

6 gennaio 2005 18:35

A cosa servono le staminali embrionali? Dalle polemiche agli studi

di [Donatella Poretti](#)



Mentre arriva la notizia di uno studio che dimostra la possibilità di ottenere staminali embrionali senza distruggere l'embrione donatore; e mentre molti embrioni vengono destinati alla spazzatura perché creati in eccedenza rispetto alle tecniche di fecondazione *in vitro*, c'è comunque chi si chiede perché insistere nel voler proseguire una ricerca che solleva legittimi dubbi etici, quando ci sono le staminali adulte tanto promettenti.

Questa delle staminali adulte contro le embrionali è una partita molto italiana. Non perché nel resto del mondo non ci siano riflessioni, critiche e contrarietà alla ricerca con gli embrioni, ma perché è difficile che venga offerta come "alternativa" quella delle staminali adulte.

Ma esistono delle ragioni che fanno ritenere utile proseguire entrambe le ricerche e studiare sia quelle embrionali che quelle adulte?

Una prima risposta viene dalle caratteristiche delle stesse cellule, visto che le prime sono in grado di dare origine a tutti i tessuti e presentano alte capacità di proliferazione, visto che coltivate *in vitro* si riproducono e si moltiplicano facilmente; le seconde sono in grado di generare solo alcuni tessuti, oltre a quelli che le ospitano, e la loro plasticità è ridotta.

Ma una risposta molto meno teorica arriva direttamente dai laboratori e dagli scienziati che ci lavorano. Senza andare troppo indietro nel tempo e limitandoci ad una selezione degli ultimi studi pubblicati sulle riviste scientifiche, ne troviamo molti che infondono fiducia e che sono di per sé una risposta al perché si deve proseguire in una ricerca così promettente.

IL SISTEMA NERVOSO

Usare cellule staminali embrionali per ottenere certi tipi di cellule nervose, quali quelle assenti nei malati di **Parkinson**, è una scelta obbligata poiché alcuni tipi di neuroni non si possono ottenere da staminali adulte e difficilmente da quelle fetali. Lo ha detto **Tiziano Barberi**, ricercatore italiano che lavora nel centro per la ricerca sul cancro *Memorial Sloan Kettering* di New York. Barberi è stato il primo, lo scorso anno, a generare da cellule embrionali di topo neuroni produttori di dopamina, e quest'anno è riuscito ad ottenere lo stesso tipo di neuroni da staminali embrionali umane. Lo studio, diretto da **Lorenz Studer** del Laboratorio di Biologia dei tumori e cellule staminali, era stato pubblicato sulla rivista *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS), e dimostra per la prima volta *-in vitro-* che l'evoluzione delle cellule staminali estratte da embrioni umani si può dirigere selettivamente per ottenere neuroni produttori di dopamina, il neurotrasmettitore assente nella malattia del Parkinson. Ora sono cominciate le prove in vivo, su ratti utilizzati come modello del morbo di Parkinson. Se anche questi risultati saranno positivi, secondo gli esperti il passaggio ai test sull'uomo potrebbe avvenire entro pochi anni.

Alcuni scienziati sono riusciti a rallentare alcuni sintomi del Parkinson in topi impiantando cellule staminali embrionali umane nei loro cervelli. È la prima volta in assoluto, dicono gli esperti coordinati da **Benjamin Reubinoff** dell'*Hadassah University Hospital* di Gerusalemme, che cellule staminali umane sono usate su modelli animali della malattia. Le staminali, trapiantate nel cervello dei topi, danno neuroni ripristinando quelli persi dei centri dopaminergici distrutti nella malattia. A ciò ha fatto seguito un miglioramento delle condizioni degli animali con riduzione dei sintomi. "Lo studio dimostra per la prima volta che i precursori neurali embrionici sviluppati a partire da cellule staminali possono portare a un parziale recupero funzionale in un modello sperimentale di morbo di Parkinson. Pensiamo che si tratti di una constatazione incoraggiante, e che sia la premessa per futuri sviluppi che potrebbero eventualmente permettere l'uso di cellule staminali embrionali nel trattamento del morbo di

Parkinson". Una malattia, ad oggi senza cura.

