



Staminali

**così ripareremo
il nostro cervello**

Medicina rigenerativa Nei laboratori si studiano le caratteristiche di queste cellule «superdotate» per restituire le funzioni compromesse da malattie neurodegenerative. E le speranze sono concrete.

di **GIANNA MILANO**

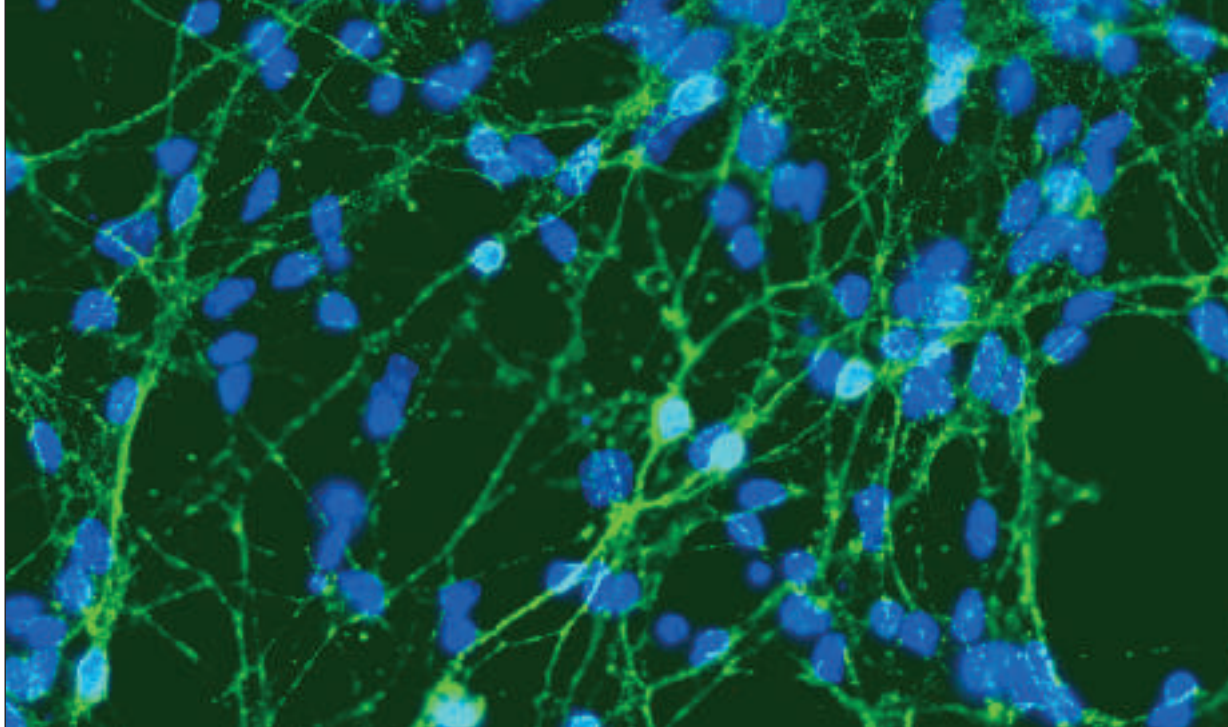
L'obiettivo può sembrare fantascientifico, ma non lo è. Rappresenta il terreno di sfida più stimolante della medicina del futuro: sfruttare le proprietà delle cellule staminali cerebrali, capaci di generare nuove cellule nervose, per «riparare» l'organo più complesso e misterioso: il cervello. «Un terreno che, per quanto impervio, inizia a fare intravedere concrete speranze terapeutiche per le malattie del sistema nervoso che colpiscono quasi due persone su dieci nel mondo» dice Gianvito Martino, direttore della divisione di neuroscienze al San Raffaele di Milano, e autore di *La medicina che rigenera* (Editrice San Raffaele). «L'intento dell'utilizzo di staminali è duplice: creare condizioni ottimali per limitare i danni di un ictus, un trauma o una malattia degenerativa come la sclerosi multipla e stimolare le capacità autoriparative del sistema nervoso per restituire l'integrità strutturale e funzionale dell'organo sano». Le cellule staminali provengono già a farlo con assiduità quotidiana in diversi nostri tessuti, rinnovandoli. E il cervello e le sue staminali non sono esclusi da questo processo di autoriparazione.

