

**EMMECIQUADRO N° 46**

## **SCIENZAINATTO/ Cellule Staminali e Terapie Cellulari**

**Augusto Pessina**

venerdì 28 settembre 2012

*Oggi sembra attenuato il dibattito, a volte molto aspro negli anni passati, sulle cellule staminali, sulla loro provenienza e sul loro uso terapeutico. La questione è tuttora molto aperta, ma, soprattutto sui media, è come se si accantonassero i giudizi, scientifici ed etici, per dare spazio solo alle implicazioni terapeutiche suscitando spesso speranze e illusioni in chi soffre. Il punto sulla situazione della ricerca è un servizio prezioso per aiutarci a vivere in questo mondo complicato con gli occhi aperti e le orecchie tese.*

La ricerca di base sulle cellule staminali procede ogni giorno a grandi passi con importanti risultati raggiunti. Anche nel campo delle cosiddette terapie cellulari avanzate sono iniziati numerosi *trial* clinici e questo campo è spesso fonte di notizie incontrollate o confuse che possono avere bisogno di chiarimenti.

Tra i temi più importanti correlati a questo aspetto della ricerca ve ne sono tre significativi che riguardano: la diversa provenienza di cellule staminali, la differenza tra sperimentazione clinica e «cura consolidata» e, collegato a questo ultimo aspetto, il cosiddetto problema del turismo medico delle staminali.

### **La provenienza di cellule staminali**

Per affrontare la prima questione, semplificando al massimo, occorre sapere che cellule staminali possono essere isolate ed espanse usando embrioni umani, tessuti di donatori adulti, oppure cellule adulte modificate con manipolazioni appropriate (le cosiddette IPs).

#### ***Staminali da embrioni umani***

Le cosiddette «cellule staminali embrionali» non sono il risultato di un prelievo di cellule da un embrione che potrà seguire il suo *iter* naturale fino alla nascita. Purtroppo una tale procedura è oggi impossibile e se lo fosse (fatti salvi gli aspetti gravissimi di rischio cui l'embrione verrebbe sottoposto nell'intervento) di certo il problema etico si porrebbe in ben altro modo. Nella attuale situazione gli embrioni umani donatori di staminali devono essere di fatto «distrutti» per disaggregarne le cellule che sono *tout court* le cellule dell'embrione stesso. Queste, coltivate *in vitro*, proliferano con caratteristiche di pluripotenza ma, tale operazione coincide con «l'uccisione» dell'embrione nel suo stadio più iniziale di blastocisti.

L'uso del termine staminale per queste cellule è da considerare «improprio» in quanto le cellule «propriamente» definibili come staminali sono, per fisiologia e scopo, quelle di un organismo adulto del quale hanno il compito di garantire prima la crescita e successivamente il rinnovo e la riparazione di organi e tessuti. Un feto ha già una riserva di cellule staminali fetali, un embrione ha solo cellule embrionali.

Il termine «cellula staminale embrionale» è quindi inesatto innanzitutto per ciò che riguarda la natura propriamente biologico-funzionale di queste cellule. Ad esse venne arbitrariamente dato il nome di ESC (*embryo stem cell* della terminologia anglosassone) per una ragione puramente tecnica. Infatti queste cellule (che nella blastocisti costituiscono una unità anatomico-funzionale e daranno origine a un individuo intero e funzionale) quando disgregate e messe in coltura manterranno solamente la loro capacità di originare vari tipi di tessuti (da cui la loro pluripotenza). Queste cellule ottenute da embrioni umani sono servite per ottenere linee cellulari e, sebbene vi siano dubbi sulla loro sicurezza (non potendo escluderne la tumorigenicità), sono utilizzate anche in diversi *trial* clinici.

### **Staminali da individui adulti**

L'uso delle staminali isolate da individui adulti ed espanse senza manipolazioni è già sicuramente una grande possibilità per la medicina riparativa e rigenerativa e forse anche per nuovi approcci di terapia antitumorale. Tralasciando, in queste note, la descrizione delle diverse tipologie di staminali che caratterizzano la specificità dei vari organi e tessuti vorrei mettere in evidenza una di queste tipologie, le cosiddette cellule staminali mesenchimali, che sembrano aprire orizzonti molto costruttivi.

