



## Il premio Nobel a Capecchi e due parole sulle Cellule Staminali

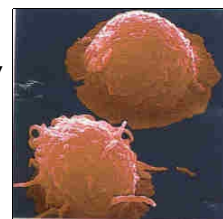
A cura di: **Carlo Di Stanislao**

*"Le idee fisse sono come dei crampi, per esempio a un piede:  
il rimedio migliore è camminarci su"*  
**Seren Aabye Kierkegaard**

*"Come si sa, funzione propria del genio è fornire idee ai cretini venti anni dopo"*  
**Louis Aragon**

*"Chiarire un mistero è indelicato verso il mistero stesso. Ma si sa, il genio non ha delicatezza"*  
**Alberto Savinio**

Come italiani e come studiosi abbiamo in questi giorni un motivo di orgoglio: il Nobel per la Medicina è andato ad un nostro connazionale, Mario Capecchi, per le sue innovative ricerche sulle "cellule staminali".



Putroppo, però, un'altra intelligenza italica perduta e sviluppata all'estero.

Nato, infatti, a Verona, il 6 ottobre nel 1937, da madre americana e da padre italiano, Capecchi è cresciuto all'estero.



Solo parte della sua infanzia è trascorsa nel nostro Paese tra molte difficoltà, mentre la madre era rinchiusa in un campo di concentramento.

La nonna americana di Capecchi, Lucy Dodd-Ramberg, era una pittrice insediata a Firenze.

All'età di 9 anni, Mario Capecchi si trasferisce negli Usa e si laurea in fisica all'Antioch College nel 1961, ottenendo un dottorato di ricerca in biofisica alla Harvard University nel 1967.

La sua tesi di laurea, redatta sotto la guida del Dr. James D. Watson<sup>1</sup>, include l'analisi del meccanismo della "nonsense suppression", (presente nelle mutazioni genetiche dei batteri); l'inizializzazione della sintesi proteica (con la dimostrazione della formilmetionina tRNA come responsabile dell'inizio della sintesi nelle proteine) e il meccanismo della terminazione delle proteine.

Nel 1969 il Dr. Capecchi diventa Assistente Docente al Dipartimento di Biochimica della Harvard School of Medicine.

<sup>1</sup> Biologo e genetista statunitense, James D. Watson si laureò in zoologia all'Università di Chicago nel 1947 ed ottenne il dottorato di ricerca presso l'Università dell'Indiana nel 1950. Successivamente fu indirizzato da Maurice Wilkins, biofisico neozelandese, ad approfondire gli studi sugli acidi nucleici. Negli anni successivi, Watson lavorò sia negli Stati Uniti che a Cambridge, in Inghilterra, dove conobbe Francis Crick. Nel 1953 Watson e Crick proposero, in un articolo su "Nature", il modello a spirale elicoidale a doppio filamento per la molecola di Dna. Oltre a descrivere la struttura del Dna, essi ne ipotizzarono anche la capacità di replicazione e di trascrizione dell'informazione genetica; proprietà che vennero verificate negli anni immediatamente successivi. Grazie a questa scoperta Watson e Crick ricevettero, insieme a Maurice Wilkins, il premio Nobel per la medicina nel 1962.

Promosso Professore Associato nel 1971, due anni dopo si unisce alla facoltà della University of Utah come Professore of Biologia.

Dal 1988 il Dr. Capecchi ha condotto ricerche per l'Howard Hughes Medical Institute; dall'1989 è Professore di Genetica Umana alla University of Utah School of Medicine e, dal 1993, Professore Emerito di Genetica Umana e Biologia.

Egli è inoltre co-direttore del Dipartimento di Genetica Umana.

Il Dr. Capecchi è soprattutto noto per il suo lavoro pionieristico sullo sviluppo della tecnica del "gene targeting" nelle cellule staminali embrio-derivate (ES cells<sup>2</sup>).

Questa tecnologia permette agli scienziati di creare topi recanti mutazioni in ogni gene desiderato. La potenza di questa tecnologia è che il ricercatore sceglie sia quale gene mutare e sia come mutarlo, ottenendo virtualmente una completa libertà su come manipolare le sequenze di DNA nel genoma dei topi viventi. Tutto ciò permette agli scienziati di valutare nel dettaglio la funzione di ogni gene durante lo svolgersi della fase post-sviluppo del topo.

La ricerca del Prof. Capecchi interessa anche l'analisi della genetica molecolare dello sviluppo embrionale dei topi, lo sviluppo neurale dei mammiferi, la produzione di un modello di embrioni murini delle malattie genetiche umane, la "gene-therapy", la ricombinazione omologa e la riorganizzazione genomica programmata nel topo. Ma vediamo cosa significano tutti questi complessi termini. L'aggettivo staminale viene da *stame* che significa ceppo, stipite, origine.

In prima approssimazione si può dire che per cellula staminale s'intende una cellula capace, nel suo processo continuo di replicazione, di dar luogo a una progenie di cellule via via sempre più differenziate e specializzate<sup>3</sup>.

Nel paragrafo intitolato "Definizioni ed elementi tecnici" della Relazione della sottocommissione tecnica sulle cellule staminali, stilata su richiesta dell'ex Ministro della Sanità Umberto Veronesi al fine di esaminare le problematiche relative all'utilizzo di cellule staminali ai fini terapeutici e di chiarire il reale potenziale di sviluppo e di applicabilità di questo settore di ricerca in Italia, le cellule staminali sono definite e suddivise in diverse tipologie come segue<sup>4</sup>:

le cellule staminali sono cellule non specializzate in grado di dividersi dando origine contemporaneamente a una cellula staminale (uguale alla cellula madre) e una cellula precursore di una progenie cellulare che alla fine darà a sua volta origine a cellule terminalmente differenziate (mature).

Si definiscono totipotenti le cellule staminali che possono dar luogo a tutti i tessuti, multi (o pluri) potenti quelle che possono dar luogo ad alcuni tipi cellulari o tessuti ed unipotenti, quelle che possono dar luogo a un tipo cellulare.

La scoperta vera e propria delle cellule staminali è cosa molto recente.

I primi ad individuare la presenza di cellule staminali sono stati alcuni gruppi di studiosi dell'Istituto Tumori e dell'Ospedale Niguarda di Milano verso la fine degli anni '80, analizzando diversi pazienti con tumore in cura chemioterapica. L'identificazione di queste particolari cellule è facilitata dalla presenza, sulla loro superficie, di un particolare marcatore (il CD34) e dalla loro capacità di ricostruire completamente e permanentemente tutte le cellule del sangue e del sistema immunitario, danneggiate a causa delle terapie a base di chemioterapici.

Oggi, grazie alla ricerca medico-scientifica, sempre più attenta e perfezionata, è possibile raccogliere le cellule staminali utilizzando delle macchine computerizzate, dette separatori, che selezionano grandi quantità di sangue e raccolgono le cellule desiderate.

