

## **LA MALATTIA DI PARKINSON E LE CELLULE STAMINALI.**

Sempre più spesso, soprattutto sull'onda delle informazioni che i giornali e mass-media continuano a proporre, veniamo interrogati sulle reali prospettive offerte dai trapianti di cellule staminali e quando tale possibilità diventerà reale qui in Italia.

Innanzitutto dobbiamo fare un po' di chiarezza su cosa sia esattamente questa terapia!

Partiamo dalla considerazione che la Malattia di Parkinson è caratterizzata da una perdita progressiva delle cellule nervose che producono dopamina che si trovano in una regione del cervello chiamata substantia nigra; la ragione di tale perdita rimane sconosciuta. La mancanza della dopamina è responsabile dei noti sintomi parkinsoniani e la terapia farmacologica a nostra disposizione ci permette di migliorare i sintomi senza agire sulle cause o senza garantire il rallentamento della malattia.

Inizialmente l'idea dei trapianti era quella di prelevare cellule nervose (neuroni) dai feti o dagli embrioni, fare in modo che queste cellule molto indifferenziate si trasformassero in cellule che producono dopamina e quindi trapiantarle in quelle zone del cervello carenti; i risultati ottenuti però sono stati modesti. Ma dall'embrione si possono ottenere anche le cosiddette cellule embrionali staminali, la cui caratteristica principale è l'elevata capacità di differenziarsi in qualsiasi altro tipo cellulare.

Cosa sono le CELLULE STAMINALI?

Sono cellule dette pluripotenti, ossia che non possiedono compiti specifici ma che sono in grado di proliferare e differenziarsi, a seconda dell'esigenza, in cellule con compiti speciali (come quello di produrre dopamina!).

Tali cellule si ottengono, per esempio, da embrioni o feti abortiti o vengono forniti dalle cliniche in cui si effettua la fecondazione in vitro (embrioni in eccesso che non sono stati trasferiti nell'utero della madre) e che possono essere utilizzati per la ricerca solo dopo il consenso dei genitori. E' facile intuire le difficoltà legislative ed etiche che ciò comporta!

Le cellule staminali non si trovano solo negli embrioni, ma anche nei tessuti differenziati dell'adulto, per esempio nel midollo spinale, nella retina, negli epitelii, nel cervello. Purtroppo le cellule staminali adulte sono difficili da reperire, poiché numericamente molto scarse; inoltre non possono essere coltivate a lungo poiché, tendono più facilmente a perdere le caratteristiche di pluripotenzialità.

Una via alternativa per ottenere cellule staminali è il loro isolamento dal cordone ombelicale.

Accanto a queste sorgenti fisiologiche di cellule staminali, negli ultimi 3-4 anni se ne è aggiunta un'altra molto promettente, basata sulla possibilità di modificare il programma genetico delle cellule differenziate. In generale possiamo dire che l'impiego terapeutico di questi tipi cellulari è però

ostacolato da almeno due grandi difficoltà: la prima è costituita dalla difficile reperibilità di cellule staminali nell'adulto e dal fatto che quindi possono essere isolate solo da embrioni, con conseguenti problemi di natura etica. Fattore cruciale per il successo di tutte queste terapie è la quantità di cellule necessarie: il materiale di 5-6 aborti fornisce un numero di cellule staminali utili al recupero funzionale di un solo paziente parkinsoniano

La seconda è legata a eventuali incompatibilità immunologiche (come per i fenomeni di rigetto che si verificano nei trapianti d'organo) e ad effetti collaterali come la proliferazione incontrollata delle cellule staminali e la formazione di masse simil-tumorali nella sede del trapianto.

Questi numeri dicono chiaramente che sono necessarie altre fonti di cellule staminali!

