanguigno. Il sangue prelevato dal paziente entra in una macchina separatrice di cellule, che raccoglie le CSE mobilizzate insieme ai globuli bianchi in un processo chiamato leucoferesi. Le CSE sono quindi selezionate in base alla presenza del marcatore CD34, espresso in modo specifico sulla membrana cellulare. Anche il cordone ombelicale è ricco di CSE ed è stato utilizzato in trapianti ematopoietici in casi di cancro, specie nei bambini per i quali non si trovava un donatore compatibile di midollo osseo. Le CSE si possono ottenere dal paziente stesso e conservare per una loro reinfusione dopo la chemioterapia; questa procedura è detta trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (Fig. 1). In alternativa si può individuare un donatore geneticamente "compatibile" tra i parenti

del paziente o tramite un registro di donatori di midollo osseo o di cordone; il trapianto di CSE da un altro individuo è chiamato trapianto allogenico. I TCSE allogenici e autologhi hanno diverse indicazioni e sono entrambi diffusamente utilizzati per il trattamento di tumori del sangue, organi linfoidi e midollo osseo. Il trapianto di CSE è stato un trattamento salvavita per decine di migliaia di persone affette da leucemia, linfoma, mieloma o altri tumori.

TCSE per la "riparazione immunologica"

Studi clinici che valutavano la potenziale utilità del TCSE nella SM e in altri disturbi immunomediati furono seguiti dall'osservazione di persone con una malattia autoimmune che, a causa di un tumore, erano state trattate con TCSE e avevano accusato ricadute del disturbo autoimmune. Questi studi sono stati limitati al TCSE autologo, dato che il trapianto allogenico

ha un rischio maggiore di effetti collaterali.

Come funziona il TCSE autologo nella sclerosi multipla?

Le lesioni nella SM sono mediate da cellule immunitarie derivanti dal sangue (tra queste linfociti T e B) che paiono attaccare e danneggiare le cellule produttrici di mielina. Non si sa cosa determini questo attacco ma il processo, probabilmente, implica una disfunzione del sistema immunitario. Obiettivo del TCSE nella SM è eliminare il sistema immunitario esistente con una chemioterapia immunosoppressiva e rigenerare un pool di nuove cellule immunitarie sane provenienti da CSE. L'idea è stata ingegnosamente chiamata "azzeramento dell'orologio immunologico". Dunque le cellule mature del sistema immunitario, e in particolare quelle che attaccano il cervello, possono essere eliminate e rimpiazzate da nuove cellule innocue. Studi recenti provano che l'"azzeramento" del sistema immunitario è possibile e che il timo - organo dove le cellule progenitrici ematopoietiche maturano in linfociti T - viene riattivato dopo il TCSE generando grandi numeri di nuove cellule T, tra le quali, probabilmente, anche cellule T "regolative" che sopprimono gli attacchi autoimmuni.

Cosa può fare il TCSE per le persone con sclerosi multipla?

Al momento più di 350 persone con SM sono state sottoposte a trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche. Sebbene non siano ancora terminati gli studi randomizzati controllati per valutare rigorosamente l'efficacia dell'intervento, l'analisi dei risultati raccolti fornisce indicazioni su cosa questo trattamento possa fare attualmente. Innanzitutto il TCSE ha mostrato effetti soppressivi benefici su infiammazione e sviluppo di nuove placche, come evidenziato dalla RM. Nella maggior parte degli individui trattati c'è stata una stabilizzazione dell'invalidità neurologica preesistente. Sebbene in linea di principio le CSE possano trasformarsi in qualsiasi tipo

di cellula, tra cui cellule neurali o produttrici di mielina, non sappiamo se le CSE possano riparare le strutture neurali già danneggiate dalla SM. Studi clinici hanno mostrato che chi aveva un livello più alto e cronico di invalidità prima del TCSE, spesso continuava a peggiorare dopo la terapia. L'osservazione suggerisce che questi individui erano in uno stadio di deterioramento neurale non (o non più) determinato dalla tipica infiammazione che il TCSE può invertire o almeno arrestare, nonostante i suoi potenti effetti sul sistema immunitario. Perciò, gli studi clinici stanno cercando di reclutare, all'esordio della malattia, pazienti con forme molto attive di SM che non hanno risposto ai trattamenti immunitari, per verificare se il TCSE possa prevenire il peggioramento clinico.

Gli studi che combinano la ricerca clinica e di laboratorio possono rendere il TCSE più sicuro ed efficace.

Attuali difficoltà e speranze della ricerca

La principale difficoltà degli studi clinici sul TCSE per la SM riguarda i rischi correlati al trattamento. Si sono verificate complicanze fatali a seguito del trapianto e, benché questi eventi stiano diminuendo grazie al miglioramento delle conoscenze, ancora non si escludono conseguenze rischiose per la vita. Un'altra sfida consiste nell'identificare precocemente chi è affetto da forme gravi di SM e non risponde ad altri trattamenti. Si può ragionevolmente ipotizzare un intervento terapeutico intensivo per queste persone, una forma di "riparazione immunologica" tramite il TCSE. Questo trattamento sarebbe preferibile all'interno di uno studio clinico. Gli studi che combinano ricerca clinica e di laboratorio possono rendere il TCSE più sicuro ed efficace e insegnare come i cambiamenti nel sistema immunitario controllino sviluppo e decorso della sclerosi multipla.

Rimielinizzazione: prossimo obiettivo per i trattamenti?

