

Staminali per il cervello

L'impiego di queste e di altre cellule in terapie dedicate a malattie neurodegenerative è ancora in fase di studio, ma all'orizzonte potrebbe esserci qualche novità

di Giovanni Sabato

Quando nel 2002 Catherine Verfaillie depose al Senato statunitense, senza dubbio deluse molti fan. Le cellule staminali embrionali umane erano state isolate da pochi anni e infuriava il dibattito sulla liceità di ricavarle, sacrificando embrioni di pochi giorni (sebbene destinati comunque alla distruzione). La scienziata dell'Università del Minnesota, con i suoi studi secondo cui negli adulti c'erano staminali con capacità simili a quelle embrionali, era divenuta un idolo di quei gruppi che, osteggiando la ricerca sugli embrioni per ragioni etiche, erano decisi a dimostrarne anche l'inutilità scientifica. Ma era un idolo suo malgrado, come fu chiaro dalle sue parole al Senato: «Nei tessuti adulti sembrano esserci cellule dalle potenzialità entusiasmanti, ma è prematuro giudicarle equivalenti alle embrionali», e comunque non è il caso di puntare tutto su una sola linea di ricerca abbandonando l'altra, perché si rischia di precludersi risultati e cure importanti.

IN BREVE

Nell'ambito delle malattie neurodegenerative, l'impiego di cellule staminali come terapia è una delle soluzioni più promettenti. **Oltre alle staminali embrionali,** altre terapie cellulari per malattie

che colpiscono cervello e sistema nervoso usano neuroni fetali, staminali pluripotenti indotte, una classe di staminali ottenute dalla riprogrammazione di cellule adulte, e staminali di tessuti adulti.

Tutte queste terapie cellulari, che puntano alla riparazione diretta oppure a favorire in vari modi la rigenerazione, sono in diverse fasi di sviluppo. E ci sono speranze tangibili per cui nel prossimo futuro possano

essere impiegate su pazienti. **Il banco di prova** è il morbo di Parkinson. Questa malattia è studiata da decenni, e può contare su grandi collaborazioni internazionali.

Parole rivelatesi sagge, non solo perché i suoi risultati non hanno retto nel tempo, ma anche perché ora entrambi i filoni iniziano a dare frutti. È a base di cellule adulte la prima terapia con staminali approvata in Europa, nel 2015: Holoclar, un trattamento per riparare alcuni danni della cornea sviluppato da Michele De Luca e Graziella Pellegrini al Centro di medicina rigenerativa «Stefano Ferrari» dell'Università di Modena e Reggio Emilia, in collaborazione con Chiesi Farmaceutici nella società pubblico-privata Holostem. Ma dalle staminali embrionali vengono le speranze più tangibili di curare – non nei prossimi anni ma neanche in tempi lunghissimi – alcune grandi malattie neurodegenerative, a partire dal Parkinson. Il punto è stato fatto al convegno *Terapie con cellule staminali per le malattie neurodegenerative*, organizzato a novembre scorso al Senato italiano da Elena Cattaneo, ricercatrice e senatrice a vita, fondatrice del Centro interdipartimentale di ricerca sulle cellule staminali dell'Università di Milano e coordinatrice del consorzio europeo NeuroStemcellRepair, come momento di incontro fra una scienza e una politica che faticano a parlarsi, «spesso troppo diffidenti l'una dell'altra», come ha mostrato di recente, su questo terreno, il caso Stamina (si veda *Il caso Stamina*, di Silvia Bencivelli, in «Le Scienze» n. 542, ottobre 2013).