In pratica, il sangue viene aspirato da una vena del braccio e raccolto nella camera di separazione, dove una forza centrifuga permette una rapida stratificazione dei vari componenti, facilitando il prelievo differenziato delle cellule staminali (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine, infatti, hanno un diverso peso specifico e, quindi, reagiscono in modo differente alla forza centrifuga).

---

<sup>2</sup> L'idea di Capecchi era quella di sfruttare i meccanismi che la cellula possiede per effettuare scambi di materiale genetico in condizioni fisiologiche, per sostituire un gene con un gene omologo, ma contenente piccole differenze che ne alterano la funzione. Cioè lo mettono ko. Il frutto principale del lavoro di Capecchi viene oggi definito «gene targeting», la sostituzione mirata di un frammento di Dna con un altro. Capecchi è componente dell'Accademia nazionale delle scienze dal '91 e dell'Accademia europea dal 2002. Ed è vincitore di numerosi premi internazionali. Digitando il nome del ricercatore italoamericano sulla banca dati che raccoglie tutte le pubblicazioni scientifiche internazionali «PubMed», sono ben 46 i lavori firmati Capecchi.

<sup>3</sup> AAVV: Dizionario Medico Illustrato Dorland, Ed. Menarini-Sigma Tau, Roma, 1987.

<sup>4</sup> Zaninelli S.: Scienza, tecnica e rispetto dell'uomo. Il caso delle cellule staminali, Ed. Vita e Pensiero, Roma, 2001.

Infine, le cellule staminali più una parte di plasma vengono raccolte in una sacca di raccolta. Con una seduta di leucaferesi (è questo il nome della tecnica di raccolta), della durata di circa 3 ore, si possono raccogliere anche diversi miliardi di cellule CD34.

Per ovviare al prelievo di sangue durante la seduta (prelievo che non supera, in media, i 150 ml), al paziente può essere somministrata una soluzione fisiologica (tipo Ringer Lattato).

La ricerca sulle cellule staminali e sulle loro possibili applicazioni terapeutiche sta suscitando crescenti aspettative sia a livello scientifico sia presso l'opinione pubblica.

Appare, infatti, ragionevole attendersi dallo studio di queste cellule, che sono presenti con diversi assetti fisiologici sia nell'embrione, sia nel feto, sia nell'adulto, importanti informazioni sui meccanismi di controllo genetico ed epigenetico dello sviluppo, che potrebbero rendere attuali trattamenti terapeutici per gravi malattie degenerative come il Parkinson, il diabete, l'Alzheimer, l'infarto, il cancro, inimmaginabili sino a pochissimi anni fa.

L'interesse dei ricercatori è concentrato innanzitutto sull'obiettivo di riuscire a controllare il differenziamento delle cellule staminali nell'adulto, come quelle del sangue o del tessuto nervoso o di altre nicchie tissutali, con lo scopo di ottenere cellule differenziate in uno qualsiasi dei tessuti di volta in volta necessario per fini terapeutici.

Negli ultimissimi anni l'attenzione della ricerca internazionale è stata attratta da due importanti eventi, oltre che dalla scoperta che quasi in ogni tessuto dell'organismo adulto sono presenti cellule staminali:

- a) lo sviluppo di tecniche efficaci per il trasferimento dei nuclei cellulari dei mammiferi, cioè di tecniche cosiddette di clonazione che consentono di trasferire il nucleo di una cellula somatica in uno zigote o in un oocita enucleato e di far quindi sviluppare la cellula così ottenuta in un organismo adulto;
- b) la messa a punto di tecniche efficaci di coltivazione di cellule staminali embrionali umane in vitro. L'applicazione di queste tecniche avrebbe senza alcun dubbio straordinarie ricadute sul piano conoscitivo e delle strategie terapeutiche.

Per esempio, consentirebbe di creare delle linee cellulari staminali da utilizzare per scopi terapeutici rese del tutto compatibili geneticamente con il ricevente.

Ovviamente la ricerca sulle cellule staminali apre prospettive non solo per la terapia cellulare, ma anche per quella genica.

Tuttavia, proprio gli sviluppi più recenti dell'ingegneria delle cellule staminali sono stati e continuano a essere oggetto di importanti controversie etico-religiose, a partire dalla necessità di tutelare l'embrione da abusi sperimentali.

Alcuni paesi hanno superato in modi diversi, positivamente, questi problemi introducendo vincoli o definendo rigidamente le procedure per operare con cellule staminali embrionali. Altri, in particolare l'Italia, hanno cercato di aggirare gli ostacoli etici, per esempio con il Documento della Commissione Dulbecco sulle cellule staminali, che propone di studiare una tecnica che consentirebbe di produrre cellule staminali geneticamente compatibili senza che questo implichi la creazione di embrioni<sup>5</sup>.

Le questioni aperte fra gli esperti e nell'opinione pubblica sono ancora molteplici.

Gli europei non sono i soli a battersi per arrivare a un accordo sull'opportunità o meno di usare il denaro pubblico per sostenere la ricerca sulle cellule staminali.

Un recente sondaggio americano sull'eventuale uso di fondi federali per finanziare la ricerca sulle cellule staminali indica che l'opinione pubblica è quasi equamente suddivisa<sup>6</sup>.

Alla domanda 'Siete favorevoli o contrari al finanziamento federale della ricerca sulle cellule staminali embrionali?', il 43% degli intervistati si è detto favorevole e il 47% nettamente contrario.

L'indagine, svolta in cinque giorni del mese di agosto di quest'anno, è stata condotta interrogando per telefono 1.001 adulti americani.

La ricerca sulle cellule staminali embrionali dovrebbe usare gli embrioni rimasti dopo l'inseminazione in vitro, che di solito vengono invece distrutti.

Alcuni scienziati pensano che le ricerche potrebbero permettere di mettere a punto trattamenti per numerose malattie, inclusi il morbo di Alzheimer e quello di Parkinson.

<sup>5</sup> Levi-Montalcini R., Veronesi U., Vicentini R. et al. (a cura di): Atti del Convegno "Le cellule staminali: problematiche e prospettive terapeutiche", 27-28 marzo 2001, Roma, Palazzo Corsini, Ed. Accademia dei Lincei, Roma, 2002.

<sup>6</sup> AAVV: Arde negli USA il dibattito sulle cellule staminali, [www.molecularlab.it/news/view.asp?n=1292](http://www.molecularlab.it/news/view.asp?n=1292), 2004.

Tre anni or sono il presidente George W. Bush ha tuttavia vietato il finanziamento federale della ricerca sulle cellule staminali embrionali, appellandosi a 'motivi etici'.

Il tema è diventato motivo di forti controversie negli USA: personaggi ben noti hanno preso pubblicamente posizione a favore o contro la ricerca, e il candidato democratico alla presidenza, John Kerry, ha affermato che in caso di elezione eliminerà le restrizioni attuali. Il tema è particolarmente scottante in California, dove, contemporaneamente al voto per il nuovo presidente americano, gli elettori dovranno anche pronunciarsi sull'opportunità di autorizzare la continuazione di un programma di ricerca sulle cellule staminali embrionali del valore di 3 miliardi di dollari (2,5 miliardi di euro).

