

PUNTATA 5

RIPARARE TESSUTI E ORGANI LA MEDICINA RIGENERATIVA

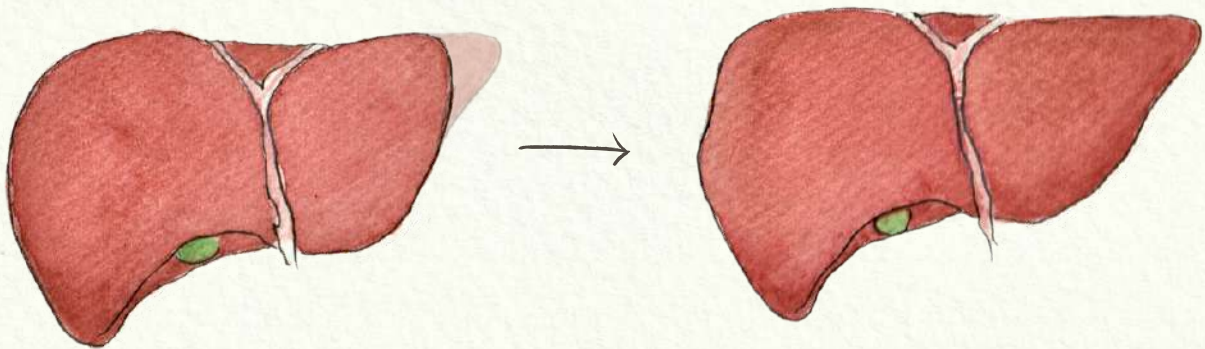


Con questo nuovo racconto entriamo nell'ambito della medicina rigenerativa che, grazie a cellule e tessuti modificati e cresciuti in laboratorio, ha l'obiettivo di riparare e rigenerare tessuti danneggiati da malattie o da danni fisici.



LA RIGENERAZIONE DEI TESSUTI

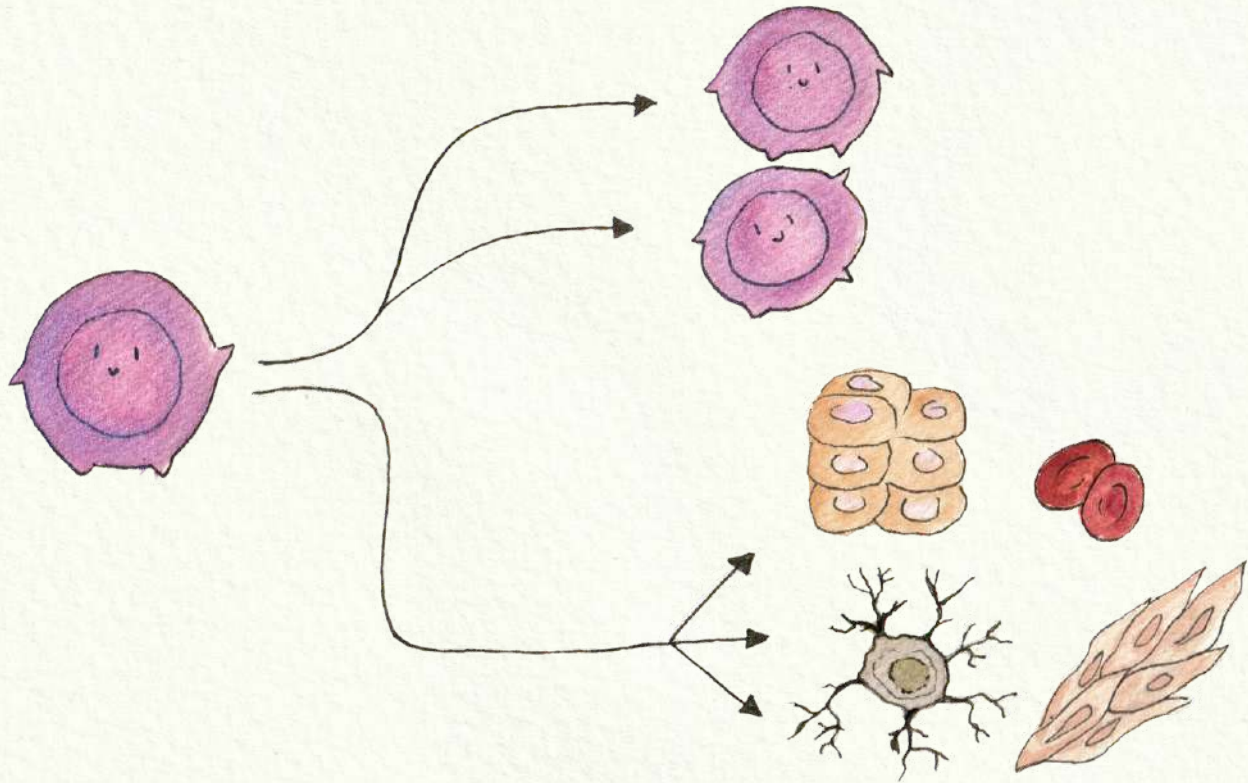
Rigenerare, riparare o sostituire tessuti danneggiati o addirittura interi organi è un sogno che l'uomo rincorre da secoli e che ora sta lentamente diventando realtà. Alcuni animali e diversi organismi vegetali sono in grado di rigenerare in autonomia parti del loro organismo in seguito a lesioni. Da sempre questo fenomeno ha affascinato l'essere umano che, sebbene non possa farsi ricrescere un arto, va incontro ad alcuni processi di rigenerazione cellulare.



