

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 hanno peculiarità specifiche che altre cellule non hanno.

La loro eccezionalità deriva dalla 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 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 come la sclerosi multipla, il morbo di Parkinson, la malattia di Alzheimer, l'infarto, etc.

Da quando sono state scoperte 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 a tal proposito, con l'obiettivo di fornire un'informazione chiara, corretta e aggiornata.

DOMANDE PIÙ FREQUENTI

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 che costituiscono i vari tessuti.

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 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 possono essere estratte 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 e la retina.

Ad oggi esistono terapie con cellule staminali approvate per la sclerosi multipla?

Alcune persone e siti internet offrono e propongono trattamenti a base di cellule staminali sostenendo che questi rappresentino un'opportunità per la sclerosi multipla, ma al momento non esistono terapie con cellule staminali approvate per la SM. Pertanto tali trattamenti consistono in terapie la cui efficacia e sicurezza non sono ancora state dimostrate. Per poter entrare in tali studi

è necessario avere rispondere a requisiti precisi. Le persone interessate ad entrare in tali studi devono rivolgersi al proprio neurologo e/o presso Centri di ricerca “ufficiali”. Fuori da tali Centri si rischia di andare incontro a trattamenti con sicurezza ed efficacia non dimostrate e, per giunta, molto costosi.

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)

Quali sono i possibili rischi dell'utilizzo di cellule staminali nella SM?

Molti studi sono attualmente in corso per valutare i rischi correlati all'utilizzo delle cellule staminali e volti quindi a migliorarne il profilo di sicurezza. Successivamente al trapianto i principali fattori di rischio sono legati alla possibilità di uno sviluppo cellulare incontrollato con la conseguente possibile crescita di tumori. È inoltre da considerare l'ipotesi di un rigetto immunitario, il cui rischio è legato alla fonte delle cellule staminali. Per il trapianto di cellule staminali ematopoietiche esiste un altro possibile elemento di rischio legato ai trattamenti immunosoppressivi precedenti il trapianto (rischio infettivo e tossicità).

Quali tipi di cellule staminali si utilizzano principalmente nella ricerca sulla sclerosi multipla?

In particolare in passato sono stati aperti 3 filoni di ricerca basandosi su cellule staminali adulte: il primo studia le potenzialità delle cellule staminali neurali (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 delle cellule del sangue (derivate anch'esse dal midollo osseo, d'ora in poi anche CSE). Attualmente la sperimentazione di fase 1, in atto presso l'Ospedale San Raffaele di Milano, prevede l'utilizzo di cellule estratte da tessuto cerebrale di origine fetale.

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 terapeutica, possono essere trapiantate nel paziente con un'iniezione endovena o attraverso 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 sono largamente utilizzate in ambito emato-oncologico (per il trattamento di leucemie e linfomi), ma il loro utilizzo è ampiamente studiato all'interno di sperimentazioni cliniche in molti altri ambiti.

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.

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 siano quanto più "compatibili" possibile a quelle del donatore.

Quali sono i possibili utilizzi delle cellule staminali nella sclerosi multipla?

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 degli assoni.
- **immunosoppressione**: sfruttare la loro attività antinfiammatoria e immunomodulante per proteggere il tessuto nervoso.
- **rimielinizzazione**: 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 ripristinare i danni responsabili di disabilità permanenti.

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.

La FISM e la ricerca sulle staminali

AISM e la sua Fondazione sono state tra le prime realtà impegnate nella ricerca sulla sclerosi multipla a puntare sulle cellule staminali, finanziando e promuovendo ricerche rigorose. Si tratta di un impegno cui FISM tiene fede da più di 10 anni, pioniera in questo campo, Dal 2000 AISM e la sua Fondazione, infatti, hanno scommesso su quello che allora era un territorio ancora inesplorato, promuovendo e finanziando un importante progetto di ricerca sull'utilizzo delle

*Dossier disponibile sul sito www.aism.it
Aggiornato al 5 giugno 2018*

cellule staminali nella sclerosi multipla.

[Per ulteriori informazioni guarda I Programmi Speciali per la ricerca di AISM e la sua Fondazione.](#)

BIBLIOGRAFIA

Studi con Cellule Staminali Mesenchimali

CNS disease diminishes the therapeutic functionality of bone marrow mesenchymal stem cells.
Sargent A¹, Bai L¹, Shano G¹, Karl M², Garrison E², Ranasinghe L¹, Planchon SM³, Cohen J³, Miller RH⁴.