Scienziati dell'*UC Irvine Reeve-Irvine Research Center*, guidati da **Hans Keirstead** hanno creato, partendo da linee di staminali embrionali, degli oligodendrociti, molecole che fungono da "mattoncini" per la formazione di mielina, la guaina che protegge i nervi. Sono indispensabili per la protezione e il funzionamento del sistema nervoso, perché proteggono i canali di comunicazione dei segnali e ne permettono una corretta trasmissione. Quando vengono danneggiati in gran quantità, spesso ne risulta la paralisi. "Sono veramente promettenti i dati ottenuti. Il prossimo passo sarà verificare se i nervi, dopo l'iniezione di staminali, riproducono correttamente gli impulsi sensoriali e le funzioni motorie. Se lo faranno potremo seriamente pensare di procedere con le sperimentazioni cliniche", ha detto Keirstead.

Se le cellule staminali embrionali potranno essere usate per rigenerare i tessuti cerebrali, una possibile applicazione potrebbe essere l'**epilessia**. Il professor **Oliver Bruestle** dell'Istituto di neurobiologia ricostruttiva dell'università di Bonn ha precisato che, dopo il trapianto, le cellule precursore neuronali derivate dalle cellule staminali embrionali erano state integrate funzionalmente nel tessuto del cervello ospitante. I risultati offrono potenziali applicazioni nel trattamento dell'epilessia, in particolare in quel 20% di casi per i quali la migliore opzione terapeutica è la rimozione delle cellule fuori controllo che generano scariche elettriche nel cervello.

IL CUORE

In Germania ricercatori dell'Istituto universitario di Fisiologia di Colonia, è stato creato in laboratorio un abbozzo di cuore umano che pulsa autonomamente a partire da cellule staminali embrionali umane. "Da un centinaio di cellule staminali embrionali umane -spiega il direttore della ricerca, **Jürgen Hescheler**- abbiamo prodotto i precursori del muscolo cardiaco e accanto a loro si sono formate rapidamente le prime piccole vene". Le cellule hanno iniziato a contrarsi spontaneamente, senza nessuno stimolo. A vederlo, l'abbozzo di cuore pulsante creato in laboratorio è una sorta di agglomerato di cellule che si contrae ritmicamente. La sua attività elettrica è documentata da un microelettrocardiografo applicato alle cellule con sottilissimi elettrodi. L'obiettivo di Hescheler è curare l'infarto facendo produrre alle cellule staminali embrionali nuovo tessuto cardiaco: una volta trapiantate, dovrebbero essere in grado di riattivare le zone colpite in maniera attiva, cioè contraendosi esattamente come quelle sane circostanti. In pratica, secondo i ricercatori tedeschi, in questo modo le cellule sono in grado di rigenerare a tutti gli effetti il tessuto danneggiato dall'infarto, e non semplicemente di ripararlo.

Le cellule staminali embrionali, a contatto con forme artificiali tridimensionali somiglianti al cuore, sono in grado di produrre muscoli cardiaci funzionanti. È quanto emerso da uno studio condotto dal ricercatore **Theo Kofidis** della *Stanford University School of Medicine* sulle potenzialità delle staminali embrionali. Con una miscela di fattori di crescita e soluzioni fisiologiche, i ricercatori hanno ricreato una sorta di contenitore per le cellule che una volta completato è in grado di pompare sangue come un normale cuore. Hanno poi iniettato le staminali embrionali caratterizzate da sostanze fluorescenti che ne permettevano il controllo continuo, e quindi atteso la crescita. "I risultati sono ben diversi da quelli ottenuti fino ad ora con le staminali adulte. Queste infatti integrano le zone danneggiate e le riparano momentaneamente, ma non sono in grado di differenziarsi completamente come quelle embrionali, anche se estratte dal midollo osseo", conclude Kofidis.

Dall'*Advanced Cell Technology* (ACT) del Massachusetts, arriva l'annuncio di come cellule staminali embrionali prelevate da topi clonati riparano il cuore colpito da infarto. Il lavoro delle staminali embrionali è molto più efficiente e rapido di quanto riescano a fare le staminali adulte prelevate dal midollo osseo, finora usate per esperimenti simili in altri centri di ricerca. Secondo quanto **Robert Lanza** riferisce sulla rivista *Circulation Research*, le staminali dei cloni rigenerano circa il 40% del tessuto danneggiato, ripristinando la funzionalità della pompa cardiaca e rigenerando i vasi intorno al cuore.

