

# Cellule staminali e sclerosi multipla

Dossier scientifico

## INTRODUZIONE

Isolate per la prima volta dal dottor James Thomson in un laboratorio statunitense nel 1998, le cellule staminali possono fare cose che le altre cellule non riescono a fare.

L'eccezionalità deriva dalla loro capacità di rigenerarsi praticamente all'infinito fino a quando l'organismo è in vita e di dare origine, se opportunamente stimolate, a tutti i diversi tipi di elementi che compongono i tessuti: dalla pelle al sangue, dal cuore al fegato, dal cervello ai muscoli e così via.

Date queste proprietà si è ipotizzato di utilizzare il trapianto di cellule staminali per riparare organi o tessuti danneggiati da una malattia degenerativa (come la SM, morbo di Parkinson, Alzheimer, infarto eccetera) o da una lesione del midollo spinale che ha causato una paralisi.

Sin dalla loro scoperta le cellule staminali hanno alimentato speranze e qualche volta illusioni, scatenando accesi dibattiti. Purtroppo in molti casi sono state al centro di disinformazione. In questo dossier abbiamo risposto ad alcune delle domande più frequenti sul tema delle cellule staminali, con l'obiettivo di fornire un'informazione chiara, corretta e aggiornata.

### **Che cosa sono le cellule staminali?**

Le cellule staminali sono cellule primitive non ancora dotate di specializzazione, ma capaci di trasformarsi in diversi tipi di cellule del corpo.

### **Quali tipi di cellule staminali esistono?**

Le cellule staminali si classificano in:

- Embrionali, ovvero derivate da embrioni umani di circa cinque giorni di vita (creati con la fecondazione artificiale o derivati da aborti) e si definiscono totipotenti perché possono dare origine, in presenza di un idoneo "microambiente" a qualsiasi tipo di cellula, senza limitazioni.
- Germinali embrionali: prelevate da embrioni di circa sei settimane, sono invece definite pluripotenti poiché da esse derivano solo alcuni tipi di cellule e tessuti. Fonti alternative di staminali pluripotenti sono il cordone ombelicale e la placenta; in questo caso l'estrazione può essere fatta dopo il parto, senza pericolo per il nascituro e per la madre, tanto che la donazione del cordone ombelicale è diventata una realtà in molti ospedali. Una potenziale sorgente di cellule staminali di recente identificazione è il liquido amniotico.
- Cellule staminali adulte: anch'esse pluripotenti, la cui presenza rimane circoscritta ad alcuni distretti come, per esempio, il midollo osseo, le gonadi, il cervello, l'epitelio, la retina.

### **Quali tipi di cellule staminali si utilizzano principalmente nella ricerca della SM?**

Le cellule staminali adulte. In particolare sono stati aperti 3 filoni di ricerca: il primo investiga le potenzialità del tipo neurale (derivate dal sistema nervoso centrale, d'ora in poi anche denominate CSN), il secondo delle staminali mesenchimali (estratte dal midollo osseo e destinate a dare origine a muscoli, ossa, cartilagini e tessuto connettivo, d'ora in poi CSM), il terzo delle staminali ematopoietiche, precursori del sangue (derivate anch'esse dal midollo osseo, d'ora in poi anche CSE).

### **Come agiscono le cellule staminali?**

Grazie alla loro versatilità, una volta prelevate dai tessuti che le contengono, le staminali possono essere stimulate in laboratorio (*in vitro*) a crescere, proliferare e differenziarsi. Raggiunta una quantità giudicata sufficiente per il successo della procedura, possono essere trapiantate nel paziente con un'iniezione endovena o attraverso procedure più complesse e mirate a concentrare le cellule in un particolare organo. Attraverso il sangue, le staminali raggiungono l'organo bersaglio dove dovrebbero insediarsi e moltiplicarsi. Ad oggi le cellule staminali non rappresentano ancora una terapia diffusa su larga scala.

