9 novembre 2017 8:50

ITALIA: Staminali. Bimbo con pelle nuova

Hassan, 9 anni, pelle bionica grazie a un'impresa scientifica guidata dall'Italia che annuncia su 'Nature' "il primo intervento salvavita al mondo con cellule staminali epidermiche corrette dalla terapia genica". Uno studio internazionale coordinato da Michele De Luca, direttore del Centro di medicina rigenerativa 'Stefano Ferrari' dell'università di Modena e Reggio Emilia, che vede protagonista un piccolo rifugiato siriano accolto in Germania insieme alla sua famiglia. Hassan è un 'bimbo farfalla', malato di una forma di **epidermolisi bollosa** (Eb giunzionale Jeb), che unita a una grave superinfezione batterica gli aveva 'mangiato' l'80% della pelle del corpo. Ricostruita per intero, sana e funzionale, dal team modenese. E reimpiantata con 3 operazioni allo University Children's Hospital tedesco di Bochum, dove il bambino è in cura. Nel 2015, all'età di 7 anni, Hassan "aveva perso quasi tutta la pelle", spiega De Luca all'AdnKronos Salute. Insieme ai colleghi ha raccontato il 'miracolo' anche in conferenza stampa nella città emiliana, all'indomani di un press briefing organizzato da Nature. "Morfina e coma farmacologico" erano le uniche armi a disposizione per sedare il dolore del piccolo, che sembrava condannato a morire fino a quando i pediatri di Bochum Tobias Rothoeft e Norbert Teig hanno chiesto aiuto a De Luca. Il team del suo centro, costruito dalla Fondazione Cassa di Risparmio di Modena, ci tiene a condividere il successo come frutto di una collaborazione con Holostem terapie avanzate, spin-off fondato dai ricercatori di Unimore con Chiesi Farmaceutici, e realtà accademiche e cliniche europee. In primis di Salisburgo, in Austria, con cui "abbiamo in corso una sperimentazione di fase clinica I-II", ricorda lo scienziato, fra i più attivi ai tempi del caso Stamina nella battaglia per imporre le ragioni della medicina basata sull'evidenza. Grazie a una tecnica appresa negli Usa, da più di 30 anni De Luca coltiva in laboratorio le staminali epidermiche. Inizialmente sono state usate nei grandi ustionati; poi sperimentalmente sui malati di Eb, geneticamente modificate per correggere il difetto del Dna all'origine della malattia rara, amplificate e trapiantate. Nel 2006 su 'Nature Medicine' la prima dimostrazione che la metodica poteva funzionare. Ora la consacrazione: a 2 anni dagli interventi "Hassan va a scuola, corre, si sente normale", testimonia il padre. "Aveva dolori fortissimi e ci faceva domande alle quali non potevamo rispondere: perché devo stare chiuso in casa? Perché non posso giocare a pallone?". Ora può farlo. La sua pelle sta "meravigliosamente bene, non ha più avuto bolle né ferite. Per noi è come un sogno".

