Seminario NSLAB – RIPARARE IL SISTEMA NERVOSO: LE CELLULE STAMINALI E IL FUTURO DELLA MEDICINA RIGENERATIVA

Annalisa Buffo, Professore Associato di Neurofisiologia - Dipartimento di Neuroscienze, Vice Direttore del NICO - Neuroscience Institute Cavalieri Ottolenghi, Università di Torino

Q&A

1. Utilizzando una cellula staminale con un proprio DNA, come si possono ricreare nuove cellule utili per un individuo con differente DNA?

Negli approcci di medicina rigenerativa si pone lo stesso problema ben noto per i trapianti d'organo (per esempio di midollo rosso, nelle malattie del sangue): il rigetto del trapianto. Questa sfortunata possibilità è spiegata dall'espressione di particolari proteine-segnale sulla membrana delle cellule. Queste proteine-segnale sono diverse tra gli individui. Quando il sistema immunitario di un individuo riconosce la presenza di proteine-segnale diverse dalle proprie, attacca e uccide le cellule estranee. Il rigetto è una conseguenza dei meccanismi di difesa evoluti per difenderci dalle infezioni di batteri, virus, funghi.

Al momento, come per i trapianti d'organo, i pazienti che ricevono trapianti di cellule derivate da staminali 'standard' vengono trattati in modo da ridurre l'attività del sistema immunitario, così che non attacchi le cellule estranee. Questi trattamenti si definiscono di immunosoppressione. L'immunosoppressione ha effetti collaterali negativi, perché rende l'individuo più vulnerabile al rischio di infezioni e ad altre patologie. Per fortuna, per i trapianti intracerebrali un solo anno di immunosoppressione è ritenuto sufficiente per stabilire un buon equilibrio tra attività del sistema immunitario del paziente e sopravvivenza delle cellule trapiantate. In parallelo, l'ingegneria genetica consente di immaginare altre soluzioni: si sono sviluppate linee cellulari pluripotenti embrionali 'immuno-evasive' che non esprimono o esprimono solo alcune proteine-segnale. Queste linee sono molto studiate al momento per capire se 'funzionano bene'. Inoltre, in principio, si potrebbero ottenere le cellule da trapiantare generando cellule pluripotenti indotte da cellule mature del sangue o del derma di ciascun paziente. Questo approccio costituirebbe un esempio eccellente di medicina personalizzata ma è molto costoso e laborioso, poiché richiede di validare la funzionalità di ciascuno di questi prodotti cellulari prima di usarli per il corrispondente paziente. Si stanno anche creando 'banche' simili alle banche di midollo rosso di cellule pluripotente indotte già validate. Queste banche potrebbero essere usate per cercare cellule con proteine-segnale simili a quelle presenti nelle cellule del paziente. In questo caso, come per i trapianti d'organo rimarrebbe sempre però il dubbio dell'attecchimento del trapianto.

In sintesi, al momento si usa una temporanea immunosoppressione per evitare il rigetto. In futuro linee cellulari ingegnerizzate potrebbero permettere l'utilizzo di linee cellulari universali o personali che non richiedono immunosoppressione.

2. Che speranze ci sono che in tempi ragionevoli ci siano delle cure disponibili?

Nell'ambito delle malattie neurodegenerative le applicazioni di medicina rigenerativa contro il morbo di Parkinson sono le più avanzate. Uno studio americano è già alla fase II degli studi clinici, che include uno specifico studio di efficacia. In Europa, lo studio clinico STEMPD ha completato la fase I. Ritengo che nei prossimi 5-10 anni si chiarirà se e quanto la sostituzione dei neuroni degenerati in questa malattia è efficace a tempi brevi (fino ad alcuni anni) dopo il trapianto.

3. Per la sclerosi multipla ci sono sperimentazioni? per quanto riguarda la rigenerazione delle cellule del midollo spinale lesionato?

Ci sono sperimentazioni cliniche basate sulle azioni antiinfiammatorie e trofiche delle cellule staminali neurali umane. Uno studio importante è guidato dal prof Martino dell'Università Vita Salute San Raffaele. In precedenza, un altro studio clinico guidato dal prof Uccelli a Genova ha usato cellule mesenchimali con lo stesso scopo. Gli effetti terapeutici di questi trattamenti non sono ancora definiti e aspettano una chiara dimostrazione.

4. Quali prospettive ci sono nella cura di danni neurologici permanenti dovuti a traumi/malattie infantili intercorse nei primissimi anni di vita e i cui esiti hanno condizionato lo sviluppo e l'organizzazione cerebrale?

Una cura che cancelli danni neurologici stabiliti nei primissimi anni di vita oggi non c'è; però le prospettive di migliorare funzioni e qualità di vita stanno crescendo grazie a riabilitazioni più mirate, neuromodulazione, alcune terapie biologiche in studio e tecnologie assistive sempre migliori. Quanto si può recuperare dipende da tipo/estensione della lesione, età al trattamento, finestre di plasticità e intensità del training.

Per la paralisi cerebrale infantile sono in corso e già pubblicati studi con trapianti di cellule derivate dal sangue cordonale autologo e di staminali mesenchimali con profilo di sicurezza buono, benefici medi piccoli-moderati ma non sono ancora standard di cura.

Nelle lesioni della sostanza bianca del prematuro il target principale sono i precursori oligodendrogliali, che potrebbero rimpiazzare la mielina colpita nella malattia. La generazione e l'utilizzo di progenitori degli oligodendrociti derivati da cellule pluripotenti umane è in espansione, per questa patologia e per alcune microcefalie (oltre che per la sclerosi multipla) ma non annovera ancora studi clinici di rilievo.

5. L'uso delle cellule staminali può essere considerato nella cura della SLA?

In Italia il prof. Vescovi ha guidato uno studio clinico di fase I basato su trapianto di cellule staminali neurali umane in pazienti con SLA. La ricerca procede con lo studio degli effetti terapeutici di queste cellule nei pazienti e la valutazione in modelli sperimentali preclinici del miglior approccio di somministrazione delle cellule e degli effetti in modelli di SLA associati a specifiche mutazioni o sporadici, e nelle fasi iniziali della malattia o più avanzate.

6. Esiste un protocollo per l'utilizzo di cure con staminali, ad esempio, nel caso Parkinson e da quale stadio della malattia può essere efficace?

Esistono diversi protocolli, validati sui modelli preclinici e in sperimentazione in studi clinici di fase I e II in pazienti selezionati secondo precisi criteri. Per esempio, nello studio europeo STEMPD i pazienti devono presentare un Parkinson moderato da più di 10 anni, rispondere a terapie dopaminergiche, non presentare depressione o discinesie (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05635409#participation-criteria>). La quasi totalità degli studi clinici seri è registrata su questo portale americano: <https://clinicaltrials.gov/>. I medici di tutto il mondo possono consultarlo a vantaggio dei propri pazienti.

In termini generali, il campo delle terapie basate su staminali è in piena espansione e nell'arco di qualche anno si capirà se e quanto questi approcci portano benefici per le malattie neurodegenerative. Nessuna singola terapia "cura" la malattia, a meno non si tratti di una malattia a base genetica nota curata con la correzione del gene mutato: dobbiamo aspettarci che per la maggior parte delle malattie neurodegenerative ad insorgenza nell'adulto i risultati migliori arrivino combinando diversi approcci, per esempio, sostituzione cellulare e terapia genica o training intensivo o (neuro)modulazione.