### **Cos'è una terapia con cellule staminali?**

È un trattamento che utilizza questo tipo di cellule, in genere con l'obiettivo di sostituire o riparare cellule o tessuti danneggiati, ma può anche servire per prevenire i danni iniziali, o evitarne la progressione. Queste terapie possono comportare sia il trapianto di cellule staminali sia la somministrazione di farmaci che agiscono, "stimolando" a funzionare meglio, le cellule staminali già presenti nel corpo. I trattamenti con cellule staminali già approvate e disponibili sono molto poche, quella più comunemente utilizzata è il trapianto di cellule staminali del midollo osseo, usata per i tumori del sangue, come leucemie e linfomi, ma anche per altre malattie del sangue ereditarie. Non esistono al momento terapie con cellule staminali approvate per la SM.

### **Quali sono i possibili rischi dell'utilizzo di cellule staminali?**

I rischi correlati all'utilizzo delle cellule staminali come trattamento della SM, devono essere non solo ancora valutati ma soprattutto affrontati e risolti, ciò richiede molto lavoro da parte dei ricercatori al fine di arrivare ad un utilizzo sicuro.

I possibili rischi comprendono:

- sviluppo di cellule indesiderate, cioè uno sviluppo cellulare incontrollato e la possibile crescita dei tumori.
- rigetto immunitario, dipende dalla fonte delle cellule staminali, che può determinare implicazioni per l'accettazione da parte del corpo o il rigetto.
- soppressione del sistema immunitario prima del trapianto: un certo numero di studi clinici hanno impiegato e impiega farmaci che determinano una marcata immunosoppressione prima che venga eseguito il trapianto di cellule staminali. Questo può determinare un aumentato rischio di infezioni e inoltre i farmaci utilizzati possono essere tossici per l'organismo e creare a loro volta effetti collaterali.

### **Come vengono somministrate le cellule staminali?**

Vi sono tre possibili vie di iniezione:

- intravenosa, cioè iniezione in vena
- intratecale, cioè iniezione nello spazio circostante il midollo spinale
- intraparenchimale, cioè iniezione diretta nel cervello e nel midollo spinale

La sede di iniezione delle cellule staminali ne influenza l'attività. I metodi intravenoso e intratecale sono per ora gli unici utilizzati in fase sperimentale per valutarne la loro efficacia terapeutica, ma tutti i tipi di iniezione potrebbero avere un ruolo con il progredire delle scoperte sulle cellule staminali.

### **Quali altri tipi di trapianti esistono?**

- Trapianti autologhi: i destinatari ricevono le proprie cellule staminali, in un trapianto di questo tipo le cellule non saranno respinte dal sistema immunitario, perché la persona riceve le proprie cellule.
- Trapianti allogenici: i destinatari ricevono cellule staminali da un donatore, in questi casi vi è il rischio di rigetto immunitario e per evitare ciò, è necessario che le cellule si avvicinino il più possibile a quelle del donatore.

### **Quali sono i possibili utilizzi delle cellule staminali nella SM?**

In base alle conoscenze attualmente in nostro possesso vi sono due filoni di ricerca su cui si sta indirizzando per l'utilizzo delle cellule staminali nella SM:

- neuroprotezione: utilizzare le cellule staminali come fonte di nuova mielina per rallentare, o addirittura bloccare, la perdita negli assoni.
- immunosoppressione: sfruttare la loro attività antinfiammatoria e immunomodulante per proteggere il tessuto nervoso.
- Infine, in una prospettiva futura della ricerca, le cellule staminali potrebbero in un essere impiegate per ricostruire le fibre nervose non solo danneggiate ma anche andate perse, andando così a poter ripristinare danni responsabili di disabilità permanenti.

