

Cellule staminali: la parola ai ricercatori

Ricerca



Le cellule staminali rappresentano un ambito di particolare rilevanza per la ricerca scientifica e l'Italia vi svolge un ruolo importante soprattutto grazie alle ricerche finanziate dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (vedi SM Italia 1/2009, 2/2008 e 3/2007). Molte sono le pubblicazioni, scientifiche e non, che sempre più frequentemente riguardano questo ambito di ricerca, accompagnate a volte da racconti che gridano al «miracolo». Per orientarsi fra le crescenti notizie sulle staminali è fondamentale avere informazioni obiettive, aggiornate e per quanto possibile complete. Poiché l'argomento è effettivamente complesso, per affrontarlo adeguatamente compiremo un percorso in tre tappe: partiremo da interviste a ricercatori di livello internazionale, che ci faranno conoscere meglio i diversi tipi di cellule staminali – le ematopoietiche, le mesenchimali e le neurali –, e ci soffermeremo sulle loro potenzialità per il trattamento della SM. Iniziamo quindi dalle cellule staminali ematopoietiche, mentre nei prossimi numeri di SM Italia approfondiremo quelle mesenchimali e neurali. Ci affidiamo a tre importanti ricercatori: il professor Gian Luigi Mancardi, Presidente del Comitato Scientifico AISM, professore ordinario di neurologia e direttore del dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica dell'Università di Genova, il dottor Riccardo Saccardi, ematologo presso il Centro Trapianti di Midollo Osseo, del Policlinico di Careggi (Firenze) e coordinatore per le malattie autoimmuni della Società Europea Trapianti di Midollo, e infine il dottor Paolo A. Muraro, professore associato di neuroimmunologia e consulente neurologo del Dipartimento di Neuroscienze Cellulari e Molecolari, Divisione di Neuroscienze e Salute Mentale, Facoltà di medicina, Imperial College (Inghilterra).

Cosa sono, in termini semplici, le cellule staminali ematopoietiche?

Saccardi: «Sono cellule presenti nel midollo osseo, che hanno il compito di produrre le cellule del sangue, cioè globuli rossi, globuli bianchi e piastrine. Il midollo osseo è un tessuto contenuto all'interno di tutte le ossa e non deve essere confuso con il midollo spinale. Le cellule staminali ematopoietiche hanno due proprietà: la prima è quella di autorigenerarsi per mantenere, per tutta la durata della vita dell'individuo, una quota di cellule sufficiente a garantire la loro funzione; la seconda è quella di moltiplicarsi trasformandosi, poco alla volta, nel prodotto finale, ovvero una cellula del sangue. È utile ricordare che anche il sistema immunitario viene generato dalle cellule staminali ematopoietiche ed è per questo che il loro trapianto è una possibile terapia delle malattie del sistema immunitario».

Come avviene il trapianto di cellule staminali ematopoietiche e quali rischi comporta l'esecuzione di tale trattamento?

Saccardi: «Il trapianto consiste nell'azzerramento del midollo osseo del paziente mediante chemioterapia ad alto dosaggio e nella sua sostituzione ad opera di cellule staminali, che possono essere prelevate da un donatore sano (trapianto allogenico) o dallo stesso paziente (trapianto autologo). Nelle malattie autoimmuni, come la SM, si preferisce il trapianto autologo poiché l'assenza di meccanismi di rigetto rende il suo impiego molto più sicuro. Le fasi del trapianto sono essenzialmente due: la prima fase prevede la somministrazione di farmaci per far uscire le cellule staminali dal midollo osseo (fase di mobilizzazione) e rac-



Intervista a tre studiosi di livello internazionale, per fare il punto sulle potenzialità delle cellule staminali ematopoietiche

Ricerca





Gian Luigi Mancardi



Riccardo Saccardi



Paolo Muraro

coglierle dal sangue; nella seconda fase si somministra chemioterapia ad alte dosi, al termine della quale le cellule vengono reinfuse per via endovenosa (fase di trapianto), come una normale trasfusione. Le cellule vanno nel midollo osseo e lo ricostituiscono in circa due settimane dalla loro infusione. Nella fase di trapianto esiste il rischio di infezioni, per questo il paziente deve essere mantenuto in un ambiente protetto e sottoposto a somministrazione di emoderivati e antibiotici. Dopo il completamento della ricostituzione del sistema immunitario, il paziente può riprendere una vita normale».

Quale o quali sono i meccanismi di azione alla base del trapianto di cellule staminali ematopoietiche nella SM?

Muraro: «Conosciamo oggi finalmente i principali meccanismi che spiegano l'azione del trapianto ematopoietico autologo effettuato dopo immunosoppressione ad alte dosi. L'intensa immunosoppressione uccide le cellule immuni mature, cancellando così la storia immunologica del soggetto ed eliminando l'accumulo di cellule di memoria in grado di aggredire il sistema nervoso. Il sistema immunitario viene così 'azzerato' e ricostituito da nuove cellule, che maturano a partire dalle cellule staminali ematopoietiche. Ne risulta un sistema 'giovane', ripopolato da linfociti 'vergini', e ricco di cellule regolatorie con la capacità di tenere sotto controllo i linfociti aggressivi».