Un esempio è quello che succede al fegato: se una parte di esso è persa a causa di una malattia o di un danno fisico, l'organo può ricrescere fino a tornare alle sue dimensioni iniziali. Un fenomeno noto fin dall'antichità, come raccontato nel mito di Prometeo, e circondato da un alone di mistero per molto tempo.



LE CELLULE STAMINALI



Le staminali sono cellule non specializzate, presenti in tutti gli organismi viventi, che maturando possono dare origine a diverse tipologie di cellule, sia per dare origine a tutti i tipi cellulari del corpo, che per poterli rinnovare o riparare. Vengono anche chiamate "cellule bambine", proprio perché si trovano all'inizio del loro sviluppo e, quando crescono, possono seguire diverse strade. L'altra fondamentale caratteristica è la capacità di autorinnovarsi, cioè di dividersi numerose volte dando origine a un'altra cellula staminale per garantire la sopravvivenza della popolazione cellulare.

UN SALTO INDIETRO DI 150 ANNI

Il termine "cellula staminale" - per la precisione "Stammzelle" - appare nella letteratura scientifica nel 1868 nelle opere del biologo tedesco Ernst Haeckel. Usò quel termine per riferirsi all'organismo unicellulare antenato da cui presumeva si fossero evoluti tutti gli organismi multicellulari. E lo utilizzò anche per descrivere l'uovo fecondato che dà origine a tutte le cellule dell'organismo. Queste definizioni erano sbagliate, ma iniziarono a delineare l'esistenza e le caratteristiche di queste cellule.



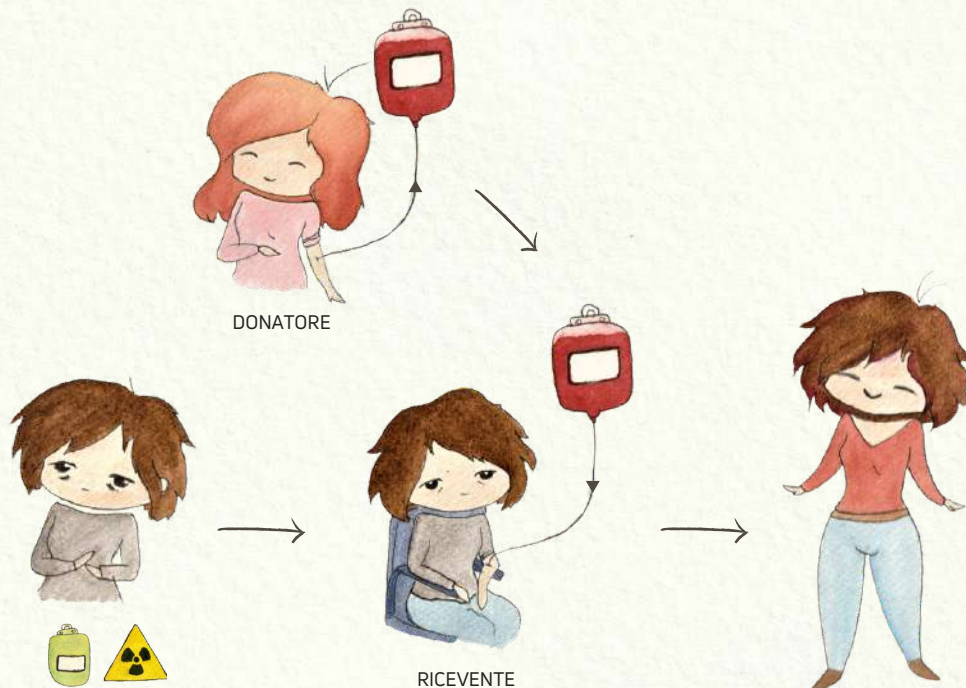
Nel 1886 William Sedgwick usò il termine per descrivere parti di una pianta in grado di crescere e rigenerarsi e, 13 anni dopo, l'accademico russo Alexander Maximow presentò alla Società Ematologica di Berlino una teoria secondo la quale tutte le cellule del sangue derivano dalla stessa cellula progenitrice.