### **Ad oggi esistono terapie con cellule staminali approvate per la SM?**

Alcune persone e siti internet offrono e propongono trattamenti a base di cellule staminali sostenendo che questi rappresentano un'opportunità per le SM, ma al momento non esistono terapie con cellule staminali approvate per la SM. Pertanto tali trattamenti consistono in terapie non ancora dimostrate e spesso oggetto ancora di studio allo scopo di verificarne sicurezza ed efficacia. Le persone che intendano recarsi comunque presso le queste cosiddette "cliniche delle cellule staminali" sappiano che in generale queste offrono "terapie con cellule staminali" al di fuori di studi clinici ufficiali e che inoltre tali trattamenti costano molto, non esistono prove della loro efficacia e presentano considerevoli rischi per la salute

Per ulteriori informazioni si consiglia la consultazione delle Linee guida della Società Internazionale per la Ricerca sulla Cellule Staminali ([http://www.isscr.org/docs/default-source/patient-handbook/isscr\\_patiprimerhndbk\\_ital\\_fnl.pdf](http://www.isscr.org/docs/default-source/patient-handbook/isscr_patiprimerhndbk_ital_fnl.pdf))

### **Parlando di trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe, viene utilizzato il termine di condizionamento, cosa si intende?**

Il condizionamento è la fase del trapianto durante la quale viene somministrata un'associazione di farmaci immunosoppressori allo scopo di distruggere il sistema immunitario autoreattivo, che verrà poi ricostituito a partire dalle cellule staminali precedentemente prelevate. Durante tale fase possono essere utilizzate diverse associazioni di farmaci con un differente potenziale immunosoppressivo. I regimi di condizionamento sono di diverso tipo, quelli a bassa intensità prevedono l'utilizzo di farmaci con significato linfoablativo e non mieloablativo (ovvero in grado di distruggere i linfociti, ma non tutte le cellule del sistema immunitario), i regimi di condizionamento a media e alta intensità utilizzano farmaci mieloablativi, ma con diverso livello di potenza.

## **CELLULE STAMINALI: STORIA E STUDI CLINICI**

### **2002**

Il midollo osseo contiene cellule staminali, definite mesenchimali, destinate a dare origine a muscoli, ossa, cartilagini e tessuto connettivo. In laboratorio è possibile indurre queste cellule a differenziare in cellule neuronali come è stato dimostrato da un gruppo di ricercatori americani (*Jiang Y et al. Nature 2002; 418: 41-49*) e da altri trial precedenti.

### **2004**

Ulteriori lavori pubblicati comunicano che le cellule staminali mesenchimali possono essere modificate geneticamente allo scopo di trasformarle in cellule neuronali (*Dezawa et al. J Clin Invest 2004; 113: 1701-1710*).

### **2005**

Sulla rivista *Blood* (2005; 105: 2601-7), viene pubblicata una ricerca italiana che riporta i miglioramenti ottenuti in 19 persone con forme gravi di SM tramite utilizzo di cellule staminali ematopoietiche autologhe combinata ad una terapia immunosoppressiva ad alto dosaggio. Una ricerca analoga pubblicata da ricercatori svizzeri, sulla rivista *Bone Marrow Transplant* (*Gratwohl A et al. 2005; 35: 869-879*) e altri studi successivi confermano le potenzialità di tale trattamento.

Sulla rivista *Nature* (2005; 436: 266-71) viene pubblicato un lavoro italiano condotto sulla forma sperimentale della SM con l'utilizzo di cellule staminali neurali prelevate dal cervello. Lo studio ha dimostrato che le cellule staminali neurali trapiantate con un'iniezione endovenosa, e giunte al cervello attraverso una migrazione selettiva, provocano la morte delle cellule infiammatorie e non delle cellule sane presenti. Una volta arrivate nelle aree colpite dall'infiammazione, le staminali non si sono trasformate in cellule adulte preservando il tessuto nervoso dal danno e attenuando i sintomi della malattia.

Sempre sulla rivista *Blood* (2005; 106: 1755-61) è stato pubblicato un lavoro italiano sulle possibili applicazioni delle cellule staminali mesenchimali nella SM. Per la prima volta vengono messe in luce le capacità delle cellule staminali mesenchimali d'interferire con i meccanismi coinvolti nelle patologie autoimmuni. Tale evidenza viene confermata successivamente da un lavoro dello stesso gruppo italiano nel 2007.