Exp Neurol. 2017 Sep;295:222-232

Clinical safety of intrathecal administration of mesenchymal stromal cell-derived neural progenitors in multiple sclerosis.

Harris VK¹, Vyshkina T¹, Sadiq SA².

Cytotherapy. 2016 Dec;18(12):1476-1482

Beneficial effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in a non-immune model of demyelination.

El-Akabawy G, Rashed LA.

Ann Anat. 2015 Mar;198:11-20

Human mesenchymal stem cells target adhesion molecules and receptors involved in T cell extravasation.

Benvenuto F, Voci A, Carminati E, Gualandi F, Mancardi G, Uccelli A, Vergani L.

Stem Cell Res Ther. 2015 Dec 10;6:245

The potential of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells as a novel cellular therapy for multiple sclerosis. Li JF et al. *Cell Transplant.* (2014)

Mesenchymal stem cells differentially modulate effector CD8+ T cell subsets and exacerbate experimental autoimmune encephalomyelitis.

Glenn JD, Smith MD, Calabresi PA, Whartenby KA.

Stem Cells. 2014 Oct;32(10):2744-55.

Mesenchymal stem cells as treatment for MS - progress to date.

Uccelli A, Laroni A, Freedman MS.

Mult Scler. 2013 Apr;19(5):515-9.

Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis.

Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin-Dembinsky A, Gowda-Kurkalli B, Gomori JM, Kassis I, Bulte JW, Petrou P, Ben-Hur T, Abramsky O, Slavin S.

Dossier disponibile sul sito www.aism.it
Aggiornato al 5 giugno 2018

Arch Neurol. 2010 Oct;67(10):1187-94.

Adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate chronic experimental autoimmune encephalomyelitis.

Constantin G¹, Marconi S, Rossi B, Angiari S, Calderan L, Anghileri E, Gini B, Bach SD, Martinello M, Bifari F, Galiè M, Turano E, Budui S, Sbarbati A, Krampera M, Bonetti B.

Stem Cells. 2009 Oct;27(10):2624-35.

Mesenchymal stromal cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting CD4 Th17 T cells in a CC chemokine ligand 2-dependent manner.

Rafei M¹, Campeau PM, Aguilar-Mahecha A, Buchanan M, Williams P, Birman E, Yuan S, Young YK, Boivin MN, Forner K, Basik M, Galipeau J.

J Immunol. 2009 May 15;182(10):5994-6002

Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy.

Zappia E, Casazza S, Pedemonte E, Benvenuto F, Bonanni I, Gerdoni E, Giunti D, Ceravolo A, Cazzanti F, Frasconi F, Mancardi G, Uccelli A.

Blood. 2005 Sep 1;106(5):1755-61.

Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow.

Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, Reyes M, Lenvik T, Lund T, Blackstad M, Du J, Aldrich S, Lisberg A, Low WC, Largaespada DA, Verfaillie CM.

Nature. 2002 Jul 4;418(6893):41-9.

Studi con Cellule Staminali Ematopoietiche

Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric multiple sclerosis: a registry-based study of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Pediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

Burman J¹, Kirgizov K², Carlson K³, Badoglio M⁴, Mancardi GL⁵, De Luca G⁶, Casanova B⁷, Ouyang J⁸, Bembeeva R⁹, Haas J¹⁰, Bader P¹¹, Snowden J¹², Farge D^{13,14}.

Bone Marrow Transplant. 2017 Aug;52(8):1133-1137.

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: comparison with secondary progressive multiple sclerosis.

Casanova B¹, Jarque I², Gascón F³, Hernández-Boluda JC⁴, Pérez-Miralles F⁵, de la Rubia J⁶, Alcalá C⁵, Sanz J², Mallada J⁷, Cervelló A⁸, Navarré A⁹, Carcelén-Gadea M⁸, Boscá I⁵, Gil-Perotin S⁵, Solano C³, Sanz MA², Coret F³.
Neurol Sci. 2017 Jul;38(7):1213-1221.

Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis.
Muraro PA¹, Martin R², Mancardi GL^{3,4}, Nicholas R¹, Sormani MP⁵, Saccardi R⁶.
Nat Rev Neurol. 2017 Jul;13(7):391-405.