Iniettate nell'embrione, le cellule staminali salvano cuori destinati ad ammalarsi grazie a due sostanze che spingono le cellule embrionali a svilupparsi in modo corretto. La scoperta, pubblicata su *Science*, è stata fatta negli Stati Uniti da un gruppo di ricerca del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*. Il fenomeno è stato osservato in embrioni di topo. In animali geneticamente programmati per ammalarsi di una cardiopatia letale, che li avrebbe fatti morire prima di nascere, l'iniezione di pochissime staminali embrionali ha bloccato la malattia e ha ripopolato i tessuti malati del cuore, sostituendo le vecchie cellule danneggiate con cellule sane. Un topolino su due, ha

osservato il coordinatore dello studio, **Robert Benezra**, e' nato con cuore sano dopo un'iniezione di sole 15 cellule staminali.

Per la prima volta uno stimolo di tipo fisico, e non chimico, ha indotto cellule staminali embrionali (in questo caso di topo) a differenziarsi in cellule miocardiche. Le onde elettromagnetiche a frequenza estremamente bassa impiegate nella sperimentazione hanno non solo stimolato il differenziamento in cellule miocardiche (valutato attraverso una maggiore espressione di alcuni geni significativi), ma anche indirizzato il differenziamento prevalentemente verso un fenotipo miocardico (rivelato dall'espressione di geni specifici del differenziamento miocardico). E' questo il risultato dello studio pubblicato su *Faseb Journal* e realizzato grazie alla collaborazione di due gruppi di ricerca dell'Universita' di Bologna, quello coordinato dal prof. **Carlo Ventura** (Laboratorio di Biologia Molecolare e Bioingegneria delle Cellule Staminali, Istituto Nazionale di Biostrutture e Biosistemi, Presso l'Istituto di Cardiologia dell'Ospedale S. Orsola Malpighi di Bologna) e dal prof. **Ferdinando Bersani** dell'ICEMb (Centro Interuniversitario per lo Studio delle Interazioni tra Campi Elettromagnetici e Biosistemi) presso il dipartimento di Fisica dell'Alma Mater.

Peacemaker biologici formati da cellule staminali prelevate da embrioni umani sono stati testati con successo su alcuni maiali, aprendo cosi' la strada al possibile superamento dei congegni elettronici attualmente utilizzati per regolarizzare i battiti cardiaci nei pazienti con problemi al ritmo cardiaco. In un esperimento, i cui risultati sono stati pubblicati da *Nature Biotechnology*, alcuni ricercatori israeliani del *Technion-Israel Institute of Technology* e americani hanno estratto da embrioni umani delle cellule staminali, ne hanno isolate alcune che hanno fatto crescere in provetta e poi impiantate nei cuori di alcuni maiali che erano stati precedentemente sottoposti a operazioni chirurgiche per rallentare in modo anomalo il loro ritmo cardiaco.

ALTRE APPLICAZIONI

Staminali embrionali umane modificate geneticamente in modo da far produrre una molecola (Trail) in grado di uccidere le **cellule tumorali**. E' quanto emerge da uno studio condotto al *Burnham Institute* (La Jolla, California) e diretto da **Evan Snyder**, presentato in ottobre al meeting annuale della *Society for Neuroscience* di San Diego. Le staminali ogm iniettate in alcuni topi affetti da glioblastoma intracraniale, una neoplasia molto aggressiva che non puo' essere trattata con le tecniche convenzionali. I test effettuati sui topi hanno dato risultati sorprendenti: le staminali ogm in molte cavie hanno ridotto la massa tumorale del 50%, in alcuni casi addirittura del 70. Secondo Snyder i primi trial sugli uomini potrebbero partire nel giro di due anni.

La **cecita'** potrebbe essere curata grazie alle staminali. Le cellule di origine embrionale, coltivate in laboratorio, riuscirebbero a produrre tessuti sani da trapiantare nella retina delle persone affette da questa patologia. **Robert Lanza**, direttore della ACT, *Advanced Cell Technology*, commentando lo studio pubblicato su PNAS, ha detto: "questa e' la prima volta che cellule staminali embrionali derivano in cellule retinali". I tessuti creati non solo apparivano simili ad un normale bulbo oculare, ma facevano credere ad una reale capacita' di riparazione qualora si fossero trovati in un ambiente danneggiato.

Un gruppo di scienziati giapponesi e' riuscito per la prima volta a creare completamente un **vaso capillare** sanguigno partendo esclusivamente dalle cellule staminali embrionali. La notizia viene dal team della *Kyoto University's Graduate School of Medicine*, diretto dal prof. **Kazuwa Nakao**. I risultati ottenuti sono decisamente importanti per quanto riguarda la medicina rigenerativa nel campo della vascolarizzazione, proprio perche' i capillari sono un fattore essenziale per la circolazione del sangue e sono difficili da riproporre.