Robin J.M. Franklin, Professore di Neuroscienze e Direttore del UK MS Society Cambridge Centre for Myelin Repair, Cambridge University, Cambridge - UK

Cos'è la rimielinizzazione?

Il sistema nervoso funziona perché le fibre nervose (assoni) rendono possibile la comunicazione tra cellule nervose (neuroni) attraverso impulsi elettrici. Questa loro capacità è enormemente migliorata dalla guaina isolante avvolta intorno alle fibre nervose, nota come mielina, formata da cellule chiamate oligodendrociti. Oligodendrociti e guaina mielinica sono i principali bersagli del processo patologico della SM. La perdita di oligodendrociti implica quindi la demielinizzazione. L'immediata conseguenza è una notevole perdita di efficienza degli assoni nel condurre gli impulsi. Tuttavia, la demielinizzazione può essere seguita da un processo spontaneo rigenerativo o cicatrizzante nel quale nuova guaina mielinica si avvolge agli assoni. Il processo è chiamato rimielinizzazione o riparazione mielinica, che permette agli assoni di ristabilire una conduzione efficiente degli impulsi.

Perché la rimielinizzazione è importante?

La rimielinizzazione è la normale risposta alla demielinizzazione e fu individuata nella SM già molti anni fa. Studi più recenti hanno mostrato che in alcuni pazienti la rimielinizzazione può essere molto diffusa ed estesa. Tuttavia, per ragioni ancora non del

tutto chiare e probabilmente di varia natura, la rimielinizzazione è, in alcuni casi, incompleta o complessivamente inefficace. Ciò significa che gli assoni rimangono permanentemente demielinizzati; una condizione preoccupante dato che questo stato li porta alla morte. I ricercatori che indagano la SM sono ampiamente concordi nel sostenere che la perdita progressiva di assoni demielinizzati in modo cronico è responsabile del peggioramento progressivo e in gran parte non trattabile tipico di quasi tutti i pazienti con SM. Prevenire la perdita di assoni è perciò un obiettivo terapeutico primario che, si spera, renderà possibile il trattamento in stadi della malattia attualmente incurabile e rallenterà o interromperà l'aggravamento della malattia. Dato che la mielina sembra essere importante per il mantenimento della salute degli assoni, molti esperti ritengono che promuovere la rimielinizzazione là dove non si è verificata rappresenti uno dei modi più efficaci per prevenire la perdita di assoni, strategia nota anche come neuroprotezione.

Come può essere favorita la rimielinizzazione?

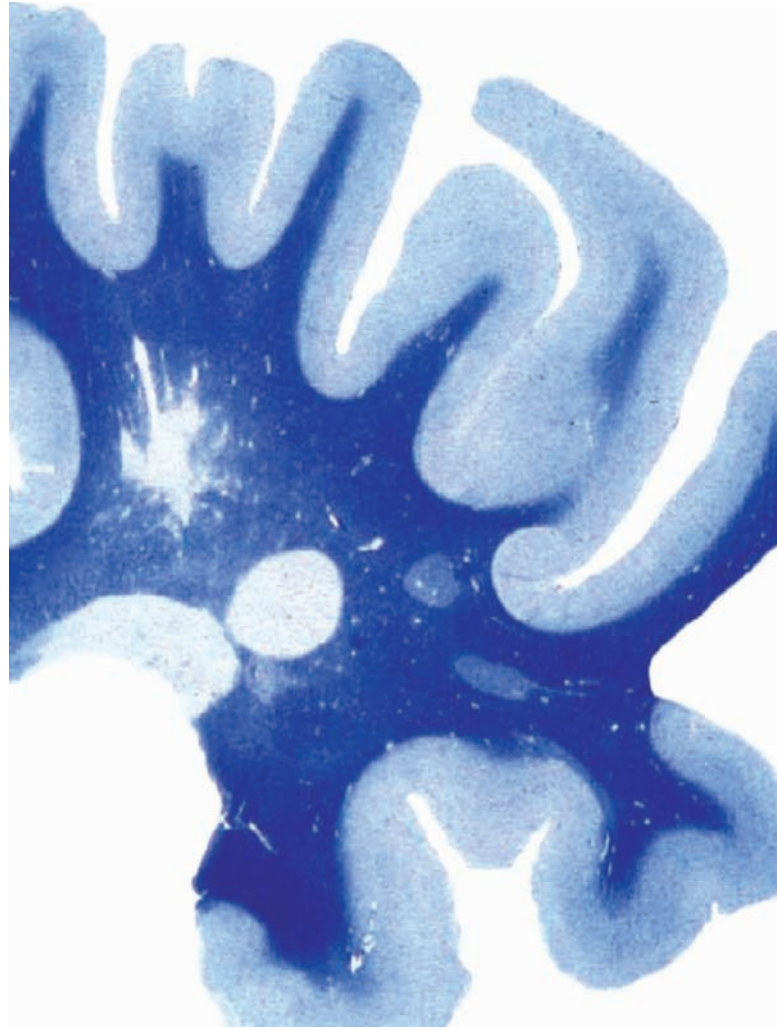
Dato che la rimielinizzazione è una possibile risposta spontanea alla demielinizzazione, un approccio alla sua stimolazione terapeutica

consiste nel persuadere i meccanismi di rimielinizzazione propri del corpo a non arrendersi e a lavorare più efficacemente; questa strategia è chiamata endogena. Un altro approccio ritiene necessario un aiuto esterno quando la cicatrizzazione endogena sia stata inefficace; questo può derivare da cellule trapiantate capaci di generare nuova mielina. Il metodo, detto esogeno o terapia cellulare, è attualmente considerato da alcuni più adatto a rare malattie genetiche della mielina che non alla SM. Esiste anche un terzo approccio combinato, nel quale cellule trapiantate (esogene) sono utilizzate per stimolare la rimielinizzazione endogena. Questa strategia, ancora agli esordi, ha grandi potenzialità. Evidenze sperimentali recenti suggeriscono l'interessante possibilità che cellule trapiantate, facilmente introdotte nel flusso sanguigno, non solo favoriscano la riparazione endogena, ma siano anche particolarmente efficaci nel prevenire il danno iniziale, abbassando la dannosa risposta infiammatoria che caratterizza gli episodi acuti di SM (ricadute).

