



b.a.m.c.o.
Lunedì 28 Gennaio 2013 ore 18.00
Auditorium MPS Via Luzzati, 5 Mantova

Comitato di Organizzazione
Giuseppina Gianica
Irene De Gennaro
Maurizio Colaninno
Claudio Fadda
Luca Filippo Maria Stucchi

Comitato Scientifico
Sabrina Zanetti
Stefano Tassi
Claudio Fadda
Maurizio Colaninno
Luca Filippo Maria Stucchi

Comitato di Organizzazione
Maurizio Colaninno
Luca Filippo Maria Stucchi

B.A.M.C.O.
MANTOVA 28 GENNAIO 2013

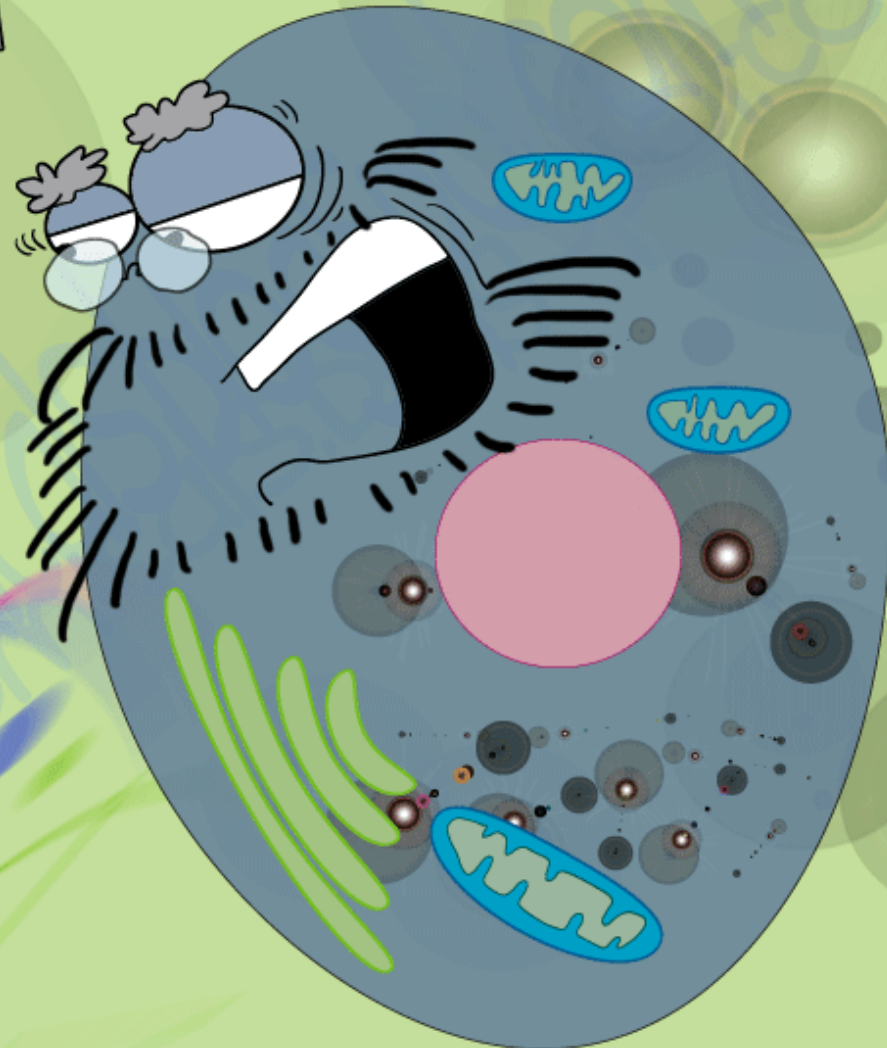
**CELLULE STAMINALI
E**

**MALATTIE NEURODEGENERATIVE:
stato dell'arte e prospettive future**

CHIARA FORONI, Ph.D.

Sai, quando ero una piccola cellula staminale, anch'io non sapevo cosa fare da grande

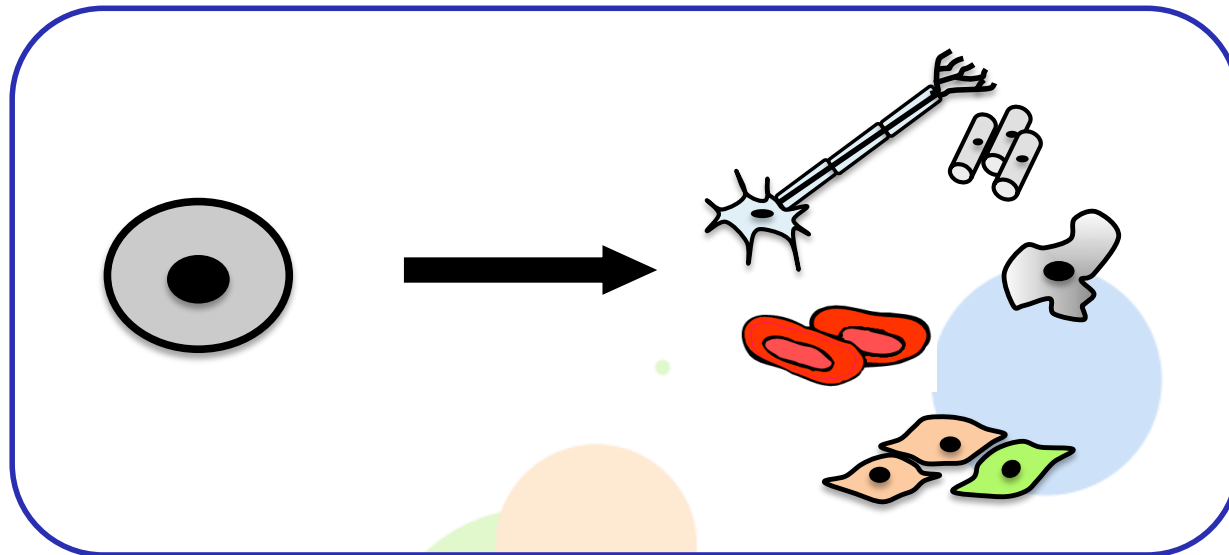
Sì, ma io sono così confusa



CELLULE STAMINALI

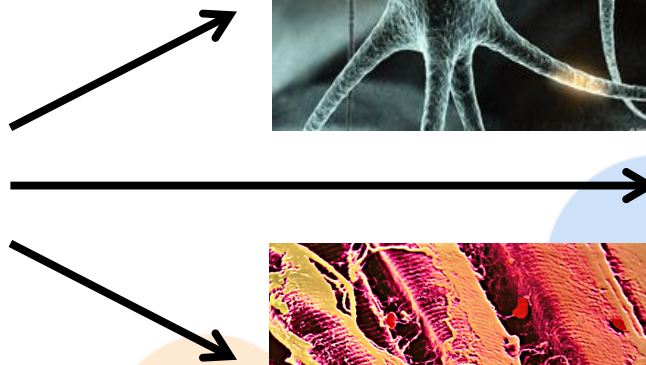
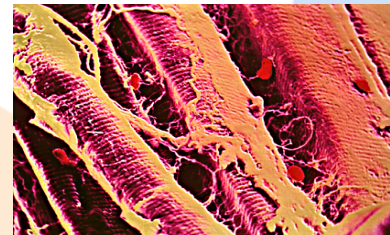
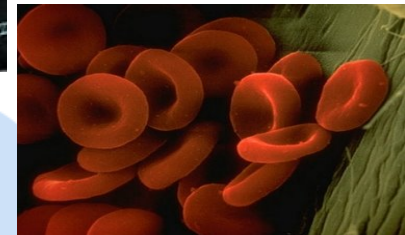
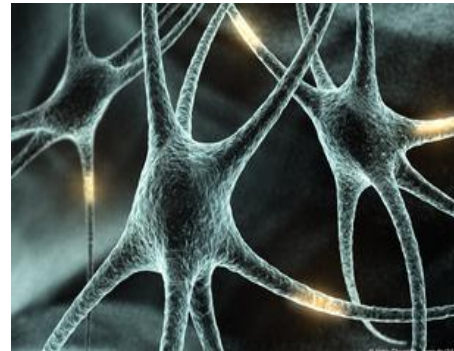
Cosa sono?

- ✓ sono cellule non specializzate
- ✓ non hanno ancora una funzione ben precisa nell'organismo
- ✓ possono dare origine a tutti i tipi di cellule specializzate



CARATTERISTICHE DELLA CELLULA STAMINALE

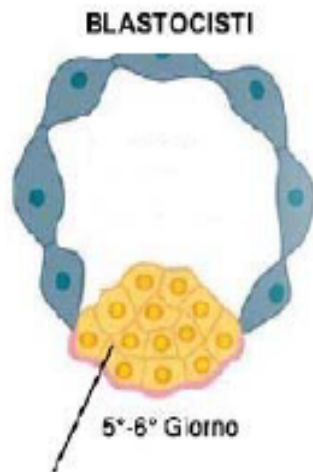
- ✓ non e' terminalmente differenziata
- ✓ può dividersi illimitatamente
- ✓ può rimanere staminale o differenziarsi



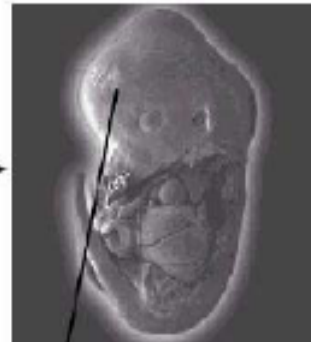
DOVE SI TROVANO LE STAMINALI?