### **2008**

Uno studio sull'utilizzo di cellule neurali derivate da embrioni umani, somministrate per mezzo di iniezioni nei ventricoli cerebrali ad animali cui era stata indotta la EAE, dimostra che tale trattamento riduce l'infiammazione e la gravità della malattia, per mezzo di un meccanismo che sembra essere di tipo immunosoppressivo. (*PLoS ONE. 2008 Sep 5;3(9):e3145*)

### **2009**

Uno studio condotto sulla forma sperimentale di SM dimostra che la somministrazione di cellule staminali mesenchimali è in grado di determinare una riduzione della produzione di citochine pro

infiammatorie ed inoltre è stata anche rilevata una maggiore concentrazione di oligodendrociti nel tessuto cerebrale degli animali trattati. (*Glia*. 2009 Feb 3).

Altri lavori, condotti sempre su modelli sperimentali, portano nuove conoscenze sul meccanismo di azione delle cellule staminali mesenchimali (CSM), che svolgerebbero la propria attività immunodepressiva attraverso un effetto inibitorio su una sottopopolazione di cellule T attivate (CD4 TH 17) attraverso una particolare citochina (*J Immunol*, 2009. 182(10): p. 5994-6002). Tale attività è confermata da un ulteriore studio italiano (*Stem Cells*, 2009. 27(10): p. 2624-35).

Nell'ambito delle cellule staminali ematopoietiche vengono pubblicati due interessanti studi (*Lancet Neurol*. 2009;8:244–253 e *Nat Rev Neurol*. 2009 Jun;5(6):300-2.) che dimostrano i risultati di un trial clinico in cui le CSE vengono trapiantate in un regime non-mieloablativo in persone con SM remittente recidivante, vengono osservati miglioramento dei deficit neurologici che perdura fino a 3 anni dall'osservazione, rallentando quindi la progressione della malattia.

Infine vengono pubblicati anche alcuni lavori sulle cellule staminali neurali, tra cui due lavori italiani (*PLoS One*. 2009 Jun 19;4(6):e5959; *Ann Neurol*. 2009 Sep;66(3):343-54.) che approfondiscono i meccanismi con cui i precursori staminali neurali (CPN) iniettati per via endovenosa o per via intratecale esercitano i loro effetti terapeutici nella forma sperimentale di SM e infine hanno portato nuove conoscenze sulle proprietà immunoregatorie delle CPN responsabili degli effetti terapeutici esercitati nei modelli animali di sclerosi multipla.

## **2010**

Due studi condotti in aperto (*Arch Neurol*, 2010. 67(10): p. 1187-94; *J Neuroimmunol*, 2010. 227(1-2): p. 185-9.) forniscono risultati preliminari sulla sicurezza della somministrazione clinica (endovenosa o intratecale) delle cellule staminali mesenchimali in persone con SM. In entrambi gli studi sono state utilizzate cellule prelevate direttamente dalla persona interessata e sebbene i dati disponibili si riferiscano a un breve periodo di studio hanno portato alla conclusione che il trattamento con le CSM è ben tollerato e generalmente sicuro, anche se la via di somministrazione intratecale è associata ad eventi avversi correlati all'invasività della procedura stessa.

Viene pubblicato un articolo che fa riferimento allo studio clinico internazionale e multicentrico MESEMS (MEsenchymal StEm cells for Multiple Sclerosis) che ha come obiettivo definire la sicurezza e l'efficacia del protocollo riconosciuto per l'utilizzo delle CSM nel trattamento di persone con SM. Questo trial di fase II, guidato dall'International Mesenchymal Stem Cells Transplantation (IMSCT) study group, che include scienziati e clinici appartenenti a diversi centri in Europa, Canada e Australia, è uno studio randomizzato, doppio cieco, incrociato in cui vengono somministrate per via endovenosa CSM autologhe, in pazienti con lesioni attive. Freedman, M.S., et al., The therapeutic potential of mesenchymal stem cell transplantation as a treatment for multiple sclerosis: consensus report of the International MSCT Study Group. *Mult Scler*, 2010. 16(4): p. 503-10.