Un aspetto attraente dell'approccio endogeno è che potrebbe essere suscettibile ai trattamenti farmacologici. Per poterlo sviluppare occorre sapere perché la rimielinizzazione non funziona, così da individuare e correggere gli errori. È quindi importante comprendere come funzioni la rimielinizzazione. Un problema analogo si porrebbe volendo riparare il motore di un'automobile senza conoscerne il funzionamento.

Come funziona la rimielinizzazione?

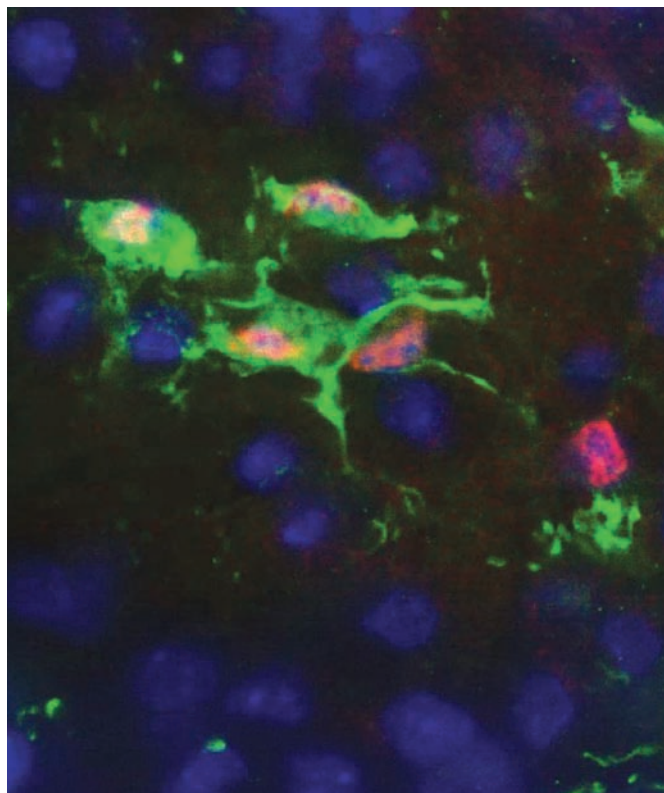
La rimielinizzazione è mediata da una popolazione di cellule staminali abbondantemente distribuite nel SNC di un adulto. Queste cellule vengono spesso definite cellule progenitrici degli oligodendrociti o CPO. In caso di demielinizzazione, tutte le CPO vicine sono attivate. L'evento, chiamato attivazione, comporta un aumento della capacità delle cellule di rispondere ai fattori generati dalla demielinizzazione che le fanno



Una sezione di cervello da una persona con SM. Nella parte blu scuro (sostanza bianca) le zone più chiare (in bianco) sono aree di demielinizzazione - le aree blu chiaro sono quelle di rimielinizzazione.

muovere e riprodurre. In poco tempo l'area di demielinizzazione viene riempita da CPO, fenomeno detto reclutamento.

Successivamente avviene la trasformazione di queste cellule in oligodendrociti che formano nuova guaina mielinica attorno agli assoni demielinizzati. Il processo è detto differenziamento. Dunque la rimielinizzazione è il risultato di un processo in due tappe: reclutamento e differenziamento di CPO. Ultimamente gli scienziati hanno lavorato per identificare i molti fattori coinvolti. Alcuni sono fattori ambientali a cui le CPO sono esposte, altri sono interni alle CPO e le rendono capaci di rispondere ai fattori ambientali. Si è già capito chiaramente che c'è ancora molto da



Nella rimielinizzazione cellule staminali adulte (qui sopra) danno origine a nuove cellule mielinizzanti.

imparare; il numero dei fattori è ampio e la maggior parte funziona in reti complesse, rendendo il processo molto complicato.

Perché la rimielinizzazione non funziona?

In teoria la rimielinizzazione potrebbe non funzionare per un errore nel reclutamento di cellule progenitrici degli oligodendrociti (CPO) oppure nel loro differenziamento. Il differenziamento sembra essere il più complesso dei due processi, quindi è quello che più probabilmente cade in errore. Non sorprende, dunque, che sperimentazioni recenti mostrino come causa comune di mancata rimielinizzazione nei pazienti con SM non l'assenza di CPO (spesso presenti in abbondanza), ma il loro mancato differenziamento in oligodendrociti capaci di rimielinizzare.

A che punto è la ricerca sulla rimielinizzazione?