POTENZIALE DI MOLTIPLICAZIONE E DIFFERENZIAMENTO



CELLULE STAMINALI
EMBRIONALI (ES)
TOTIPOPENTI

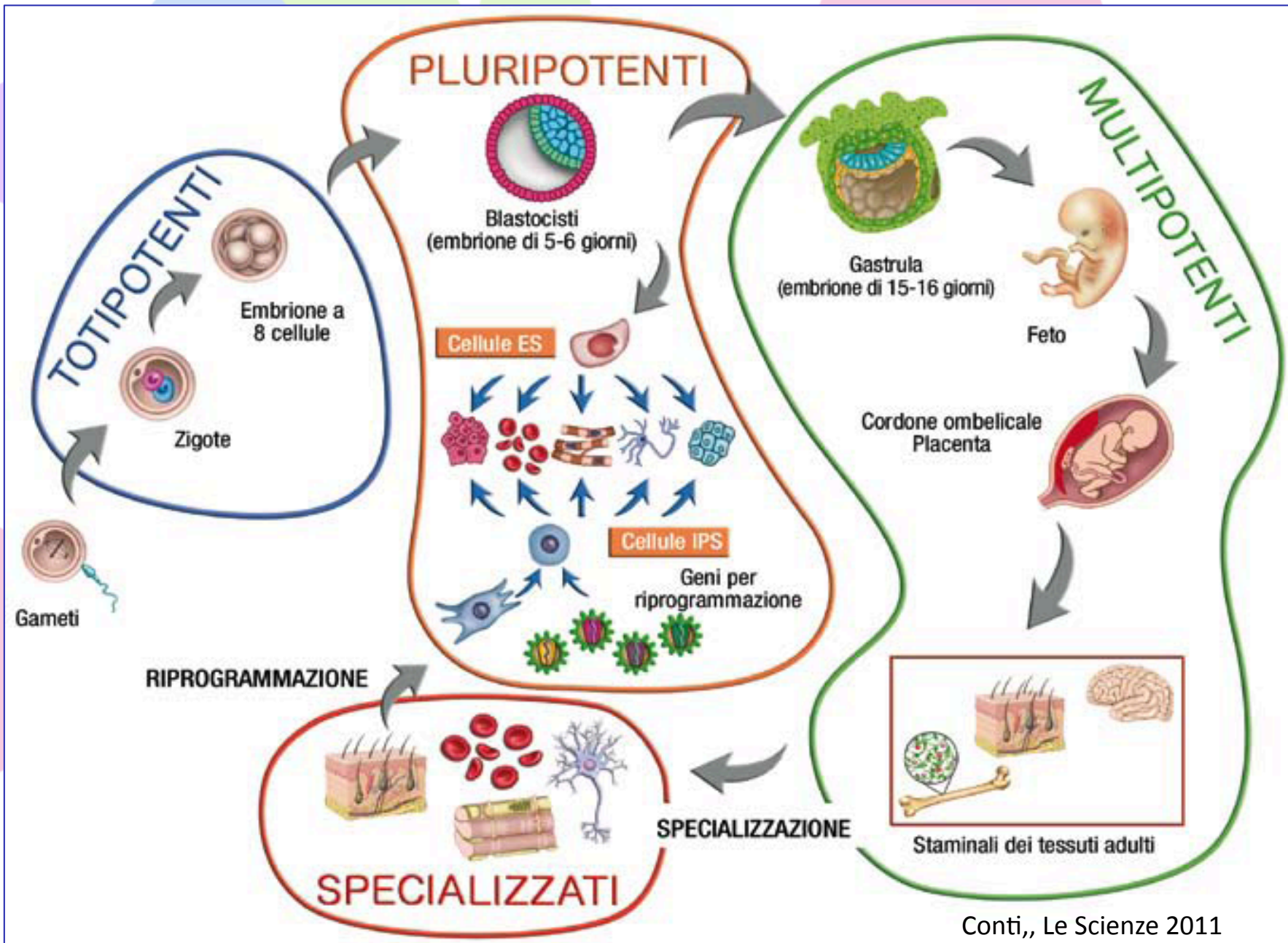


CELLULE STAMINALI SOMATICHE
FETALI
PLURIPOTENTI (TESSUTO
SPECIFICHE)

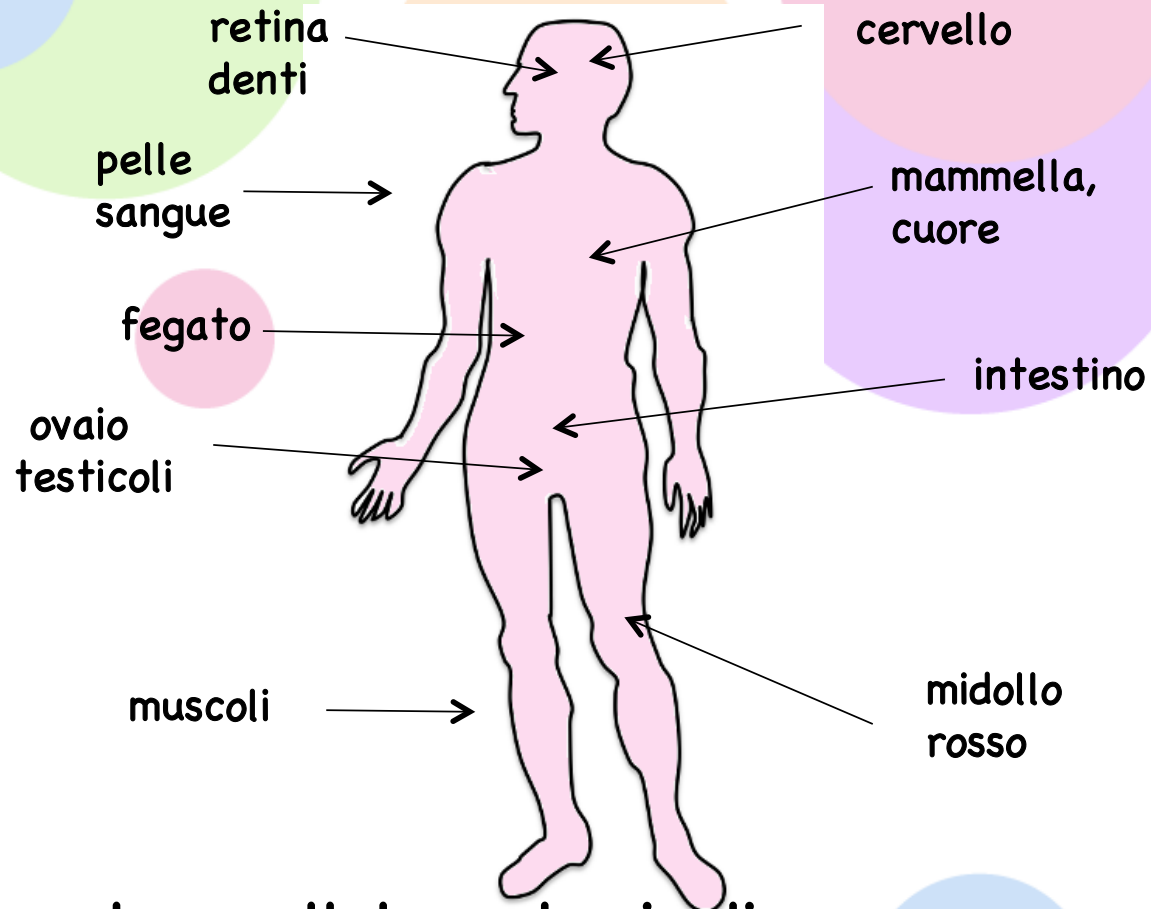


CELLULE STAMINALI SOMATICHE
ADULTE
PLURIPOTENTI (TESSUTO
SPECIFICHE)

POTENZIALE DI CRESCITA (MOLTIPLICAZIONE)



CELLULE STAMINALI NELL'ADULTO



Nell'adulto le cellule staminali permangono in sedi istologicamente ben definite (comparti staminali) garantendo l'integrità dei tessuti nel corso della vita, rimpiazzando le cellule morte o danneggiate