IL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO



EDWARD DONNALL
THOMAS

Le cellule staminali contenute nel midollo osseo vennero identificate nel periodo della II Guerra Mondiale, nel tentativo di comprendere e trattare le conseguenze dell'esposizione alle radiazioni. Nel 1957 il primo studio sul trapianto di midollo negli esseri umani fu pubblicato dal chirurgo statunitense Edward Donnall Thomas e dai suoi colleghi.



I ricercatori raccolsero le cellule staminali ematopoietiche da donatori sani e le infusero in alcune persone colpite da malattie del sangue o che erano state esposte a radiazioni. Una volta migliorata, la procedura divenne una pratica clinica sicura e di routine per diverse patologie già alla fine degli anni '70. Una rivoluzione medica che nel 1990 fece vincere il Nobel per la medicina a Donnall Thomas e al suo collega Joseph Murray.

UNA SVOLTA PER LA MEDICINA RIGENERATIVA

Se Edward Donnall Thomas spianò la strada ai trapianti di midollo, Howard Green lo fece per i trapianti autologhi di epidermide nei grandi ustionati. Nel 1975 Green e il suo collaboratore James Rheinwald pubblicarono un articolo storico per l'ambito della medicina rigenerativa: descriveva come far crescere in modo efficiente le cellule epiteliali in laboratorio.



HOWARD GREEN

Il primo trapianto di epidermide, effettuato grazie alle tecniche di espansione cellulare, avvenne negli Stati Uniti 5 anni più tardi, quando due ragazzi di Boston gravemente ustionati a causa di un incidente non potevano essere trattati con le terapie standard perché non avevano sufficiente pelle sana per l'autotrapianto.



Il team di Green fece crescere in laboratorio le cellule superstiti prelevate dai ragazzi e, una volta formato il foglietto di epitelio, lo trapiantò per sostituire la pelle danneggiata. I 2 ragazzi sopravvissero e per anni furono la testimonianza del successo della strategia pionieristica.