Poiché sembra che la rimielinizzazione fallisca allo stadio del differenziamento, almeno in un

certo numero di aree danneggiate e in un certo numero di pazienti, molti ricercatori si stanno concentrando su come funzioni il differenziamento e su come possa essere promosso. Due sono le possibili spiegazioni del mancato differenziamento e possono verificarsi singolarmente o contemporaneamente: il differenziamento non avverrebbe perché mancano i fattori che lo promuovono e/o perché sono presenti fattori che lo inibiscono. Molte possibilità per entrambe le spiegazioni sono oggetto di indagine. Questi studi sono solitamente studi di laboratorio che utilizzano vari modelli animali, colture cellulari e indagini su tessuti da autopsia di pazienti con SM, sempre più disponibili grazie all'istituzione di specifiche banche di cervelli da SM. Un esempio eccellente è quello della banca fondata dalla UK MS Society con sede all'Imperial College di Londra. I risultati ottenuti dai due tipi di studi si influenzano vicendevolmente - lo studio dei tessuti da autopsia traccia il percorso per le indagini di laboratorio, e queste ultime suggeriscono ciò che ci si deve aspettare dalle indagini autoptiche. Questo lavoro sta avanzando su diversi fronti con un numero sempre maggiore di ricercatori e di gruppi di ricerca impegnati.

Sebbene siano attualmente in corso studi su pazienti volti a stabilire i modi in cui la rimielinizzazione può essere monitorata e valutata, la ricerca in questo campo al momento è ancora basata essenzialmente sul lavoro di laboratorio. Ciò è inevitabile considerando la complessità del problema, e vale la pena ricordare che oggi esistono pochissimi trattamenti disponibili per favorire i processi di rigenerazione in qualsiasi tessuto del corpo, non solo per il sistema nervoso centrale (SNC). Nonostante ciò, scienziati e clinici coinvolti sono ottimisti nel ritenere che la disponibilità di terapie di rimielinizzazione avrà un impatto significativo in futuro per il trattamento della SM, dato il ritmo e i risultati ottenuti in questo importante campo di ricerca negli anni recenti.

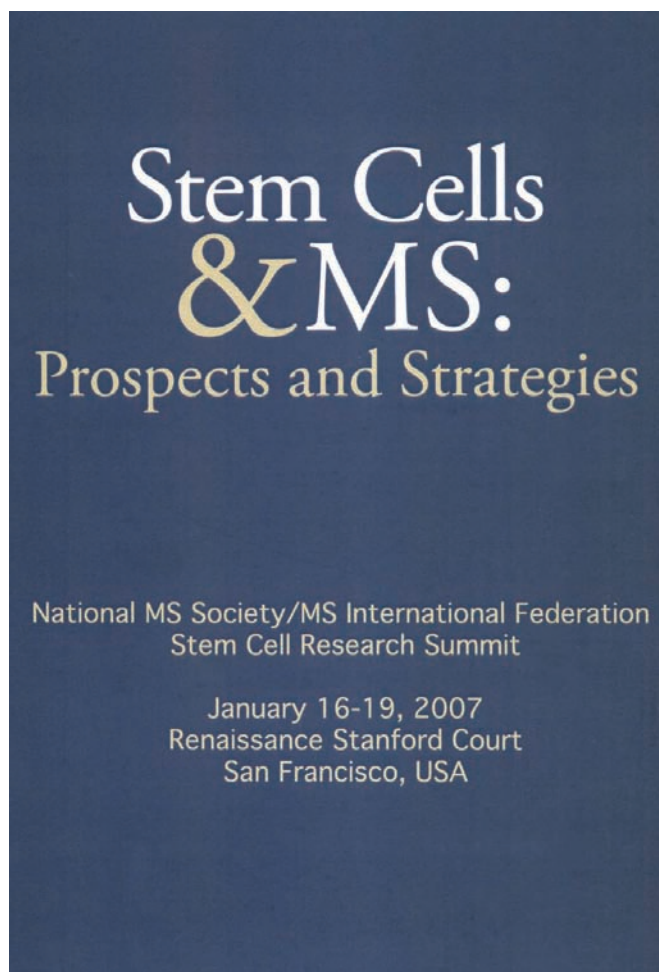
Linee guida sulle staminali nella SM

Cathy Carlson, Direttore, Research Information, National MS Society (NMSS) - USA

Nel 2005 la task force per la ricerca sulle cellule staminali della Società Nazionale per la SM (NMSS) statunitense ha riunito ricercatori che studiano le cellule staminali, consulenti legali, esperti di bioetica e organizzazioni di volontariato. La conclusione è che la ricerca con tutti i tipi di cellule staminali possa aprire grandi prospettive e speranze per le persone con SM, con eccellenti possibilità di migliorare la comprensione del processo patologico, conducendo a nuovi percorsi terapeutici. I membri hanno raccomandato alla Società un maggior impegno

La task force ha concluso che la ricerca con tutti i tipi di cellule staminali fornisce grandi prospettive, potenzialità e speranze per i malati.

di promozione della ricerca. La Società, approvate le raccomandazioni, ha chiesto a volontari e leader del proprio staff di esprimere eventuali dubbi, che tuttavia non sono stati tali da indurre a un ripensamento. "Abbiamo perso alcuni volontari di grande valore, prendendo una posizione pubblica sulla ricerca nel campo delle cellule staminali embrionali... tuttavia, non saremmo rimasti fedeli alla nostra missione se avessimo continuato a tacere su questa promettente area di ricerca" ha detto il dottor John R. Richert, Vice Presidente esecutivo dei programmi di ricerca e clinica della Società. (USA).



Copertina del programma del Summit sulla ricerca sulle cellule staminali organizzato dalla Società Nazionale per la SM (NMSS) e dalla Federazione Internazionale sulla SM (MSIF) dal 16 al 19 gennaio 2007. L'incontro ha riunito esperti mondiali di cellule staminali e di SM per discutere le potenzialità di tutti i tipi di cellule staminali per trattamento, prevenzione e cura della SM.