Uno studio della durata di circa 5 anni, condotto in Repubblica Ceca (*Mult Scler. 2010 Jun;16(6):685-93.*) riporta l'effetto del trattamento di una intensa terapia immunoablattiva a cui fa seguito il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. I risultati supportano il loro impiego come approccio terapeutico aggressivo nelle persone con la SM remittente recidivante, caratterizzata da una rapida progressione della disabilità, resistenza alle terapie convenzionali e con breve durata della malattia. Diversamente, il rapporto tra rischi e benefici in pazienti con estesa durata della malattia è meno favorevole.

Viene confrontata la migrazione delle cellule staminali neurali somministrate nella forma sperimentale della SM nella fase di infiammazione acuta e in quella di demielinizzazione cronica. Nella fase acuta si osserva una velocità di migrazione di queste cellule aumentata rispetto alla fase cronica, correlata alla presenza di un numero più elevato di microglia e macrofagi (*MagnResonMed. 2011 June; 65(6): 1738–1749.*). Sempre nello stesso mese di giugno un lavoro americano (*Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Jun 15;107(24):11068-73.*) ha dimostrato che la somministrazione delle CPN nel midollo spinale in un modello di sclerosi multipla risulta nella migrazione e proliferazione di queste cellule e nella loro differenziazione in precursori degli oligodendrociti, a cui si associa l'aumento della rimielinizzazione.

Un lavoro italiano (*Physiol Rev October 1, 2011 vol. 91 no. 4 1281-1304*) sottolinea invece la plasticità terapeutica delle cellule staminali neurali, le quali sono in grado di esercitare l'azione neuroprotettiva, non solo attraverso la riparazione tissutale, ma soprattutto attraverso la capacità di modificare il microambiente infiammatorio, attraverso l'interazione tra cellule staminali e microglia e altre cellule immunitarie infiltranti il sistema nervoso centrale.

## **2011**

Una pubblicazione Italiana (*Proc. Natl. Acad. Sci U S A. 2011. 108(42):p. 17384-9.*) dimostra che le cellule staminali mesenchimali influenzano l'abilità delle cellule dendritiche (cellule del sistema immunitario in grado di stimolare una risposta dei linfociti T contro la mielina) di presentare l'antigene mielinico ai linfociti T (impedendone quindi l'attivazione) poiché è fortemente ridotta la loro abilità di raggiungere i linfonodi.

Un lavoro canadese (*Neurotherapeutics. 2011 Oct;8(4):643-9.*) ha analizzato il potenziale terapeutico del trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche, concludendo che questo sia dovuto alla ricostituzione del nuovo sistema immunitario dell'individuo o alla terapia linfoablattiva che si adotta durante il trapianto. Gli autori sostengono che il trapianto con tale tipo di cellule modifica il sistema immunitario in modo così radicale che non può essere dovuto esclusivamente alla terapia immunosoppressiva.

## **2012**

Uno studio americano (*Nat Neurosci, 2012*) ha analizzato il possibile meccanismo molecolare responsabile degli effetti benefici esercitati dalle cellule staminali mesenchimali nella forma sperimentale di SM. In particolare, hanno dimostrato che la sola somministrazione del terreno di

coltura dove sono state cresciute le cellule è sufficiente per migliorare il decorso della malattia, promuovendo lo sviluppo di neuroni e la rimielinizzazione e identificano il ruolo importante svolto da HGF (*hepatocyte growth factor*) prodotto proprio dalle cellule staminali.

Uno studio inglese condotto in aperto su persone con SM secondariamente progressiva (*Lancet Neurol. 2012 Feb;11(2):150-6*) non ha osservato gravi effetti collaterali in seguito alla somministrazione endovena delle CSM, mentre si nota un miglioramento nella acuità visiva e un aumento del tempo di latenza dei potenziali evocati visivi, supportando l'utilizzo di queste cellule nella SM secondariamente progressiva.

Alcuni lavori pubblicati durante questo anno, tra cui due italiani, (*Mult Scler. 2012 Jun;18(6):835-42; Neurol Sci. 2012 Aug;33(4):863-7. Bone Marrow Transplant. 2012 Jul;47(7):946-51.*) hanno evidenziato l'esperienza positiva del trapianto di cellule staminali ematopoietiche soprattutto nei casi di malattia recidivante remittente molto attiva, nonostante permangano problemi correlati agli effetti collaterali.

