

PRIMOPIANO MEDICINA



Il futuro è già dietro l'angolo. O almeno così pare, stando alle recenti novità nel campo della ricerca sulle cellule staminali prelevate da liquido amniotico. E la ricerca sta per dare i suoi frutti: sono in via di approvazione 160 protocolli di applicazione clinica sull'uomo.

Molto si è parlato delle cellule staminali da cordone ombelicale o di quelle embrionali, qual è la differenza con quelle del liquido amniotico?

«Le staminali embrionali sono cellule totipotenti, in grado di creare ogni tipo di tessuto», spiega Giuseppe Simonì, direttore scientifico Biocell center, unico centro al mondo che permette la crioconservazione di cellule staminali prelevate da liquido amniotico (vedi box pagina 34). «Il lo-

Questo sembra essere il futuro della medicina rigenerativa e della terapia cellulare. Cellule staminali prelevate dal liquido amniotico in grado di differenziarsi in ogni tessuto o organo umano. Si apre la strada al trapianto autologo in caso di malattie congenite o patologie a base genetica

DI PAOLA CIMETTI

ro prelievo comporta però notevoli limitazioni etiche, come la distruzione di un embrione, vietata in molti Paesi, tra cui l'Italia. Non ultimo, le colture in vitro effettuate finora hanno dimostrato la loro instabilità genetica, con possibile sviluppo di tumori».

D'altro canto, le staminali prelevate dal cordone ombelicale sono multipotenti, in grado di specializzarsi solo in cellule ematopoietiche, perché si trovano già a un certo livello di differenziazione e hanno un basso grado di proliferazione, una o due volte, caratteristiche che le rendono adatte per il trapianto eterologo in caso di leucemia. Le cellule staminali da liquido amniotico, invece, si posizionano a metà strada tra quelle embrionali e quelle adulte, senza i difet-



Fonte preziosa

la rigenerazione dei tessuti danneggiati. La medicina di domani prevederà protocolli terapeutici che si avvarranno del loro utilizzo, essendo in grado di generare ben 220 tipi di tessuti diversi. Le prove ci sono. Inducendo un differenziamento sotto stimolo osteogenico in un pool di cellule staminali, sono state evidenziate dopo 21 giorni granulazioni ossee, tramite test immunochimici a fluorescenza con anticorpi monoclonali, che dopo 28 giorni si sono fatte più massicce, fino alla creazione di puro tessuto osseo. E il controllo della stabilità genetica», conclude Simoni, «ha dato ottimi risultati, confermando la stabilità cromosomica delle cellule dei nuovi tessuti creati».

Cellule con caratteristiche analoghe, prelevate dall'adipe di soggetti adulti sono, del resto, le più utilizzate per i trial clinici e costituiscono un valido modello da seguire.

PRELIEVO SENZA RISCHI

Il prelievo delle cellule dal liquido amniotico è una metodica di uso comune nella diagnosi prenatale. Si affronta durante l'amniocentesi, nel secondo trimestre di gravidanza, dalla quindicesima alla diciannovesima settimana di gestazione, quando l'amnios ha raggiunto dimensioni sufficienti perché la pratica non costituisca un rischio per il feto. Senza scrupoli di natura etica: il prelievo non comporta nessun rischio aggiuntivo per la madre e per il feto ri-

spetto alla procedura classica di amniocentesi, non danneggia l'embrione e, grazie all'elevato potere di proliferazione delle cellule, non c'è necessità di scegliere tra il trapianto autologo o la donazione solidale.

«Durante l'amniocentesi», spiega Claudio Giorlandino, segretario generale Sidip, Società italiana di diagnosi prenatale e medicina materno fetale, «il ginecologo effettua un prelievo in tutta sicurezza di 18-20 ml di liquido amniotico per la diagnosi prenatale. I primi 3 ml, che secondo le linee guida Sieog (Società italiana di ecografia ostetrica ginecologica e metodologie biofisiche) sarebbero destinati all'eliminazione per evitare che l'analisi genetica sul feto sia influenzata da cellule materne, vengono raccolti in una provetta sterile consegnata dal centro di crioconservazione, al quale verrà subito inviata».

Le cellule staminali così raccolte subiranno poi un processo di congelamento in sofisticate apparecchiature a -196 gradi centigradi, all'interno di contenitori di azoto liquido, dove rimangono per 19 anni. Il potenziale di questi soli 3 ml di liquido amniotico è enorme: «Questa piccola frazione di liquido è in grado di fornire da 20 a 30 mila cellule; una quantità più che sufficiente per utilizzi terapeutici futuri», precisa ancora Simoni, «senza rischio di rigetto, perché trapiantate sullo stesso soggetto donatore e con un elevato grado di compatibilità anche con i familiari stretti».

ti delle prime e le limitazioni delle seconde. Si tratta, infatti, di cellule pluripotenti mesenchimali, in grado di differenziarsi in modo asimmetrico in una cellula madre - che quindi funge da scorta per ulteriori differenziazioni - e una cellula adulta matura, in grado di generare tessuti solidi come cute, ossa, cartilagini e veri e propri organi, come fegato e rene.