Numerose personalità - tra cui Bill Gates e altri pezzi grossi della Silicon Valley, premi Nobel e celebrità di Hollywood - appoggiano la decisione e hanno fatto generose donazioni alla campagna per il 'sì'.

Anche gli oppositori stanno comunque preparando una campagna di grande impatto<sup>7</sup>. Va ora precisato che le cellule staminali derivanti dai primi stadi embrionali potrebbero essere utilizzate per produrre dei tessuti per i trapianti in vitro.

Questo si accompagna a problemi etici dovuti all'utilizzo degli embrioni, ritenuto inaccettabile da molte persone.

Dal punto di vista tecnico presentano l'inconveniente di essere cellule derivanti da un altro organismo, e quindi i trapianti effettuati a partire da queste cellule sarebbero comunque eterologhi.

Questo vuol dire che l'organo viene accettato dal ricevente solo se questo viene immunodepresso, per evitare la reazione di rigetto.

A ogni modo si tratta di applicare le modalità di prevenzione di rigetto già in corso per i trapianti attualmente eseguiti, a partire da donatori volontari.

La clonazione presenterebbe il vantaggio di non indurre una reazione di rigetto, almeno le conoscenze scientifiche attuali fanno supporre questo, in quanto i tessuti trapiantati sono autologhi, cioè derivanti dal paziente e hanno il suo stesso patrimonio genetico.

Inoltre non viene utilizzato un embrione propriamente detto, quindi il problema etico non si pone, almeno non in questa direzione.

La ricerca scientifica attuale in realtà tenta di complementare le due tecniche, per ottenere il massimo dei risultati, e il golden standard in questo caso è ottenere dei tessuti da trapiantare da cellule staminali derivanti da embrioni clonati con le cellule del paziente<sup>8</sup>.

Ma è vero anche che l'utilizzo di embrioni umani da cui ricavare le cellule staminali ci pone di fronte a diversi problemi di natura etica e scientifica<sup>9</sup>: nel primo caso non ci sembra vi siano soluzioni afferenti dal mondo scientifico che risolvano il problema della manipolazione di embrioni umani; nel secondo caso, se anche queste cellule fossero trapiantate, bisognerebbe essere certi che una volta trasferite in un ambiente adulto non continuino a comportarsi come cellule embrionali rischiando di dare origine a tumori.

Altro e non ultimo problema, sempre vigente nel trapianto cellulare da donatore eterologo sano, è il discorso dell'immunosoppressione.

Va qui precisato che un importante documento internazionale<sup>10</sup> conclude la sua revisione affermando "non è ancora possibile porre a confronto i risultati terapeutici ottenuti e ottenibili utilizzando le cellule staminali embrionali e le cellule staminali adulte".

Il modo migliore di fare questo confronto è quello di favorire la più ampia apertura possibile dell'ambito della ricerca, in modo da potere (speriamo nel più breve tempo possibile) mettere a confronto i dati scientifici e stabilire così quale tipo di linea cellulare sia più adatto a questo o quel tipo di malattia o di paziente.

In certi casi, per esempio, potrebbe essere preferibile usare cellule staminali adulte opportunamente trattate; in altri casi (si pensi alle malattie degenerative la cui rapida evoluzione non consentirebbe la lunga procedura di raccolta e trattamento delle cellule adulte) sarebbe bene avere disponibili linee cellulari di origine embrionale da sottoporre a processi di sostituzione nucleare<sup>11</sup>.

<sup>7</sup> AAVV: Staminal Cells in USA, [www.cordis.lu](http://www.cordis.lu), 2004.

<sup>8</sup> Redi C. A., Corbellini G., Mori M.: *Biologia delle cellule staminali. Opportunità e limiti di impiego*, ed. Ibis, Milano, 2001.

<sup>9</sup> Neri D.: *La bioetica in laboratorio. Cellule staminali, clonazione e salute umana*, Ed. Laterza, Bari-Roma, 2001.

<sup>10</sup> Marshall E.: *The Business of Stem Cells*, Science, 2000, 287: 1421-1425.

<sup>11</sup> Zwillich T.: *Islet Transplants Not Yet Ready for Prime Time*, Science, 2000, 289: 531-532.

## Possibili indicazioni<sup>12 13 14 15 16</sup>

Possibili beneficiari di un trapianto di cellule staminali sono i pazienti affetti da tumori solidi o da malattie del sangue, come i linfomi o le leucemie, nonché i pazienti che necessitano di trapianto di midollo.

Un'altra applicazione riguarda le malattie della pelle, come la vitiligine, le ustioni gravi e l'epidermolisi bollosa (fragilità della cute).

In caso di vitiligine, oltre alla coltura delle cellule epiteliali del paziente, vengono coltivati anche i melanociti, al fine di ottenere la pigmentazione (colore della pelle).

Più dettagliatamente, sono questi oggi gli impieghi possibili delle cellule staminali in base alla loro origine:

Cellule staminali da cordone ombelicale	Cura della leucemia nei bambini
Cellule staminali da midollo osseo	Autotrapianto di SC (Stem Cells) ematopoietiche, in grado di far riprendere la formazione di varie componenti del sangue distrutte a seguito di chemioterapia e radioterapia; varie forme di tumori e leucemie; talassemia (malattia del sangue).
Cellule staminali cutanee	Coprire permanentemente lesioni cutanee estese della cute e della mucosa (bruciature, fistole diabetiche, epidermolisi bollosa); auspicabile terapia genica contro le neoplasie e le infezioni cutanee.

Agli impieghi già in atto, però, si affiancano una serie di possibili applicazioni terapeutiche alla base di attuali e future ricerche scientifiche, basate sulla possibilità di utilizzare cellule staminali del paziente stesso con il vantaggio, quindi, di un rischio di rigetto quasi nullo:

Rigenerazione di cellule e tessuti	In sostituzione del trapianto di organo da cadavere
Terapia cellulare per	<ol style="list-style-type: none"><li>ricostruire il midollo spinale danneggiato da traumi fisici;</li><li>malattie neurodegenerative (morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer, malattia di Huntington, sclerosi laterale amiotrofica, malattie ecotossicologiche, post-traumatiche, da abuso farmacologico, da danno ischemico...);</li><li>malattie muscolo-scheletriche (displasia ossea, malattie progressive delle giunzioni ossee, osteogenesi imperfetta, miopatie primitive);</li><li>malattie infiammatorie di natura sistemica (sindrome di Sjögren);</li><li>malattie degenerative della retina, della cornea, dell'apparato uditivo;</li><li>ricostruire il tessuto cardiaco danneggiato da un infarto acuto del miocardio e riparazione dei vasi sanguigni da processi patologici progressivi come l'arteriosclerosi e l'ipertensione;</li><li>terapia cellulare sostitutiva contro malattie metaboliche tipo lisosomiali.</li></ol>
Terapia genica	Le SC sono in grado di accettare e tollerare, molto meglio di cellule mature, geni introdotti dall'esterno con tecniche d'ingegneria genetica, mirate a correggere l'effetto patologico di geni difettosi o mutati mediante trasferimento genico.

