

Cellule killer per migliorare il trapianto di staminali da sangue cordonale

Dal sito del Centro Nazionale Trapianti Istituto Superiore di Sanità



Il sangue cordonale (CB) viene sempre più utilizzato come fonte di cellule staminali ematopoietiche (HSC) per il trapianto, anche per la bassa incidenza e gravità della graft-versus-host disease osservata dopo l'impianto.

Tuttavia, i suoi principali svantaggi sono il numero limitato di HSC per ciascuna unità, la ritardata ricostituzione immunitaria e una maggiore incidenza d'infezioni.

Ora i ricercatori dell'Anthony Nolan Research Institute (UK) hanno condotto uno studio pubblicato sulla rivista scientifica PLoS One che potrebbe migliorare i risultati per i pazienti trapianti di cellule staminali da sangue del cordone ombelicale.

Il team avrebbe trovato un modo semplice per attivare cellule natural killer nelle unità di sangue cordonale raddoppiando gli effetti delle cellule staminali già nelle unità stoccate.

Questo, secondo i ricercatori, potrebbe contribuire a ridurre il rischio di complicanze a seguito del trapianto e, **aumentando la redditività di ciascuna sacca, consentire agli ospedali di risparmiare utilizzando una sola unità di sangue, piuttosto che due.**

I ricercatori, guidati dal dottor Aurore Saudemont, credono anche che la loro scoperta possa portare a una maggiore disponibilità di trapianti da sangue cordonale e a un sostanziale miglioramento dei risultati a lungo termine.

“La tecnica che abbiamo scoperto è così semplice che potrebbe essere utilizzata in qualsiasi ospedale del mondo che si occupa di questi trapianti: di conseguenza, molti più pazienti potrebbero beneficiare di questa opportunità terapeutica”, afferma Saudemont.

Praticamente avrebbero osservato che aggiungendo una proteina chiamata IL-15 per le cellule natural killer in una unità di sangue cordonale, questa aumenterebbe l'efficacia delle cellule staminali ottimizzando l'effetto del trapianto.

Non è aspetto di poco conto visto che una delle principali criticità per i pazienti sottoposti a trapianto di sangue cordonale è il tardivo attecchimento delle cellule staminali, che, condizionando i tempi di rigenerazione del sistema immunitario, espone il paziente a un aumentato rischio di sviluppare infezioni.

Il nuovo metodo di preparazione di cellule staminali per il trapianto aumenterebbe proprio la velocità di attecchimento e quindi la rapidità con cui il sistema immunitario del paziente si ricostituisce, il che si traduce in minori probabilità di sviluppare infezioni pericolose.

Inoltre, con l'aumento dell'efficienza i benefici possono essere molto ampi visto che attualmente solo un quarto delle unità di sangue del cordone raccolto in un parto può essere utilizzato per la scarsità delle cellule staminali contenute. **Con questa metodica anche l'unità di sangue cordonale con un minor numero di cellule staminali potrebbe diventare utilizzabile per il trapianto.**

Ciò potrebbe anche indurre i medici a usare maggiormente questa risorsa, invece di utilizzare cellule staminali prelevate da donatori adulti mal abbinati.

Il gruppo di Saudemont sta attualmente disegnando uno studio clinico sulla nuova tecnica nella speranza che molti pazienti possano a breve beneficiarne.

Bibliografia. Escobedo-Cousin M, Jackson N, Laza-Briviesca R, et al. Natural killer cells improve hematopoietic stem cell engraftment by increasing stem cell clonogenicity in vitro and in a humanized mouse model. PLoS One 2015; 10 (10):e 0138623.

ITALIA - Staminali. Al via farmaco per trattamento ADA-SCID 30 maggio 2016

La Commissione Europea ha concesso a GlaxoSmithKline, con cui Molmed ha un accordo di collaborazione strategica, l'autorizzazione alla commercializzazione di Strimvelis, una terapia genica basata su cellule staminali, destinata al trattamento dei bambini affetti da una patologia molto rara chiamata ADA-SCID (Severe Combined Immunodeficiency due to Adenosine Deaminase deficiency) e per i quali non è disponibile un donatore di cellule staminali antigene umano leucocitario (HLA) compatibile. Nei bambini affetti da ADA-SCID, il sistema immunitario è così severamente compromesso che il loro organismo è incapace di difendersi dagli agenti infettivi e, in assenza di un trattamento efficace, può risultare fatale entro il primo anno di vita. Si stima che in Europa ci siano 15 nuovi casi di bambini all'anno, i quali, qualora ritenuti idonei dal proprio medico, potranno, in virtù dell'autorizzazione concessa oggi, sottoporsi alla terapia presso l'Ospedale San Raffaele di Milano.