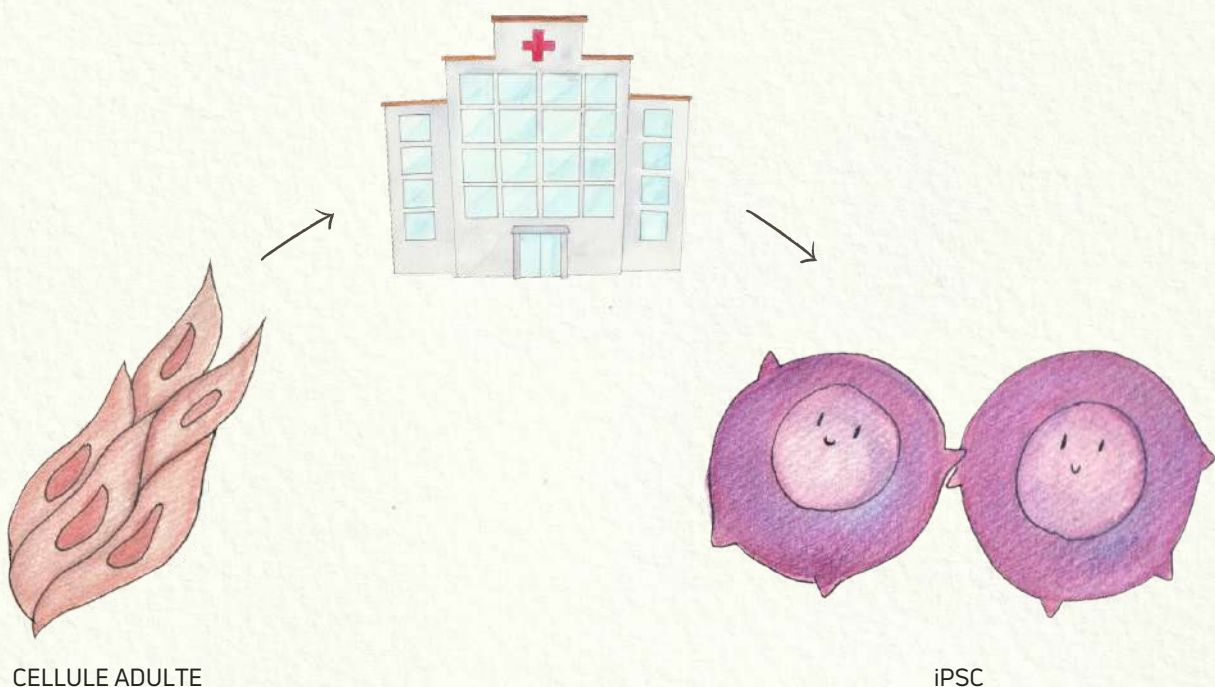
LE iPSC



SHINYA YAMANAKA

Uno dei momenti più significativi nella storia delle cellule staminali è stata la creazione delle cellule staminali pluripotenti indotte, anche chiamate con l'acronimo iPSC. Nel 2006 lo scienziato Shinya Yamanaka riuscì a riprogrammare delle cellule adulte di topo facendole tornare "bambine".

L'anno successivo la stessa procedura fu applicata con successo alle cellule umane. A differenza delle staminali adulte ed embrionali, le staminali pluripotenti indotte non esistono in natura ma vengono generate solo in laboratorio. Con gli anni sono diventate uno strumento fondamentale per la ricerca e, grazie al lavoro su esse, nel 2012 Yamanaka ha vinto il premio Nobel per la medicina, condiviso con John Gurdon.