### **2013**

Un lavoro italiano (*Mult Scler. 2013 Apr;19(5):515-9.*) chiarisce il razionale scientifico e gli obiettivi del trial clinico internazionale MESEMS. I soggetti saranno seguiti clinicamente e con frequenti scansioni MRI (Magnetic Resonance Imaging) per 48 settimane dopo il primo trattamento per valutare gli obiettivi primari, che saranno la sicurezza del trattamento e l'efficacia. Ulteriori parametri saranno l'attività MRI e l'atrofia cerebrale, l'evidenza di rimielinizzazione misurata attraverso MTR (Magnetization Transfer Ratio), test neurofisiologici e risposta immunologica. I dati dei singoli trials dei vari Paesi saranno raccolti e analizzati per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento.

Alcuni studi condotti sull'utilizzo delle cellule staminali ematopoietiche apportano nuove conoscenze sui meccanismi alla base del loro funzionamento, in particolare uno studio svedese (*Immunology. 2013 Oct;140(2):211-9.*) ha confrontato le diverse popolazioni dei linfociti T (CD4+) tra un gruppo di persone che avevano avuto un trapianto di cellule staminali ematopoietiche, un altro in cura con natalizumab e un gruppo di soggetti sani. Le persone che avevano ricevuto il trapianto avevano livelli di linfociti T regolatori, T-helper 1 e T-helper 17 simili a quelli dei soggetti sani. Inoltre, i linfociti T dei soggetti trapiantati producevano una maggiore quantità di TGFβ rispetto ai pazienti trattati con natalizumab, indicando una maggiore risposta immunosoppressiva.

Anche un lavoro inglese (*Brain. 2013 Sep;136(Pt 9):2888-903.*) indaga quali cambiamenti si verificano nel sistema immunitario ricostituito in seguito a terapia non mieloablativa e trapianto con staminali ematopoietiche. In particolare gli autori osservano un aumento di linfociti T regolatori e Natural Killer CD56-high che sono associati con funzioni immunoregatorie. Inoltre, si riscontra una diminuzione del numero di un particolare sottotipo di linfociti T (normalmente presenti a livello della mucosa intestinale), che comporta la diminuzione della produzione di IL17 e IFNγ.

Un articolo pubblicato a Marzo del 2013 (*Exp Neurol. 2013 Mar 16. pii: S0014-4886(13)00092-7*) offre un aggiornamento sui possibili meccanismi d'azione responsabili dell'effetto terapeutico delle CPN in seguito alla loro somministrazione in diversi modelli animali di SM. In particolare, si fa riferimento all'azione immunomodulante di queste cellule e si considera come prossima sfida il trasferimento di alcuni di questi ottimistici risultati sperimentali nella clinica. Infine un lavoro americano (*Neurosci Bull. 2013 Apr;29(2):239-50.*) analizza le caratteristiche di una particolare popolazione di precursori neurali, che esprimono sulla loro superficie la proteina NG2. La somministrazione di queste cellule nella forma sperimentale di SM ne migliora il decorso e favorisce la rimielinizzazione.

Uno studio iraniano di Maggio 2013 che ha analizzato il profilo citochinico nel sangue periferico di 25 persone con SM, trattati con cellule staminali mesenchimali per via intratecale, non evidenzia significative differenze in termini di espressione di molecole proinfiammatorie o antiinfiammatorie rispetto ai pazienti non trattati. Alla luce dell'evidenza clinica di miglioramento o stabilizzazione del quadro clinico nei soggetti trattati, gli autori suggeriscono che le modificazioni del profilo citochinico potrebbero essere rilevabili non a livello periferico, ma solo a livello del sistema nervoso centrale dove le cellule staminali esercitano il loro ruolo di immunomodulazione e neuroprotezione (*Arch Med Res 2013;44(4):266-72*).