E' stata MolMed a produrre inizialmente per conto di Telethon questa terapia genica sperimentale inserendo nelle cellule staminali prelevate dal midollo osseo del paziente stesso la forma correttamente funzionante del gene ADA. Dal 2010, GlaxoSmithKline (GSK) si è assunta la responsabilità dello sviluppo clinico della terapia in collaborazione con l'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (HSR-Tiget), dal quale ha preso in licenza i diritti di sviluppo e commercializzazione, e con MolMed per l'ottimizzazione, la standardizzazione e la caratterizzazione del processo produttivo, nonché per la fornitura del prodotto medicinale. Infine sulla base di un contratto quinquennale siglato con GSK nel 2015 e dell'autorizzazione alla produzione per il mercato del dicembre dello stesso anno, MolMed produrrà Strimvelis anche per

l'uso commerciale. "L'autorizzazione alla produzione di Strimvelis e Zalmoxis, concessa lo scorso dicembre da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) alla facility di MolMed attualmente operativa, sita a Milano presso il DIBIT, è la prima in Europa nel campo delle terapie geniche e cellulari destinate al mercato" ha precisato Riccardo Palmisano, CEO di MolMed.

Staminali. Mappatura nel sangue dopo un trapianto 27 maggio 2016

Per la prima volta al mondo uno studio svela il destino, l'attività e la sopravvivenza, nell'organismo, delle cellule staminali del sangue dopo il trapianto nell'uomo. Una sorta di 'mappa' che aiuterà a ottimizzare le terapie contro tumori ematologici e immunodeficienze. Realizzata da una équipe dell'Istituto San Raffaele Telethon per la terapia genica (Sr-Tiget) all'Irccs ospedale San Raffaele, una delle 18 strutture del Gruppo San Donato, la ricerca è stata pubblicata sulla rivista 'Cell Stem Cell'. Il lavoro è stato realizzato nel quadro di una sperimentazione clinica di terapia genica, condotta in collaborazione con GlaxoSmithKline (Gsk), per la sindrome di Wiskott-Aldrich (Was), una rara e grave immunodeficienza congenita. I ricercatori hanno studiato l'evoluzione delle cellule staminali del sangue a seguito del loro trapianto dopo la correzione genetica. Hanno individuato come e in quali tempi le staminali ematopoietiche re-infuse si differenziano in cellule mature e ricostituiscono le cellule necessarie per la vita del paziente, quelle del sistema immunitario, i globuli rossi e le piastrine. Lo studio ha anche mostrato che le staminali corrette si sono riprodotte e rimangono nel tempo dopo il trattamento.

L'equipe Sr-Tiget è riuscita a tracciare la storia delle staminali ematopoietiche grazie a un vero e proprio 'codice molecolare' che rimane nelle cellule a seguito della modifica genetica. "La terapia consiste - spiega all'Adnkronos Salute Luca Biasco, primo autore e coordinatore dello studio insieme ad Alessandro Aiuti - nel correggere geneticamente le staminali del paziente e nel re-infonderle nel paziente stesso, utilizzando un vettore virale. In questo contesto, ogni cellula che viene corretta riceve il 'gene terapeutico' in un punto diverso del suo genoma, e ci sono tre miliardi e mezzo di posizioni possibili. Tutto questo diventa una sorta di marcatore, specifico per ogni cellula". E, cosa ancora più sorprendente, "le cellule 'figlie' ereditano il marcatore delle cellule 'madri'. Un lavoro lungo 7 anni "ci consente ora di conoscere le dinamiche delle cellule infuse e studiare le relazioni gerarchiche fra di loro. Un'informazione che prima non avevamo: era disponibile solo su modello animale (topi infusi con cellule umane o scimmie) e che aiuterà in futuro a selezionare per le terapie il gruppo di staminali capaci di mantenere più a lungo termine ed efficientemente la ripopolazione del sangue del paziente trattato, con probabile mantenimento maggiore nel tempo degli effetti terapeutici. Di milioni di cellule infuse - afferma - poche migliaia poi sosterranno l'ematopoiesi a lungo termine e se le studiamo bene possiamo ottimizzare davvero la terapia. Abbiamo per la prima volta un riferimento su quali possono essere le dinamiche dopo il trapianto: sapremo cosa ci dovremo aspettare e non si lavorerà più alla cieca".

Il primo passo è stato dunque isolare le staminali e le altre cellule differenziate dal paziente e fare l'analisi molecolare del loro Dna, alla ricerca del codice che permettesse di riconoscerle. Una volta ottenuta l'identità di migliaia di cellule staminali e il loro corredo genetico, i ricercatori hanno ricostruito la loro mappa genealogica con un metodo matematico comunemente usato in ecologia per seguire l'evoluzione delle specie animali nel proprio habitat naturale. Questo lavoro di 'ecologia cellulare' ha permesso di scoprire che le staminali ricostituiscono le cellule del sangue in due ondate principali, una più precoce e a breve termine, un'altra più tardiva e stabile a diversi anni di distanza dal trapianto. Lo studio sembra anche suggerire che su milioni di staminali infuse nei pazienti, poche migliaia sono sufficienti a sostenere una produzione stabile e duratura di cellule del sangue nell'individuo trapiantato. Se questo tipo di analisi era stato condotto finora solo su modelli animali, i ricercatori dell'Istituto San Raffaele Telethon sono riusciti per la prima volta a tracciare il destino di migliaia di staminali direttamente nell'uomo. Spiega Aiuti, coordinatore area clinica Sr-Tiget: "Questo studio dimostra ancora una volta il potenziale di un'efficace sinergia tra ricerca di base e