Raccomandazioni dalla Task Force per la ricerca sulle cellule staminali della Società Nazionale per la SM

La Società ha raccomandato di:

- finanziare la ricerca sulle cellule staminali, comprese quelle embrionali umane;
- sostenere il trasferimento di nucleo da cellule somatiche ("clonazione terapeutica"; trasferimento del DNA di un individuo in una cellula uovo non fecondata per produrre cellule staminali utili per curare quella stessa persona) per la ricerca biomedica, ma opporsi a esso per scopi riproduttivi;
- patrocinare pubblicamente le linee guida per la ricerca su cellule staminali embrionali esponendo la posizione della Società;
- rispettare le convinzioni di chi si oppone alla posizione della Società, ma non permettere che limitino ricerca e attività di patrocinio;

- istituire un Comitato per le Implicazioni etiche, legali e sociali per verificare periodicamente la condotta della Società e creare un forum per i commenti del pubblico;
- patrocinare un seminario scientifico riguardo la ricerca su cellule staminali nella SM.

Tappe da considerare per sviluppare le linee guida sulle cellule staminali

Quali tappe devono affrontare le Associazioni per creare linee guida sulle cellule staminali? Ecco alcune raccomandazioni, basate sull'esperienza della NMSS:

- cooperare con i centri di ricerca del proprio Paese, fornendo ogni sostegno necessario;
- conoscere l'orientamento politico del proprio paese in merito alla ricerca su cellule staminali embrionali;
- valutare la posizione dei propri membri e sostenitori riguardo la ricerca su cellule staminali, in base a lettere ricevute e indagini (fornendo informazioni sulla prospettiva di una risposta positiva per le persone con SM);
- considerare le tappe da affrontare per promuovere la ricerca. Serve patrocinare cambiamenti nelle linee guida, unirsi a una coalizione che lavora per il cambiamento, finanziare la ricerca nel campo delle cellule staminali? Per ciascuna di queste tappe è importante che i dirigenti valutino rischi (perdere alcuni sostenitori chiave) e benefici (indirizzare la ricerca in favore di persone con la SM);
- una volta raggiunta una posizione, istruire i propri membri sul tema comunicandola in modo chiaro e attendibile;
- fare in modo che tali convinzioni orientino le azioni da intraprendere.

Photo ©2007 Jessica Brandt Lifland



John R. Richert dà il benvenuto ai partecipanti del Summit sulle cellule staminali e chiede il loro contributo per stabilire le priorità della ricerca.

Dettagli sulle presentazioni del Summit sono reperibili sul sito della NMSS:

www.nationalMSSociety.org/stemcell

Domande e risposte

Il dottor Gianvito Martino risponde a domande sui risultati di trapianti autologhi di cellule staminali ematopoietiche, l'unico tipo di terapia basato su cellule staminali attualmente disponibile per le persone con SM.

D. Per motivi etici, posso scegliere quali cellule staminali utilizzare?

R. L'unica terapia con cellule staminali oggi disponibile si basa sul trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche. Siamo lontani dal poter utilizzare di routine nella clinica gli altri possibili tipi di cellule staminali (mesenchimali, neurali, ecc.). Perciò, per ora, non esiste scelta.

D. La terapia con cellule staminali è un trattamento singolo o rientra in un programma articolato?

R. Ad oggi il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche è stato somministrato come trattamento singolo a pazienti con SM. Non si può escludere che in futuro qualsiasi tipo di terapia con cellule staminali possa richiedere trattamenti multipli e ripetuti.

D. Le cellule staminali potrebbero essermi utili anche se i risultati della mia RM non mostrano lesioni?

R. Non ci sono dati consistenti sull'efficacia del trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche in assenza di una infiammazione in atto. Inoltre sembra che più è marcato il carattere infiammatorio della malattia, migliore sia il risultato del trapianto.

D. Da dove provengono le cellule staminali embrionali? Possono essere create o provengono da un organismo vivente?



R. Al momento le cellule staminali embrionali (SE) umane provengono solo da embrioni umani ai primissimi stadi (utilizzati per la fecondazione in vitro) o dal clonazione terapeutico. Nei topi è possibile ottenere SE da cellule mature (per es. cellule della pelle), evitando l'utilizzo di "organismi viventi". Recentemente si è visto che la procedura chiamata "programmazione di cellule somatiche" è possibile utilizzando tessuti umani adulti. Nel novembre 2007, Shinya Yamanaka, dell'Università di Kyoto in Giappone, ha riferito la produzione di cellule pluripotenti (tipo SE) - in grado di formare tutti i circa 220 tipi di cellule dell'organismo - utilizzando retrovirus per portare tre geni chiave in cellule umane della pelle. Sebbene questo sia un progresso nella ricerca sulle SE, è convinzione diffusa che si debba ancora lavorare molto per tradurre tali progressi nella pratica clinica.

Intervista: Pablo Villoslada

Ci racconta qualcosa di sé e del suo lavoro?

Sono neurologo e lavoro al Centro per la Sclerosi Multipla dell'Università di Navarra a Pamplona, in Spagna. Mi sono formato a Barcellona e a San Francisco, in California, occupandomi sempre di SM. Al Centro per la SM stiamo studiando la patogenesi della SM con studi biologici sulla malattia sperando di utilizzare queste informazioni per trovare terapie e biomarcatori per la SM.

Riceve molte domande dai suoi pazienti a proposito della ricerca su cellule staminali applicata alla SM?