Contro **Aids** e **tumori** la soluzione potrebbe essere una riserva illimitata di cellule immunitarie coltivate in laboratorio e pronta per l'uso, cioe' da somministrare al paziente ogni volta che ne abbia bisogno, senza problemi di compatibilita' e rigetto. E' la strada intrapresa con successo sui topi dagli scienziati canadesi guidati da **Juan Carlos Zuniga-Pflucker**, dell'universita' di Toronto, che hanno isolato cellule staminali embrionali, hanno scoperto il fattore di crescita necessario per trasformarle in precursori dei linfociti T, infine le hanno trapiantate con successo in topolini immunodeficienti. Come riferito sulla rivista *Nature Immunology*, queste cellule immunitarie immature, formate e coltivate per la prima volta in vitro, sono diventate linfociti maturi nei topolini e si sono dimostrate efficaci nel proteggerli dalle infezioni.

Le persone malate di cancro, spesso a causa delle terapie cui si devono sottoporre, perdono le proprie difese

divenendo vulnerabili alle infezioni. Nei malati di Aids, invece, le difese immunitarie vanno letteralmente in tilt, lasciando l'organismo preda di qualunque agente infettivo esterno. Per ora una soluzione parziale e' il trapianto di midollo laddove possibile, per ripristinare almeno in parte le difese perse. Ma bisogna trovare un donatore compatibile e comunque il rendimento in termini di nuovi linfociti sviluppati e' molto scarso.

Il **trapianto di midollo**, con tutti i suoi limiti quale quello di trovare un donatore compatibile, potrebbe essere sostituito da un innovativo metodo che ha funzionato sui topi, producendo riserve di cellule del sangue e rigenerando il midollo stesso. E' l'annuncio dato sul *Journal of Experimental Medicine* dai ricercatori della *Northwestern University* di Chicago che hanno rigenerato le cellule del midollo osseo servendosi di staminali prelevate da embrioni di topo. Partendo da queste e grazie al cocktail ideale di fattori di crescita individuato da loro per la prima volta, i ricercatori hanno trasformato le staminali in precursori delle cellule del sangue (globuli rossi e bianchi) e coltivato riserve di questi precursori. Poi li hanno selezionati e trapiantati in topi cui era stato tolto il midollo osseo. Secondo quanto riferito dal coordinatore dei lavori, **Richard Burt**, il nuovo metodo potrebbe dare prospettive terapeutiche a lungo termine per i malati di leucemia o per pazienti immunodeficienti cui si deve ripristinare il sistema immunitario. Infatti, sebbene questa tecnica coinvolga le staminali di embrioni, osserva l'esperto, essa ha la virtu' di eliminare qualsiasi problema nella scelta del donatore, escludendo del tutto il pericolo di rigetto delle cellule trapiantate.

Le cellule staminali embrionali, possiedono la potenzialita' di dare origine a tutte le varie cellule che formano il nostro organismo, ma e' possibile anche utilizzarle come "**modelli di malattia**". Ricercatori britannici del *King's College* di Londra hanno annunciato di avere prodotto per la prima volta delle cellule staminali embrionali che contengono il difetto genetico all'origine della fibrosi cistica, un passo importante nella lotta contro la malattia. A partire da cellule prelevate da una persona colpita da una malattia genetica si ritiene possibile creare delle staminali embrionali e ottenere stirpi inesauribili di cellule di fibrosi cistica o altre malattie per testare delle cure. La tappa successiva consistera' nel proseguire lo sviluppo delle cellule. **Stephen Minger**, che ha realizzato lo studio, ha lanciato una sorta di appello ai ricercatori di tutto il mondo che possano sviluppare le cellule e usarle per studiare nuovi trattamenti.

Secondo i ricercatori del *Victorian College of Pharmacy* l'uso di cellule staminali nell'industria farmaceutica e' di valido aiuto sia per valutare l'efficacia di nuove terapie sia per utilizzare le stesse come terapia. Il prof. **Colin Pouton** spiega, "per il momento ci concentriamo su quei **farmaci**, come il Prozac, che agiscono direttamente sui neuroni e li controllano. Se riusciamo ad individuare meglio le differenze di ruoli fra neuroni, potremo indirizzare meglio un farmaco ed evitare di intaccare zone sensibili del cervello. L'obesita', l'ansia o la schizofrenia sono tutte patologie che possono essere curate con i farmaci e colpiscono zone precise del cervello; ecco perche' una mappa delle patologie nervose e' indispensabile e puo' essere redatta anche grazie all'uso di staminali".