

Cellule staminali: una storia, una realtà, tante aspettative

R. Russo

INTRODUZIONE

La ragione per cui un ostetrico ginecologo parla delle cellule staminali è iniziata con la sua specializzazione, quando sotto la direzione del prof. Luigi Cattaneo, fui assegnato al centro trasfusionale della Clinica ostetrica e ginecologica della Sapienza. Il sangue in ostetricia è un bene preziosissimo per prevenire la mortalità materna da emorragie nel e dopo il parto che era allora vaginale e spesso operatorio. Mi occupai dell'isoimmunizzazione materno fetale da fattore RH, praticando exanguino trasfusioni ai neonati, sino a giungere ai giorni nostri in cui proprio la fecondazione medicalmente assistita ci offre in vitro, con lo sviluppo dello zigote, sede delle cellule staminali embrionali.

Secondo un sondaggio dell'ISPO, gli italiani sulle staminali hanno "poche e confuse informazioni". Pertanto, siamo tenuti ad informare i futuri genitori che, al momento della nascita, si può crioconservare con donazione o per uso autologo, per 20 anni, il sangue del cordone ombelicale che contiene cellule staminali da utilizzare o per il SSN o in caso di patologia del figlio o di altro familiare.

Si possono anche crioconservare il cordone ombelicale, la placenta, le cellule amniotiche, tessuti, contenenti anche essi cellule staminali, che verrebbero eliminati come rifiuti dopo la nascita.

Quindi una ragione scientifica, vicino all'interesse che anima ogni medico chirurgo, mi ha stimolato a comprendere meglio l'importanza delle cellule staminali, prezioso deposito, per il mantenimento della vita stessa.

Inoltre è un problema di grande attualità per le relative ricerche, le applicazioni terapeutiche, le prospettive future ed il dibattito etico.

Le cellule staminali già mezzo terapeutico specialmente nelle patologie ematologiche rappresentano il futuro della medicina rigenerativa permettendo di risolvere alcune malattie incurabili ed in campo oncologico studiarne le caratteristiche peculiari per inibirne le loro capacità riproduttive.

La cellula è l'unità strutturale e funzionale di tutti gli organismi viventi, l'insieme costituisce un tessuto, diversi tessuti un organo di cui è formato l'unità corporea.

Le cellule, come legge di natura, nascono, invecchiano e muoiono: ad esempio la vita di un globulo rosso è di circa 4 mesi, quella di una cellula della pelle 30 giorni.

Per garantire il continuo rinnovamento dei propri tessuti, l'organismo ha bisogno dell'aiuto delle cellule staminali, che dallo sviluppo embrionale rappresentano un serbatoio per la rigenerazione dei tessuti sia per ripararli sia per sostituirli se danneggiati.

Etimologia del termine staminale

L'etimologia di staminale deriva dal greco stamis che significa trave, puntello, origine dal latino stamen: " filo dell'ordito" che compone un tessuto. Nella mitologia greca, le stame di vita le Parche le greche Moire presiedono al destino umano, la prima filava il filo della vita, la seconda ne filava la lunghezza, la terza inesorabilmente tagliava il filo dell'esistenza), dall'inglese stem un germoglio, radice, vigore, dal tedesco stipite, capostipite.

Questo vocabolo staminale è utilizzato da biologi e medici per esprimere le proprietà di una cellula indifferenziata progenitrice di tutte le cellule che ha la proprietà di replicarsi e differenziarsi. Secondo la provenienza e potenzialità si dividono embrionali, fetali, degli annessi embrionali e adulte.

Caratteristiche delle cellule staminali

Le cellule staminali sono cellule primitive, non specializzate, dotate dalla capacità di trasformarsi, a partire dall'embrione per tutta la durata della vita di ogni individuo, in circa 200 diversi tipi cellulari che formano l'organismo. Una cellula staminale è come una "cellula bambina" che non ha ancora deciso cosa farà da grande, ma subito dopo attraverso il differenziamento si specializzerà in un tipo di cellula ben definita.

Le proprietà principali delle cellule staminali sono l'autorinnovamento, la capacità di crescere ed espandersi, e la differenziazione ovvero la capacità di crescere e specializzarsi per divenire cellule di un tessuto di organi specifici.