Queste cellule sono probabilmente presenti in tutti gli organi, sono facilmente isolabili ed espandibili *in vitro*; particolarmente ricchi ne sono il midollo osseo, il sangue cordonale, il tessuto adiposo. La loro elevata plasticità (o multipotenza differenziativa) le ha fatte diventare oggetto di numerosi studi di base, preclinici nell'animale e anche clinici.

[Vai all'intervista dell'Autore sul suo lavoro di ricerca sulle staminali mesenchimali.](#)

Riferendoci a questi ultimi e ai dati riferiti da *National Institute of Health* (NIH) sappiamo che solo negli Usa sono in atto ben 123 *trial* clinici che usano MSCs. Di questi la maggior parte (70 %) è ancora diretta a valutarne la sicurezza e la possibile efficacia terapeutica dovrà essere dimostrata dopo aver confermato che queste terapie non provocano danni ed effetti collaterali gravi. Da questo punto di vista ogni specifico *trial* clinico si trova ad affrontare sia problemi comuni che aspetti specifici del tipo di terapia in studio.

Per esempio, studi di riparazione come quelli relativi al muscolo cardiaco comporterà di orientare le cellule a originare non solo cardiomiociti ma anche vasi e connessioni funzionali utili.

Nel caso delle applicazioni neurologiche per esempio va considerato che, pur esistendo dati *in vitro* circa la possibile differenziazione di cellule mesenchimali in cellule del tessuto nervoso, mancano dati significativi sulla loro funzionalità e vi sono scarse e discutibili evidenze su tale conversione *in vivo*. Questi studi sono interessanti ma molto pionieristici.

Più fondati appaiono i *trial* che usano cellule mesenchimali in patologie (comprese quelle del sistema nervoso come SLA e sclerosi multipla) dove si ipotizza un ruolo importante della risposta immunitaria perché è provato anche *in vivo* che queste cellule possono avere ruolo immunosoppressivo e antiinfiammatorio.

Per questo il loro uso si è molto diffuso nel campo immunologico allo scopo di valutare la loro reale efficacia nel ristabilire condizioni fisiologiche nelle patologie autoimmuni e la sua durata nel tempo. Positivi risultati sono stati riportati nelle forme di GvHD (malattia da trapianto contro l'ospite) refrattarie al trattamento con steroidi che rappresenta la principale complicanza del trapianto allogenico.

Numerosi studi sono in corso utilizzando molte altre popolazioni staminali come staminali da tessuto adiposo, progenitori endoteliali, periciti e anche cellule staminali neurali (la cui origine è principalmente da embrioni e feti umani). Va ricordata infine la notevole importanza delle cellule staminali limbiche già utilizzate in clinica da diversi anni anche in Italia nella ricostruzione della cornea in pazienti ove questa era stata gravemente danneggiata.

A tuttora (sebbene sia necessaria prudenza) i numerosi *trial* clinici eseguiti o in atto sembrano indicare che le cellule staminali mesenchimali hanno un buon grado di sicurezza. Passi significativi devono ancora essere fatti per dimostrare il loro beneficio curativo nelle diverse patologie ove sono in studio.

### **Induced Pluripotent Stem cells**

Le cosiddette cellule staminali pluripotenti (*induced Pluripotent Stem cells* - iPSc) sono ottenute da cellule adulte «riprogrammate» con vari metodi che utilizzano vettori virali, trasposoni e anche metodi farmacologici. Il loro uso ha avuto un grande incremento e anche con queste cellule sono iniziati *trial* clinici seppure molti sono i punti interrogativi sollevati circa la loro biologia.

Un aspetto particolarmente discusso riguarda la sicurezza a causa dell'uso di vettori virali ma anche dei trasposoni (sebbene di gran lunga maggiore di quella correlata all'uso di retrovirus). Resta molto sospetto il fatto che alcuni geni correlati alla pluripotenza, anche quando attivati con sostanze chimiche o farmaci, sono riconosciuti per la loro potenziale oncogenicità.

Questa metodologia, è stata da molti salutata come una vittoria etica perché permette di ottenere cellule «simil-embryonali» senza la necessità di creare e distruggere embrioni umani. Resta, tuttavia, da riconoscere che poco o nulla si conosce della biologia e della stabilità genetica di queste cellule «pluripotenti» e questo legittimo entusiasmo è talvolta risultato acritico.