Attualmente quale campo di applicazione hanno le cellule staminali

ematopoietiche nell'ambito del trattamento della sclerosi multipla?

Mancardi: «Occorre sottolineare subito che l'intensa immunosoppressione seguita da trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche è ancora un trattamento sperimentale e che il suo uso è limitato agli studi approvati che ne valutano l'efficacia o a singoli casi dove si è verificato un rapido peggioramento nonostante gli altri trattamenti effettuati. Si tratta quindi di persone con gravi forme di sclerosi multipla, che non hanno risposto alle terapie tradizionali approvate e che presentano clinicamente un'importante attività di malattia, rappresentata da frequenti ricadute o accumulo di disabilità, con associate evidenze neuroradiologiche di malattia, rappresentate dalla presenza di aree che prendono contrasto alla risonanza magnetica encefalica (RM). Gli studi effettuati hanno infatti dimostrato che ottengono più vantaggi da questo trattamento i pazienti sotto i 40 anni, con una forma di sclerosi multipla a ricadute e remissione e che presentano alla RM lesioni che prendono contrasto. Essendo una potente terapia anti-infiammatoria, è chiaro che rispondono meglio i casi che hanno una malattia molto tumultuosa, mentre rispondono meno bene i pazienti con sclerosi multipla progressiva, che peggiorano senza ricadute e senza segni RM di presa di contrasto. Poiché il trapianto autologo porta con sé un rischio di mortalità di circa l'1-3%, è necessario che la situazione clinica, per gravità del decorso e per prognosi a breve termine, giustifichi pienamente tale rischio».



Quali benefici a medio e lungo termine ha questo trattamento? In considerazione, inoltre, dell'introduzione del Natalizumab e della futura immissione in commercio di altri promettenti trattamenti, quale sarà il ruolo del trapianto di cellule staminali ematopoietiche nel trattamento della SM?

Mancardi: «Gli studi effettuati dimostrano sostanzialmente che a distanza di tre anni dal trapianto autologo circa 3/4 dei pazienti rimangono stabili e a distanza di circa 10 anni circa il 50% non presenta progressione della malattia. Tali dati possono essere letti come un bicchiere mezzo pieno o un bicchiere mezzo vuoto. C'è inoltre da considerare che i benefici, oltre che dalla intensità del regime di immunosoppressione utilizzato, dipendono in larga misura anche dal momento in cui la terapia viene effettuata: è oramai chiaro che il trapianto autologo è molto più efficace nelle fasi relativamente iniziali della malattia, quando il decorso è ancora a ricadute e remissione. Gli studi sul trapianto autologo continueranno ancora nell'immediato futuro, sia dopo l'introduzione del Natalizumab (Tysabri®), sia dopo l'immissione in commercio di altre interessanti terapie. Infatti il trapianto autologo è una terapia di nicchia, che si rivolge solo ai casi particolarmente gravi e aggressivi di sclerosi multipla. Circa il 10% dei pazienti con sclerosi multipla che inizia la terapia con Natalizumab è costretto ad abbandonarla precocemente per reazioni allergiche o inefficacia, e anche per le nuove terapie vi saranno sempre pazienti che non rispondono adeguatamente. E' a tale tipologia di casi che si rivolge il trapianto autologo, casi in cui esiste un'assoluta necessità di organizzare studi che ne dimostrino la possibile efficacia».

A che punto è la ricerca italiana, in questo settore, rispetto ad altri paesi?

Muraro: «Ai ricercatori italiani, quale tuttora mi considero, pur lavorando all'estero da molti anni, viene riconosciuto un ruolo di punta a livello mondiale. Il professor Mancardi e il professor Saccardi, con la collaborazione di neurologi ed ematologi italiani, hanno condotto alcuni studi clinici fondamentali nel documentare gli effetti clinici e neuroradiologici dell'autotrapianto. Gli studi immunologici che ho svolto negli Stati Uniti e che proseguono attualmente nel mio laboratorio a Londra, hanno segnato dei progressi sostanziali nella comprensione dei meccanismi mediante i quali la terapia agisce, cui si è accennato in precedenza. Grazie anche a un contributo FISM, le ricerche immunologiche verranno presto estese a campioni di sangue di pazienti trattati in Italia».

Verso quale direzione si muovono le ricerche sul trapianto di cellule staminali ematopoietiche?

Muraro: «Da un lato vi sono studi clinici in corso, in Europa e negli Stati Uniti, che mirano a consolidare i risultati dell'autotrapianto dopo immunosoppressione ad alte dosi. D'altro canto due nuovi studi clinici, di cui uno recentemente pubblicato su *Lancet Neurology*, hanno sperimentato un protocollo che utilizza una immunosoppressione a intensità ridotta. I vantaggi principali di questo protocollo a dose ridotta sono la buona tollerabilità e sicurezza, che hanno permesso di offrire la partecipazione a persone con SM recidivante remittente, ottenendo risposte migliori degli studi precedenti che hanno trattato quasi esclusivamente pazienti con soggetti in fase avanzata di malattia. Peraltro occorreranno ulteriori studi per capire se i protocolli a dose ridotta siano paragonabili a quelli di maggiore intensità in termini di completezza e durata nel tempo della risposta clinica». **_ Grazia Rocca**