La staminale si può autoreplicare con divisione simmetrica, una cellula si divide in due cellule uguali o asimmetrica, una delle due cellule rimane staminale per mantenere una determinata riserva.

Le cellule staminali vengono anche classificate in base alla loro potenza, cioè la potenzialità di differenziarsi nei vari tipi o linee cellulari.

Per comprendere meglio la potenza delle staminali è necessario illustrare brevemente la riproduzione dei mammiferi.

La fecondazione di una cellula uovo da parte di uno spermatozoo produce lo zigote che inizia dopo 24 ore la prima divisione con due cellule, proseguendo nei due tre giorni successivi alla moltiplicazione di 4 e 8 cellule, i blastomeri. Questi sono le cellule staminali embrionali non ancora specializzate che si possono trasformare in tutti gli altri tipi di cellule presenti nel nostro organismo, sono totipotenti cioè possono dar luogo all'organismo intero, successivamente dopo 4 giorni si forma la morula e le cellule già posseggono destini diversi e sono pluripotenti, dopo 7 giorni la blastocisti contiene dalle 100 alle 300 cellule ed alcune di queste si possono utilizzare per la diagnosi pre-impianto nelle fecondazioni medicalmente assistite per una diagnosi prenatale.

Classificazione delle cellule staminali

Esistono quattro tipi di cellule staminali:

- embrionali,
- fetali,
- degli annessi embrionali;
- adulte (cellule staminali derivate da tessuti di organismi adulti per distinguerle da quelle di origine embrionale).

Le cellule staminali embrionali sono cellule indifferenziate, le staminali fetali si trovano negli stadi tardivi dell'embrione e nel feto e sono cellule che in utero provvedono all'accrescimento dei tessuti.

Altre cellule che vanno dalla multipotenza all'unipotenza si possono trovare negli annessi embrionali come cordone ombelicale, placenta, liquido amniotico e nel sangue del cordone ombelicale.

Le cellule staminali adulte pluripotenti sono presenti in alcuni dei nostri organi e tessuti e hanno generalmente il compito di rigenerare l'organo o il tessuto in cui risiedono. Possono essere pluripotenti in grado di dar luogo ad alcuni tipi di cellule o unipotenti capaci di specializzarsi in un solo tipo di cellula.

Le fonti delle cellule staminali

Le fonti delle cellule staminali sono quelle embrionali, la cui applicazione presenta grossi ostacoli per l'eventualità di un rigetto immunitario, possibili tumori teratogenici ed obiezioni etiche dovute alla distruzione dell'embrione stesso. Per cui le fonti principali sono il sangue periferico, il midollo osseo per le sue cellule emopoietiche e come precedentemente detto il sangue del cordone ombelicale, il liquido amniotico, lo stesso cordone ombelicale, la placenta, cellule tessuto specifiche quali cellule epiteliali e cellule adipose, i denti da latte dei bambini.

Prime Intuizioni

Le prime intuizioni riguardo le cellule staminali furono elaborate da Eschilo e Aristotele.

Eschilo racconta nel "Prometeo incatenato" che nei feriti in battaglia il fegato si rigenerava autonomamente.

Aristotele osservò che gli occhi perforati dei pulcini guarivano da soli.

Nel XVIII secolo la biologia si occupò degli organismi viventi che si autorigeneravano: CELLULE STAMINALI, così chiamate da Alexander Maximon (1874-1928).

Storia

Alla fine del 1800 Hans Driesch separa un embrione di sole due cellule di riccio di mare e nota che ciascuna di esse può dar vita ad un intero animale.

Nel 1960 Joseph Altman prova la neurogenesi delle cellule staminali cerebrali.

Ricordiamo il primo trapianto di cellule staminali emopoietiche è del 1957 di Donnal Thomas Nobel nel 1990.

Alison Abbot su Nature ha sottolineato che il premio Nobel per la fisiologia e medicina 2010- Robert Edwards, laureato in agraria e genetista animale oltre che essere il padre di oltre 5 milioni di bambini nati, grazie alla fecondazione assistita, insieme a Patrick Steptoe ginecologo laparoscopista, ha aperto la strada alla ricerca sulle cellule staminali embrionali.