I neuroni fetali

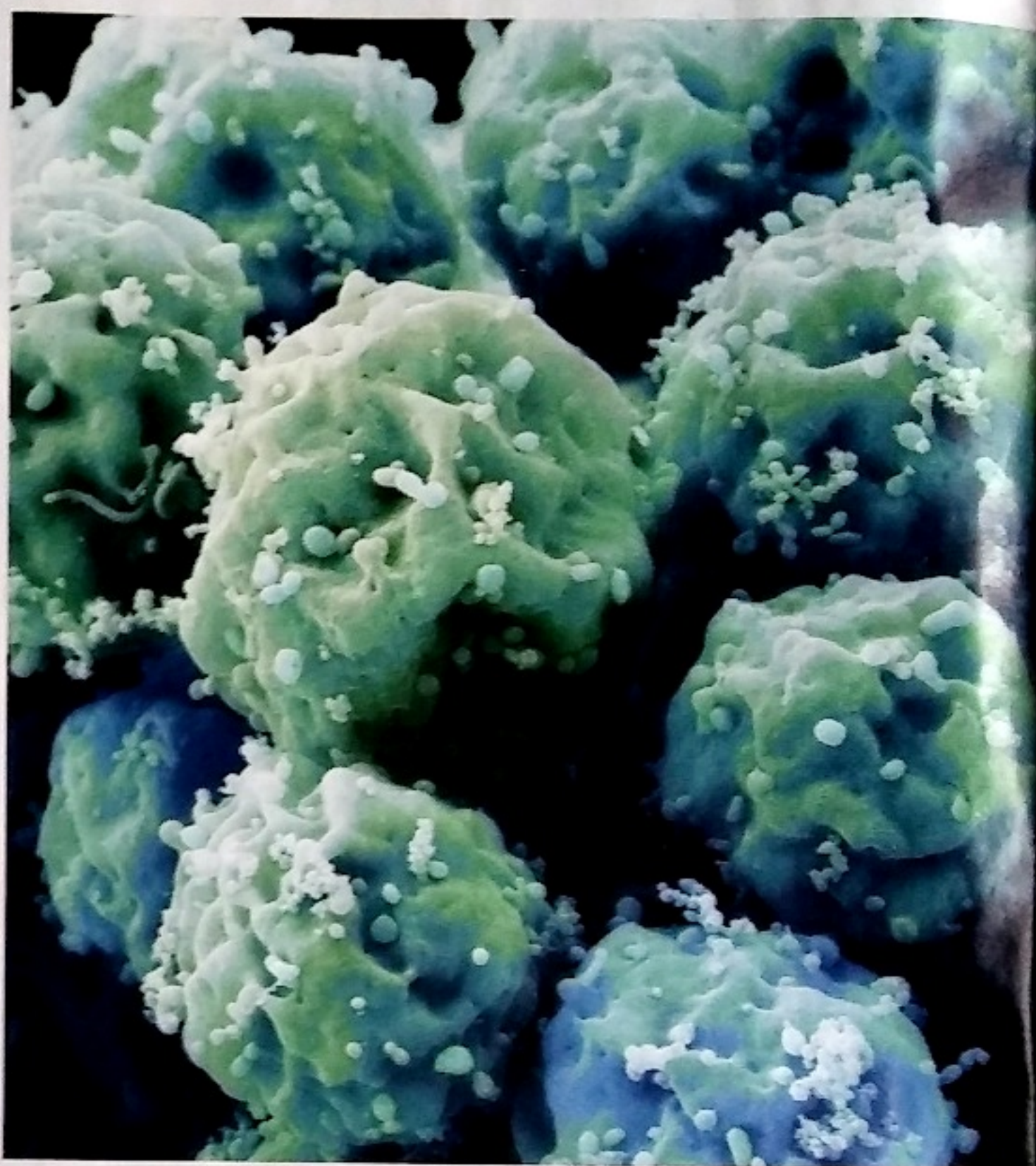
La malattia su cui la mole di lavori, dibattiti e riflessioni è più avanzata è senz'altro quella di Parkinson. Alla base del Parkinson c'è la progressiva morte dei neuroni dopaminergici (che producono il neurotrasmettitore dopamina) che da un centro nelle profondità del cervello, la substantia nigra, ne raggiungono un altro, lo striato. I farmaci a base di dopamina controllano bene i sintomi iniziali ma non frenano la progressione della malattia, e con il tempo perdono efficacia, mentre crescono gli effetti collaterali come i movimenti involontari incontrollabili (discinesie). Di qui la necessità di terapie più incisive, quali il trapianto di cellule, che rimpiazzino i neuroni morti.