Nell'arco della vita, senza che ce ne accorgiamo, le staminali rigenerano e reintegrano le cellule via via perdute nei vari organi. È così per la pelle, che si rinnova ogni mese, per unghie, capelli, rivestimento delle pareti dell'intestino, cornea, osso. Uno dei più efficienti luoghi di rigenerazione cellulare è il midollo osseo,

vi risiedono le staminali ematopoietiche che rinnovano quotidianamente le componenti del sangue. Da oltre vent'anni i trapianti di midollo osseo sono un'opportunità terapeutica fondamentale proprio per la capacità delle staminali adulte di rigenerare il midollo e quindi le cellule del sangue di pazienti con leucemie e linfomi. Oggi sappiamo che dai vari organi in cui risiedono, midollo compreso, è possibile ricavare staminali, che se opportunamente coltivate, possono cre- >

Come un quadro
Il cervello visto con risonanza magnetica in 3D, ottenuto con uno scanner speciale.




IN ITALIA

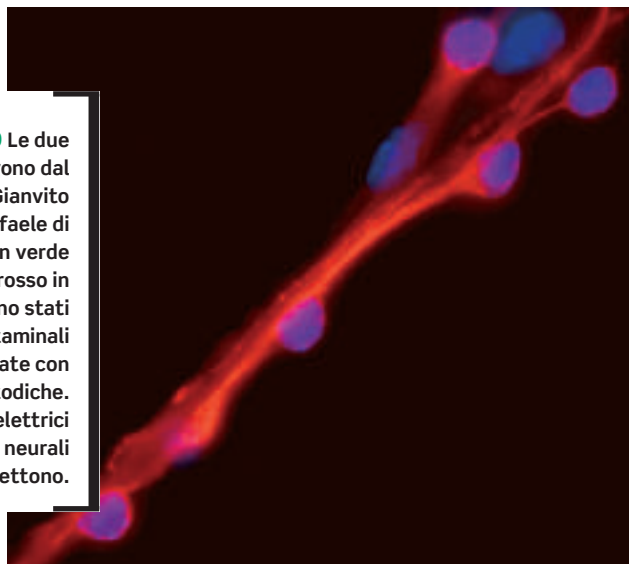
196 mila l'anno le persone colpite da ictus (un terzo resta con qualche invalidità).

600 mila i malati di Alzheimer (3,5% della popolazione).

220 mila i malati di Parkinson (1 su 10 dopo i 65 anni).

54 mila le persone con sclerosi multipla.

NEURONI AL LAVORO Le due immagini provengono dal laboratorio di Gianvito Martino, al San Raffaele di Milano: i neuroni (in verde nella foto sopra, in rosso in quella a fianco) sono stati ricavati da cellule staminali del cervello, coltivate con particolari metodiche. Conducono gli stimoli elettrici che formano le reti neurali quando si interconnettono.



> scere di numero e diventare cellule differenziate del tessuto da cui provengono.

«L'idea che esistesse un potenziale rigenerativo anche nel sistema nervoso centrale e il cervello potesse rigenerarsi, anche se solo parzialmente, sembrava fino a pochi anni fa un'eresia» precisa Martino. Un salto di qualità in questo nuovo filone di ricerca che riguarda l'organo principe, sede della mente, è stato possibile grazie alla scoperta, che finalmente avvalorava i numerosi indizi raccolti, del fenomeno della neurogenesi adulta. «Scoperta che ha scardinato il dogma ritenuto inattuabile, ossia l'incapacità del sistema nervoso di rinnovare le proprie cellule» dice Luca Bonfanti, professore di anatomia veterinaria all'

Università di Torino, nel saggio *Le cellule invisibili* (Bollati Boringhieri), in cui dipana come in un'inchiesta poliziesca il loro ruolo. Lo scienziato è tra i cofondatori del progetto Neurotransplant, una rete di laboratori per lo studio della riparazione del sistema nervoso. «La genesi di nuovi neuroni, all'interno di un cervello già edificato, fu intuiva quarant'anni fa da Michael Kaplan e accolta con ostilità dal mondo scientifico» precisa. Fu nel 1993, con gli studi di Marla Luskin e l'anno dopo con quelli di Arturo Alvarez-Buylla che l'intuizione ebbe il conforto della prova.