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A meta-analysis.
[No authors listed]
Neurology. 2017 Jul 11;89(2):215

Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis.
Muraro PA¹, Pasquini M², Atkins HL³, Bowen JD⁴, Farge D⁵, Fassas A⁶, Freedman MS⁷, Georges GE⁸, Gualandi F⁹, Hamerschlag N¹⁰, Havrdova E¹¹, Kimiskidis VK¹², Kozak T¹³, Mancardi GL¹⁴, Massacesi L¹⁵, Moraes DA¹⁶, Nash RA¹⁷, Pavletic S¹⁸, Ouyang J¹⁹, Rovira M²⁰, Saiz A²¹, Simoes B¹⁶, Trnený M²², Zhu L²³, Badoglio M²⁴, Zhong X², Sormani MP²⁵, Saccardi R²⁶; Multiple Sclerosis–Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (MS-AHSCT) Long-term Outcomes Study Group.
JAMA Neurol. 2017 Apr 1;74(4):459-469.

Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis through transplantation of placental derived mesenchymal stem cells.
Jiang H¹, Zhang Y², Tian K², Wang B³, Han S².
Sci Rep. 2017 Feb 10;7:41837.

High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS.
Nash RA¹, Hutton GJ², Racke MK², Popat U², Devine SM², Steinmiller KC², Griffith LM², Muraro PA², Openshaw H², Sayre PH², Stuve O², Arnold DL², Wener MH², Georges GE², Wundes A², Kraft GH², Bowen JD².
Neurology. 2017 Feb 28;88(9):842-852.

Clinical Application of Autologous Adipose Stem Cells in Patients with Multiple Sclerosis: Preliminary Results.
Stepien A, Dabrowska NL¹, Maciagowska M¹, Macoch RP¹, Zolocinska A², Mazur S³, Siennicka K², Frankowska E⁴, Kidzinski R⁴, Chalimoniuk M⁵, Pojda Z².
Mediators Inflamm. 2016;2016:5302120.

Survival and Functionality of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Oligodendrocytes in a Nonhuman Primate Model for Multiple Sclerosis.
Thiruvalluvan A¹, Czepiel M¹, Kap YA², Mantingh-Otter I¹, Vainchtein I¹, Kuipers J³, Bijlard M³, Baron W³, Giepmans B³, Brück W⁴, 't Hart BA^{1,2}, Boddeke E¹, Copray S⁵.
Stem Cells Transl Med. 2016 Nov;5(11):1550-1561.

Non-myeloablative autologous haematopoietic stem cell transplantation expands regulatory cells and depletes IL-17 producing mucosal-associated invariant T cells in multiple sclerosis.

Abrahamsson SV, Angelini DF, Dubinsky AN, Morel E, Oh U, Jones JL, Carassiti D, Reynolds R, Salvetti M, Calabresi PA, Coles AJ, Battistini L, Martin R, Burt RK, Muraro PA.
Brain. 2013 Sep;136(Pt 9):2888-903.

Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial.

Atkins HL¹, Bowman M², Allan D³, Anstee G⁴, Arnold DL⁵, Bar-Or A⁶, Bence-Bruckler I⁷, Birch P⁸, Bredeson C³, Chen J⁹, Fergusson D¹⁰, Halpenny M⁸, Hamelin L⁴, Huebsch L⁷, Hutton B¹¹, Laneville P¹², Lapierre Y¹³, Lee H¹³, Martin L⁸, McDiarmid S⁴, O'Connor P¹⁴, Ramsay T¹⁰, Sabloff M⁷, Walker L¹⁵, Freedman MS¹⁶.
Lancet. 2016 Aug 6;388(10044):576-85.

Haemopoietic stem-cell transplantation for multiple sclerosis: what next?

Dörr J.
Lancet. 2016 Aug 6;388(10044):536-8.

Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience.

Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, Lycke J, Gunnarsson M, Nilsson P, Vrethem M, Fredrikson S, Martin C, Sandstedt A, Uggla B, Lenhoff S, Johansson JE, Isaksson C, Hägglund H, Carlson K, Fagius J.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Oct;85(10):1116-21

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial.

Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E, Donelli A, Lugaresi A, Di Bartolomeo P, Rottoli MR, Rambaldi A, Amato MP, Massacesi L², Di Gioia M², Vuolo L², Currò D², Roccatagliata L², Filippi M², Aguglia U², Iacopino P², Farge D², Saccardi R²; ASTIMS Haemato-Neurological Collaborative Group, On behalf of the Autoimmune Disease Working Party (ADWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); ASTIMS Haemato-Neurological Collaborative Group On behalf of the Autoimmune Disease Working Party ADWP of the European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT.
Neurology. 2015 Mar 10;84(10):981-8.

High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): a 3-year interim report.

Nash RA, Hutton GJ², Racke MK³, Popat U⁴, Devine SM⁵, Griffith LM⁶, Muraro PA⁷, Openshaw H⁸, Sayre PH⁹, Stüve O¹⁰, Arnold DL¹¹, Szychala ME¹², McConville KC¹², Harris KM¹³, Phippard D¹³, Georges GE¹⁴, Wundes A¹⁵, Kraft GH¹⁶, Bowen JD¹⁷.
JAMA Neurol. 2015 Feb;72(2):159-69.

T cell repertoire following autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis.

Muraro PA, Robins H, Malhotra S, Howell M, Phippard D, Desmarais C, de Paula Alves Sousa A, Griffith LM, Lim N, Nash RA, Turka LA.
J Clin Invest. 2014 Mar;124(3):1168-72.

Autologous hematopoietic cell transplantation following high-dose immunosuppressive therapy for advanced multiple sclerosis: long-term results.

Bowen JD¹, Kraft GH, Wundes A, Guan Q, Maravilla KR, Gooley TA, McSweeney PA, Pavletic SZ, Openshaw H, Storb R, Wener M, McLaughlin BA, Henstorf GR, Nash RA.
Bone Marrow Transplant. 2012 Jul;47(7):946-51.

T-cell responses after haematopoietic stem cell transplantation for aggressive relapsing-remitting multiple sclerosis.

Burman J, Fransson M, Tötterman TH, Fagius J, Mangsbo SM, Loskog AS.
Immunology. 2013 Oct;140(2):211-9.

Natalizumab in aggressive multiple sclerosis after haematopoietic stem cell transplantation.

Capobianco M, Motuzova Y, Frau J, Cocco E, Mamusa E, Marrosu MG, Bertolotto A.
Neurol Sci. 2012 Aug;33(4):863-7.

Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience.

Mancardi GL, Sormani MP, Di Gioia M, Vuolo L, Gualandi F, Amato MP, Capello E, Currò D, Uccelli A, Bertolotto A, Gasperini C, Lugaresi A, Merelli E, Meucci G, Motti L, Tola MR, Scarpini E, Repice AM, Massacesi L, Saccardi R; Italian BMT Study Group.
Mult Scler. 2012 Jun;18(6):835-42.

Autologous haematopoietic stem cell transplantation in aggressive multiple sclerosis: a single centre 10-year experience.

Krasulová E, Trneny M, Kozák T, Vacková B, Pohlreich D, Kemlink D, Kobylka P, Kovárová I, Lhotáková P, Havrdová E.
Mult Scler. 2010 Jun;16(6):685-93.

Multiple sclerosis: Hematopoietic stem cell transplantation: hope and hype.

Stangel M.
Nat Rev Neurol. 2009 Jun;5(6):300-2.
High-dose immunoablation with

Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study.

Burt RK, Loh Y, Cohen B, Stefoski D, Balabanov R, Katsamakis G, Oyama Y, Russell EJ, Stern J, Muraro P, Rose J, Testori A, Bucha J, Jovanovic B, Milanetti F, Storek J, Voltarelli JC, Burns WH.
Lancet Neurol. 2009 Mar;8(3):244-53.

Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases.

Gratwohl A¹, Passweg J, Bocelli-Tyndall C, Fassas A, van Laar JM, Farge D, Andolina M, Arnold R, Carreras E, Finke J, Kötter I, Kozak T, Lisukov I, Löwenberg B, Marmont A, Moore J, Saccardi R, Snowden JA, van den Hoogen F, Wulffraat NM, Zhao XW, Tyndall A; Autoimmune Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).
Bone Marrow Transplant. 2005 May;35(9):869-79.

Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life.