TERAPIE CON CELLULE STAMINALI ADULTE

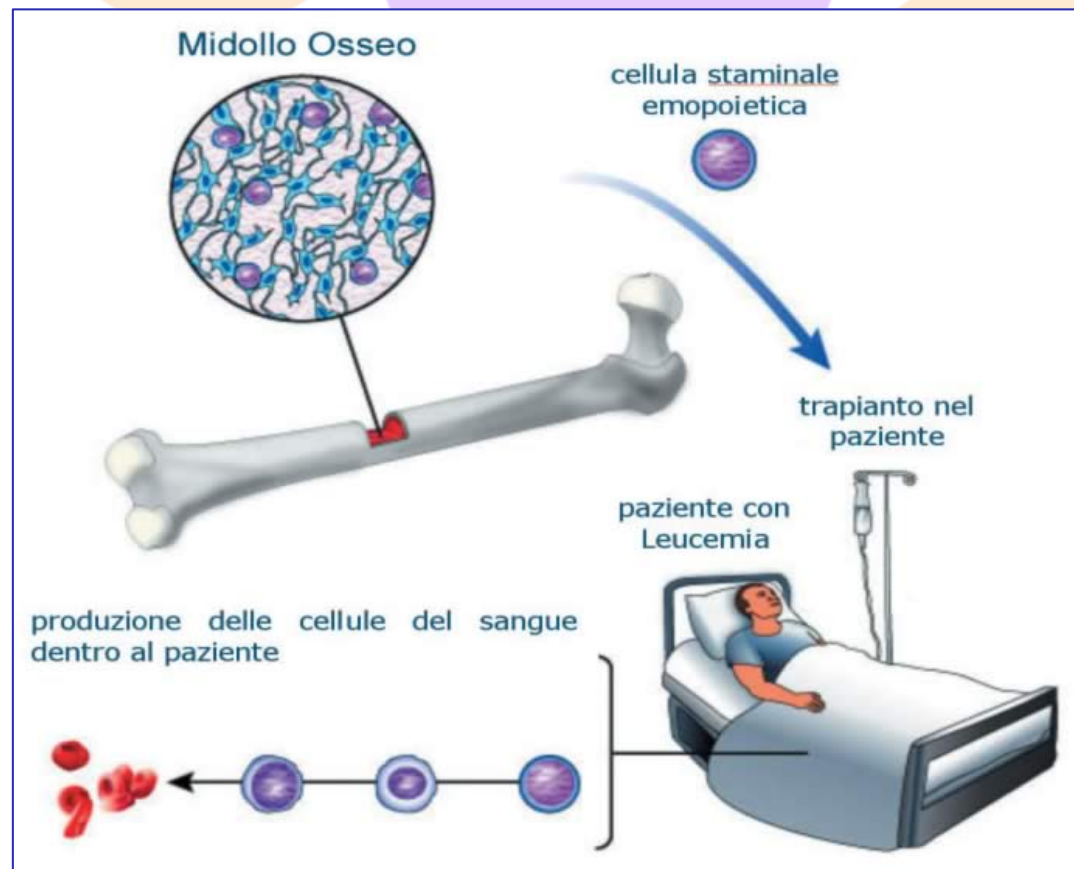
CAPACITÀ TERAPUTICHE PROSPETTATE DI MIGLIORARE O ADDIRITTURA RISOLVERE GLI STATI DI MALATTIA CRONICA DEGENERATIVA O ACUTA, CARATTERIZZATI DA PERDITA DI TESSUTO/CELLULE E NON TRATTABILI CON APPROCCI CLASSICI

- ✓ Le terapie richiedono una fonte di cellule staminali del lignaggio specifico
- ✓ Recuperare o coltivare il numero necessario di tali cellule per la terapia è una sfida della ricerca
- ✓ Accurato "controllo di qualità" sulle cellule staminali

MEDICINA RIGENERATIVA

Processo di creazione di tessuti funzionali per riparare o sostituire tessuti e recuperare l'uso degli organi perso a causa di età, malattia, danni o difetti congeniti

L'idea di riparare un tessuto lesionato con un trapianto cellulare, nata negli anni 50, si affina con gli studi di Thomas Donnall che hanno dimostrato che le cellule del midollo osseo, infuse per via venosa, sono in grado di ripopolare il midollo dell'ospite e produrre nuove cellule del sangue (Premio Nobel nel 1990)



PATOLOGIE ATTUALMENTE TRATTABILI

Cellule staminali ematopoietiche da midollo osseo, sangue periferico, cordone ombelicale

✓ **Disturbi oncologici e malattie proliferative**

Leucemie
Linfoma di Hodgkin
Linfoma non-Hodgkin
Neuroblastoma

✓ **Disturbi ematologici**

Anemia aplastica
Aplasia eritrocitaria
Anemia refrattaria
Anemie falciformi

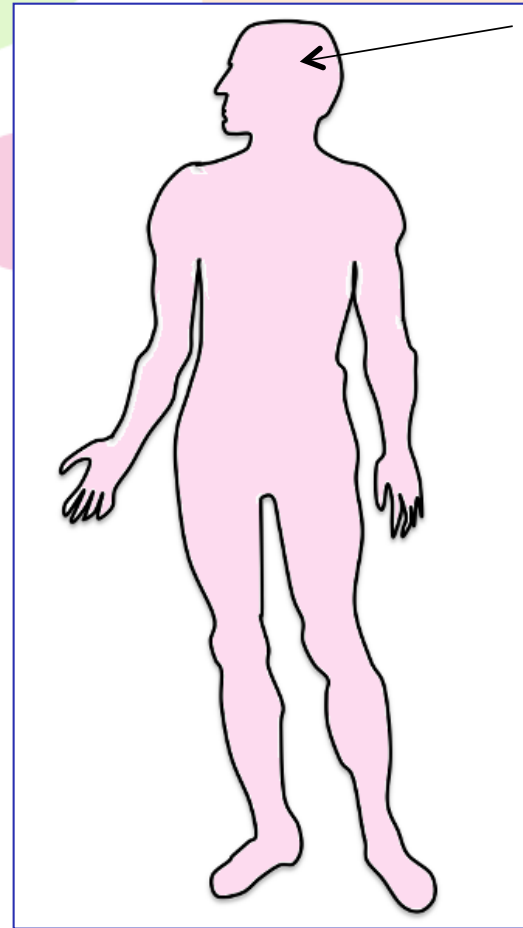
Cellule staminali epiteliali

✓ **Lesioni di alcuni epiteli**

MALATTIE NEURODEGENERATIVE E CELLULE STAMINALI

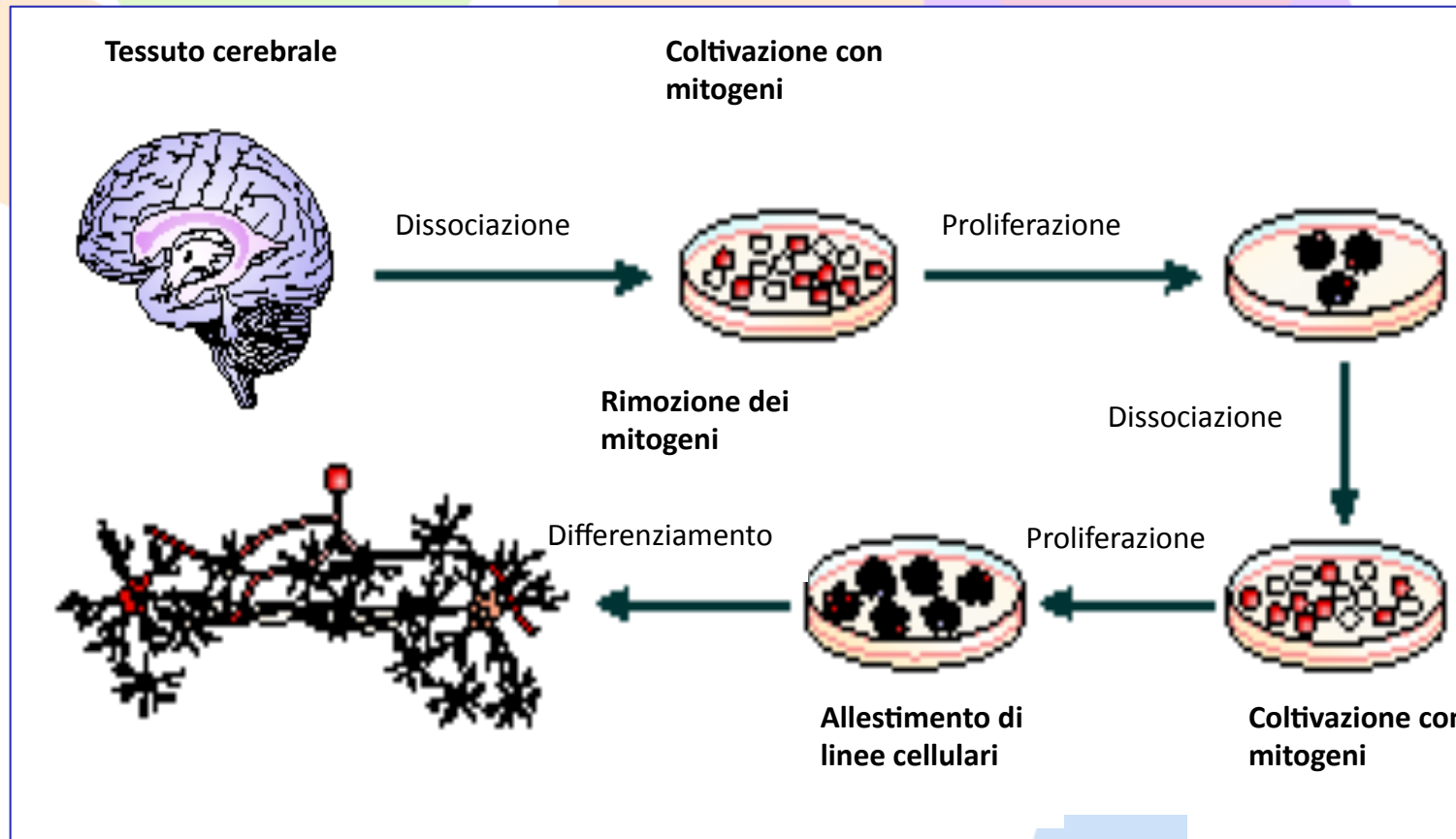
- ✓ Dal punto di vista sperimentale, ci sono evidenze che, quando trapiantate nel cervello, le cellule staminali sono in grado di sopravvivere e migliorare le anomalie neurologiche.
- ✓ Il cammino della ricerca nel caso di queste malattie è più arduo perché alle cellule trapiantate si chiede non solo di sopravvivere e differenziarsi nella corretta tipologia neuronale ma anche di integrarsi e ricostituire circuiti complessi, danneggiati
- ✓ L'utilizzo delle cellule staminali è tuttora limitato, oltre che da motivi etici, anche dalla difficoltà di controllare le capacità proliferative e differenziate di queste cellule una volta trapiantate nel tessuto.
- ✓ A oggi, comunque ci sono pubblicati molti lavori a livello preclinico, nell'animale che sono molto promettenti, come ci sono in fase di studio molti protocolli sperimentali.