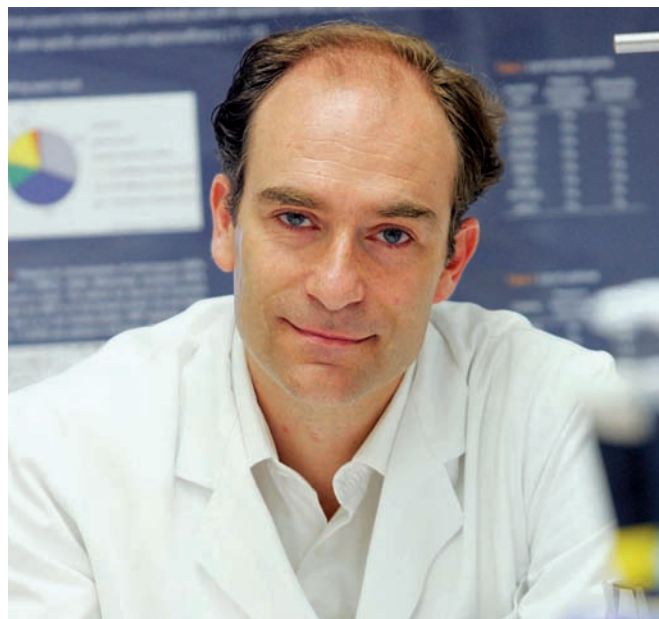
Più del 30% dei miei pazienti fa domande in merito, specie quelli con un grado di invalidità grave. Accade più spesso di una volta perché i giornali riportano storie di persone cui è stata praticata la terapia, tuttavia c'è sempre stato interesse. Molti vedono le cellule staminali come strumenti "per rinnovare il proprio corpo" - come se dovessero costruire una casa - e sono interessate, anche se normalmente non amano l'idea di assumere farmaci.

Quali sono le domande più frequenti?

La principale è: "La terapia con cellule staminali può essere una buona idea per me?", ma molti non sono consapevoli della complessità scientifica di questo argomento. Spesso hanno letto o sentito di altri ai quali la terapia è servita e la vogliono per se stessi. Non si preoccupano di sicurezza o costi, ma probabilmente farebbero ulteriori domande se la terapia fosse idonea per loro.

Quali tipi di informazione deve fornire?

Di solito spiego e riassumo lo stato della ricerca sulla terapia con cellule staminali e la SM e come i temi siano più complessi nelle malattie neurologiche che in altri tipi di malattia. Spesso devo anche rimarcare che alcuni dei Centri che praticano la terapia con cellule staminali non sono scientifici, a volte sono molto costosi e danno poche garanzie di sicurezza. Questo può essere frustrante per pazienti che pensano di non avere possibilità,



Il dottor Pablo Villoslada.

perciò spesso parliamo anche di altri trattamenti attuali che funzionano e che potrebbero essere più idonei.

Quali sono le principali preoccupazioni dei suoi pazienti?

Sapere se possono avere accesso alla terapia e se questa può aiutarli a recuperare movimento e abilità, non solo bloccare la progressione della SM. Molti sperano che possa loro restituire il corpo di prima. Qualcuno ha anche preoccupazioni sulla fonte delle cellule.

Quali altre fonti di informazione hanno utilizzato?

Soprattutto notizie alla televisione o sui giornali, ma anche siti web e confronto con altri malati.

Lei suggerisce qualche fonte alle persone che le fanno domande sulla ricerca nel campo delle cellule staminali?

Suggerisco sempre di contattare la propria Associazione Nazionale per la SM, buona fonte di informazioni corrette. Li indirizzo in modo specifico al sito web MSIF per maggiori informazioni: www.msif.org.

Risultati del sondaggio online

Il trattamento con cellule staminali è un argomento molto sentito. Più del 92% di chi ha risposto al questionario ha la SM e l'interesse è ben testimoniato dal più alto livello di risposta - 886 - mai raggiunto da qualsiasi altro sondaggio di *MS in focus*

Consapevolezza e questioni etiche

Solo il 6% (50 intervistati) non conosceva i differenti tipi di cellule staminali disponibili e più del 92% prenderebbe in considerazione un trattamento con cellule staminali, ma molti vorrebbero conoscere rischi, grado di sicurezza e stato attuale della ricerca.

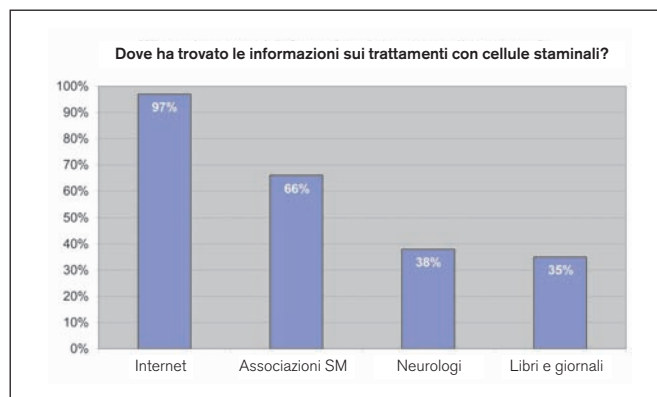
Gli intervistati sono stati divisi in base al tipo di cellule staminali che trovano accettabili per il trattamento, molti erano a disagio o del tutto contrari alle cellule staminali embrionali; tuttavia da molti è visto come un dilemma di natura etica e alcuni sono favorevoli "se non c'è alternativa".