Un successivo studio tedesco ha valutato, in vitro, il comportamento di cellule murine in presenza di cellule staminali mesenchimali, dimostrando un'accelerata differenziazione e maturazione oligodendrocitaria ed un aumentato livello di produzione di mielina, supportando l'ipotesi che le cellule staminali possano contribuire alla riparazione del danno mielinico (*PLoS One 2013;8(8)*). Tale potenziale rimielinizzante viene anche confermato da uno studio spagnolo in vivo nel modello animale di SM (*Cell Death Dis 2013;4*). Sempre nello stesso anno uno studio tedesco sul modello non autoimmune di malattia, ovvero nel modello di demielinizzazione indotto da cuprizone, non ha invece evidenziato alcun effetto in termini di rimielinizzazione e neuroriparazione in seguito alla somministrazione intranasale di cellule staminali mesenchimali (*PLoS One 2013;8(7)*).

Infine uno studio italiano ha dimostrato che precursori neurali generati a partire da cellule staminali pluripotenti, se iniettati per via intratecale nel modello animale autoimmune di SM, esercitano un effetto neuroprotettivo e stimolano la sopravvivenza, la differenziazione e la capacità di rimielinizzazione sia dei precursori oligodendrocitari sia degli oligodendrociti maturi, mediante la secrezione del fattore LIF (leukaemia inhibitory factor) (*Nat Comm 2013;4:2597*).

## **2014**

In uno studio canadese viene valutato l'aspetto della fatica cognitiva in un gruppo di 23 persone trattate con trapianto di cellule staminali ematopoietiche dimostrando come, seppur si tratti di un trattamento molto aggressivo ed impegnativo per il paziente, questo non incida in maniera negativa sulle prestazioni cognitive (*J Neurol Sci 2014;336(1-2):132-7*).

Successivamente uno studio immunologico, pubblicato a Marzo, condotto su un gruppo di persone sottoposte a trapianto di cellule staminali ematopoietiche evidenzia che una migliore risposta clinica alla terapia è correlata ad una ricostituzione immunologica post trapianto caratterizzata da una maggiore variabilità del repertorio TCR delle cellule T (*J Clin Invest* 2014; 124(3):1168-72).

Nello stesso anno sono stati pubblicati i risultati di uno studio svedese che ha coinvolto 41 persone dimostrando che il 68% di essi, a 5 anni dal trattamento, si presenta libero da attività clinica e radiologica e da progressione di malattia. I dati migliori si riscontrano nei pazienti che presentano un'intensa attività infiammatoria di malattia alla RM encefalica prima del trattamento (*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(10):1116-21).

In questo anno sono stati pubblicati due studi, il primo spagnolo ed il secondo cinese, che hanno utilizzato cellule staminali mesenchimali in persone con SM. Nel primo studio 9 soggetti sono stati trattati con infusione endovenosa di cellule staminali mesenchimali autologhe dimostrando, rispetto a coloro che erano stati trattati con placebo, una riduzione dell'attività infiammatoria rilevata alla RM encefalica (*PLoS One* 2014;9(12)). Nel secondo studio 23 persone sono stati trattate con cellule staminali mesenchimali derivate dal cordone ombelicale in associazione a terapia steroidea evidenziando, rispetto ai soggetti non trattati, una riduzione del tasso di ricadute e del punteggio alla scala di disabilità EDSS (*Cell Transplant* 2014;23 Suppl 1:S113-22).

Da uno studio americano pubblicato a Ottobre emerge il possibile duplice ruolo delle cellule staminali mesenchimali nel contesto del sistema immunitario, dimostrando la loro capacità di indurre la produzione di sostanze proinfiammatorie da parte dei linfociti CD8 attivati, causando un peggioramento clinico nel modello animale della malattia (*StemCells* 2014;32(10):2744-55).