Quella della terapia cellulare è una storia segnata fin dagli inizi da intuizioni, tentativi, fughe in avanti e delusioni. Delle tante terapie sperimentate agli inizi, spesso su basi molto labili, solo una dava risultati: quella con neuroni fetali dopaminergici (per la precisione cellule del mesencefalo ventrale dei feti di una precisa fascia d'età). Da fine anni settanta si è visto che questi neuroni immaturi, ancora capaci di moltiplicarsi e insediarsi in un nuovo ambiente, danno buoni risultati nei roditori modello del Parkinson: sopravvivono, si integrano, producono dopamina e alleviano i sintomi.

Dopo molte conferme, nel 1987 Anders Björklund dell'Università di Lund, in Svezia, ha deciso che i tempi erano maturi per i primi trial su esseri umani, con i neuroni equivalenti presi da feti abortiti e impiantati nello striato dei malati, di solito in fase abbastanza avanzata. Gli esiti sono stati però molto variabili. Alcuni ne traevano grossi benefici, con sintomi diminuiti o scomparsi, farmaci ridotti o interrotti, e studi di *imaging* cerebrale che mostravano livelli di dopamina risaliti anche fino alla norma. Nel tempo si è visto poi che le cellule trapiantate sopravvivono a lungo e i miglioramenti durano anche per decenni, fino alla morte della persona. Questo però solo per alcuni pazienti: per altri i vantaggi erano scarsi o nulli.

Quindi la terapia in principio pareva valida, ma non era affidabile: bisognava capire da che cosa dipendesse l'esito. E ancora più importante, poiché questi studi non erano in cieco ma *open-label* (medici e pazienti sanno quale trattamento riceve ciascun parteci-

Giovanni Sabato è giornalista scientifico *free lance*. Ha pubblicato fra l'altro *Come provarlo? La scienza indaga sui diritti umani* (Laterza, 2010).



Cellule di speranza. Staminali embrionali umane in un'immagine ottenuta grazie alla microscopia elettronica a scansione.

pante), restava da chiarire fino a che punto i benefici non dipendessero dall'effetto placebo o dal caso.

L'occasione è giunta nei primi anni novanta con l'avvento di Bill Clinton alla Casa Bianca, che ha cambiato le norme sui finanziamenti alla ricerca con i feti. Negli Stati Uniti sono partiti così due studi randomizzati e controllati in doppio cieco, in cui alcuni pazienti ricevevano le cellule e altri un finto buco nel cranio. Con esiti opposti a quelli svedesi: non solo l'intervento dava scarsi benefici rispetto al placebo, ma alcuni pazienti hanno sviluppato gravi discinesie. Così quando nel 2001 Curt Freed, della Columbia University, ha pubblicato sul «New England Journal of Medicine» il primo studio, confermato dal secondo nel 2003, si è concluso che la terapia non funziona e le sperimentazioni si sono fermate.

Ma c'era chi non credeva alla bocciatura. «A noi la terapia funzionava! Alcuni pazienti avevano abbandonato i farmaci da anni e stavano bene. La storia non poteva finire lì», rimarca Björklund. Il quale essendo uno scienziato, e non un ciarlatano, non ha gridato al complotto ma si è rimesso a studiare.

«C'erano molti motivi di dubbio», spiega Roger Barker, dell'Università di Cambridge. «Quando il trial partì c'erano pochissimi casi in letteratura. Dunque si cercava una risposta definitiva quando ancora si ignoravano le condizioni ottimali per praticare la terapia. Pensate se nel 1953 avessi preso 40 pazienti la cui radiografia mostrava un'infezione toracica, e dato a metà di loro 100 milligrammi di penicillina per capire se elimina le infezioni polmonari.