CELLULE STAMINALI NELL'ADULTO



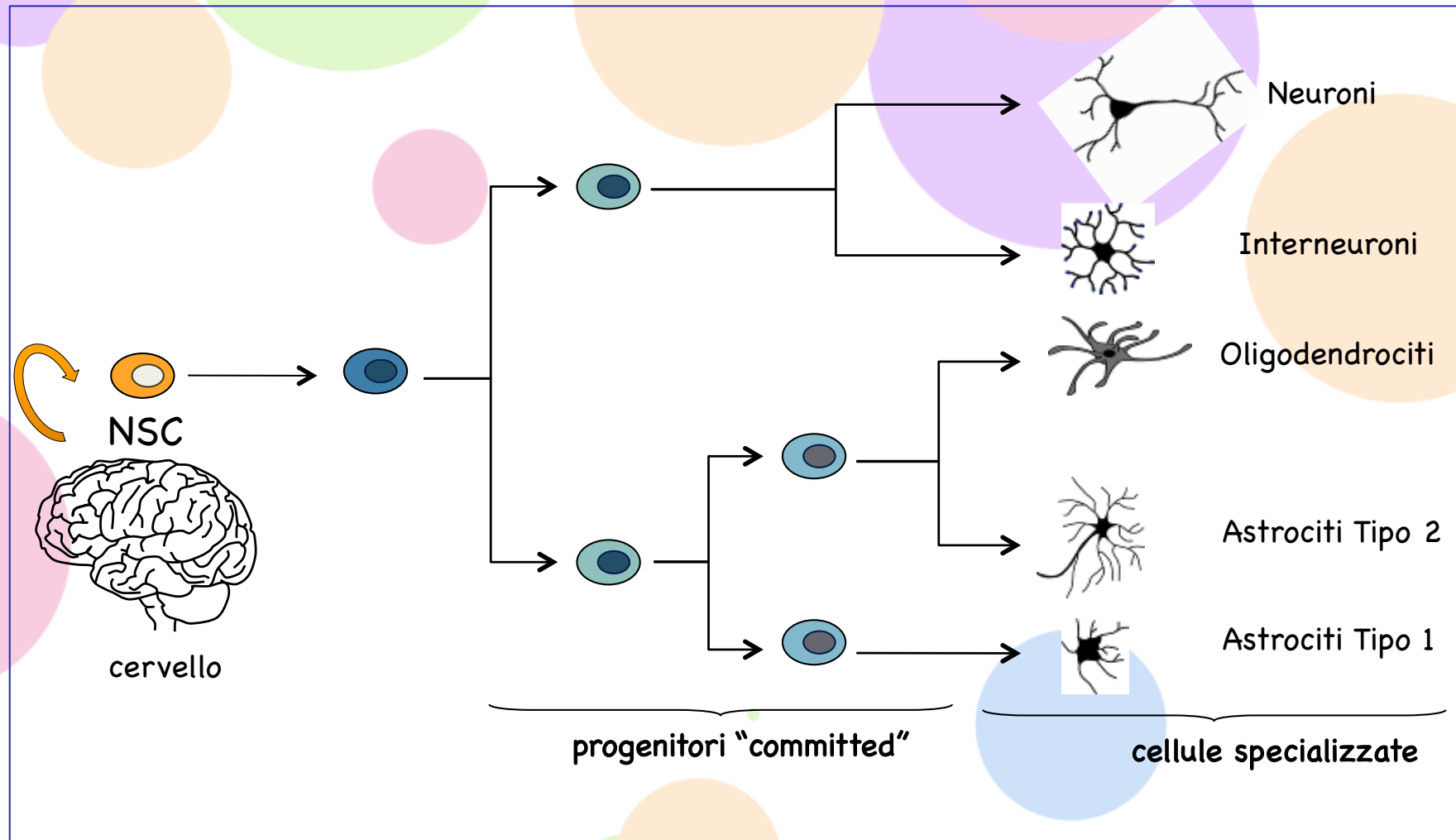
cervello

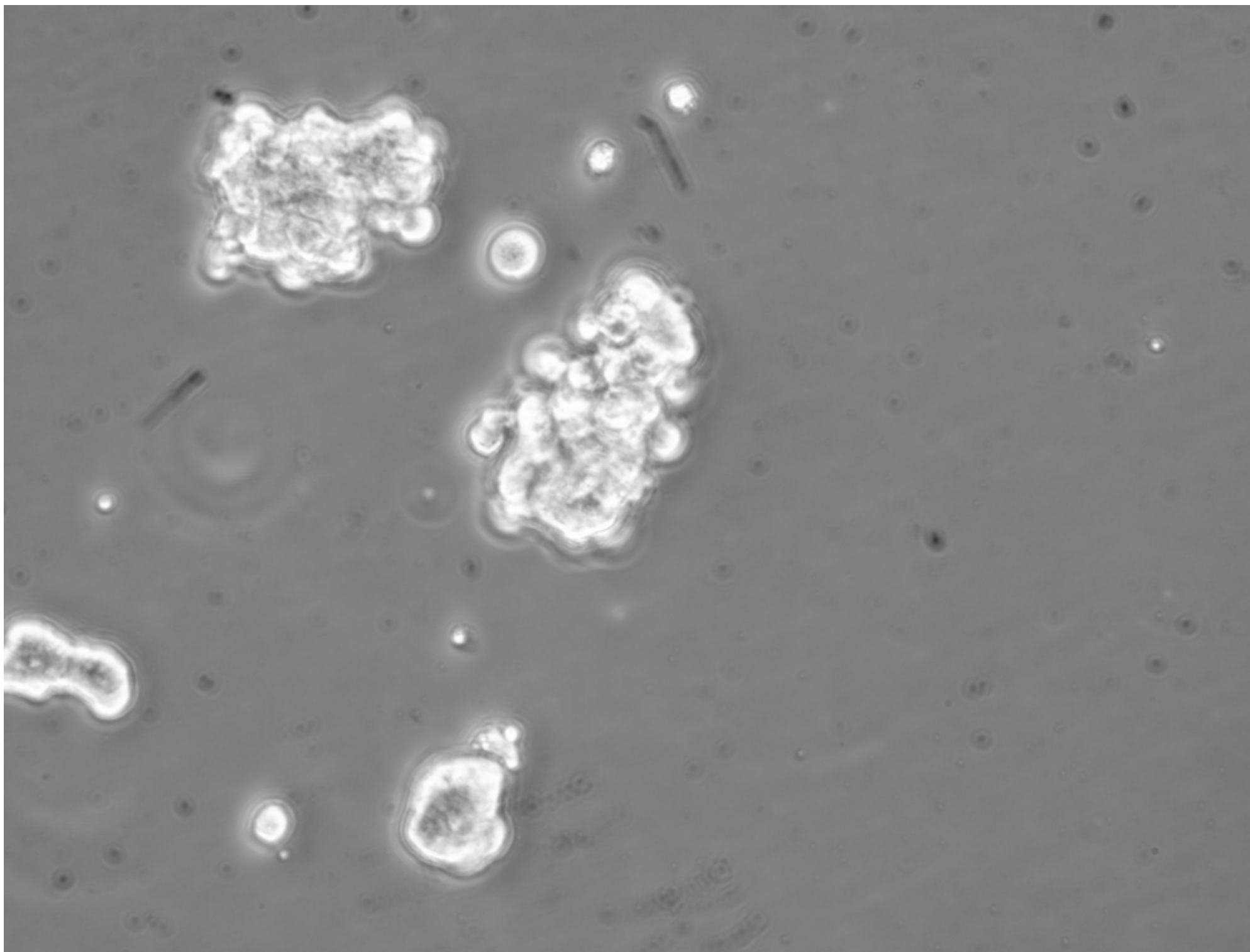
ISOLAMENTO, COLTIVAZIONE E PROPAGAZIONE DI CELLULE STAMINALI NEURALI *IN VITRO*

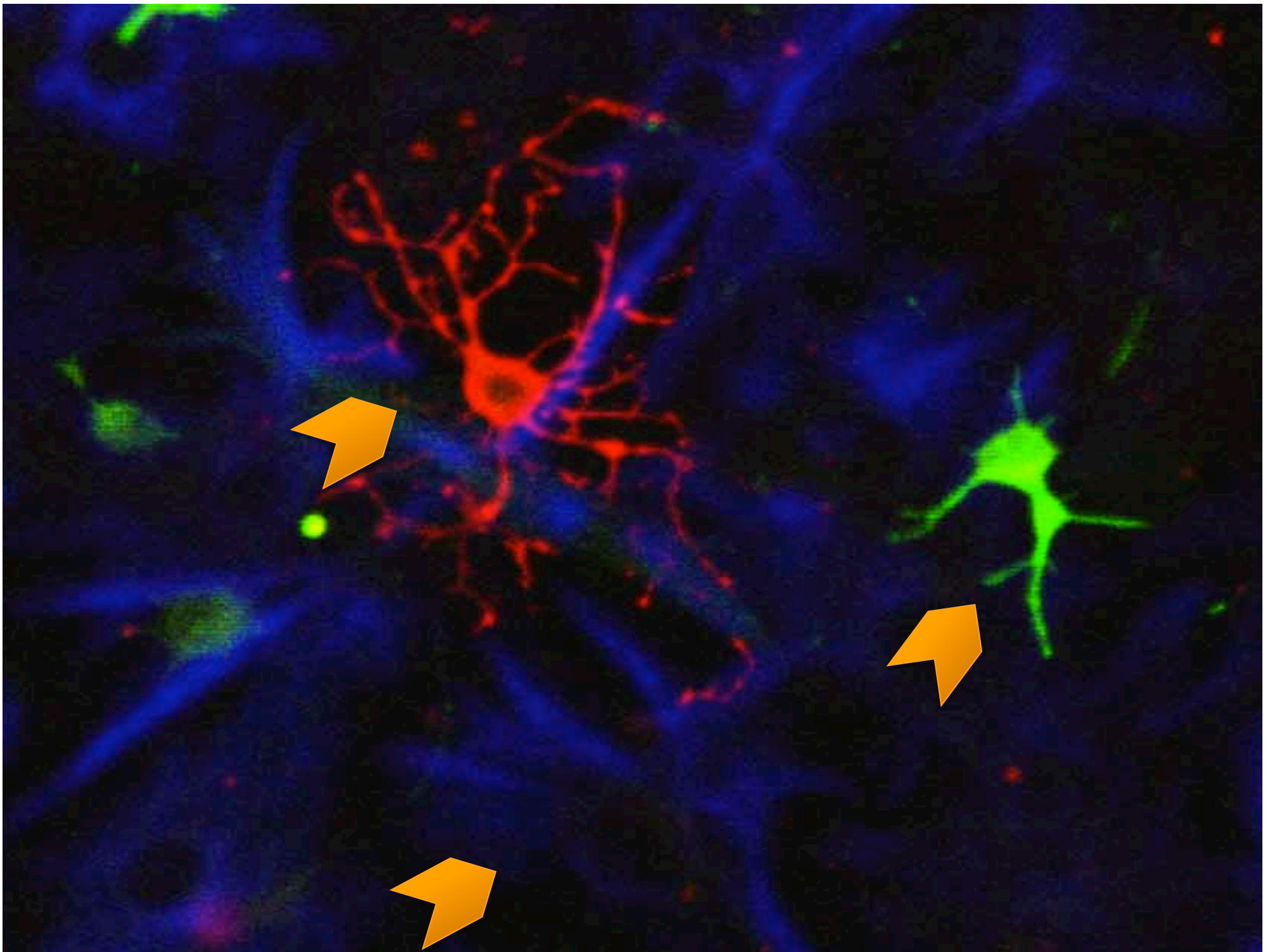


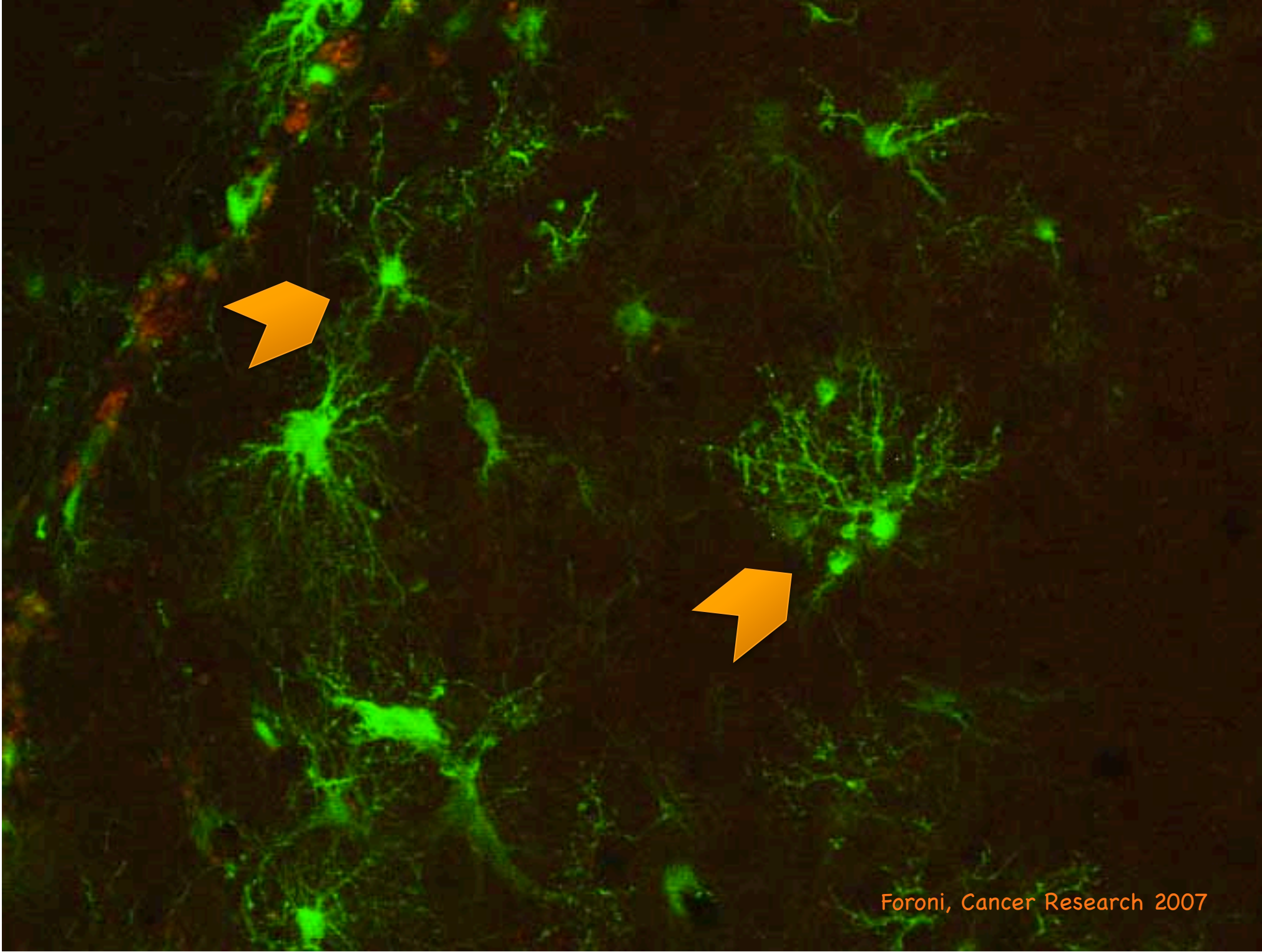
Nel 1992, Reynolds e Weiss forniscono la prima segnalazione relativa all'isolamento di cellule staminali dal tessuto nervoso adulto (Reynolds and Weiss, Science 1992)

CELLULE STAMINALI NEURALI (NSC)









