

LA PLACENTA: UNA FONTE PREZIOSA DI CELLULE STAMINALI PER LA MEDICINA RIGENERATIVA

a cura di Ornella Parolini*

CHE COS'È LA MEDICINA RIGENERATIVA?

La Medicina Rigenerativa si propone di sviluppare strategie terapeutiche innovative che, grazie all'uso combinato di cellule, biomateriali e *scaffolds* (strutture di supporto), fattori di crescita ed altre biomolecole, consentano di rigenerare e/o riparare tessuti ed organi severamente danneggiati da patologie o lesioni. Grande impulso a questa branca della medicina è stato dato dalla Terapia Cellulare definita come "l'uso di cellule viventi per rigenerare, recuperare, mantenere o migliorare la funzione di organi e tessuti" (Acad Sci 2002;961:1-9). Sebbene per alcune patologie la Terapia Cellulare si sia avvalsa con successo del trapianto di cellule differenziate, ossia già in grado di svolgere la funzione del tessuto da rigenerare (ad es. il trapianto di epatociti per il trattamento di disordini metabolici del fegato), allorché gli scienziati hanno compreso il ruolo chiave delle cellule staminali nel mantenimento dell'omeostasi dei tessuti e la loro capacità di poter differenziare in diversi tipi di cellule, c'è stato grande fervore nell'investigare se il potenziale delle staminali potesse essere sfruttato per trattare una più ampia varietà di disordini caratterizzati da degenerazione dei tessuti e/o disfunzione d'organo. Approcci di Terapia Cellulare hanno dato risultati molto entusiasmanti in diversi campi, come ad esempio il trapianto di cellule staminali ematopoietiche per la cura di patologie ematologiche o quello di cellule staminali per la rigenerazione di tessuti quali pelle, osso e cartilagine. La strada invece è ancora tutta in salita se il danno/difetto interessa tessuti più complessi o coinvolge contemporaneamente più tessuti e la loro regolazione reciproca, come ad esempio nel caso di malattie degenerative neuromuscolari.

ESISTE UNA FONTE DI CELLULE STAMINALI IDEALE O, ALMENO, MIGLIORE DI ALTRE?

L'interesse nell'utilizzo delle cellule staminali è cresciuto sempre di più grazie ai progressi della biologia cellulare e delle tecnologie che hanno consentito di caratterizzare, isolare, coltivare, criopreservare cellule con proprietà di staminalità da diversi organi e tessuti. Tuttavia le fonti di cellule staminali ad oggi più ampiamente studiate presentano alcuni limiti, sia per quanto riguarda la procedura di prelievo delle cellule sia per le loro caratteristiche dopo l'isolamento. Per esempio, il prelievo delle cellule staminali embrionali richiede la distruzione di embrioni umani, da cui deriva l'illiceità etica della procedura; inoltre il trapianto di queste cellule può portare alla formazione *in vivo* di tumori (teratomi). Anche il prelievo delle cellule stromali mesenchimali da midollo osseo, sebbene sia una pratica molto diffusa, presenta alcune problematiche: è una procedura invasiva, il numero di cellule isolate non è elevato, la loro infusione è associata ad un potenziale rischio di trasmissione d'infezioni e la loro capacità differenziativa diminuisce con l'età del donatore. Riuscire ad identificare, quindi, una fonte di cellule staminali che sia sicura e facilmente accessibile, che permetta di isolare un numero elevato di cellule e per la quale il prelievo e l'utilizzo delle cellule non costituisca alcun problema etico rappresenta ancora oggi una grossa sfida per la ricerca e per la clinica.

PERCHÉ LA PLACENTA PUÒ ESSERE UNA VALIDA FONTE DI CELLULE STAMINALI?

La placenta è un organo che svolge un ruolo importantissimo durante la vita fetale, con funzioni nutritive, respiratorie, protettive, escrettrici e ormonali, consentendo un continuo scambio tra il sangue materno e quello fetale. Dopo il parto, la placenta, espletata ormai le sue funzioni, viene considerata come mero materiale di scarto. Quindi, il recupero di cellule da questo organo non comporta alcuna procedura invasiva per il donatore, non pone limiti in termini di accessibilità della fonte o reperibilità delle cellule né suscita alcun problema etico. L'idea che la placenta potesse effettivamente contenere cellule staminali è scaturita pensando a due caratteristiche peculiari di questo organo: la prima è che i tessuti placentari, originandosi nelle fasi precoci dello sviluppo embrionale, potrebbero contenere cellule con un fenotipo ancora immaturo, una plasticità e staminalità che sono tipici delle cellule embrionali; la seconda è che, considerando il ruolo essenziale della placenta nel mantenimento della tolleranza materno-fetale (ossia quel delicato equilibrio immunologico che consente al sistema immunitario materno di tollerare un'unità feto-placentare

geneticamente diversa, evitandone così il rigetto), le cellule dei tessuti placentari potrebbero avere proprietà immunomodulanti tali da renderle utili sia in situazioni di allotrapianto, sia in condizioni patologiche in cui un'azione immunomodulatoria possa esplicare un effetto terapeutico (ad es. in malattie infiammatorie e fibrotiche).