Modelli in vitro

Oltre alla terapia riparativa, le staminali stanno trovando un altro grande filone di impiego: realizzare modelli *in vitro* delle malattie per studiarne la patogenesi e le terapie. «Per gran parte delle malattie neurodegenerative non abbiamo idea delle cause, ma nel 2006, con le staminali pluripotenti indotte, si è aperta una nuova possibilità», spiega Oliver Brüstle, dell'Universitätsklinikum di Bonn. «Possiamo prendere un po' di sangue o di pelle di un malato, ricavare le staminali pluripotenti e farle differenziare in cellule del tipo desiderato. Così ricapitoliamo in coltura lo sviluppo della malattia e possiamo individuare i geni e i meccanismi coinvolti, e provare farmaci che li fermino, magari nella fase iniziale».

Questi modelli sono di particolare aiuto quando i modelli animali non rispecchiano bene le malattie umane. Due esempi vengono da Brüstle stesso. In uno studio del 2011 su «Nature», il ricercatore ha indagato una malattia neurodegenerativa poco compresa, quella di Machado-Joseph. «La malattia è causata da una mutazione nel gene *MJD1*, la cui proteina forma aggregati caratteristici, con meccanismi che restavano però elusivi. Riproducendo in vitro la malattia a partire dalle cellule di un paziente, abbiamo individuato una serie di molecole e di processi che danno inizio all'aggregazione, e spiegato perché avviene solo nei neuroni».

Ancor più interessante è la spiegazione, giunta nel 2013 su «Stem Cell Reports», del fallimento dei trial di alcuni antinfiammatori sperimentati contro l'Alzheimer, sulla base di studi promettenti su animali e su cellule umane non neuronali. Brüstle ha visto che nei neuroni umani questi antinfiammatori non riducono i livelli di una forma della proteina amiloide ritenuta cruciale nella malattia, come fanno invece in altri tessuti e in altre specie. «Se avessimo avuto prima questi test, avremmo scartato subito questa pista risparmiando molti investimenti in grandi trial destinati a fallire», osserva.

Dopo cinque giorni non avrei visto miglioramenti nel gruppo trattato e avrei concluso che gli antibiotici non curano le infezioni eterogenee, e con un esito misurato in tempi sbagliati. Qualcosa di simile è successo con questi trial».

Gli studi statunitensi e svedesi, spiega Barker, differivano in molti dettagli cruciali, dalle dosi di cellule iniettate ai modi di introdurle, all'uso o meno di immunosoppressori e al *follow-up*.

Così Barker, Björklund e gli altri studiosi del settore hanno deciso di affrontare di petto la questione: dal 2006 si sono riuniti in un consorzio internazionale che per due anni, in una fitta serie di meeting, ha esaminato tutti i dati fin lì raccolti, per capire che cosa aveva funzionato e che cosa no e gettare le basi per una nuova sperimentazione. Si sono così chiariti molti dettagli cruciali. Innanzitutto, la bocciatura era stata prematura: gli statunitensi avevano valutato i pazienti fino a due anni dal trapianto, ma i neuroni impiegano molto tempo per integrarsi e funzionare a dovere, e i benefici si fanno tangibili solo dopo 3-5 anni. Infatti negli anni successivi anche parecchi di quei pazienti hanno iniziato a migliorare vistosamente. Contano poi molti dettagli, come la sede precisa del trapianto: i pazienti che avevano sofferto di gravi discinesie aveva ricevuto le cellule in un'area dello striato relativamente risparmiata dalla malattia, dove quindi la dopamina era diventata troppa, causando i movimenti inconsulti.

«Abbiamo capito che i pazienti più idonei sono quelli più gio-

vani, malati da non troppo tempo, e che ciascuno deve ricevere i neuroni di almeno tre feti in ciascun lato del cervello. Abbiamo studiato come preparare il tessuto al meglio, in modo standardizzato, e far sì che si distribuisca bene», sottolinea Barker.