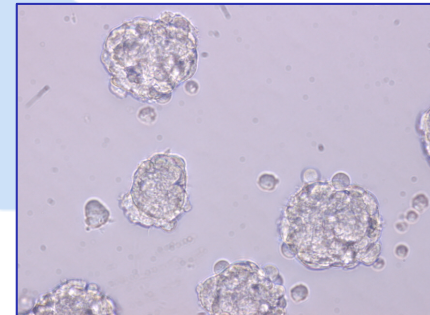
TERAPIE POSSIBILI NEL FUTURO

✓ Potenziale cura delle malattie degenerative del sistema nervoso

- morbo di Parkinson
- morbo di Alzheimer
- sclerosi multipla
- sclerosi laterale amiotrofica

✓ Ricostruzione del midollo spinale danneggiato da traumi fisici

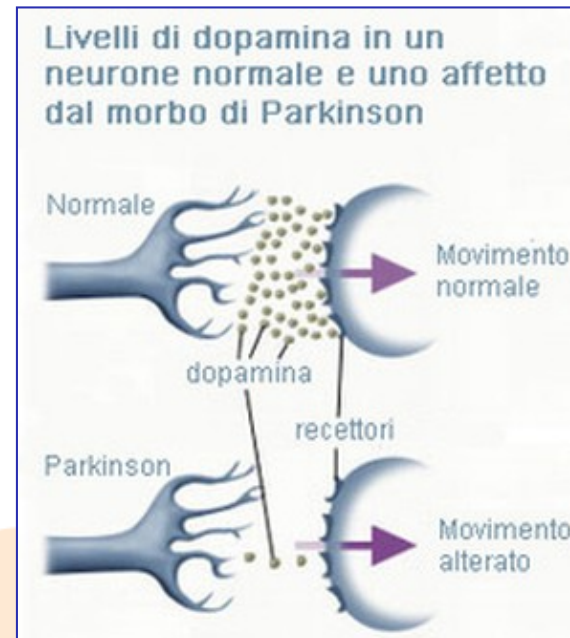
✓ Ictus cerebrale



MORBO DI PARKINSON

Malattia neurodegenerativa del sistema nervoso centrale caratterizzata dalla progressiva degenerazione dei neuroni che producono dopamina