QUAL È LA STRADA VERSO LA CLINICA?

Negli ultimi anni si è dimostrato che cellule staminali/progenitrici possono essere isolate da diversi tessuti placentari. Ad esempio, cellule staminali ematopoietiche vengono isolate ormai da diverso tempo dal sangue del cordone ombelicale, che costituisce una valida fonte alternativa al midollo osseo. Il trapianto di queste cellule si è dimostrato, infatti, una cura efficace per molte patologie di natura ematologica, come la leucemia, la talassemia, l'aplasia midollare e le immunodeficienze congenite fonte. Cellule epiteliali possono essere isolate, invece, dalla membrana amniotica, mentre quelle con caratteristiche di cellule stromali mesenchimali vengono isolate, ad esempio, dal cordone, dalle membrane fetali amniotica e corionica e dai villi coriali. Si è dimostrato che le cellule epiteliali e stromali mesenchimali di origine placentare sono multipotenti, ossia hanno la capacità di differenziare *in vitro* in diversi tipi di cellule e hanno importanti proprietà immunomodulatorie. (Stem Cells 2008; 26:300-11). In particolare, studiando *in vitro* le proprietà delle mesenchimali isolate dalla membrana amniotica, abbiamo dimostrato che queste cellule non solo non inducono una risposta immunitaria allogenica o xenogenica, ma sono anche in grado di modularla agendo su diverse componenti del sistema immunitario, come le cellule T e le cellule dendritiche, molto probabilmente mediante la secrezione di fattori paracrini (Stem Cells 2008;26:182-92 / Cell Transplant 2009;18:899-914). Abbiamo anche dimostrato che cellule isolate dalle membrane fetali possono migrare e attecchire in diversi organi dopo il trapianto in animali neonati, senza segni evidenti di infiammazione o rigetto, a suggerire una tolleranza attiva verso queste cellule (Transplantation 2004;78:1439-48). In diversi centri di ricerca sono in corso sperimentazioni in modelli animali di diverse patologie per studiare il potere terapeutico delle cellule placentari. Si è osservato, ad esempio, che il trapianto di cellule placentari in animali con malattie neurologiche come il morbo di Parkinson, lesioni al midollo spinale o ischemia cerebrale, ha effetti neuroprotettivi e neuroregenerativi (2011;32 Suppl 2:S186-95). In alcuni casi, dalla sperimentazione animale si è potuto passare con successo a quella nell'uomo, con *clinical trials* che hanno dimostrato l'efficacia del trapianto di cellule mesenchimali placentari per la cura di pazienti con diabete di tipo 2 (Front Med 2011;5: 94-100) o con problemi vascolari (<http://www.pluristem.com>). Il nostro gruppo di ricerca invece attualmente sta investigando la possibilità di usare cellule placentari in modelli animali per la cura di diverse patologie fibrotiche (fibrosi polmonare, ischemia del miocardio e fibrosi epatica) per le quali le attuali terapie sono inefficaci. Abbiamo finora dimostrato che la fibrosi polmonare può essere ridotta sia con il trapianto allogenico o xenogenico di cellule derivate dalle membrane fetali (Cell Transplant 2009;18:405-22) sia con l'iniezione del terreno condizionato delle cellule placentari (Cytotherapy 2011 Sep 28). Abbiamo anche osservato che l'applicazione della membrana amniotica sulla superficie del cuore di ratti con ischemia del miocardio (Cell Transplant 2009;18:1147-59) e del fegato di ratti affetti da fibrosi epatica (Cell Transplant 2011;20:441-53) riduce la severità e la progressione della malattia. Nell'insieme questi effetti benefici sembrano essere mediati da fattori paracrini che, prodotti dalle cellule placentari, favoriscono processi di riparo del tessuto danneggiato. Una volta trapiantate nell'animale, le cellule placentari quindi più che diventare nuove cellule del tessuto, sembrano avere la capacità di modulare, mediante l'azione di biomolecole solubili, l'ambiente in cui si trovano, riducendo meccanismi di infiammazione e di fibrosi. Questi risultati spronano ulteriori ricerche per verificare se, per alcune patologie, possa essere più vantaggioso l'utilizzo di fattori solubili, piuttosto che le cellule stesse.

* Direttore Centro di Ricerca E. Menni, Fondazione Poliambulanza, Brescia