Fonti di informazione

Internet è una fonte molto comune di informazione sulla ricerca nel campo delle cellule staminali: il 97% del campione utilizza le rete per informarsi; due terzi (66%) si informa anche presso le associazioni per la SM. È interessante notare che all'incirca lo stesso numero di persone (35%) fa riferimento a libri e giornali per informarsi su SM e cellule staminali o si reca direttamente da un neurologo (38%).

Il futuro della ricerca nel campo delle cellule staminali

Nonostante il 91% di risposte affermative alla domanda: "Pensi che la tua Associazione Nazionale per la SM dovrebbe utilizzare fondi



per la ricerca sulle cellule staminali?", ci sono ancora molti dubbi sul trattamento con cellule staminali rispetto a rischi, tipi di SM su cui funziona, invasività del trattamento.

Conclusioni

Tra gli intervistati la consapevolezza generale è molto alta, ma la conoscenza sulla ricerca nel campo delle cellule staminali sembra essere poco consistente. Il grado di sostegno a continuare l'attuale ricerca è alto, così come l'interesse a scoprire di più sul trattamento con cellule staminali in generale.

Molti utilizzano la parola "cura" nei loro commenti; il trattamento con cellule staminali viene visto positivamente da molti come futuro trattamento o come qualcosa sicuramente da considerare se la loro forma di SM si aggravasse. Lo sguardo generale e la capacità di recepire ulteriori ricerche nel campo sono molto positivi.

Recensioni



Sito sulle cellule staminali. Il sito fa parte del portale ufficiale del Governo degli Stati Uniti, ospitato dai National Institutes of Health,

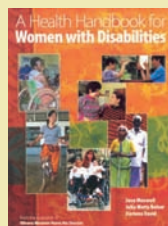
all'indirizzo: <http://stemcells.nih.gov/info/basics>.

Il sito, con una grafica accattivante, indici e sistemi di navigazione facilmente percorribili, riesce a interessare e informare i visitatori. Questi gli argomenti chiave: proprietà uniche delle cellule staminali, cellule staminali embrionali, cellule staminali adulte, somiglianze e differenze tra cellule staminali adulte ed embrionali e potenziali utilizzi delle cellule staminali umane. Il sito offre uno sguardo utile ed esaustivo, includendo collegamenti ad altre fonti di informazione. Un glossario spiega molti dei termini meno comuni, ma i testi restano di difficile lettura per chi non è pratico di biologia.

Informazioni dettagliate ed esaurienti considerano tutti gli aspetti rilevanti. Gli schemi, colorati e piacevoli, richiedono buona comprensione della terminologia per essere interpretati chiaramente (glossario sempre a portata di mano!). I profani più motivati, attenti e pazienti riusciranno a seguire i contenuti e comprendere i concetti, ma per molti sarà una sfida. I professionisti del settore dovrebbero essere avvantaggiati, dato che hanno già le basi scientifiche per l'argomento.

Il link alle FAQ della homepage dà informazioni in un linguaggio più adatto al pubblico generale. Sulla homepage il link *Dove posso trovare maggiori informazioni?* porta al sito dell'Università del Wisconsin, scritto in modo semplice, per non iniziati: www.news.wisc.edu/packages/stemcells/

Recensione di Nancy Holland, Vice Presidente Programmi Clinici, NMS - USA.



A Health Handbook for Women with Disabilities

Di Jane Maxwell, Julia Watts Belser e Darlena David
Hesperian Foundation, 2007 - pag.384, \$20

Il libro, recentemente pubblicato negli Stati Uniti, è dedicato ai milioni di donne con invalidità, tra le quali quelle con problemi di vista e udito, difficoltà nella deambulazione, nel parlare e nell'apprendimento.

Il libro stimola le donne a prendersi maggior cura di loro stesse e offre validi consigli a famiglie, amici, infermieri, volontari e assistenti che aiutano le donne con invalidità.

L'opera conta 15 capitoli, tra cui salute mentale, cura del proprio corpo, sessualità, pianificazione familiare, cura dei figli, invecchiamento con un'invalidità e sostegno per gli assistenti.

Il libro vanta spiegazioni dettagliate sui differenti temi e possibili situazioni. È scritto in modo molto diretto e, grazie anche alle tante illustrazioni, è di facile lettura e comprensione. Molto ben costruito, considera tutti gli aspetti importanti e le informazioni per le donne che si trovano in queste condizioni. Lo consiglio vivamente come testo introduttivo per persone disabili o interessate all'argomento.

Sono certa che tutti lo troveranno utile e piacevole da leggere. Per ulteriori informazioni sul libro e per l'acquisto consultare il sito: www.hesperian.org

Recensione di Maria Marta Castro, membro PwMSIC per l'Argentina.

Glossario

Astrociti - Detti anche neuroglia o glia (dal greco: colla), sono cellule non neuronali a forma stellata presenti nel cervello: tra le loro funzioni la formazione della barriera emato-encefalica, l'apporto di nutrimento al tessuto nervoso e un ruolo nei processi di riparazione e cicatrizzazione.

Assoni - Fibre nervose, prolungamenti di cellule nervose che conducono gli impulsi elettrici a partire dal corpo cellulare del neurone (soma).

Biomarcatore - Sostanza usata come indicatore di uno stato biologico, riferito anche a qualsiasi tipo di molecola indicante l'esistenza di un organismo vivente.

Citochine - Gruppo di proteine e peptidi utilizzati negli organismi come segnale composito.

Ematopoiesi - Formazione dei componenti cellulari del sangue; le cellule staminali ematopoietiche sono quelle da cui hanno origine tutte le cellule sanguigne.