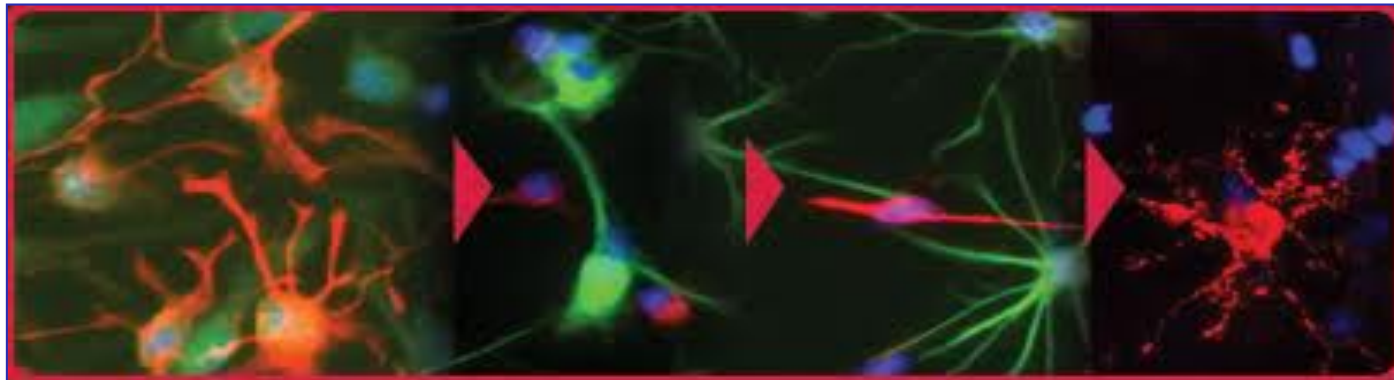
Terapia mediante moltiplicazione e stimolazione di neuroni dopaminergici



MORBO DI ALZHEIMER

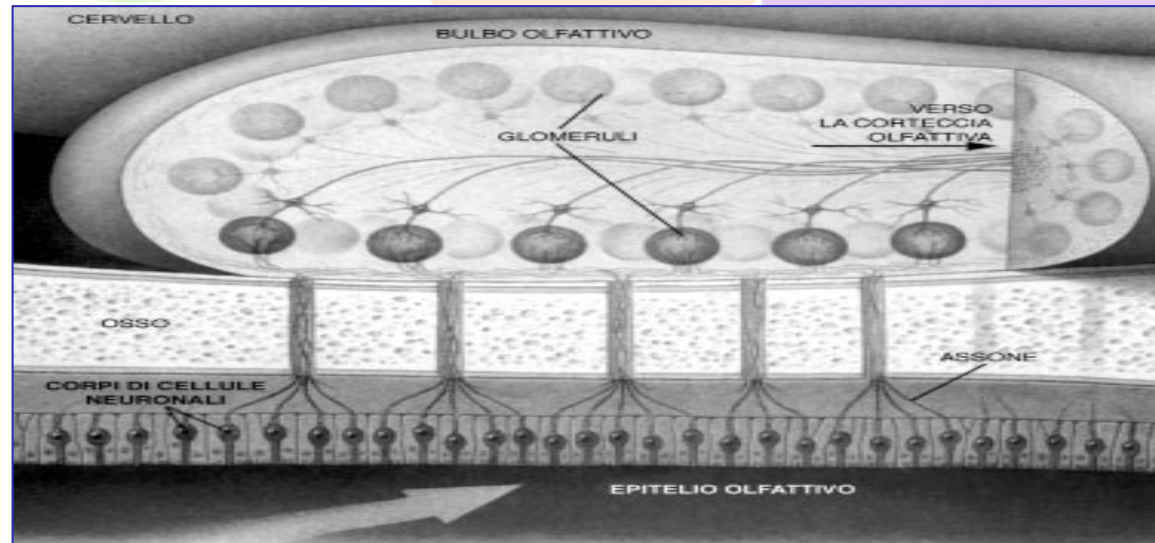
Demenza neurodegenerativa caratterizzata da un accumulo extracellulare di una proteina chiamata β -amiloide e da accumuli intracellulari in ammassi cosiddetti neurofibrillari.

Terapia attraverso cellule staminali neuronali



SCLEROSI MULTIPLA

...curarla, potrebbe essere una questione di naso!



Il bulbo olfattivo contiene intere colonie di cellule staminali neurali che potrebbero essere utilizzate per la produzione di oligodendrociti e la cura delle malattie demielinizzanti

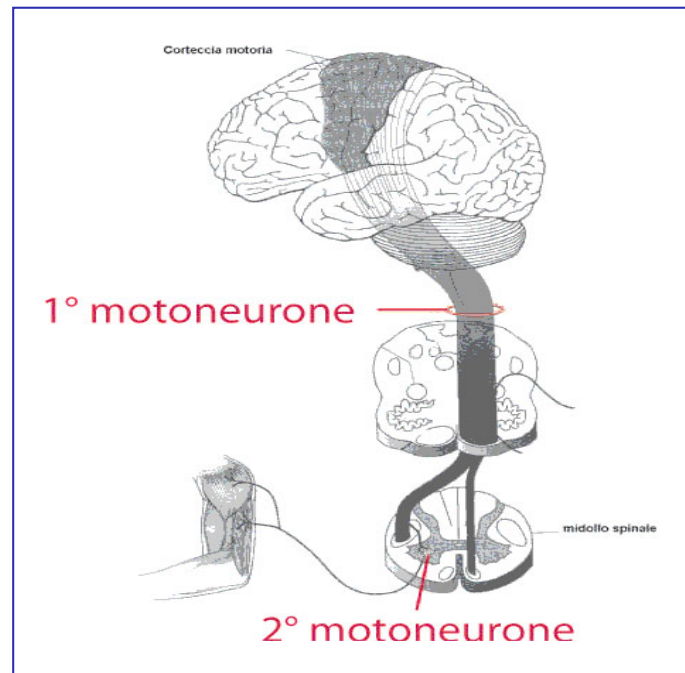
Gritti, Journal Neuroscience 2002

SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

Malattia neurodegenerativa che colpisce i motoneuroni del cervello e del midollo spinale

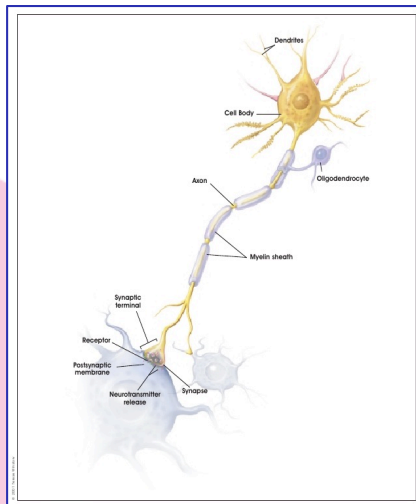
Sostituzione dei motoneuroni danneggiati

Protezione dei motoneuroni in fase di degenerazione

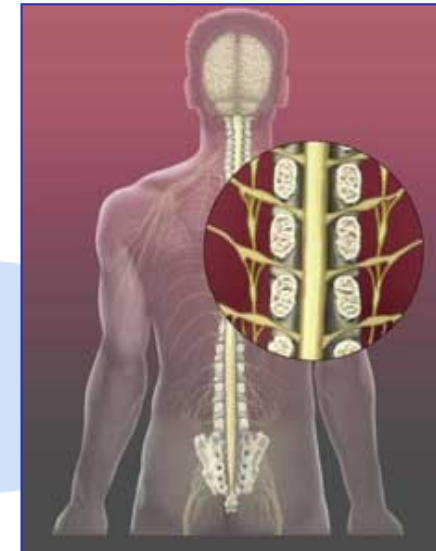


RICOSTRUZIONE DEL MIDOLLO SPINALE IN SEGUITO A TRAUMI

Cellule staminali possono differenziarsi in oligodendrociti che producono mielina, sostanza che scarseggia in presenza di un infortunio



Midollo osseo prelevato dal fianco.
Coltura di 6 settimane per aumentare totale a 100 milioni le cellule staminali adulte
Inoculo di cellule staminali adulte nel sito del danno al midollo.