Così nel 2009 è nato un consorzio finanziato dall'Unione Europea, Transeuro, per preparare un trial sulla base di quanto emerso. E a maggio 2015, all'Addenbrooke's Hospital di Cambridge, un cinquantenne è stato il primo paziente dopo tanti anni a ricevere di nuovo un trapianto di neuroni fetali. La sperimentazione proseguirà ora a Lund e a Cambridge, guidata da Björklund e Baker.

Le staminali embrionali

Se anche si confermerà efficace, la terapia con i neuroni fetali non sarà per tutti. «È difficile procurarsi abbastanza neuroni dai feti abortiti. E per quanto si standardizzi la procedura restano cellule eterogenee, così che ogni paziente riceve materiale diverso», racconta Malin Parmar, anch'essa dell'Università di Lund.

Quindi Transeuro non è la soluzione ultima, ma una tappa verso la vera terapia risolutiva: quella con neuroni ricavati da cellule staminali, in quantità potenzialmente illimitate e con caratteristiche standardizzate, in modo da sapere di preciso che cosa si sta trapiantando. Ma quali staminali? In teoria se ne potrebbero usare diversi tipi, ma a conti fatti la scelta si restringe a due: quelle embrionali e le cosiddette staminali pluripotenti indotte, ricavate dalla riprogrammazione di cellule adulte, di cui parleremo in seguito. «Le staminali del cervello adulto sono scarse, proliferano poco e non generano neuroni dopaminergici. Quelle da cervelli fetali proliferano, ma nemmeno esse producono i neuroni dopaminergici. Altre staminali adulte, come le cosiddette mesenchimali, sono molto gettonate in altre malattie, ma nel Parkinson non c'è segno che funzionino. Quindi usiamo le staminali embrionali», spiega Parmar, a ulteriore riprova di quanto affermava Verfaillie.

I due grandi gruppi che hanno ricavato neuroni dopaminergici da staminali embrionali sono quello di Lorenz Studer e Viviane Tabar al Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York, e appunto quello di Parmar in Svezia, nell'ambito del consorzio europeo NeuroStemcellRepair coordinato da Elena Cattaneo. L'Europa è quindi all'avanguardia, e la meta è ormai vicina. A fine 2014, su «Cell Stem Cell», Parmar e Björklund hanno dimostrato che quei neuroni, impiantati in ratti modello del Parkinson, non hanno nulla da invidiare ai neuroni fetali: sopravvivono, producono dopamina, si comportano come i neuroni nativi negli esami di imaging, ripristinano le funzioni motorie e si collegano a dove anche ai centri cerebrali distanti.

«Per ora sono le uniche cellule da staminali che sappiamo funzionare bene come i neuroni dopaminergici originali», spiega Parmar. «Ora ci resta da ricavarli secondo le buone pratiche produttive che garantiscono standard di qualità e sicurezza necessari all'uso umano, per esempio minimizzando i rischi di contaminazioni da microbi animali».

Anche con le cellule giuste la sfida della traslazione alla clinica non è banale, come hanno insegnato trent'anni di tribolazioni. Restano da affrontare questioni di regolamentazioni, di etica, di comunicazione, di rapporto con i pazienti, del futuro sviluppo nei costosi trial clinici oltre la fase I, e via dicendo. «Quindi, sulla scia della proficua esperienza di Transeuro, dal 2014 abbiamo creato un'alleanza globale fra tutti i maggiori protagonisti del settore, chiamata G-Force PD», dice Barker. L'alleanza include gli europei Transeuro e NeuroStemcellRepair; il gruppo newyorchese NyStem di Studer e Tabar che lavora anch'esso sulle embrionali con sca-

denze simili; il CiRA dell'Università di Kyoto, dove Jun Takahashi e il Nobel Shinya Yamanaka lavorano sulle staminali pluripotenti indotte ricavate dai malati stessi; e il California Institute for Regenerative Medicine (CIRM).