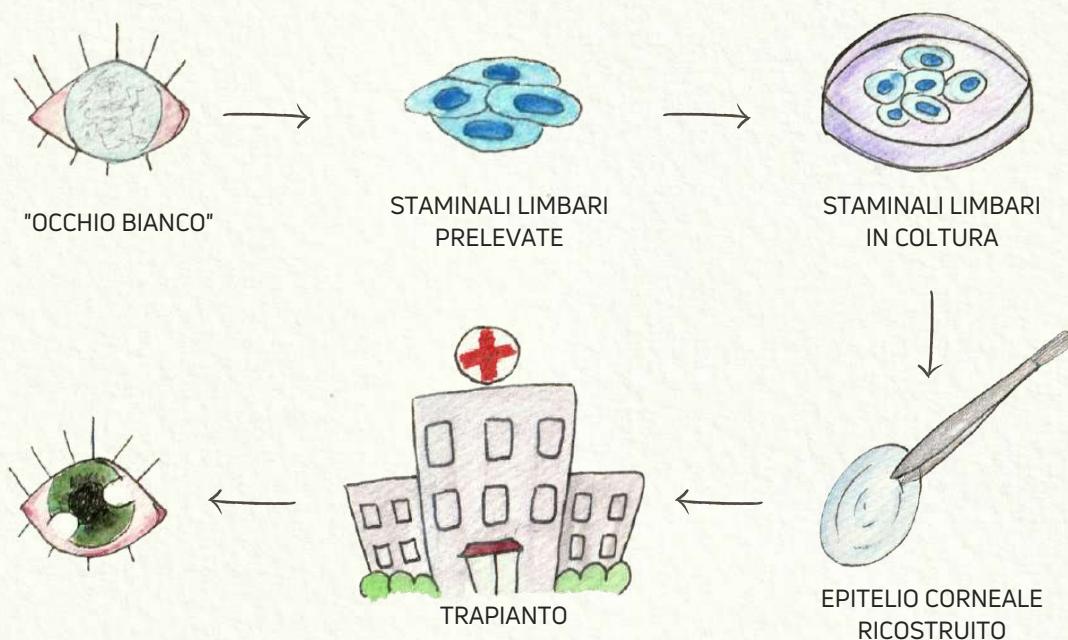
LE USTIONI CORNEALI

L'Italia è uno dei Paesi pionieri nel campo delle terapie a base di cellule staminali, grazie al lavoro svolto da Michele De Luca - che aveva lavorato sui trapianti autologhi di epidermide al fianco di Howard Green ad Harvard - e da Graziella Pellegrini.

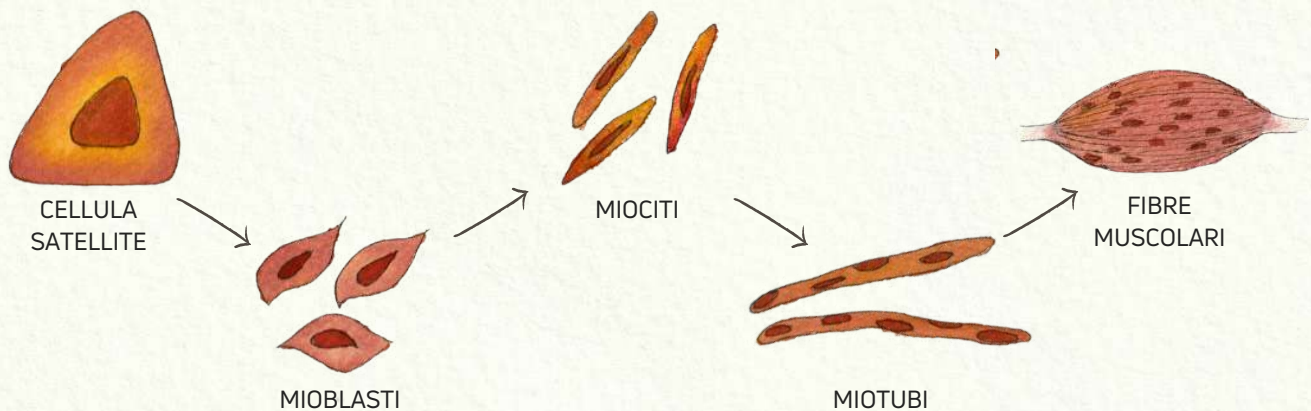


GRAZIELLA PELLEGRINI

Negli anni '90 studiarono la possibilità di trattare pazienti con ustioni oculari (il cosiddetto "occhio bianco") - causate da un agente chimico, ad esempio uno schizzo di calce, o fisico, come un evento traumatico - ricostruendo l'epitelio corneale con le cellule staminali limbari prelevate dal paziente stesso e coltivate in laboratorio. Studi che hanno portato nel 2015 all'autorizzazione in Europa della prima terapia avanzata il cui principio attivo è rappresentato da cellule staminali. L'Italia è stato così il primo Paese al mondo a registrare un farmaco di medicina rigenerativa.