attività clinica, consentendoci di comprendere a pieno le proprietà biologiche e le potenzialità terapeutiche delle staminali ematopoietiche corrette geneticamente. I risultati confermano la validità della strategia utilizzata nel nostro Istituto per curare le malattie genetiche rare e hanno potenziali importanti ricadute anche nel campo dei trapianti di midollo osseo e della cura dei tumori". Il lavoro è stato possibile grazie ai finanziamenti di Fondazione Telethon, Commissione europea e ministero della Salute italiano.

ITALIA - Staminali. Interruttore regola le loro centrali energetiche **25 febbraio 2016**

Individuato l'interruttore che controlla le 'centrali energetiche' delle cellule staminali embrionali: si chiama Stat3 ed è una proteina già nota per essere coinvolta nella 'lettura' del Dna. Questo 'ponte' tra genoma e metabolismo, descritto dai ricercatori dell'Università di Padova su Embo Journal, apre nuove prospettive sia per la produzione di staminali destinate alla medicina rigenerativa sia per la lotta a certi tumori del sangue causati proprio dalla mutazione di Stat3. Il gruppo di ricerca coordinato dal biologo Graziano Martello ha usato cellule staminali embrionali di topo per provare a far luce sui meccanismi alla base del loro metabolismo. Queste cellule sono molto importanti per la medicina rigenerativa, perché sono pluripotenti (hanno cioè la capacità di specializzarsi in qualsiasi tipo di tessuto) e in provetta possono proliferare illimitatamente, mantenendo inalterate le loro proprietà. "Si conoscono bene i segnali cellulari che mantengono le cellule pluripotenti, ma si sa ancora poco dell'aspetto metabolico", spiega Martello. Per questo i ricercatori hanno focalizzato l'attenzione sulla proteina Stat3, già nota per essere coinvolta nella 'lettura' del Dna nel nucleo della cellula: hanno così scoperto che esegue una funzione simile anche nei mitocondri, le 'centrali energetiche' della cellula, dove regola la lettura del Dna di origine materna, il cosiddetto Dna mitocondriale. "Quando Stat3 è più attivo - dice Martello - stimola la trascrizione nel mitocondrio, ma anche la sua completa attività", aumentando la produzione di energia. Questa scoperta offre la possibilità di generare meglio e più facilmente cellule pluripotenti, a partire dalla corretta misurazione dell'aspetto metabolico. In secondo luogo, potrebbe aiutare a comprendere meglio i meccanismi di Stat3 in alcune malattie caratterizzate da mutazioni, come ad esempio alcuni tumori del sangue.

ITALIA - Due nuovi farmaci per malattie rare curabili solo con staminali compatibili **4 aprile 2016**

L'Agenzia europea del farmaco (Ema) ha raccomandato l'approvazione di due nuovi farmaci per altrettante malattie rare, l'Ada-scid e la malattia di Fabry. Si tratta di una terapia genica per l'Ada-Scid, malattia immunitaria ultra-rara, da usare nel caso in cui non si trovi un donatore compatibile per il trapianto di cellule staminali, e del primo farmaco ad uso orale per la malattia di Fabry. L'Ada-scid lascia l'organismo privo di immunità per combattere qualsiasi tipo di infezione, si manifesta nei primi 6 mesi di vita e generalmente è letale entro i primi 2 anni di vita, a meno che non vengano ripristinate le funzioni del sistema immunitario. In Europa non ci sono farmaci autorizzati per il suo trattamento. Sono stati eseguiti trapianti di cellule staminali ematopoietiche dal midollo osseo, ma il successo del trattamento dipende dalla compatibilità tra donatore e malato. La terapia genica è dunque un'alternativa per i pazienti privi di un donatore compatibile. Il farmaco è ricavato dalle stesse cellule del midollo osseo immaturo del malato, in cui viene inserito il gene la cui mancanza causa la malattia. Una volta che le cellule vengono iniettate nel paziente, si sviluppano in diversi tipi di cellule immunitarie e del sangue, dando al malato la capacità di produrre i globuli bianchi per combattere le infezioni. Usando lo stesso midollo del paziente non c'è il rischio di rigetto e si riducono i rischi di infezione dovuti alla terapia immunosoppressiva. La malattia di Fabry è una rara malattia genetica, causata dalla carenza dell'enzima alpha-galactosidase A, e porta a blocchi renali, problemi cardiaci e aumenta il rischio di ictus. Il farmaco raccomandato

dall'Ema e' a base di migalast, ed e' il primo orale. Attualmente il trattamento standard consiste in iniezioni intravenose con copie dell'enzima mancante.