«I californiani non lavorano sul Parkinson, ma hanno un sacco di soldi, quindi era bene averli con noi», scherza Barker. «Contiamo di iniziare i trial nei pazienti nel 2018. Il primo studio sarà piccolo e open-label e difficilmente darà i risultati limpidi che tutti vorremmo, ma ci dirà come andare avanti. E confido che prima di andare in pensione, fra una dozzina d'anni, avremo trovato una cura risolutiva per gli aspetti dopaminergici del Parkinson».

Le altre cellule

Le altre cellule promettenti, come si diceva, sono le staminali pluripotenti indotte, che nel 2006 Yamanaka ha ricavato «ringiovanendo» cellule adulte con l'introduzione di pochi geni. Anche in questo caso il Parkinson è fra i primi orizzonti e i progressi verso l'uso clinico sono rapidi, con buoni risultati nei modelli animali, ma essendo di recente scoperta le loro potenzialità non sono ancora altrettanto provate. Il vantaggio è che queste staminali si possono ricavare dalla pelle o da altri tessuti del paziente stesso, e quindi in teoria non dovrebbero suscitare rigetto, ma uno svantaggio, rimarca Barker, è che potrebbero essere più prone a sviluppare di nuovo la malattia.

Ancora più di recente poi, come ha raccontato Vania Broccoli dell'Istituto scientifico San Raffaele di Milano, si stanno scoprendo le scorciatoie per riprogrammare direttamente un tipo cellulare in un altro, trasformando per esempio fibroblasti della pelle in neuroni senza doverli prima ringiovanire a staminali pluripotenti. Sono studi promettenti, ma ancora iniziali. «È importante sottolineare che non basta trasferire una cellula in un nuovo ambiente perché cambi destino. Si tratta di una vera riprogrammazione genetica, con l'introduzione di geni che ne regolano molti altri. È interessante perché è più veloce, e magari forse un giorno si potrà indurre direttamente nel corpo», precisa Oliver Brüstle della Clinica Universitaria di Bonn.

Il cosiddetto transdifferenziamento delle cellule umane adulte, che in certi studi sembrava avvenire con il semplice trasferimento dal tessuto d'origine a un altro, era un altro cavallo di battaglia di chi un tempo magnificava la plasticità delle cellule adulte per sostenere l'inutilità delle ricerche sugli embrioni. Ma anche questo concetto si è rivelato erroneo ed è ormai abbandonato.

La plasticità terapeutica

A volte i presunti casi di transdifferenziamento descritti erano solo errori o artefatti. Spesso però i ricercatori devono essere stati ingannati da un fenomeno reale, illustrato in due lavori su «Nature» nel 2003 e nel 2005 da Gianvito Martino, a capo dell'unità di neuroimmunologia dell'Istituto scientifico San Raffaele di Milano: la cosiddetta plasticità terapeutica, per cui le staminali di un tessuto possono esercitare azioni terapeutiche anche in tessuti diversi, pur senza cambiare identità.

«Lo abbiamo visto in diverse condizioni, come la sclerosi multipla, in cui la guaina isolante dei nervi, la mielina, è danneggiata in molte aree cerebrali da un attacco autoimmune», spiega. «Trattandosi di lesioni diffuse, abbiamo pensato di far giungere le staminali neurali nelle diverse aree iniettandole nel liquido cerebrospinale, e in effetti abbiamo visto che le staminali sono molto brave a rag-

giungere le sedi delle lesioni ed entrare nelle aree infiammate. Ma qui, anziché differenziarsi per sostituire le cellule lese, rilasciano sostanze che riducono l'infiammazione e promuovono la sopravvivenza delle cellule presenti, migliorando così la funzione della mielina. Abbiamo proposto quindi che questo sia un modo aggiuntivo di usare le staminali per riparare i tessuti».