LA DISTROFIA DI DUCHENNE



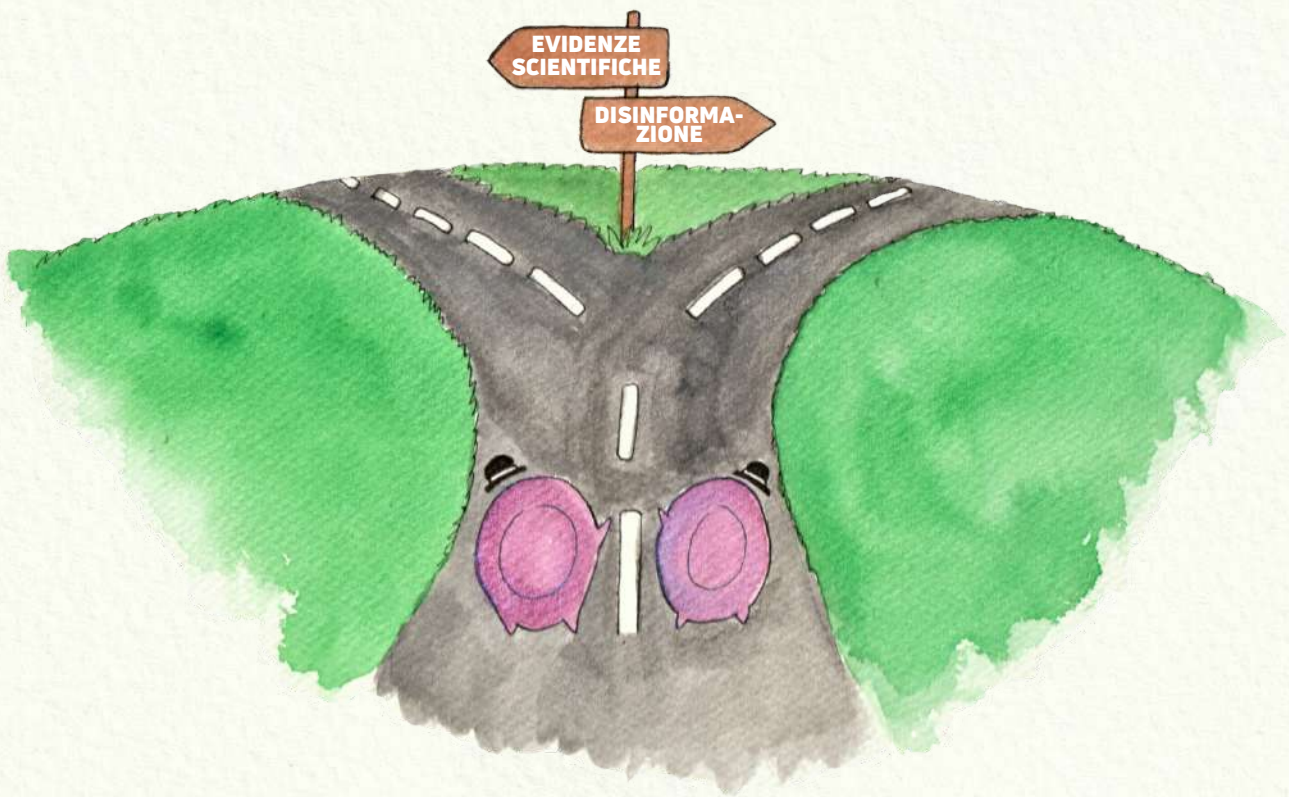
Un'altra ricerca "made in Italy" è quella che mira a combattere la distrofia muscolare di Duchenne (DMD), malattia rara che causa una progressiva degenerazione dei muscoli del corpo. La patologia è causata da una mutazione che rende difettoso il gene che codifica la distrofina, proteina essenziale per i muscoli. A differenza del sangue e degli epitelii, negli adulti le fibre muscolari non si rinnovano. Esistono però piccole cellule, dette "satelliti", che sono responsabili della rigenerazione muscolare. Purtroppo, nel caso della DMD le nuove fibre rigenerate dalle cellule satelliti hanno lo stesso difetto genetico delle fibre che sostituiscono.



GIULIO COSSU

In questi anni Giulio Cossu e il suo gruppo stanno lavorando ad una strategia che permetta ai mesoangioblasti, un tipo di cellule staminali, di aiutare gli altri nuclei malati della fibra muscolare a produrre la distrofina, amplificando così l'effetto terapeutico.