Poi, nel 1998, il gruppo di Fred Gage compì il grande passo. Dopo aver dimostrato in animali, topi e scimmie, che ci

sono parti del cervello in grado di produrre nuovi neuroni nell'arco di tutta la vita, la neurogenesi fu accertata anche nell'uomo. E gli scienziati più scettici dovettero ricredersi. Grazie alle moderne tecnologie oggi è possibile individuare e studiare la proliferazione cellulare «in vivo». I marcatori, a base di isotopi radioattivi, sono stati sostituiti da molecole più facilmente visualizzabili. La neurogenesi, è stato verificato, avviene in due zone ben precise e molto piccole: cellule staminali sono state individuate all'interno dell'area sottoventricolare e nell'ippocampo, struttura importante per i processi della memoria.

La multipotenza delle cellule staminali neurali si traduce nella loro capaci- >

> tà di formare i tre tipi fondamentali di cellule: neuroni, astrociti e oligodendrociti. «Risiedono in nicchie, microambienti specializzati che regolano l'autorinnovamento e la differenziazione delle cellule» spiega Martino. «Quando ricevono certi segnali dal microambiente circostante, in risposta escono da queste nicchie e vanno a sostituire le cellule invecchiate, logore o danneggiate. Si trasformano in progenitori e in questa loro forma più matura iniziano a migrare. Normalmente le staminali nel cervello adulto svolgono una funzione di mantenimento e autoriparazione. E ciò gli ha consentito di preservarsi durante l'evoluzione, ma in certi casi, come nelle malattie croniche del sistema nervoso, questo processo autoriparativo indotto dalle staminali non si attiva efficacemente». Perché? Non si sa.

Le ricerche si stanno ora concentrando sui diversi fattori, detti neuroprotettivi, come fattori di crescita (tra cui molecole antinfiammatorie) e regolatori della neurogenesi che all'interno delle nicchie in cui le staminali sono quiescenti, innescano la cascata di segnali che controllano la neurogenesi. L'ipotesi che si sta facendo strada è affascinante: utilizzare le conoscenze raccolte sul dialogo che si instaura tra staminali e fattori di crescita, finalizzato a mantenere il cervello in forma, e sui meccanismi che lo interrompono nelle malattie croniche del cervello. Non tanto per produrre neuroni o ripristinare circuiti persi, ma per «rigenerare» le condizioni ambientali favorevoli a stimolare l'autoriparazione dei circuiti persi.

«Se stimolati adeguatamente i meccanismi di autoriparazione regolati dalle staminali potrebbero essere utili a creare un habitat favorevole alla sopravvivenza delle cellule malate o danneggiate come nell'ictus; oppure per proteggere gli oligodendrociti che producono la mielina, guaina che circonda le fibre nervose e permette di garantire la trasmissione dell'impulso elettrico» spiega Martino. La perdita della guaina mielinica può rallentare, se non bloccare, la trasmissione degli impulsi nervosi che vanno dal sistema nervoso centrale verso le varie parti del corpo, causando tutta una serie di sintomi. È così nella sclerosi multipla, malattia infiammatoria autoimmune caratterizzata appunto dalla degenerazione della mielina. Se non serviranno come «pezzi di ricambio» queste cellule, secondo Alastair Com-



ORA IN LIBRERIA Le copertine di «La medicina che rigenera» di Gianvito Martino (Editrice San Raffaele, 240 pagine, 15,50 euro) e «Le cellule invisibili» di Luca Bonfanti (Bollati Boringhieri, 278 pagine, 20 euro). A destra, cellule staminali crioconservate in azoto liquido.