<sup>12</sup> AAVV: Cellule staminali, [www.dica33.it/argomenti/bio\\_tecnologie/embrione/embrione1.asp](http://www.dica33.it/argomenti/bio_tecnologie/embrione/embrione1.asp), 2004.

<sup>13</sup> Biolatti B., Fasolo A., Ciliberti R.: L'Eldorado della nuova biologia. Clonazione, animali transgenici, cellule staminali, Ed. Franco Angeli, Milano, 2003.

<sup>14</sup> Ibegbu J.: Ricerca sulle cellule staminali e sulla clonazione terapeutica, Ed. antagalli, Milano, 2002.

<sup>15</sup> AAVV: Dichiarazione sulla produzione e sull'uso scientifico e terapeutico delle cellule staminali embrionali umane, Ed. Libreria Vaticana, Roma, 2000.

<sup>16</sup> Meloni G., Vignetti F.: Autotrapianto di cellule staminali emopoietiche nelle emolinfopatie, Ed. Forum Service, Roma, 1999.

## Ricerche attuali<sup>17</sup>

- Allo studio del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New York e pubblicato su PNAS, che ha visto cellule staminali ottenute da embrioni umani trasformate in neuroni specializzati nella produzione della dopamina, ha partecipato anche un italiano, Tiziano Barberi. L'esperimento che riaccende le speranze per i malati di Parkinson e' stato realizzato negli Usa. "Abbiamo messo a punto un metodo di coltura delle cellule staminali embrionali per ottenere tutti i tipi di neuroni", ha detto Barberi, del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New York, che fa parte degli autori dello studio, coordinato da Lorenz Studer. A Barberi si deve la messa a punto della tecnica di coltivazione che permette di trasformare le staminali embrionali in neuroni specializzati per funzioni diverse, come quelli che controllano i movimenti e quelli che producono la dopamina. Finora era stato possibile ottenere dalle staminali soltanto dei precursori dei neuroni, ossia cellule nervose ma non ancora specializzate in una particolare funzione. Secondo Barberi e' ormai chiaro che "dalle cellule staminali embrionali umane si possono ottenere cellule specializzate per usi clinici futuri". La tecnica per trasformare le cellule embrionali in neuroni specializzati era stata sperimentata con successo lo scorso anno sui topi utilizzando staminali embrionali di topo. Adesso e' stata applicata alle cellule staminali embrionali umane e dopo il risultato positivo ottenuto in laboratorio, pubblicato su PNAS, sono gia' cominciate le prove in vivo, su ratti utilizzati come modello del morbo di Parkinson. Se anche questi risultati saranno positivi, secondo gli esperti il passaggio ai test sull'uomo potrebbe avvenire entro pochi anni. Utilizzare le cellule embrionali per ottenere i neuroni produttori di dopamina e' un passo "quasi obbligato", ha osservato Barberi. "Le staminali presenti nel cervello di animali adulti e dell'uomo non riescono a produrre questo particolare tipo di neuroni". I dopaminergici sono i neuroni che si formano per primi durante lo sviluppo embrionale, si moltiplicano fino a raggiungere un numero stabilito e non si rigenerano piu'. Di conseguenza anche le staminali presenti nel cervello non hanno piu', nel loro programma genetico, la capacita' di trasformarsi in questo tipo di neuroni. "Era il dato che attendevamo, si prevedeva che prima o poi sarebbe arrivato": per il direttore del Laboratorio di Biologia dello sviluppo dell'universita' di Pavia, Carlo Alberto Redi, la trasformazione di cellule staminali embrionali umane nei neuroni produttori di dopamina che vengono a mancare nel morbo di Parkinson "e' basata su dati veramente convincenti". Nel giro di due mesi, ha aggiunto, da una sola cellula in coltura e' stato possibile ottenere un milione di cellule nervose specializzate nella produzione di dopamina. I ricercatori del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, ha detto ancora Redi, "hanno riproposto quello che accade in natura, quando sono attivi i messaggi che stimolano i neuroni dopaminergici. Hanno mimato la natura: era l'uovo di Colombo per risolvere il problema. E' anche un lavoro che viene da un istituto di eccellenza, nel quale la ricerca di base collabora strettamente con quella clinica, e che ha tenuto conto di tutte le raccomandazioni relative alla sicurezza". Secondo l'esperto si tratta anche di un dato "che deve far riflettere sulle posizioni oltranziste", che per motivi etici non ammettono la ricerca sulle staminali embrionali. Il passaggio alla sperimentazione sull'uomo potrebbe non essere lungo, al punto che i primi risultati potrebbero arrivare gia' entro cinque anni. D'altro canto hanno aperto la via i 487 interventi finora eseguiti nei Paesi scandinavi su pazienti colpiti dal morbo di Parkinson, tutti ad uno stadio avanzato della malattia, trattati con successo con staminali prelevate da feti abortiti<sup>18</sup>.
- È iniziata a settembre, in anteprima mondiale, la sperimentazione di fase I di una terapia a base di cellule staminali mesenchimali su dieci pazienti malati di Sla, la Sclerosi laterale amiotrofica. La sperimentazione ha ottenuto il via libera da parte dell'apposita commissione dell'Istituto superiore di sanità e sarà messa a punto dai ricercatori dell'Ospedale Maggiore di Novara, del San Giovanni Bosco di Torino e dell'Università del capoluogo piemontese. La cautela è d'obbligo. Lo ha sottolineato il presidente dell'Istituto superiore di sanità, Enrico Garaci. "Anche se risultati veri e propri non ce sono sul fronte dell'utilizzo delle cellule staminali per il trattamento della sclerosi laterale amiotrofica – ha

<sup>17</sup> AAVV: Attuali indicazioni sulle cellule staminali, Cellule Staminali, 2004, 17: 1-20.

<sup>18</sup> [staminali.aduc.it/php\\_newsshow\\_0\\_3562.html](http://staminali.aduc.it/php_newsshow_0_3562.html), 2004.

spiegato Garaci - esiste la possibilità di una speranza per i malati di Sla, che finora non hanno alcuna cura a disposizione". Il presidente dell'Iss ha ricordato anche che si tratta di una sperimentazione di fase I, che deve quindi verificare soltanto la eventuale tossicità della terapia. Il trattamento comincerà dunque a settembre. I pazienti che vi si sottoporranno saranno osservati per sei mesi prima di subire l'impianto di cellule staminali mesenchimali, prelevate dalla cresta iliaca. I risultati finali saranno comunicati entro sei mesi dalla fine della sperimentazione. La sclerosi laterale amiotrofica è una malattia neurodegenerativa che colpisce i motoneuroni, le cellule nervose che comandano il movimento dei muscoli, con conseguente indebolimento progressivo, fino alla paralisi. In genere la malattia esordisce dopo i 50 anni e con un limitato deficit motorio degli arti superiori (40% dei casi), inferiori (30%) o della testa (30%). Generalmente la diagnosi arriva dopo un anno dalla comparsa dei primi sintomi. Nel 25% dei casi il decesso avviene per insufficienza respiratoria entro due anni, nel 50% dei casi entro tre anni. Un'altra percentuale del 25% circa sopravvive otto o più anni. In Italia, l'incidenza stimata è intorno a 2-2,5 casi ogni 100.000 abitanti per anno, con una lieve preponderanza maschile<sup>19</sup>.