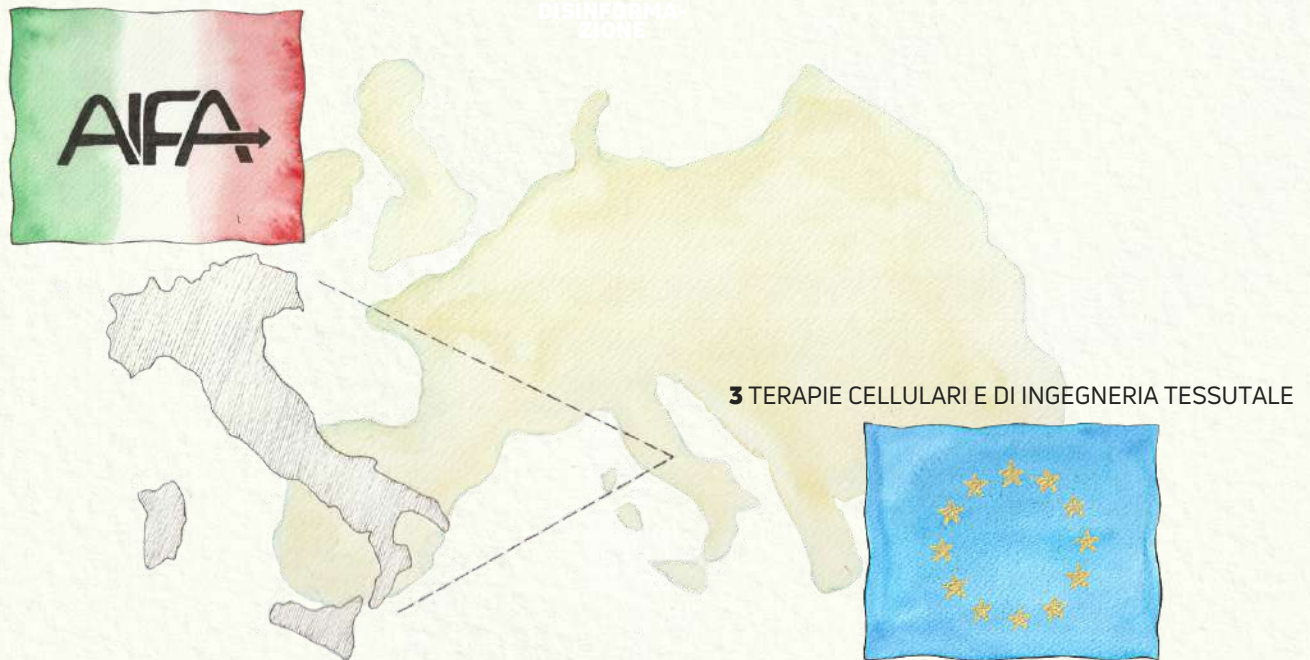
EVIDENZE SCIENTIFICHE E DISINFORMAZIONE



Negli ultimi due decenni, l'interesse per gli studi sulle cellule staminali è cresciuto enormemente. Attorno alle staminali si è però creato un alone di disinformazione che ha generato molta confusione su come funzionino veramente queste cellule, quali malattie possano curare e quali rischi comporti un loro errato utilizzo. Fondamentale è quindi la promozione di una ricerca etica per evitare le sperimentazioni basate su poche evidenze scientifiche: sono, infatti, diversi i casi di ricerca e applicazione delle staminali senza alcun fondamento validato, tra cui il tristemente famoso Caso Stamina. L'auspicio è che in un futuro prossimo si possano sviluppare e applicare in clinica un numero sempre maggiore di terapie cellulari, ma al momento le sfide da affrontare sono ancora tante.

QUANTE SONO LE TERAPIE CELLULARI E DI INGEGNERIA CELLULARE AUTORIZZATE?

3 TERAPIE CELLULARI E DI INGEGNERIA TESSUTALE



A settembre 2021 le terapie cellulari e di ingegneria tissutale autorizzate dall'Agenzia Europea dei Medicinali e disponibili per i pazienti in Europa sono solo 3. Si tratta di terapie ideate per tre diverse patologie: le ustioni oculari (come descritto a pagina 7), i difetti della cartilagine articolare del condilo femorale e della rotula del ginocchio, e le fistole perianali complesse in pazienti affetti da morbo di Crohn.

testi a cura di
Francesca Ceradini
Rachele Mazzaracca
Enrico Orzes

illustrazioni a cura di
Matilda Mazzaracca

tratto da RESHAPE, il podcast di  OSSERVATORIO
TERAPIE
AVANZATE



realizzato con il contributo non condizionante di

Celgene |  Bristol Myers Squibb
Company

 **NOVARTIS**

 **Orchard**
therapeutics

 **Pfizer**

 **PTC**
THERAPEUTICS

 **Roche**

 **SANOFI GENZYME**