SPL/GRAZIA NERI



pston, direttore al Center for brain repair all'Università di Cambridge, promettono di funzionare come una nuova forma di trattamento medico.

«Nella pratica di tutti i giorni abbiamo visto che possono produrre benefici anche senza differenziarsi. È il cosiddetto effetto bystander: i fattori trofici e antinfiammatori che secernono dialogano con le cellule e le mantengono in salute» dice Martino. «Insomma queste cellule potrebbero essere usate non tanto per sostituire, differenziandosi, quelle danneggiate, ma come terapia in sé dovuta ai fattori neuroprotettivi che rilasciano».

È quanto è emerso in questi anni dai tentativi di riparare il cuore dopo l'infarto: sono state usate nell'uomo staminali adulte di ogni tipo; e l'ipotesi prevalente è che a migliorare le condizioni non siano tanto le cellule iniettate quanto l'ambiente che esse modificano con specifici fattori. Sinora infatti non ci sono prove che una

delle staminali usate sia diventata cardiomicita e abbia cominciato a pulsare. «Sono cellule che posseggono una grande plasticità terapeutica» spiega Martino. La ricerca sembra avere imboccato una direzione diversa da quella immaginata anni fa, ma forse più sicura ed efficace. Le verifiche richiedono tempi lunghi e spesso i risultati preclinici incoraggianti su modelli animali non sono trasferibili all'uomo.

Nel 2003 uno studio su *Nature* del gruppo di Martino dimostrò come iniettando staminali neurali adulte nel cervello di topi con una forma di sclerosi multipla fosse possibile curare la malattia. Staminali isolate dal cervello di topi geneticamente identici a quelli malati, iniettate per via endovenosa o intracranica, raggiunsero e ripararono le aree del cervello e del midollo spinale colpite dal processo infiammatorio. Le staminali formarono sì nuove cellule, come gli oligodendrociti, capaci di formare mielina, ma ripristinarono la >

> normale conduzione degli impulsi elettrici, attraverso la secrezione di molecole neuroprotettive che stimolarono le cellule danneggiate residenti nel sistema nervoso a svolgere un'attività autoriparatrice. Prima di essere iniettate le staminali cerebrali furono moltiplicate in vitro in modo naturale con fattori di crescita.

Il passaggio dai topi all'uomo? Non è avvenuto. «Anche se le conoscenze aumentano, la cautela è d'obbligo» avverte Bonfanti. «La progressiva estensione della vita media degli individui, dovuta alle migliori condizioni di vita, fa delle malattie degenerative uno dei maggiori problemi sanitari delle società moderne. «Ma è ancora tutta da verificare l'idea che si possano usare cellule staminali endogene (presenti nelle due piccole aree di cui si è detto) o iniettare staminali per intervenire su malattie neurodegenerative». Inoltre, la maggior parte delle patologie cerebrali, come corea di Huntington, ischemie e Parkinson (da almeno vent'anni i tentativi di trapianto di cellule neurali fetali non hanno dato risultati consistenti), Alzheimer e sclerosi multipla sono diffuse o multifocali, e quindi lontane dalle zone specifiche della neurogenesi.

«Ognuno di noi spera di individuare qualche rimedio che arresti la perdita di cellule nervose o riesca a sostituirle con altre vitali e funzionanti. Ma bisogna prima comprendere dinamiche e meccanismi che potrebbero regolare la sopravvivenza e l'integrazione corretta di queste cellule nel cervello ospite, in modo che conservino le loro proprietà anche dopo l'innesto nell'ambiente cui sono destinate» spiega Bonfanti. Il potenziale della staminalità sarà sempre condizionato dalla complessità del contesto in cui si trova. «E il cervello è indubbiamente molto complesso, dopo 15 anni di ricerche ci accorgiamo di essere ancora al buio» scrive Bonfanti.