Ma la valutazione di questi esperimenti, anche se finora controversa, non ha scoraggiato molti specialisti dal credere che la strada per arrivare alla cura del Parkinson passi attraverso la terapia cellulare e sempre per questa ragione l'industria biofarmaceutica ha cominciato a guardare con interesse alle cellule staminali tanto che circa 70 industrie "biotech" sono impegnate nel mercato delle terapie cellulari e almeno 13 stanno sviluppando possibili terapie per la Malattia di Parkinson! Indubbiamente questi studi e queste scoperte aprono nuovi capitoli e nuove strade nel trattamento della malattia di Parkinson ma per l'applicazione di questa tecnica all'uomo sono tuttavia necessari ulteriori studi, soprattutto per verificare la sicurezza della metodica e la reale efficacia rendendo prematura qualunque previsione su quando i trapianti potranno veramente essere la valida risposta terapeutica alla Malattia di Parkinson.

## **QUALCHE NOTIZIA SULLE CELLULE STAMINALI DA INTERNET**

### ***Cellule staminali di origine umana sono in grado di produrre dopamina in laboratorio?***

Un gruppo di biologi americani hanno annunciato che sono riusciti a convertire cellule staminali prelevate da tessuto nervoso di origine umana in cellule cerebrali in grado di produrre dopamina in laboratorio. Qualora i ricercatori riescano a purificare tali neuroni e ad aumentare il loro numero, potrebbero iniziare a trapiantarli in modelli animali di malattia di Parkinson in un prossimo futuro. (Meeting Annuale della Società di Neuroscienze at Orlando, nel mese di Novembre 2002).

### ***La funzione cognitiva nella Malattia di Parkinson migliora dopo trapianto di cellule embrionali?***

Nell'ambito di una sperimentazione clinica randomizzata in doppio cieco in pazienti con malattia di Parkinson ed importante compromissione della funzionalità motoria e cognitiva nonostante terapia farmacologica (durata media di malattia: 14 anni), 20 pazienti sono stati sottoposti a trapianto bilaterale di cellule secernenti dopamina raccolte dal mesencefalo, mentre altri 20 sono stati assegnati ad una simulazione dell'intervento. I pazienti sono stati sottoposti ad una serie di test

neuropsicologici per valutare l'orientamento, l'attenzione, il linguaggio, la capacità di ragionamento astratto e capacità visuospatiali prima dell'intervento ed 1 anno dopo. Non sono state rilevate differenze. Gli autori concludono che il trapianto bilaterale di cellule embrionali nel putamen non presenta problemi per quanto riguarda la sicurezza, ma che non è lecito prevedere un miglioramento ad 1 anno dall'intervento. (Neurology 2003)

### ***Terapia genica somministrata per la prima volta ad un paziente parkinsoniano!***

A New York un uomo di 55 anni affetto da malattia di Parkinson da 10 anni ha dato il suo consenso informato per partecipare ad uno studio sperimentale sulla terapia genica. La terapia è stata somministrata direttamente nel cervello tramite un catetere. Lo studio è stato approvato dal Ministero della Sanità Americano e verrà effettuato su 12 pazienti affetti da malattia di Parkinson grave. Esso è uno studio di fase 1, questo significa che lo scopo dello studio è di stabilire se la terapia è sicura cioè se presenta rischi per la salute dei pazienti o no. Tuttavia, è evidente che i pazienti verranno anche sottoposti alle indagini necessarie per verificarne la efficacia terapeutica. (Times, Agosto 2003).

### ***E se venissero clonate le cellule staminali?***

Ricercatori di New York sono riusciti a mettere a punto una nuova tecnica che permette di clonare cellule staminali e di trasformarle in cellule cerebrali altamente differenziate di tutti i tipi, inclusi i neuroni dopaminergici. Questi ultimi sono stati trapiantati in 6 topi con un danno cerebrale indotto sperimentalmente con una sostanza chimica che causa una sintomatologia parkinsoniana. La sintomatologia è migliorata e l'esame autoptico degli animali ha mostrato che le cellule trapiantate avevano formato colonie cellulari sane. Il prossimo passo sarà di creare linee cellulari individuali per ogni topo (con lo stesso patrimonio genetico e quindi senza il problema del rigetto) e di trapiantarli con l'intento di guarire l'animale dalla malattia parkinsoniana. (Settembre 2003)

(A cura di Dr Roberta Zangaglia e Dr C. Pacchetti, Centro Parkinson, Istituto Neurologico "C. Mondino" IRCCS, Pavia).