RICERCA CON CELLULE STAMINALI ADULTE

BENEFICI

- ✓ Facili da ottenere
- ✓ Potenzialmente numero illimitato
- ✓ I pazienti possono usare le proprie per trattamenti e terapia
- ✓ Sono eticamente neutrali
- ✓ Possiedono ulteriori potenzialità ancora, però, in fase di studio sperimentale di ricerca

LIMITAZIONI

- ✓ L'isolamento di alcuni tipi di staminali è meno agevole di altre (per es. le staminali neurali dal cervello sono difficili)
- ✓ Le cellule isolate da pazienti con difetti genetici non possono sempre essere utilizzate
- ✓ Difficoltà nell'identificazione di certi sottotipi di staminali
- ✓ Difficoltà nel mantenimento in coltura
- ✓ Sicurezza (cellule staminali tumorali)

SPERIMENTATO/SCIENTIFICAMENTE APPROVATO/ CLINICAMENTE VALIDATO

Successo scientifico



EU Health Prize for Journalists 2010

SPERIMENTAZIONE E REALTA' CLINICA

Search of: stem cells – List Results – ClinicalTrials.gov

23/01/13 15:48

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

4409 studies found for: stem cells

- 1 Recruiting** [Mesenchymal Stem Cells Combined With Cord Blood for Treatment of Graft Failure](#)
Conditions: Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Mesenchymal Stem Cells; Umbilical Cord Blood; Graft Failure; Hematological Diseases
Interventions: Biological: Mesenchymal stem cells; Biological: Mesenchymal stem cells and cord blood
- 2 Recruiting** [Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Poor Graft Function After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant](#)
Conditions: Stem Cell Transplantation, Hematopoietic; Mesenchymal Stem Cells; Poor Graft Function; Hematological Diseases
Intervention: Biological: Mesenchymal stem cells
- 3 Unknown †** [Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Infusion for Ulcerative Colitis](#)
Conditions: Ulcerative Colitis; Mesenchymal Stem Cells; Umbilical Cord
Intervention: Biological: Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells
- 4 Recruiting** [Tissue Distribution of F18-FDG Labelled Autologous Bone Marrow Derived Stem Cells in Patients With Type 2 DM](#)
Condition: Type 2 Diabetes Mellitus
Interventions: Other: Stem cell therapy- SPD artery; Other: Stem cell therapy- splenic artery; Other: Stem cell therapy-intravenous; Other: Normal saline placebo -sham procedure
- 5 Unknown †** [Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Infusion for Initial Type 1 Diabetes Mellitus](#)
Conditions: Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus, Type 1; Mesenchymal Stem Cells; Umbilical Cord
Intervention: Biological: umbilical cord mesenchymal stem cells

SPERIMENTAZIONE CLINICA IN ITALIA

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

929 studies found for: stem cells neural

- 1 Recruiting** [Human Neural Stem Cell Transplantation in Amyotrophic Lateral Sclerosis \(ALS\)](#)
Condition: Amyotrophic Lateral Sclerosis
Intervention: Biological: Human Neural Stem Cells
- 2 Recruiting** [Safety Study of HLA-haplo Matched Allogenic Bone Marrow Derived Stem Cell Treatment in Amyotrophic Lateral Sclerosis](#)
Conditions: Amyotrophic Lateral Sclerosis; Motor Neuron Disease; Neuromuscular Disease; Neurodegenerative Disease; Central Nervous System Disease
Intervention: Genetic: HYNR-CS-Allo
- 3 Enrolling by invitation** [Molecular Analysis of Human Neural Stem Cells](#)
Conditions: Parkinson's Disease; Parkinsonism
Intervention: Procedure: Harvesting of neural stem cells
- 4 Active, not recruiting** [Human Spinal Cord Derived Neural Stem Cell Transplantation for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis](#)
Condition: Amyotrophic Lateral Sclerosis
Intervention: Device: surgical implantation
- 5 Unknown †** [Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of MS](#)
Condition: Multiple Sclerosis
Intervention: Biological: injection of autologous stem cells

Alla fine del 2012 sono registrati 205 *clinical trials* attivi in cui sono coinvolti gruppo di ricerca italiani

LA QUALITÀ DEL MATERIALE BIOLOGICO STOCCATO E' IL PUNTO DI PARTENZA PER L'OTTIMIZZAZIONE E LA PERSONALIZZAZIONE DELLE STRATEGIE TERAPEUTICHE



P.L.SANTI IST Genova- Giorgio Prodi Lecture SIC 2009

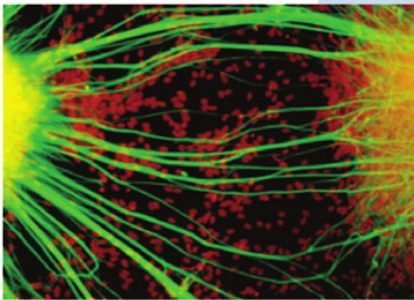
BIOBANCHE: LA BUONA VOLONTÀ NON BASTA, SONO
NECESSARI METODO E LINEE GUIDA COMUNI

Patient One

- Has no or exhausted therapeutic options and is seeking an experimental, investigational therapy

Enrolls in clinical trial for short term assessment for safety and preliminary evidence of efficacy (Phase I/II)

- Clinic conducts long term surveillance for safety and preliminary evidence of efficacy



Alpha Clinic Objectives

- Fostering and conducting first in human and early phase investigational clinical trials
- Evaluating and conducting later phase clinical trials for evidence of safety and efficacy
- Providing delivery of proven, established therapies



Patient Two

- a patient with a particular disease willing to participate in a randomized experimental versus control clinical trial


- Clinic performs assessment of safety and efficacy



Patient Three

- a patient with a particular disease or chronic injury, wanting to know their list of therapeutic options

- Clinic provides continuum of care – a spectrum of disease expertise, access to procedures, and diagnostics to monitor their care



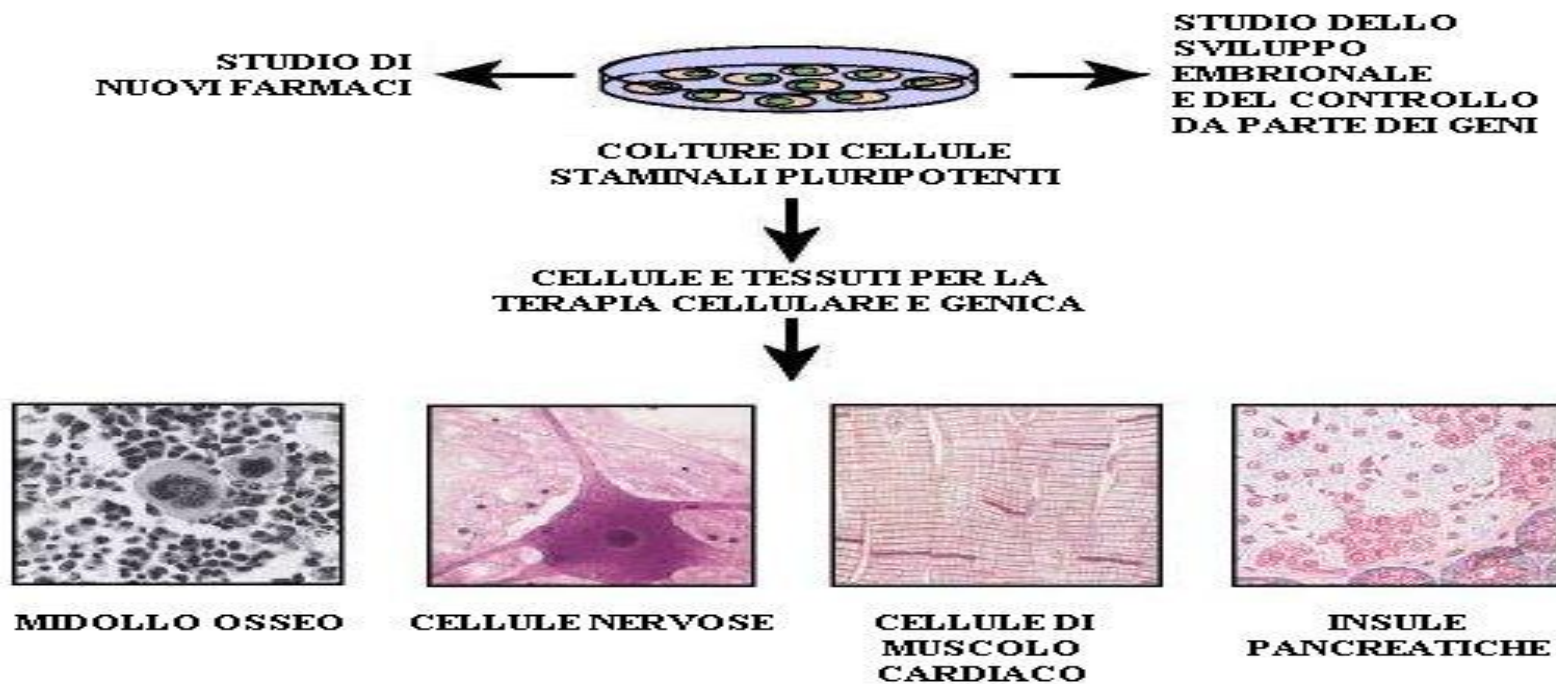
CELLULE STAMINALI E NUOVE STRATEGIE PER SVILIPPARE LA SOSTITUZIONE NEURALE

PLASTICITÀ o TRANSDIFFERENZIAZIONE

- ✓ Alla base della generazione di cellule per il trapianto
- ✓ Differenziamento in tipi cellulari o tessuti diversi da quelli attesi per le cellule staminali predestinate a una certa specializzazione

PLASTICITÀ DELLE CELLULE STAMINALI

- ✓ Possibilità di curare disordini neurologici usando cellule staminali ricavate da un'altra parte del corpo.
- ✓ Si ottengono prelevando alcune cellule differenziate dell'adulto e riprogrammandone il genoma con i geni della staminalità.