Ben si comprende, se la sperimentazione sull'uomo darà conferma dell'enorme potenziale, il grado di interesse che ricopre l'applicazione di questa tecnica nella medicina rigenerativa di tessuti o organi compromessi da gravi malattie o incidenti, come nel caso di ustioni e fratture. «Le cellule staminali da liquido amniotico», continua Simoni, «aprono un nuovo scenario nel-

>

PRIMOPIANO MEDICINA
Biocell center

È la prima azienda al mondo a offrire un servizio di crioconservazione di cellule staminali da liquido amniotico per uso autologo. Biocell center, con sede principale a Busto Arsizio (VA) e altre sedi in Italia, Svizzera e Stati Uniti,

si avvale della sinergia di scienziati di alto livello. Fisici, genetisti e biologi collaborano nelle ricerche supportate dall'utilizzo di macchinari all'avanguardia. «Una volta che è stata scoperta la presenza di staminali nel liquido amniotico», ricorda Giuseppe Simoni, direttore scientifico Biocell center, «abbiamo iniziato a studiare le capacità di espansione e ne abbiamo constatato l'elevato potenziale proliferativo. Abbiamo messo a punto una tecnica brevettata per la raccolta e la crioconservazione del materiale, escludendo qualsiasi possibilità di contaminazione batterica o di cross contaminazione tra diversi campioni». Biocell center collabora con istituti privati e ospedali pubblici aderenti al servizio. I genitori interessati possono contattare direttamente il centro qualche giorno prima dell'amniocentesi. Il personale addetto invierà il kit per la raccolta presso il recapito indicato o la clinica previo accordo con il personale sanitario. Una volta effettuata l'amniocentesi, è sufficiente contattare il corriere e prenotare il ritiro del kit. Il costo totale della crioconservazione per 19 anni è di 980 euro. Per ulteriori informazioni, è possibile contattare direttamente il centro al numero verde 800 042433; tel. 0331 386028; email info@biocellcenter.it.



«Non esiste nessun rischio aggiuntivo per la madre», ribadisce Giorlandino, «l'amniocentesi è ormai una procedura molto diffusa e sicura, tanto che il rischio di aborto spontaneo addirittura diminuisce nelle gestanti che la affrontano, rispetto a chi non effettua indagini prenatali, probabilmente imputabile alla cura antibiotica concomitante all'amniocentesi. Le mamme intenzionate a raccogliere e conservare il patrimonio genetico del figlio devono comunicare la decisione al proprio ginecologo e con lui rivolgersi al centro di crioconservazione. È auspicabile che diventi una pratica comune per tutti i ginecologi», conclude Giorlandino, «informare le pazienti che devono sottoporsi all'amniocentesi di questa possibilità dai risvolti futuri veramente promettenti».

APPLICAZIONI TERAPEUTICHE

Le sperimentazioni in questo campo stanno dando frutti positivi e stanno aprendo le porte per interessanti applicazioni sull'uomo. «Proprio quest'anno», prosegue Simoni, «sta per essere pubblicato su *Trends in molecular medicine* un lavoro che fa il punto sulle terapie con cellule staminali, che spesso comportano "due passi avanti e uno indietro" (Ankrum J, Karp JM. *Mesenchymal stem cell therapy: two steps forward, one step back. Trends Mol Med.* 2010 maggio; 16 (5) : 203-9. Ndr). I trials

clinici all'attivo sono 101 nel mondo, soprattutto in Usa, Europa e Cina, di cui 59 di tipo allogeneico, che arruolano 5.344 pazienti».

Biocell center, il dipartimento di Oftalmologia dell'*Harvard medical school* e la Fondazione Irocs, Ospedale maggiore, Policlinico Mangiagalli e Regina Elena di Milano hanno siglato un accordo di ricerca sulla terapia cellulare per degenerazioni retiniche con cellule staminali da liquido amniotico. Il progetto prevede la valutazione della funzionalità di cellule differenziate in fotorecettori o cellule dell'epitelio pigmentato retinico su modelli di topi transgenici con patologie correlate a degenerazioni retiniche. Il campo di applicazione, se confermata l'utilità del trapianto, potrebbe dare la svolta alla cura di patologie che portano, ora, alla cecità, come retinite pigmentosa e degenerazione maculare.

Ed è un docente dell'*Harvard medical school* di Boston, Dario Fauza, il primo che probabilmente avrà la possibilità di effettuare i primi trapianti sull'uomo di organi prodotti a partire da cellule staminali da liquido amniotico. Già sperimentata con successo la produzione di tessuti solidi, quali una parte di diaframma, un segmento di trachea e uno di sterno poi impiantati alla nascita in ovini affetti da malformazioni congenite, Fauza è in attesa dell'approvazione da parte dell'Fda di un protocollo di intervento sull'uomo. Il suo intento è quello di arruolare un gruppo di venti donne in gravidanza con diagnosi prenatale di ernia diaframmatica congenita, patologia che impedisce

ai polmoni del feto di svilupparsi nel modo corretto, con grave conseguente deficit respiratorio del nascituro, e candidarle alla coltura di cellule prelevate dal liquido amniotico per la produzione della parte di diaframma da impiantare alla nascita. Il futuro è ora.