- Il Congresso 2004 dell'ESC (European Society of Cardiology) ha visto fra i suoi protagonisti scienziati ed esperti di tutto il mondo. Il dott. Jonathan Leor del *Sheba Medical Centre* (Israele) ha indotto le cellule adulte del midollo a differenziarsi in cellule cardiache. Ci sono due modi clinici sperimentati per fare questo: il primo consiste nell'iniettare staminali di un tipo preciso nel loro originale tessuto di appartenenza; il secondo, chiamato *transdifferenziazione* e' cio' che comunemente viene chiamata  *fusione*, ossia la trasformazione di una cellula appartenente allo stesso organismo in un tessuto diverso. E' cio' che ha fatto Leor, partendo da staminali adulte del midollo e "trasportandole" nel cuore. Questo fenomeno si puo' rivelare molto utile clinicamente, perche' permetterebbe di usufruire di una fonte di staminali reperibile dal paziente stesso. In particolare negli infarti o nelle ischemie questa fonte diretta potrebbe rilevarsi vitale<sup>20</sup>.
- Una ricerca presentata alla 48<sup>th</sup> Annual Conference of the American Society for Artificial Internal Organs, riguarda le corde vocali. Un gruppo di ricercatori dell'Università di Kyoto, dopo aver provocato un danno alle corde vocali di alcuni animali da esperimento, hanno preparato una soluzione di staminali estratte dal midollo osseo degli stessi animali e l'hanno iniettata nella sede della lesione, inserendo poi dall'altra parte del collo un estratto di collagene. A un anno di distanza, la differenza tra le due zone era assai marcata: mentre le staminali avevano lavorato così bene alla ricostruzione che le corde vocali potevano nuovamente svolgere la loro funzione, dall'altra parte non c'erano stati progressi. Il coordinatore della ricerca ha dichiarato di essere in procinto di iniziare la sperimentazione negli uomini, scegliendo tra persone che hanno avuto un danno alle corde vocali in seguito a un trauma, una malattia o all'età<sup>21</sup>.
- L'Istituto Superiore di Sanità (ISS), e precisamente il Laboratorio di Ematologia, sembra aver finalmente scoperto la cellula adulta in grado di "fabbricare" il sangue e le vene. I ricercatori sembrano quindi aver scoperto l'emoangioblasto, cioè una cellula adulta capace di generare vasi venosi e sangue, eliminando così qualsiasi problema etico legato al possibile utilizzo di embrioni. La cellula viene prelevata dal cordone ombelicale, dal midollo osseo o dal sangue; successivamente viene purificata, riprodotta in vitro e, infine, inserita nei pazienti con malattie ischemiche al fine di creare nuovi tessuti o riparare quelli danneggiati. Lo studio è tuttora in atto e, al momento, coinvolge solo animali di laboratorio; se dovesse essere confermato anche sull'uomo, però, metterà nuove basi nella cura di malattie ischemiche, grazie alla possibilità di riparare e rigenerare arterie e vene ormai danneggiate. L'obiettivo ultimo, quindi, è di poter identificare nell'uomo la cellula adulta madre di tutti i tessuti e organi dell'essere umano!<sup>22</sup>

<sup>19</sup> [www.superabile.it/Superabile/Salute/sla+staminali.htm](http://www.superabile.it/Superabile/Salute/sla+staminali.htm), 2004.

<sup>20</sup> [staminali.aduc.it/php\\_newsshow\\_0\\_3553.html](http://staminali.aduc.it/php_newsshow_0_3553.html), 2004.

<sup>21</sup> [www.logopedisti.net/Articolo.asp?ID=17](http://www.logopedisti.net/Articolo.asp?ID=17), 2004.

<sup>22</sup> [www.iss.it/ricerca/index.htm](http://www.iss.it/ricerca/index.htm), 2001.

- Secondo le conclusioni di uno studio pubblicato sulla rivista *Arthritis & Rheumatism*, il trapianto di cellule staminali da una donna sana alla sorella colpita da artrite reumatoide grave sembra possa curare la malattia. Nello studio diretto dal dr. Richard K. Burt, della *Northwestern University* di Chicago, i ricercatori hanno utilizzato cellule della sorella per curare una donna di 52 anni con l'artrite reumatoide in 38 articolazioni. Preventivamente al trapianto, alla paziente gli erano stati somministrati diversi farmaci antirigetto. E' trascorso un anno dal trapianto e la paziente non presenta piu' alcun sintomo della malattia, scomparsi i noduli e la rigidita'. Inoltre non necessita piu' di alcun farmaco per sopprimere il suo sistema immunitario per evitare le possibilita' di rigetto. A 10 mesi dal trapianto la paziente era risultata colpita dal virus zoster, ma ha risposto positivamente ad un trattamento, e non sono state trovate prove che le cellule trapiantate avessero attaccato la paziente. "Il procedimento puo' realizzarsi in maniera sicura, senza rischio di sviluppare una infezione seria. Il risultato e' quello della fine dei sintomi dell'artrite reumatoide", concludono i ricercatori<sup>23</sup>.
- Scienziati australiani ritengono che sarà possibile ottenere cellule staminali dai denti da latte. I denti da latte, che i bambini nascondono sotto il cuscino o il bicchiere dopo averli persi, un giorno potranno essere utilizzati per ottenere cellule staminali utili per trattamenti di importanza cruciale per salvare la vita di tantissime persone. Secondo i ricercatori dell'Hanson Institute presso il South Australia's Royal Adelaide Hospital, i denti infantili sono stati identificati come una fonte importante di cellule madri e, per giunta, molto più facile da ottenere rispetto alle cellule staminali embrionali, per le quali fra l'altro si pongono problemi etici. Secondo Howard Morris, direttore dell' Hanson Institute, le cellule staminali nei tessuti dell'adulto possono essere difficili da ottenere o presentarsi in quantità molto piccole. La polpa dei denti da latte è invece una buona fonte di cellule staminali, fra l'altro anche facili da ottenere<sup>24</sup>.
- Un gruppo di ricercatori americani, analizzando il midollo osseo di topi di laboratorio, sembra essere riuscito ad identificare la cellula staminale in grado di trasformarsi in cellule del polmone, della pelle e dell'intestino. Lo studio, condotto da Neil Theise della New York University School of Medicine, per la prima volta sembra aver dimostrato che le cellule staminali del midollo osseo non solo si riproducono, ma possono anche riprodurre cellule di altri organi e tessuti del corpo. In particolare, i ricercatori hanno sottoposto un topo femmina a radiazioni che hanno causato la distruzione del midollo osseo; successivamente al topo femmina è stata trapiantata una "supercellula" staminale prelevata dal midollo di un topo maschio. Dopo 11 mesi (che per un topo sono un periodo lunghissimo, visto che vive in media 2 anni) grazie a un marcatore infallibile perché basato sul cromosoma maschile Y, si è andati alla ricerca della cellula del topo maschio trapiantata e scoprendo che non si trovava più solo nel midollo osseo e nel sangue, ma anche nei tessuti dei polmoni, dell'esofago, dell'intestino, del fegato, dello stomaco e della pelle. La notizia, pubblicata sulla rivista scientifica *Cell*, rafforza sempre di più l'idea che esista una singola cellula in grado di creare tutti i tessuti dell'organismo umano!<sup>25</sup>
- Le cellule adipose che restano dopo un intervento di chirurgia estetica potrebbero non andare perse: lo afferma un gruppo di studiosi della University of California di Los Angeles, che ha separato 4 diversi tipi di cellule staminali dal grasso rimosso dopo una liposuzione. Quando una cellula staminale si trasforma in una cellula specifica (come un adipocita, la cellula del grasso) i geni che le permettono di modificarsi si "disattivano". I ricercatori, invece, sono riusciti a intervenire sulle cellule prima che questo avvenisse, trasformandole in cellule di cartilagine, ossa e muscolo. La scoperta, secondo Marc Hedrick, uno dei ricercatori, avvala sempre di più l'idea che esistano cellule staminali in ogni tessuto e organo del corpo umano. Se confermato, questo renderà non necessario l'utilizzo di