Martino ha quindi indagato i meccanismi della plasticità terapeutica. «Abbiamo visto che è un effetto generale, in condizioni che vanno dalla sclerosi multipla alle lesioni spinali, all'ictus. Lo esercita ogni tipo di staminali, anche quelle ricavate dalle pluripotenti indotte, quindi pare un loro tratto costitutivo: una qualsiasi staminale, per il semplice fatto di essere una staminale che deve produrre un tessuto, secerne tanti fattori trofici e altre sostanze utili al tessuto stesso». Se la lesione è infiammata, le staminali, iniettate sia nel sangue sia nel liquido cerebrospinale, percepiscono l'infiammazione perché hanno molecole di adesione e recettori che riconoscono varie molecole dell'endotelio vascolare infiammato, così che vi si dirigono ed entrano nelle lesioni. Qui producono una varietà di composti che possono svolgere diverse azioni terapeutiche: antinfiammatoria, neurotrofica per favorire il salvataggio delle cellule danneggiate o di promozione della plasticità neuronale. Nell'ictus per esempio secernono un fattore che favorisce l'eliminazione del glutammato, il cui eccesso è tossico. L'insieme di questi meccanismi prende appunto il nome di plasticità terapeutica.

«La nostra idea è che possiamo indurre le staminali neurali a fare azioni diverse a seconda dell'ambiente. Se nella lesione è in atto un'infiammazione importante, questa inibisce la proliferazione delle staminali e la sostituzione dei tessuti lesi, e le induce invece a secernere le molecole che esercitano gli effetti di plasticità terapeutica. La nostra idea più recente è che la chiave siano i fattori trofici, che svolgono anche azioni antinfiammatorie e le altre descritte. Se invece, come nel Parkinson, prevale la degenerazione cellulare senza una forte infiammazione, e iniettiamo staminali già avviate verso il differenziamento nel tipo di neuroni da rimpiazzare, prevale il programma autonomo e le cellule completano il differenziamento e riparano la lesione», illustra Martino.

La prova è giunta da un semplice esperimento pubblicato nel 2015 su «The Journal of Clinical Investigation»: nei topi, danneggiando la mielina senza indurre infiammazione, e iniettando le stesse staminali che nel modello di sclerosi multipla agiscono spegnendo l'infiammazione, queste staminali diventano oligodendrociti, cellule che formano la guaina mielinica dei nervi, e rigenerano la mielina. Quindi il comportamento dipende molto dal microambiente, manipolandolo si potrebbero indurre le staminali a produrre effetti terapeutici diversi secondo le circostanze.

«Abbiamo ottenuto effetti analoghi con staminali fetali umane, in scimmie con la sclerosi multipla, e siamo molto vicini alla sperimentazione umana. Attendiamo a breve l'autorizzazione al primo trial clinico di fase 1 in malati di sclerosi, per verificare la sicurezza dell'intervento», dice Martino.

La plasticità terapeutica è stata invocata per molti altri tipi di staminali, come quelle mesenchimali, molto più facili da ricavare dal paziente. Questo, come si diceva, spiega la neuroprotezione ottenuta a volte trapiantando cellule non nervose, che un tempo si attribuiva alla transdifferenziazione. Tuttavia, vista la potenza di queste cellule, il rischio di usarle male è notevole. «Lo abbiamo visto noi stessi, quando abbiamo cercato di sfruttare le proprietà im-

Il Parkinson è il banco di prova privilegiato per aprire la via alla cura di altre malattie



Staminali della discordia. Contenitori con staminali embrionali in un laboratorio di São Paulo, in Brasile. L'impiego di queste cellule nella ricerca è osteggiato per ragioni etiche, poiché provengono da embrioni che tuttavia non sono utilizzabili per la procreazione assistita.

munomodulatorie delle staminali neurali iniettandole insieme con cellule beta pancreatiche in topi diabetici, per ridurre i rischi di rigetto. Il trapianto è stato accettato molto meglio, ma le staminali sono diventate tumori aggressivi. E la ragione era semplice: l'insulina prodotta dalle cellule pancreatiche è un potente fattore di crescita per le staminali neurali. E questo è solo un esempio dei pericoli di un uso malaccorto insiti nelle applicazioni frettolose e mal concepite, spesso proposte nel cosiddetto turismo terapeutico verso centri poco affidabili. Viceversa, noi e altri centri abbiamo già iniziato a usare le staminali mesenchimali autologhe nella sclerosi multipla. Finora in Europa le abbiamo trapiantate in un centinaio di pazienti, sette a Milano, senza seri problemi. Ma qui le basi sono sensate: usiamo cellule autologhe di provata capacità immunomodulatoria in una malattia immunomediata».