Saccardi R, Mancardi GL, Solari A, Bosi A, Bruzzi P, Di Bartolomeo P, Donelli A, Filippi M, Guerrasio A, Gualandi F, La Nasa G, Murialdo A, Pagliai F, Papineschi F, Scappini B, Marmont AM.
Blood. 2005 Mar 15;105(6):2601-7.

Studi con Cellule Staminali Neurali

Neural precursor cell–secreted TGF- β 2 redirects inflammatory monocyte-derived cells in CNS autoimmunity – The Journal of Clinical Investigation – 25 settembre 2017

Donatella De Feo, Arianna Merlini, Elena Brambilla, Linda Ottoboni, Cecilia Laterza, Ramesh Menon, Sundararajan Srinivasan, Cinthia Farina, Jose Manuel Garcia Manteiga, Erica Butti, Marco Bacigaluppi, Giancarlo Comi, Melanie Greter, and Gianvito Martino.

Transplantation of spinal cord-derived neural stem cells for ALS: Analysis of phase 1 and 2 trials.
Glass JD¹, Hertzberg VS², Boulis NM², Riley J², Federici T², Polak M², Bordeau J², Fournier C², Johe K², Hazel T², Cudkowicz M², Atassi N², Borges LF², Rutkove SB², Duell J², Patil PG², Goutman SA², Feldman EL².

Neurology. 2016 Jul 26;87(4):392-400.

Adult neural precursor cells from the subventricular zone contribute significantly to oligodendrocyte regeneration and remyelination.

Xing YL, Röth PT, Stratton JA, Chuang BH, Danne J, Ellis SL, Ng SW, Kilpatrick TJ, Merson TD.
J Neurosci. 2014 Oct 15;34(42):14128-46.

Human neural precursor cells promote neurologic recovery in a viral model of multiple sclerosis.
Chen L, Coleman R, Leang R, Tran H, Kopf A, Walsh CM, Sears-Kraxberger I, Steward O, Macklin WB, Loring JF, Lane TE.

Stem Cell Reports. 2014 May 15;2(6):825-37.

Transplantation of Fas-deficient or wild-type neural stem/progenitor cells (NPCs) is equally efficient in treating experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE).

Hackett C, Knight J, Mao-Draayer Y.
Am J Transl Res. 2014 Jan 15;6(2):119-28.

Brain regeneration in physiology and pathology: the immune signature driving therapeutic plasticity of neural stem cells.

Martino G, Pluchino S, Bonfanti L, Schwartz M.
Physiol Rev. 2011 Oct;91(4):1281-304.

Human neural stem cells ameliorate autoimmune encephalomyelitis in non-human primates.

Pluchino S, Gritti A, Blezer E, Amadio S, Brambilla E, Borsellino G, Cossetti C, Del Carro U, Comi G, 't Hart B, Vescovi A, Martino G.
Ann Neurol. 2009 Sep;66(3):343-54

Human neural stem cells ameliorate autoimmune encephalomyelitis in non-human primates.
Pluchino S¹, Gritti A, Blezer E, Amadio S, Brambilla E, Borsellino G, Cossetti C, Del Carro U, Comi G, 't Hart B, Vescovi A, Martino G.
Ann Neurol. 2009 Sep;66(3):343-54.

Immune regulatory neural stem/precursor cells protect from central nervous system autoimmunity by restraining dendritic cell function.
Pluchino S, Zanotti L, Brambilla E, Rovere-Querini P, Capobianco A, Alfaro-Cervello C, Salani G, Cossetti C, Borsellino G, Battistini L, Ponzoni M, Doglioni C, Garcia-Verdugo JM, Comi G, Manfredi AA, Martino G.
PLoS One. 2009 Jun 19;4(6):e5959.

Neuroprotective effect of transplanted human embryonic stem cell-derived neural precursors in an animal model of multiple sclerosis.
Aharonowiz M¹, Einstein O, Fainstein N, Lassmann H, Reubinoff B, Ben-Hur T.
PLoS One. 2008 Sep 5;3(9):e3145.

Neurosphere-derived multipotent precursors promote neuroprotection by an immunomodulatory mechanism.
Pluchino S, Zanotti L, Rossi B, Brambilla E, Ottoboni L, Salani G, Martinello M, Cattalini A, Bergami A, Furlan R, Comi G, Constantin G, Martino G.
Nature. 2005 Jul 14;436(7048):266-71.