<sup>23</sup> [staminali.aduc.it/php\\_newsshow\\_0\\_3549.html](http://staminali.aduc.it/php_newsshow_0_3549.html), 2004.

<sup>24</sup> [www.italiasalute.it/news2pag.asp?ID=5788](http://www.italiasalute.it/news2pag.asp?ID=5788), 2004.

<sup>25</sup> [www.cell.com](http://www.cell.com), 2001.

embrioni, superando così i problemi di natura etica e le paure di chi sostiene che dalla clonazione terapeutica si possa passare alla clonazione riproduttiva<sup>26</sup>.

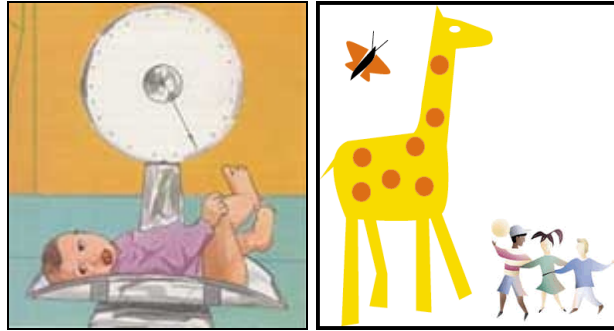
- Dalle cellule staminali si apre una nuova speranza per chi soffre di diabete. I risultati di una recente ricerca dell'Università della Florida, condotta da Ammon Peck, sembra aver dimostrato (su topi di laboratorio) che queste cellule, oltre ai già noti utilizzi in campo oncologico, potrebbero intervenire nella cura del diabete di tipo 1 (o diabete giovanile, malattia che compare quando il sistema immunitario non riconosce più le cellule produttrici di insulina come elementi positivi per il nostro organismo e inizia a distruggerle). I ricercatori hanno isolato le cellule staminali del pancreas di alcuni topi, per poi trapiantarle in altri topi con diabete tipo 1. Con sorpresa, le staminali trapiantate hanno iniziato a produrre insulina, ottenendo una regressione del diabete, anche se per un breve periodo di tempo. I prossimi passi della ricerca, quindi, saranno volti a cercare di prolungare l'effetto regressione della malattia e all'analisi diretta sull'essere umano<sup>27</sup>.

---

<sup>26</sup> [ramiro.catchword.com/vl=70081350/cl=13/nw=1/rpsv/catchword/mal/10763279/v7n2/s11/p211](http://ramiro.catchword.com/vl=70081350/cl=13/nw=1/rpsv/catchword/mal/10763279/v7n2/s11/p211), 2001.

<sup>27</sup> [www.cnnitalia.it/2001/SALUTE/04/10/cellule/index.html](http://www.cnnitalia.it/2001/SALUTE/04/10/cellule/index.html), 2000.

## Cellule staminali in pediatria



La cellula staminale emopoietica (CSE) è l'elemento primitivo dell'intero sistema emopoietico. La caratteristica della CSE è la sua capacità di riprodursi indefinitamente senza differenziarsi (capacità di autorinnovamento) e nelle condizioni opportune di dare origine a cellule progenitrici da cui derivano linee cellulari differenziate.

Nell'ambito della popolazione delle cellule staminali si possono distinguere<sup>28</sup>:

- cellule staminali totipotenti, cioè in grado di generare tutte le cellule e i tessuti che compongono un embrione e quello che supporta il suo sviluppo in utero,
- cellule staminali pluripotenti in grado di generare solo cellule appartenenti al loro strato germinativo (endoderma, mesoderma o ectoderma)
- cellule unipotenti che si differenziano in una sola linea.
- Di particolare interesse ai fini trapiantologici sono le cellule staminali emopoietiche presenti:
  - nel midollo osseo (M.O.),
  - nel sangue periferico,
  - nel sangue placentare.

Esse sono responsabili della formazione di tutte le cellule del sangue.

L'ematopoiesi si configura come un processo per cui elementi staminali primitivi hanno la capacità di proliferare e di differenziarsi in diverse linee cellulari e quindi maturare fino alla formazione di elementi funzionalmente efficaci.

Nell'uomo questo processo si verifica nel midollo osseo, dove è necessaria l'interazione delle cellule staminali e dei progenitori emopoietici con le cellule e la matrice extracellulare del microambiente midollare.

Ogni singolo passaggio nel processo di sopravvivenza, proliferazione e differenziazione verso elementi maturi, nonché l'attività funzionale di questi ultimi sono regolati da alcune glicoproteine prodotte da specifiche linee cellulari, che prendono il nome di fattori di crescita emopoietici e citochine. L'oncoematologia pediatrica si attende molto dalle nuove ricerche sulle cellule staminali<sup>29</sup>. Attualmente grande interesse desta il Trapianto di Midollo Osseo (TMO).

Il TMO è la sostituzione di un midollo osseo malato con cellule staminali sane.

Le nuove cellule, così, sono in grado di rigenerare tutte le cellule del sangue del paziente, ristabilendo un normale equilibrio ematologico e immunologico nell'organismo del malato.

Esistono due tipi di TMO<sup>30</sup>:

- il TMO autologo, ottenuto con il trapianto di cellule staminali prelevate dal paziente stesso, dopo opportuno trattamento;
- il TMO allogenico, ovvero il trapianto di midollo tramite il prelievo di cellule staminali sane da un donatore.