L'epidermolisi bollosa viene chiamata anche malattia dei bambini farfalla, perché la loro pelle diventa fragile come le ali dell'insetto: basta un minimo contatto per provocarle dolorose lesioni. "L'epidermide si stacca dal derma - riassume De Luca - a causa di un difetto nei geni che regolano la produzione delle proteine responsabili dell'adesione". Una patologia 'orfana' che, "nelle sue diverse forme, conta circa 500 mila casi nel mondo"; in Italia le stime parlano di 1.500 pazienti e la Jeb, il tipo di Eb che ha colpito Hassan, è particolarmente severa e spesso mortale. "Il bambino presentava una mutazione nel gene Lamb3, lo stesso che avevamo già corretto in fase di sperimentazione clinica su 2 pazienti, sebbene in aree molto meno estese", precisa lo scienziato. "Il nostro Centro di medicina rigenerativa - evidenzia - dispone di un'officina Gmp", certificata per pratiche di buona fabbricazione, "autorizzata alla produzione di lembi di epidermide geneticamente corretta per uso umano e gestita da Holostem. Si trattava solo di ottenere i via libera e avremmo potuto tentare di salvare il bimbo". Con la consulenza di Johann Bauer, dermatologo dell'Eb House di Salisburgo, sono stati messi a punto i protocolli clinici e la documentazione necessaria è stata inviata agli enti regolatori tedeschi che hanno dato l'ok in tempi brevissimi. Una corsa contro il tempo, sottolinea Graziella Pellegrini, coordinatrice di Terapia cellulare del Centro Stefano Ferrari, ringraziando i "tanti ragazzi che hanno lavorato giorno e notte" per regalare ad Hassan una pelle nuova. "Gli restava soltanto quella di viso, mani e piedi", dice il papà nel video diffuso durante l'incontro stampa. I ricercatori modenesi ne hanno prelevato una porzione, ottenendo una coltura di cheratinociti primari che sono stati modificati con l'inserimento della versione sana del gene Lamb3, veicolato da un retrovirus vettore. Le cellule 'gm' sono state fatte proliferare fino ad avere "tanti lembi di pelle di dimensioni comprese fra 50 e 150 centimetri quadrati", continua De Luca. Per il bambino ne sono serviti "una decina", spediti "in un contenitore speciale a temperatura controllata" a Bochum, dove il chirurgo plastico Tobias Hirsch li ha usati nei "3 interventi eseguiti tra fine 2015 e inizio 2016. Prima gli arti e i fianchi, in seguito la schiena e il resto che mancava", riferiscono Rothoeft e Hirsch. Un pezzo dopo l'altro, posizionati dopo avere pulito e preparato il letto delle ferite. "Per 8 mesi Hassan è rimasto bendato come una mummia", racconta ancora il padre. "Poi la sorpresa e la gioia di una pelle integra".

L'ultima foto di Hassan proiettata in conferenza nel Centro di modenese risale alla primavera 2017. "La pelle ha attecchito perfettamente, va bene e continuerà ad andare sempre meglio", sono convinti i medici tedeschi. "Siamo ottimisti, forti dei 30 anni di follow-up sugli ustionati", puntualizza De Luca che con Salisburgo sta già esplorando la bontà della tecnica su altre forme di **epidermolisi bollosa** e ha "un sogno nel cassetto: unire le competenze di università e policlinico per creare a Modena un 'Eb hub', un polo di riferimento di livello internazionale per offrire a

questi bimbi un percorso completo, dalla diagnosi molecolare fino alla cura". Quella del piccolo siriano è una "straordinaria storia umana e scientifica", commenta Paolo Chiesi, presidente di Holostem. Le cellule della sua nuova pelle, ricoltivate in vitro, hanno infatti consentito agli scienziati di svelare la verità sui meccanismi biologici alla base della rigenerazione dell'epidermide. "Ognuno di noi 'cambia pelle' completamente a cadenza mensile e adesso sappiamo come succede. Per la prima volta - dichiara De Luca - siamo riusciti a dimostrare che l'intero processo è sostenuto da una piccola squadra di staminali 'long-lived', permanenti, che generano continuamente un pool di progenitori 'short-lived' che si differenziano nel tessuto da rigenerare". Capirlo è stato possibile perché, in base a dove il gene corretto si inserisce nel Dna delle cellule modificate con la terapia genica, ognuna risulta come contrassegnata da "un'impronta digitale" che permette di seguirne il destino. Proprio "attraverso la mappatura delle integrazioni nel genoma, eseguita in collaborazione con gruppi delle università di Udine e Salisburgo - conclude l'esperto di 'cellule bambine' - si è osservato che la nuova pelle derivava tutta da un manipolo di staminali perenni, chiave della rigenerazione". Anche per questo passo avanti nella conoscenza "la nuova pubblicazione è destinata a restare nella storia della medicina come un faro", commenta la senatrice a vita Elena Cattaneo, in un messaggio inviato al rettore di Unimore, Angelo O. Andrisano. "Nessuno, inoltre, era mai riuscito a generare un metro quadro di tessuto funzionante. Tutto questo - rivendica la scienziata - dimostra di cosa, grazie alla determinazione di tante persone che lavorano in laboratorio, può essere capace l'università pubblica: consegnare al mondo scoperte uniche e inimmaginabili".