«Qualità, quantità, tipo di cellule da impiantare sono importanti. Per esempio, la straordinaria efficienza a moltiplicarsi e differenziarsi delle staminali embrionali comporta il rischio di tumore, non diversamente le cellule adulte spinte in vitro a proliferare all'inverso» aggiunge Martino. Ma anche «quando» metterle conta. Il danno deve essere fresco, non ci può essere una situazione troppo degenerata o irreversibile. Ecco perché i miracoli millantati su internet da paesi come Cina, Corea, Russia e Thailandia vanno pre-

Una rete di false promesse

LE TRAPPOLE DI INTERNET Chi interroga Google con le parole

«cellule staminali Cina» (in italiano o in inglese) trova subito storie di miglioramenti miracolosi, con tanto di testimonianze filmate. Al primo posto, la società cinese Beike Biotech, che vanta rapporti con istituzioni prestigiose e risultati che nessuno ha mai ottenuto altrove. Un'inchiesta del *British Medical Journal* ha però confermato che queste presunte terapie per sclerosi multipla, paralisi cerebrale, Sla, non sono mai state verificate con la dovuta serietà: dopo la dimissione, infatti, la Beike non segue più il destino dei suoi pazienti. E nei casi in cui i malati sono stati valutati prima e dopo le iniezioni di staminali effettuate in Cina i medici non hanno visto reali miglioramenti, se non quelli legati a una sorta di «doping» di breve durata e alla suggestione.



Dall'inchiesta è venuto fuori anche che i comunicati-stampa con cui la Beike annunciava la creazione di un comitato etico, con scienziati e istituzioni americani, affermavano il falso: sia l'Università di Houston, in Texas, sia quella di Stanford, in California, hanno preso le distanze, smentendo seccamente. «La Beike non ha mai chiesto l'approvazione di un comitato etico, e non ha mai rispettato le procedure relative al consenso informato» spiega il Professor Qiu

Renzong, direttore del Centro di Bioetica dell'Accademia cinese di scienze sociali di Pechino e membro della commissione che dovrà applicare la legge appena approvata in Cina, che ora classifica le terapie con staminali tra le cure «ad alto rischio» e «ancora bisognose di verifiche cliniche».

Sono centinaia le società che in Cina e in altri paesi vendono terapie con staminali, ma il caso della Beike è significativo perché la società ha raggiunto una visibilità senza precedenti e ha già attirato migliaia di pazienti da tutto il mondo, anche grazie all'uso sapiente di internet. Lo stesso strumento con cui nel 2005, secondo un'inchiesta della Bbc, uno degli attuali dirigenti della Beike aveva avviato un commercio internazionale di organi prelevati ai condannati a morte. (Fabio Turone)

si con il beneficio del dubbio. È una scienza giovane e le regole e i tempi previsti dal processo scientifico vanno rispettati.

Cellule staminali adulte del bulbo olfattivo sono state ora usate nel trauma spinale in uno studio australiano, il primo eseguito a regola d'arte, dopo tante sperimentazioni con dati aneddotici, per verificarne la sicurezza. «La rigenerazione dei collegamenti assonali quando i neuroni motori nel punto della lesione spinale si disconnettono dal cervello è uno dei traguardi più complicati in ambito rigenerativo. I tentativi sono molti ma i risultati parziali» dice Martino. «Per rendere più efficaci le terapie a base di staminali del

cervello si stanno sperimentando tubicini di collagene che fungono da impalcature alle staminali: potrebbero favorirne la capacità di ricostruire per esempio pezzi di nervo». È recente la notizia che ricercatori californiani, diretti da Marc H. Tuszynski, hanno ottenuto la rigenerazione degli assoni motori corticospinali nel topo, riattivandoli con un fattore di crescita.

Se la medicina rigenerativa manterrà le promesse, parafrasando il poeta francese Paul Valéry si potrà dire che «il futuro non sarà più come quello di una volta». Il viaggio è lungo e disseminato di incognite, conclude Bonfanti. E la cosa migliore per capire le staminali è usare il cervello. ●