CELLULE STAMINALI PLURIPOTENTI INDOTTE (CELLULE iPS)



'riprogrammazione genetica'
=addizione di particolari geni alle cellule

Cellule derivate dall'adulto

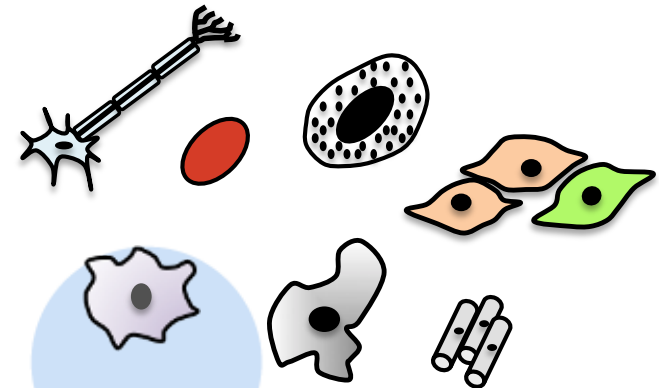
Cellule iPS

Si comportano come cellule
staminali embrionali



Coltura di cellule iPS
in laboratorio

differenziamento

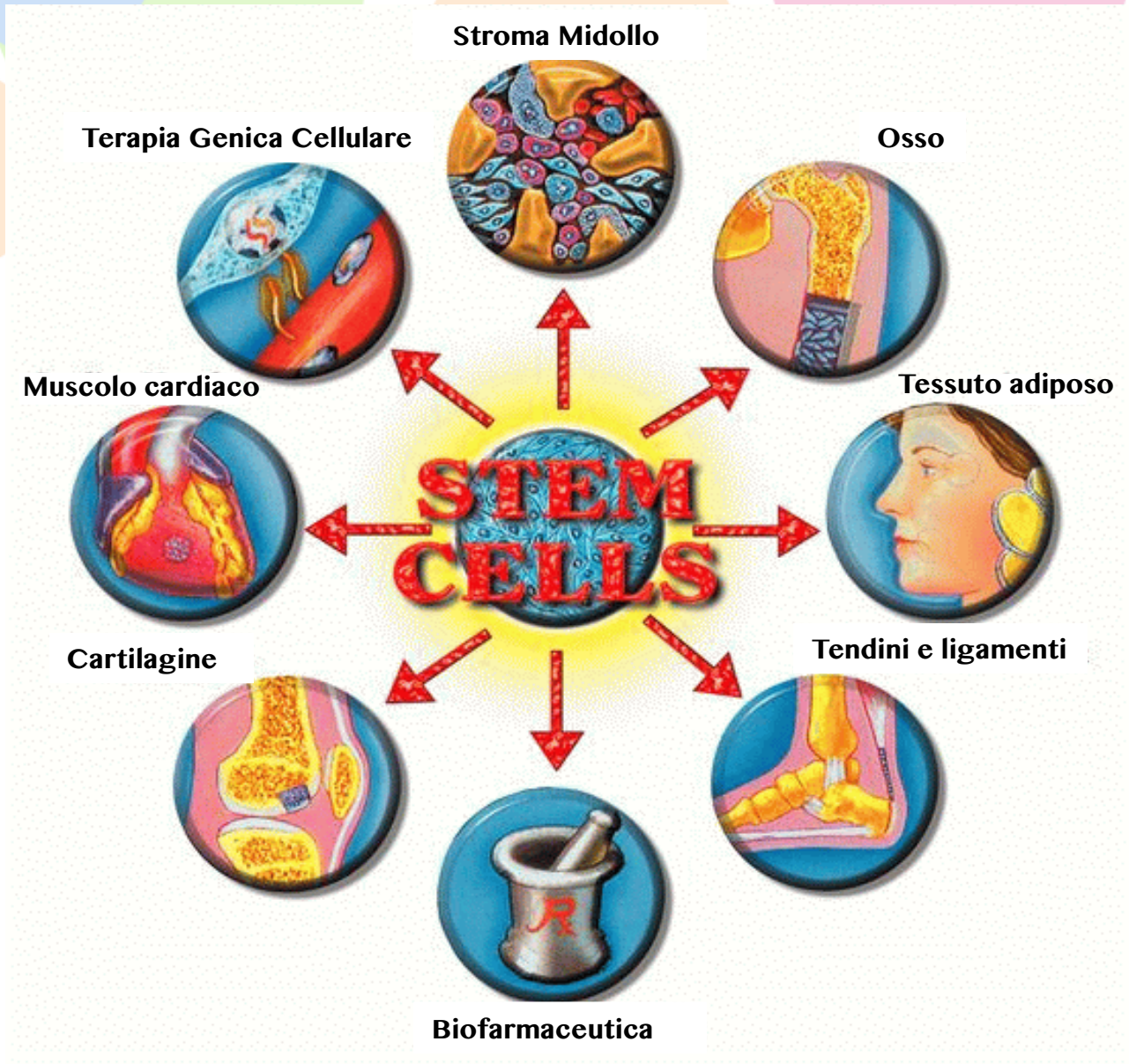


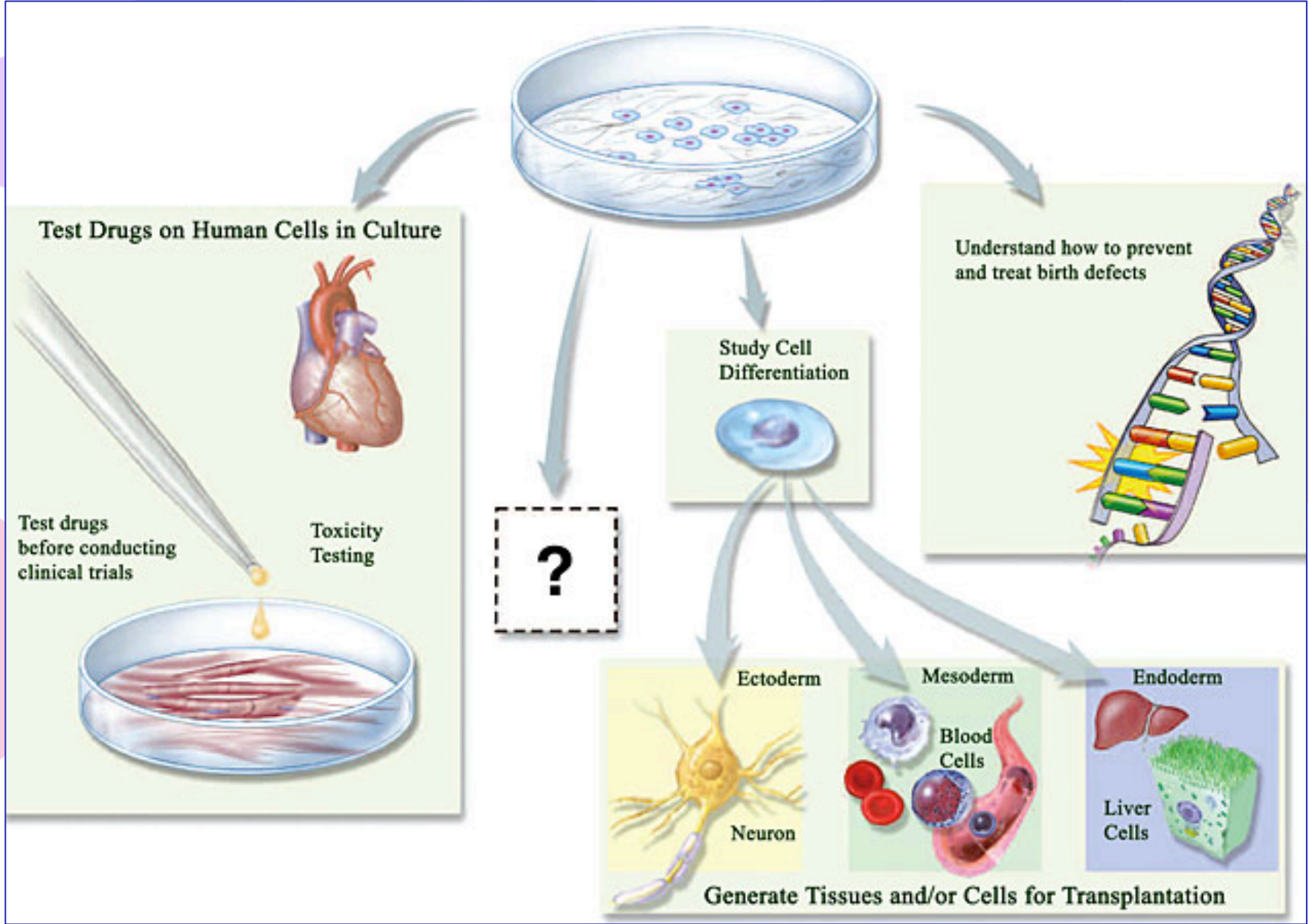
Tutti i possibili tipi di cellule
specializzate


VANTAGGIO: non servono embrioni!

Takahashi, Yamanaka- Cell 2006

POTENZIALITA' DELLE CELLULE STAMINALI







“...RINGRAZIARE IL PROF. ANGELO VESCOVI CHE MI HA DATO LA POSSIBILITÀ DI SCOPRIRE L’AFFASCINANTE MONDO DELLE CELLULE STAMINALI...”

“...CONSERVIAMO ANCHE IL SANGUE CORDONALE DI QUANTITA’ INFERIORE A 60 ML, PERCHÉ ABBIAMO GRANDE FIDUCIA DELLE SCOPERTE DELLA MEDICINA RIGENERATIVA...”

DR. GIOVANNA GAMBA
Presidente B.A.M.C.O.