Encefalomielite autoimmune sperimentale (EAS) - Modello animale di malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale (SNC), tra cui la SM.

Endogeno - Interno al corpo.

Esogeno - Esterno al corpo.

Espressione di canali ionici - Proteine che agiscono da conduttori, permettendo

agli ioni di attraversare la barriera lipidica delle membrane cellulari per entrare nel citoplasma delle cellule. Una volta nel citoplasma, gli ioni rendono possibili processi fisiologici di base come crescita, riproduzione e contrazione muscolare.

Graft-versus-host disease - Comune complicanza del trapianto di midollo osseo tra individui geneticamente non identici (allogeneici). Le cellule immunitarie funzionanti nel midollo trapiantato riconoscono il ricevente come "estraneo" generando un attacco immunologico.

In vitro - Interno a una provetta; anche di esperimento eseguito in ambiente controllato, al di fuori del corpo di un organismo vivente.

In vivo - All'interno di un organismo vivente.

Istologia - Studio anatomico della struttura microscopica di tessuti animali e vegetali; studio microscopico dei tessuti.

Mesenchimali - Cellule staminali multipotenti.

Multipotente - Abilità di una cellula di differenziarsi in diversi tipi cellulari; le cellule ematopoietiche multipotenti possono originare qualsiasi tipo di cellula del sistema circolatorio.

Oligodendrociti - Cellule non neuronali, comunemente dette neuroglia, la cui funzione principale è la mielinizzazione degli assoni nel sistema nervoso centrale.

MS *in focus*



multiple sclerosis
international federation

Skyline House
200 Union Street
London
SE1 0LX
UK

Tel: +44 (0) 20 7620 1911
Fax: +44 (0) 20 7620 1922
www.msif.org
info@msif.org

MSIF è un'organizzazione benefica
no-profit registrata 501(c)(3) IRC nello
Stato del Delaware, USA, nel 1967

Abbonamenti

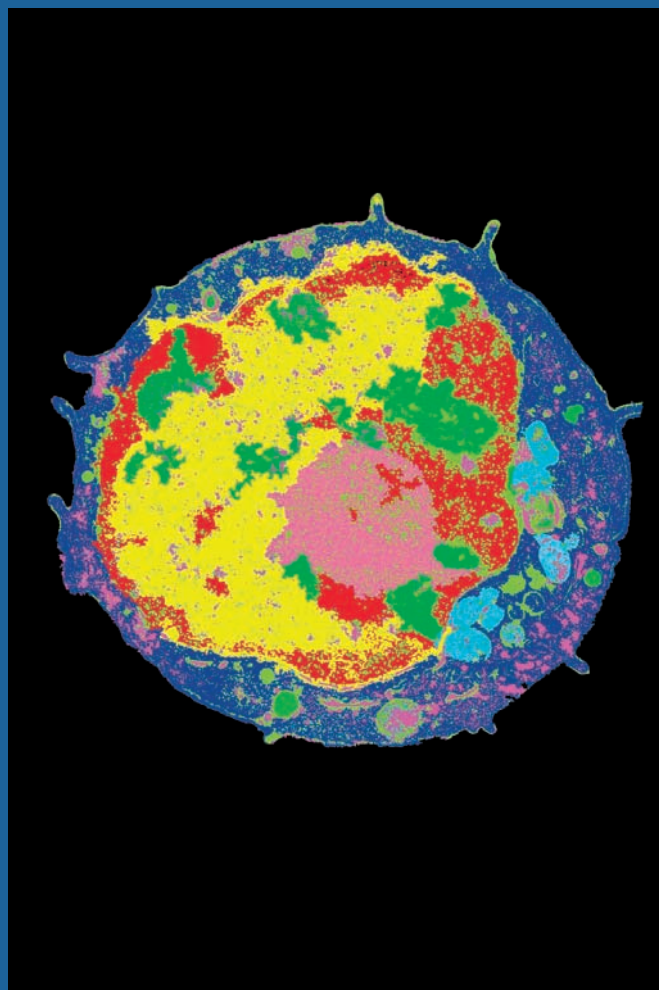
La Federazione Internazionale per la SM pubblica **MS in focus** due volte l'anno. Con un Comitato Editoriale internazionale, un linguaggio di facile accesso e l'abbonamento gratuito. **MS in focus** è disponibile per tutte le persone affette dalla SM del mondo. Per abbonarsi entrare nel sito www.msif.org

Numeri precedenti da scaricare dal nostro sito web:

- Numero 1 La gestione della fatica
- Numero 2 Problemi vescicali
- Numero 3 La famiglia
- Numero 4 Aspetti emotivi e cognitivi
- Numero 5 Vivere in modo sano
- Numero 6 La sessualità
- Numero 7 La riabilitazione
- Numero 8 Genetica e aspetti ereditari della SM
- Numero 9 Caregiving e SM
- Numero 10 Dolore e SM

Ringraziamenti

La FISM desidera ringraziare Merck Serono per l'ampio sostegno che ha reso possibile la pubblicazione di **MS in focus**.



Merck Serono, una divisione Merck KgaA, è un'azienda specializzata in biotecnologie e prodotti farmaceutici innovativi distribuiti in oltre 150 Paesi del mondo. Da oltre un decennio la nostra azienda è attiva nella lotta contro la sclerosi multipla (SM).

Investendo nella farmacogenomica siamo all'avanguardia nello studio delle basi genetiche della SM. Merck Serono è impegnata a fianco delle persone con la SM al fine di scoprire le migliori terapie e forse, un giorno, trovare una cura.