Restano molte domande su come indirizzare *in vivo* le diverse attività terapeutiche delle staminali per ottenere quella voluta. «Dipende da quanto sono differenziate le cellule, dal momento del trapianto, dal numero di cellule, da come sono introdotte e via dicendo. Se impareremo a guidarle verso l'effetto voluto, avremo una gamma di possibilità molto più ampia per sfruttare appieno il potenziale terapeutico di queste cellule», chiosa Martino.

Oltre il Parkinson

Le ricerche intanto procedono su diversi altri filoni. A partire dai pionieri di Geron, azienda californiana che ha finanziato l'isolamento delle prime staminali embrionali umane, e nel 2010 le ha usate per prima in un trial clinico: ne ha ricavato giovani oligodendrociti e li ha trapiantati in pazienti con lesioni spinali recenti, nell'idea che possano promuovere la ricrescita delle fibre lese. Il trial si è poi interrotto per timori medici (poi rivelatisi infondati) e intoppi economici e normativi, ma è stato acquisito dalla californiana Asterias Biotherapeutics ed è ripartito nel 2015. In un panorama affollatosi nel frattempo di concorrenti, che saggiano diversi tipi di cellule per provare a far ricrescere le fibre spinali lese.

Un terreno d'intervento privilegiato è la retina, la parte del si-

stema nervoso su cui è più facile e meno rischioso sia intervenire sia poi seguire il comportamento delle cellule introdotte. Diversi gruppi hanno già iniziato trial su pazienti per varie forme di degenerazione maculare, con cellule ricavate da staminali adulte, embrionali e pluripotenti indotte, ottenendo già qualche primo segnale positivo, sebbene gli studi siano ancora iniziali.

Un trial in programma per la sclerosi laterale amiotrofica prevede di usare astrociti, le cellule della glia che contribuiscono a mantenere in salute i motoneuroni colpiti e che si alterano nella malattia. Si cercano ancora, invece, soluzioni promettenti per la malattia di Huntington, dato che nei tentativi eseguiti finora le cellule trapiantate hanno sviluppato la malattia. Molto preliminari sono anche i lavori sull'Alzheimer, su cui i contributi più concreti delle staminali vengono per ora dal loro uso per studiare la malattia e cercare nuovi farmaci (*si veda il box a p. 65*).

«Con trent'anni di studi umani alle spalle e un'esperienza mai vista di collaborazioni internazionali fra i maggiori attori coinvolti - conclude Elena Cattaneo - il Parkinson resta però il banco di prova privilegiato. Se avremo successo qui, apriremo la via per le cure di altre malattie. Se no sarà dura pensare ad altre applicazioni nella medicina rigenerativa del sistema nervoso centrale».

PER APPROFONDIRE

Il consorzio internazionale Parkinson's Disease Global Force (G-Force PD): <http://www.gforce-pd.com>.

Il consorzio europeo NeuroStemCellRepair: <http://www.neurostemcellrepair.org>.

Il Center for iPS Cell Research and Application (CIRA) della Kyoto University: <https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/e>.

G-Force PD: a global initiative in coordinating stem cell-based dopamine treatments for Parkinson's disease. Barker R.A. e altri, in «npj Parkinson's Disease», Vol. 1, articolo n. 15017, 2015. doi:10.1038/npjparkd.2015.17.

Treatment of Parkinson's disease using cell transplantation. Lindvall O., in «Philosophical Transaction of the Royal Society B», Vol. 370, n. 1680, 2015.

Cross-talk between neural stem cells and immune cells: the key to better brain repair? Kokaia Z. e altri, in «Nature Neuroscience», Vol 15, n. 8, pp. 1078-087, 2012.