Per quanto riguarda le cellule staminali neurali, uno studio australiano sul modello animale di malattia demielinizzante indotta da cuprizone ha confrontato il ruolo delle cellule staminali neurali rispetto ai progenitori oligodendrocitari parenchimali (OPC) nel processo di oligodendrogenesi e rimielinizzazione, dimostrando che le staminali neurali sono in grado di migrare verso le aree di demielinizzazione e svolgono un ruolo chiave nei processi di riparazione del danno tissutale (*J Neurosci* 2014;34(42):14128-46). Un altro lavoro americano dimostra come l'iniezione di staminali neurali nel midollo spinale di topi sia in grado di ridurre l'infiammazione accompagnata da un aumento dei linfociti T con fenotipo regolatorio e di stimolare la rimielinizzazione (*StemCell Reports* 2014;2(6):825-37). Infine uno studio ha dimostrato che l'iniezione retroorbitaria di cellule staminali neurali NSC in topi con SM indotta è in grado di ridurre, rispetto al placebo, gli infiltrati infiammatori a livello encefalico cui corrisponde una riduzione della gravità della sintomatologia neurologica e che tali effetti benefici sono mediati da meccanismi di immunomodulazione, piuttosto che dalla capacità delle cellule staminali neurali di sostituirsi alle cellule danneggiate (*rAm J Transl Res* 2014;6(2):119-28).

## 2015

L'analisi ad interim dello studio condotto negli USA su 24 persone, utilizzando un regime di condizionamento ad intensità intermedia, ha dimostrato una sopravvivenza libera da malattia a 3 anni pari al 78% (*JAMA Neurol* 2015;72(2):159-69).

Tre lavori sono stati pubblicati valutando l'utilizzo di un regime di condizionamento a bassa intensità. Lo studio condotto da Shevchenko in Russia su un ampio numero di soggetti (99) ha dimostrato l'assenza di attività clinica e radiologica di malattia a 4 anni dal trattamento nell'80% dei casi, con risultati più favorevoli nei pazienti affetti da forma a ricadute e remissioni, piuttosto che secondariamente progressiva. Anche lo studio condotto da Burt negli USA ha dato analoghi soddisfacenti risultati ed in entrambi gli studi è stato altresì evidenziato un miglioramento in termini di qualità di vita (*Ann Hematol.* 2015 Feb 25. [Epub ahead of print], *JAMA* 2015;313(3):275-84). Lo studio italiano che ha utilizzato un regime di condizionamento a bassa intensità suggerisce che tale tipo di approccio non abbia la stessa efficacia dei regimi ad intensità intermedia, più comunemente utilizzati, nel controllare l'attività di malattia dopo il trapianto; alcuni pazienti hanno infatti presentato dopo la procedura ricadute di malattia e segni di infiammazione alla RM encefalica (*Mult Scler* 2015 Jan 12 [Epub ahead of print]).

Infine è stato pubblicato sulla rivista *Neurology* uno studio europeo di confronto tra mitoxantrone, farmaco immunosoppressore approvato per il trattamento delle forme aggressive di malattia, e il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, dimostrando come quest'ultimo sia più efficace nel controllare l'attività infiammatoria di malattia dimostrata alla RM encefalica (*Neurology* 2015;84(10):981-8).

Uno studio condotto sulle cellule staminali mesenchimali, nel modello animale di SM, suggerisce che queste cellule abbiano non solo un potere immunosoppressivo ed immunomodulante, ma siano anche in grado di indurre rimielinizzazione (*Ann Anat* 2015;198:11-20).

Il confronto tra cellule staminali mesenchimali di persone con SM e soggetti sani evidenzia un ridotto potere immunosoppressivo ed immunomodulante delle cellule di persone con SM, suggerendo la possibilità di utilizzare cellule derivanti da un donatore sano, ai fini terapeutici (*Cell Transplant* 2015;24(2):151-65).

Infine vi è da ricordare una pubblicazione olandese che ripercorre le potenziali applicazioni terapeutiche delle cellule staminali neurali nella SM, sottolineando la possibilità di stimolare le cellule staminali neurali endogene con fattori di crescita inducendo riparazione tissutale, con risultati che dipendono dalla localizzazione e dalla stadiazione della placca di demielinizzazione (*Front Neurosci* 2015;8:454).