Questo tipo di trapianto si compone di due fasi principali: la distruzione delle cellule midollari neoplastiche del paziente (per mezzo di particolari farmaci e/o radiazioni) e, successivamente,

<sup>28</sup> Baronciani C., Bellù R., Bozzetti R.: La diagnosi precoce in pediatria di famiglia, Ed. UTET, Torino, 2001.

<sup>29</sup> Fagioli F., Biasin B., Madon E.: Il trapianto di cellule staminali emopoietiche in onco-ematologia pediatrica, Bioetica, 2003, 11: 12-20.

<sup>30</sup> Madon E., Gabutti V., Miniero R.: Ematologia e oncoematologia pediatrica, Ed. McGraw Hill Libri Italia, Milano, 1999.

l'infusione (per endovena) di cellule staminali sane prelevate dal donatore, al fine di ricostituire il patrimonio midollare del paziente.

Quest'ultima operazione avviene come una semplice trasfusione di sangue, grazie alla capacità delle stesse cellule staminali di trovare da sole la strada per colonizzare la zona interessata e produrre, così, le differenti cellule del sangue.

Gli antigeni, le particolari strutture deputate al controllo dell'espressione genica, sono diversi per ogni individuo e, grazie a loro, il sistema immunitario è in grado di riconoscere le proprie cellule normali, rifiutando quelle estranee o le proprie, se modificate.

Nell'uomo il meccanismo che regola il processo di "riconoscimento" dei vari elementi interni è chiamato HLA, da "Human Leucocyte System A".

Per stabilire se due soggetti sono compatibili o meno a un trapianto di midollo si fanno particolari indagini volte a determinare il tipo di antigeni di entrambi i soggetti e del loro HLA.

I test possono essere sia diretti (esaminando il DNA con tecniche di biologia molecolare), sia indiretti (tramite tecniche sierologiche per individuare gli antigeni).

Questi test sono noti anche con il nome di "tipizzazione tissutale" o di "tipizzazione HLA".

La probabilità di trovare compatibilità nei determinanti HLA è maggiore tra i fratelli (25%), mentre è molto rara tra individui di famiglie diverse.

Per capire l'influenza che può avere la presenza di un volontario in più o in meno nel registro dei donatori di midollo osseo basta soffermarsi su due dati in particolare<sup>31</sup>:

- nell'ambito familiare, per quanto possa sembrare strano, non è così facile trovare un donatore compatibile (questa compatibilità, infatti, si verifica una sola volta su quattro)
- in Italia, ogni anno, circa un migliaio di persone (e nel 50% dei casi si tratta di bambini) potrebbero trovare beneficio dal trapianto di midollo osseo, che, in molti casi, rappresenta l'unica alternativa per continuare a vivere.

È evidente, quindi, che ogni soggetto in più disposto a donare il proprio midollo aumenta, sebbene in minima parte, la possibilità di trovare la giusta combinazione "donatore-ricevente". Attualmente tale probabilità, considerato l'elevato numero di combinazioni possibili (polimorfismo) di HLA, in rapporto alla frequenza delle caratteristiche (fenotipo) considerate, può oscillare da 1 su 1.000 a 1 su 100.000.

Va ricordato, in conclusione, che per il nono anno consecutivo l'Ail, l'Associazione italiana contro le leucemie-linfomi e mieloma, promuove la campagna europea per la lotta a queste malattie.

La campagna di sensibilizzazione e raccolta fondi di quest'anno ha come tema "Il futuro che c'è - La nuova sfida contro i tumori del sangue" e conta anche su una nuova iniziativa.

Fino al 25 giugno sarà potenziato il numero verde Ail - problemi ematologici (800-226524 sempre attivo dal lunedì a venerdì dalle 10 alle 17.30) al quale ci si potrà rivolgere per chiarimenti sulle malattie o sui centri di terapia.

In occasione della "Settimana europea contro leucemie, linfomi e mieloma" al numero verde risponderanno alcuni degli ematologi italiani più famosi<sup>32</sup>.

Le CSE, la cui identificazione è resa possibile per la presenza sulla loro superficie di specifici markers detti cluster di differenziazione (CD34+ ,CD38+,CD59+), possono essere prelevate:

- dal midollo osseo,
- dal sangue periferico,
- dal cordone ombelicale.

Le CSE raccolte (da sangue periferico, da M.O., da sangue placentare) vengono congelate entro 24 ore dal prelievo; a tale scopo si impiega un congelatore biologico a discesa programmata della temperatura. Lo stoccaggio avviene in azoto liquido a temperature inferiori a - 190 C°; il congelamento blocca i processi vitali cellulari garantendo una prolungata disponibilità delle CSE criopreservate, la cui capacità emopoietica si mantiene stabile per oltre 10 anni.

<sup>31</sup> Salvioli G.P. (a cura di): Edit-Symposia. Pediatria & neonatologia, Ed. Editeam, Roma, 2002.

<sup>32</sup> Medina A.: Midollo Salva-vita, [www.dica33.it/argomenti/oncologia/leucemia/leucemia3.asp](http://www.dica33.it/argomenti/oncologia/leucemia/leucemia3.asp), 2004.

Ricerche più recenti riguardano l'impiego di cellule staminali provenienti da donatore familiare semicompatibile non solo per combattere le leucemie ma anche il neuroblastoma<sup>33</sup> e i tumori solidi<sup>34</sup>.

La casistica per ora è limitata, ma la strada è aperta e molto promettente. Anche il LES acuto del bambino sembra potersi giovare di trattamenti con cellule staminali. Ricercatori del NIH (National Institutes of Health) hanno dato avvio ad uno studio di 5 anni per verificare se il trapianto di cellule staminali ematopoietiche possa produrre una remissione di lungo periodo nei pazienti con forma grave di lupus eritematoso sistemico, resistente al trattamento<sup>35</sup>.

Le cellule staminali saranno rimosse dal midollo osseo.

Il midollo osseo di questi pazienti sarà trattato con farmaci immunosoppressori per distruggere le cellule immunitarie causa della malattia. Successivamente le cellule staminali verranno reinserite nel midollo osseo.

Le cellule staminali così reinserite andranno a costituire nuove cellule del sistema immunitario.

Le CSE provenienti da sangue periferico vengono raccolte grazie ai separatori cellulari.

Le cellule del sangue sono sufficientemente differenti per grandezza e densità tanto da permettere la loro separazione mediante sedimentazione.

La forza centrifuga permette la sedimentazione rapida e quindi la stratificazione delle cellule del sangue.

Le CSE in base alla loro grandezza e densità possono essere reclutate all'interno dello strato delle cellule mononucleate con l'ausilio di pompe automatiche guidate dal software del separatore cellulare.

Il prelievo viene effettuato da vene periferiche o da catetere venoso centrale.

Il paziente nei giorni antecedenti alla raccolta è sottoposto a protocollo di mobilitazione al fine di incrementare la popolazione di cellule CD34+.