Molti aspetti lasciano intravedere che la via delle iPSc non sarà semplice da percorrere e che per giungere a un loro uso in terapia dovranno essere affrontati e superati sia problemi di carattere biologico di base correlati alla loro sicurezza e perfino nuovi aspetti di carattere etico che non si possono trascurare. Tra questi non ultimi anche problemi di natura legale e sociale quali il problema della «privacy» e del «consenso» poiché le linee cellulari iPSc contengono informazioni genetiche del donatore. Anche la proposta di rendere anonime queste linee cellulari induce perplessità sia perché il loro *imprinting* genetico resta identificabile e riconducibile al donatore ma, soprattutto, poiché lo scopo per cui esse sono «costruite» e utilizzate (la cura) prevede come essenziale la loro «tracciabilità» e quindi anche il legame con il donatore.

Un tema discusso, che mette in discussione la stessa natura e lo scopo del consenso, è quello del consenso informato del donatore che, secondo alcuni dovrebbe essere limitato nel tempo lasciando al donatore il diritto di «ritirare» il consenso. Ciò in quanto un generico consenso a «fare ricerca» sulle proprie cellule non sarebbe realmente un consenso «informato» in quanto non comprende future, non previste, informazioni che potrebbero

essere importanti per il paziente e per il donatore. Per esempio scoprire di esser portatore di geni correlati a patologie oppure l'utilizzo di queste cellule per scopi non coerenti con le convinzioni culturali e morali del donatore). Già allo stato attuale delle cose, un generico consenso non protegge dal rischio di applicazioni discutibili che si possono fare con queste linee come la produzione di gameti o di embrioni per citarne alcune.

A fronte dei problemi sopra riportati ve ne sono altri ancora più gravi paventati da diversi ricercatori circa gli aspetti etici connessi all'utilizzo delle iPS. La possibilità di utilizzare in terapia queste linee cellulari (cui tutti plaudono) sembra poter richiedere necessariamente lo studio delle iPS in modelli animali e quindi la probabile necessità di creare chimere e ibridi uomo animale. La domanda cruciale, che riguarda l'equivalenza tra iPS e cellule embrionali, ha già visto invocare di maggiori ricerche sulle cellule embrionali umane.

Anche la derivazione di gameti a partire da iPS, aprirebbe la strada alla loro applicazione nel campo degli studi sulla fertilità, ponendo la necessità (prima delle applicazioni cliniche) di verificarne la funzionalità e quindi di dover creare e distruggere in laboratorio altri embrioni umani.

### **Sperimentazione clinica e cure consolidate**

Proprio quanto riportato sopra e questa spinta alla ricerca clinica che ogni giorno fa passi avanti non deve però trasformarsi in frettolosa e grossolana pubblicità di terapie ancora in studio. Vi è la necessità di chiarezza (che soprattutto la comunicazione deve avere) nella corretta distinzione tra la ricerca sperimentale clinica e la cura provata e consolidata. La ricerca basata sulla sperimentazione clinica umana rappresenta una tappa tanto fondamentale quanto iniziale. La prima fase di questi studi viene eseguita su piccoli numeri di pazienti e ha come scopo fondamentale la valutazione della non tossicità della terapia stessa. Come ben sanno i ricercatori clinici questa fase è preliminare a quelle che successivamente dovranno essere impostate per valutare l'efficacia del nuovo trattamento. Questa, anche quando confermata, deve essere seriamente confrontata con le altre eventuali terapie disponibili. L'annuncio di un nuovo *trial* clinico è importante ma non deve essere confuso con il lancio di una nuova, sicura e provata terapia.

Occorre quindi sottolineare che, accanto all'uso di cellule staminali già importanti in cure consolidate come per esempio il trapianto in ematologia, esistono studi sperimentali di tipo clinico la maggior parte dei quali non ancora conclusi, altri conclusi con insuccesso altri ancora dei quali non è dato conoscere l'esito. Dove la serietà e l'onestà scientifica sono praticate seriamente si può giungere a concludere che vecchie terapie sono ancora preferibili a quelle innovative. La ricerca seria impara molto anche dai risultati negativi e la buona clinica torna sempre sui suoi passi se riconosce che non vi sono motivi validi per percorrere una strada nuova. Solo quando prevalgono interessi economici o di immagine, che poco hanno a che fare con la risposta ai bisogni del paziente, si può sostenere il contrario.

Una interessante novità è certamente quella che riguarda la collaborazione tra associazioni di pazienti, ricercatori di base, clinici e responsabili della regolamentazione, sia a livello nazionale che europeo. Una delle funzioni di queste associazioni dovrebbe esser quella di tenere alta l'attenzione rivolta alla persona e da una parte non permettere alla burocrazia di rallentare i tempi ma dall'altra denunciare euforiche fughe in avanti di ricercatori o regolatori. Anche il loro ruolo nel chiedere una distribuzione equa delle risorse, non solo rivolte alla ricerca biomedica di base e clinica ma anche a quella riabilitativa e assistenziale, rappresenta un aspetto di grande realismo.

Anche le normative per la produzione di cellule per la terapia richiedono di rispondere a criteri di utilizzo equo e su vasta scala. Oggi, infatti, i costi di produzione di cellule per le cosiddette «terapie cellulari avanzate» sono molto elevati e sarà quindi importante, ove arrivino risultati positivi, sviluppare tecnologie che possano trasformarli da prodotti di nicchia in prodotti terapeutici di largo utilizzo. Come ha ricordato anche il Santo Padre: «Oltre a questioni meramente etiche, bisogna affrontare questioni di natura sociale economica e politica per garantire che i progressi della scienza medica vadano di pari passo con una offerta giusta ed equa dei servizi sanitari».

### **Turismo medico e mistificazioni sulle le terapie con cellule staminali**

Da tempo quando si parla delle frontiere della biomedicina sembra divenuto obbligatorio parlare di cellule staminali e il termine «staminale» ha l'effetto di una parola magica che produce valore aggiunto a tutto; dalle creme alle più assurde proposte terapeutiche. Questo aspetto ha perfino contagiato la comunicazione circa la reale utilità del sangue di cordone ombelicale, indiscussa per certe patologie ma spesso erroneamente enfatizzata per altre. Su queste cellule continuano a circolare esagerate promesse e false informazioni che spingono le donne alla cosiddetta conservazione autologa in banche private. Va ricordato che il sangue cordonale utilissimo nei trapianti e del quale resta nobile la donazione solidaristica per il trapianto ha, almeno per ora, valore assai limitato per quanto riguarda la cosiddetta medicina rigenerativa.

#### **Nota storica**

Navigando in rete si trovano migliaia di siti la maggior parte dei quali rappresenta promesse irreali e molte vere truffe gravi dove non è perfino messa a rischio la salute del paziente. In questi siti emergono i nomi altisonanti di istituzioni scientifiche con tanto di staff medica in grado di offrire cure per qualsiasi patologia che, nella maggior parte dei casi, darebbero effetti a dir poco miracolosi.

Dietro a queste istituzioni si celano spesso interessi economici e talvolta vengono anche ostentati aspetti pseudo-religiosi, filosofici e magici nei quali vi è davvero poca o nessuna conoscenza medica. Alcune sono riproposizioni moderne di vecchie teorie. Una di queste, proposta da Kuettner risale addirittura all'inizio del Novecento ed era basata sul trattamento con cellule o frammenti di tessuto per stimolare l'organismo malato a reagire.

La storia poi si è evoluta a seguito della osservazione (poco documentata e credibile) dello svizzero Paul Niehans il quale nel 1931 iniettando (si dice per errore) in un paziente delle cellule di paratiroide di bue avrebbe avuto come risultato la guarigione del paziente. Queste terapie sono state sviluppate da altri medici (per esempio Kuhan) che, in Messico, avrebbe addirittura sperimentato su se stesso (con grande successo ma non è chiaro quale) l'iniezione di cellule embrionali del famoso squalo blu.

In generale queste «cure» sono basate sulla negazione di quanto la moderna immunologia ci ha dimostrato (come i meccanismi di rigetto) e teorizzano l'uso terapeutico di xenotrapianti (da specie diversa) che avrebbero lo scopo di stimolare le funzioni dell'organismo.

Una drammatica variante di queste terapie è stata la cosiddetta *sicca cell therapy* che consisteva in una iniezione sottocutanea di cellule cerebrali di feto di vitello (o altri organi) proposta addirittura per curare malati di sindrome di Down. Negli USA è dovuto intervenire il *Board* del *National Down Syndrome Congress* per denunciare i gravissimi rischi cui i pazienti trattati con questa terapia incorrevano e pare ancora incorrano. Più volte è intervenuta anche la *American Cancer Society* per denunciare i rischi legati a questa terapia. Ancora, in alcune pubblicità di queste terapie, si legge che dopo il trapianto con cellule embrionali si ottiene un rapido miglioramento di umore, volontà e memoria, normalizzazione della glicemia, lipidemia e pressione arteriosa! Questa scuola che si autodefinisce una nuova branca della trapiantologia, usa terapie a base di lisati e liofilizzati di organi e viene proposta anche per curare l'impotenza sessuale, malattie cardiache, sindrome di Down e Parkinson.