È anche possibile incrementare il numero di CSE circolanti nel sangue periferico attraverso la somministrazione di fattori di crescita emopoietici quali il Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) rendendo quindi più efficaci le raccolte, riducendo notevolmente i tempi di attecchimento dei trapianti di CSE.

Il supporto di CSE ha permesso l'utilizzo di protocolli chemioterapici più aggressivi con importanti vantaggi terapeutici in un numero sempre maggiore di pazienti, affetti da patologie ematologiche, neoplastiche e non<sup>36</sup>.

Il vantaggio nel prelievo di cellule staminali da sangue periferico consta dell'assenza di rischio anestesilogico, di minore contaminazione del prodotto da parte di cellule neoplastiche residue e di una maggiore raccolta di cellule progenitrici.

La raccolta aferetica consente inoltre una più rapida ricostituzione emopoietica, una riduzione dei tempi di aplasia con rischi infettivi e emorragici ridotti, la riduzione effettiva del supporto trasfusionale e dei tempi di ospedalizzazione.

La raccolta ha quindi tutte le caratteristiche di una procedura del tutto incruenta.

Di recente proposto l'impiego di cellule staminali nella sindrome di Hurler<sup>37 38</sup>.

Esiste un gruppo di malattie legate all'accumulo di sostanze a livello di organuli cellulari, i lisosomi, che prende il nome di mucopolisaccaridosi, provocata dalla mancanza di enzimi che degradano i glicosaminoglicani.

---

<sup>33</sup> È una forma tumorale che colpisce le cellule nervose dei gangli simpatici. Nell'età pediatrica è la terza neoplasia per frequenza dopo le leucemie e i tumori cerebrali ed è la prima come causa di morte (ovvero è in cima alla lista dei tumori altamente mortali nei bambini). Può colpire soprattutto la ghiandola surrenale (presentandosi come una tumefazione addominale) e i gangli simpatici paraspinali (potendo comparire in qualsiasi tratto della colonna vertebrale: addominale e toracica). I sintomi più diffusi della malattia sono: febbri, anemia, inappetenza, ecchimosi intorno alle orbite. Le metastasi, frequenti e precoci, colpiscono le ossa, i linfonodi, il fegato e il midollo osseo. La diagnosi di Neuroblastoma va eseguita e confermata in un centro di ricerca specializzato, effettuando analisi mirate.

<sup>34</sup> Boccaccia C.: Il cancro: una malattia delle cellule staminali, Bioetica, 2003, 11: 30-33.

<sup>35</sup> AAVV: Trapianto di cellule staminali ematopoietiche nei pazienti con lupus eritematoso sistemico grave, [www2.xagenait.it/xagenait/11346\\_ebiomedicinait.htm](http://www2.xagenait.it/xagenait/11346_ebiomedicinait.htm), 2004.

<sup>36</sup> Gangemi M., Quadrino S.: Il counselling in pediatria di famiglia, Ed. UTET, Torino, 2000.

<sup>37</sup> Muenzer J, Fisher A. Advances in the treatment of mucopolysaccharidosis type I. N Engl J Med. 2004 May 6;350(19):1932-4.

<sup>38</sup> Staba SL et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. N Engl J Med. 2004 May 6;350(19):1960-9.

Una delle alternative terapeutiche possibili sfrutta le cellule staminali ottenute dal sangue del cordone ombelicale donato, al momento del parto, senza nessun tipo di conseguenza per i donatori, la madre e il figlio.

Nella forma più grave e più complessa, la patologia prende il nome di sindrome di Hurler, e dà origine a disfunzioni a livello sistemico che coinvolgono tessuti e organi: ritardo mentale, macrocefalia, perdita dell'udito, ostruzione delle vie aeree, scarsa crescita, aspettativa di vita fino a dieci anni.

Si tratta di una malattia rara, si stima che ci sia un caso ogni 100mila abitanti, ma è molto grave e sono diverse le linee di ricerca impegnate a trovare una soluzione efficace.

La terapia enzimatica sostitutiva con enzimi ricombinanti è stata recentemente approvata dalla Food and Drug Administration ma è consigliata solo per pazienti con forme più leggere e con danni neurologici.

Un'altra strategia è il trapianto di midollo osseo; se eseguito abbastanza precocemente, data la giovane età dei pazienti colpiti, può prevenire la progressione del deficit enzimatico congenito. Una procedura, tuttavia, non semplice e non priva di rischio.

Innanzitutto è necessario avere a disposizione un donatore compatibile, e in ogni caso non è possibile escludere a priori una reazione di rigetto.

Sfortunatamente, molti dei bambini che potrebbero trarre beneficio dal trapianto non hanno un donatore compatibile.

Per questi soggetti una soluzione potrebbe essere il trapianto di cellule staminali ematopoietiche da sangue estratto dal cordone ombelicale di donatori anche non consanguinei. In questo caso può anche esserci anche una compatibilità parziale per avere un buon esito del trapianto, come confermano i risultati di una ricerca americana.

Tra il 1995 e il 2002 sono stati selezionati 20 bambini colpiti dalla sindrome di Hurler, per i quali non era stato possibile trovare donatori di midollo osseo compatibili. Sono stati sottoposti a trapianto di sangue proveniente da cordone ombelicale di donatori non consanguinei ottenendo una sopravvivenza dell'85% dei bambini, a fronte di una percentuale di rigetto o di fallimento del trapianto di midollo che oscilla tra il 18 e il 37%.

Il tasso di reazione da rigetto era molto basso e in ogni caso le conseguenze non erano gravi o croniche e nessun decesso era attribuibile a questa causa.

Un risultato ottenuto nonostante l'incompatibilità genetica in alcuni loci genici riscontrata in alcuni riceventi: velocità di crescita normalizzata, stabilizzazione o regressione delle malattie ossee, stabilizzazione delle funzioni neurocognitive.

Le cellule staminali da cordone ombelicale offrono un vantaggio anche in termini di tempi: la previa tipizzazione del materiale conservato in banche del sangue del cordone ombelicale facilita la selezione e la disponibilità.

Gli autori dello studio hanno impiegato 15 giorni per identificare l'unità di sangue compatibile, e 41 giorni per iniziare le procedure di preparazione dei pazienti per il trapianto.

In una malattia in cui il tempo che intercorre dalla diagnosi al trattamento definitivo è critico, avere una fonte immediatamente disponibile di cellule staminali è un bel vantaggio.

Per tornare a Mario Capecchi egli può essere considerato il pioniere dello sviluppo di topi geneticamente modificati, con una tecnologia che permette non solo di decidere quale gene mutare, ma anche come farlo.

Questa tecnologia «regala» agli scienziati la libertà di manipolare, a proprio piacimento, le sequenze di Dna in roditori vivi.

E permette di valutare nel dettaglio la funzione di ogni gene sia nella fase dello sviluppo delle cavie, sia in quella successiva.

Fra le applicazioni frutto degli studi di Capecchi, la creazione di modelli animali di malattie genetiche che colpiscono l'uomo e la terapia genica.