### **La situazione attuale**

Se in questo momento storico queste terapie hanno meno seguaci, nel frattempo le idee che le sorreggono si sono aggiornate e sono nati molti altri siti che reclamizzano (in modo più moderno) terapie con cellule staminali sia adulte che da embrioni umani. Nella migliore delle proposte che si trovano pubblicizzate si tratta di trattamenti terapeutici ancora sotto valutazione da parte delle agenzie regolatorie sanitarie in trial clinici dei quali non si conoscono ancora i risultati. In altri casi non solo non è provata l'efficacia, ma addirittura è dimostrata l'inutilità o segnalati effetti negativi sulla salute (*adverse effects*).

Spesso molte di queste terapie sono anche eseguite in condizioni igieniche che non danno grandi garanzie. Il CAT (*Committee for Advanced Therapies*) che agisce a livello europeo nell'ambito dell'EMA (*European Medicines Agency*) è recentemente intervenuto su questa materia. CAT è responsabile, tra le altre funzioni, della preparazione di documenti informativi circa la qualità, sicurezza ed efficacia dei nuovi prodotti medicinali per le terapie avanzate ed è sulla base dei suoi rapporti che avvengono le procedure di autorizzazione in base alla regolamentazione europea. Intervenedo sulla autorevole rivista *Lancet*, nell'agosto 2010, con un importante articolo critico, CAT ha denunciando quello che ormai viene chiamato turismo medico poiché vede numerosi pazienti recarsi in cliniche (presenti soprattutto nei paesi asiatici) dove vengono sottoposti a terapie inefficaci, talvolta anche molto pericolose e sempre comunque molto costose per il paziente.

### **Le prospettive: verità invece di bugie**

Purtroppo il fenomeno non solo è diffuso, ma sembra addirittura incrementarsi di anno in anno indicando quindi una carenza di controlli e di verifiche pubbliche su queste attività private. Ad alimentarlo è anche un certo modo di comunicare nel campo della salute.

Da una parte gli enti di ricerca che, dovendo giustificare i finanziamenti (spesso anche notevoli) pubblici o da sottoscrizioni private, devono regolarmente enfatizzare le loro «scoperte» anche quando non ne sia chiara l'utilità, dall'altra le notizie giornalistiche che giocano sul sensazionalismo senza occuparsi troppo di verificare la bontà delle notizie che le stesse agenzie di stampa fanno circolare acriticamente. Capita perfino che la notizia di una «scoperta» (talvolta di poco rilievo) sia pubblicata dai giornali o data in radio e TV prima che sia pubblicata su riviste scientifiche specializzate. Nel fenomeno di enfattizzazione molti messaggi diventano o vengono recepiti in modo errato generando in pazienti e familiari speranze infondate e successive amare delusioni.

Al contrario, è necessario dare corrette informazioni ai pazienti che hanno sicuramente il diritto di essere informati dei progressi fatti in campo medico, ma anche quello di non essere illusi con notizie talvolta confuse, ambigue o addirittura false. C'è perfino chi teorizza che, raccontando bugie, si possa aiutare e alimentare la speranza dei malati. Non è così, la speranza non si può sostenere con le menzogne, solo un sano e umano realismo può farla crescere.

La verità, anche quando drammatica, permette alla persona di fare i conti con se stessa. I medici i ricercatori e i comunicatori possono avere un ruolo importante, anche attraverso esperienze di fatica e di dolore, nell'aiutare i

pazienti a sperare a riscoprire la propria umanità che è bisognosa di qualcosa di più che la sola salute fisica.

*Augusto Pessina*

*(Presidente della Associazione Italiana Culture Cellulari (AICC) e Docente di Microbiologia e responsabile del Laboratorio di Colture Cellulari dell'Istituto di Microbiologia presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Milano)*

© Pubblicato sul [n° 46](#) di [Emmeciquadro](#)

© Riproduzione riservata.