Un altro premio Nobel nel 2007 per la medicina fu assegnato a Martin j. Evans, insieme a Oliver Smithies e Mario Capecchi cui è attribuita nel 1981 la scoperta delle cellule staminali embrionali. Inoltre utilizzando le cellule embrionali animali riuscirono a generare animali caratterizzati dall'assenza di uno specifico gene "gene targeting" permettendo di costruire topi portatori di mutazioni genetiche per la messa a punto del primo topo knockout, importante contributo allo studio del cancro, ai processi dell'embriogenesi e all'immunologia e neurobiologia.

James Alexander Thomson biologo statunitense nel 1998 ha creato in laboratorio delle cellule embrionali umane che possono dividersi senza limiti mantenendo la possibilità di creare tutte le cellule del corpo. Questa notevole potenzialità le rende utili per la ricerca di base sulla fisiologia umana, per lo studio sui farmaci e come fonte di cellule e tessuti per la medicina dei trapianti.

Gli immediati problemi etici "considerando l'embrione persona umana" hanno aperto le ricerche sulle cellule staminali adulte.

Nel 2012 a John Gurdon e Shinya Yamanaka ottennero il premio Nobel per la medicina con la seguente motivazione "le loro scoperte hanno rivoluzionato la nostra comprensione della" *materia in cui le cellule e gli organismi si sviluppano* ".

Nel 1962, Gurdon aveva dimostrato che il DNA delle cellule adulte di una rana contiene tutte le informazioni necessarie per trasformarle in qualunque altro tipo di cellula, contraddicendo che la trasformazione della cellula adulta fosse irreversibile.

Shinya Yamanaka dell'Università di Kyoto dimostrò che le cellule di topi possono essere riprogrammate e diventare immature, creando una cellula staminale pluripotente indotta (iPSC induced Pluripotent Stem Cell), dette anche "staminali etiche". Si tratta di un tipo di cellula staminale generata artificialmente a partire da una cellula adulta, mediante l'introduzione di quattro geni specifici determinati fattori di trascrizione che ne inducono la conversione, simili alle staminali embrionali.

La scoperta della cellula pluripotente indotta generò grandi speranze in campo della medicina rigenerativa.

Applicazioni

Al momento attuale le indicazioni maggiori sono il trapianto di staminali ematopoietiche di midollo osseo per la terapia di oltre 70 malattie del sangue.

Alla fine del 2012 si è raggiunto nel mondo un milionesimo trapianto di queste cellule.

Altra applicazione collaudata sono i lembi di cute coltivati in laboratorio utilizzati nei grandi ustionati.

Moltissime sono le ricerche in corso in queste vengono usate staminali mesenchimali derivate dal grasso, dal midollo osseo e dal tessuto connettivo. Tra gli studi più avanzati sono quelli per trattare le ossa, le cornea e pelle. Sul supplemento "Salute" del giornale "la Repubblica" a questo proposito si cita "Si fa sangue e cute, il resto è in cantiere" anche se gli scienziati credono che le cellule staminali giocheranno, in un prossimo futuro, un ruolo sempre più importante nei vari campi della medicina.

Riportiamo alcune ricerche scientifiche ed applicazioni terapeutiche con le cellule staminali.

Nel 2014, S. Raffaele di Milano fu effettuato un trapianto di staminali su paziente con neuromielite ottica.

Angelo Vescovi (autore del libro "La cura che viene da dentro") a San Giovanni Rotondo studia staminali cerebrali fetali in 18 casi di sclerosi laterale amiotrofica (SLA); parallelamente ad Atlanta USA si studiano gli effetti delle staminali sul Morbo di Parkinson.

Nel diabete sono state condotte ricerche sull'uomo, mediante differenziazione di staminali embrionali in cellule produttrici di insulina.

Carlo Ventura professore di biologia molecolare presso l'Università di Bologna riferisce come le cellule staminali adulte possono essere riprogrammate e ringiovanite, per tornare indietro nell'orologio biologico, attraverso onde elettromagnetiche prodotte dal REAC (radio electric asymmetric conveyez).

La medicina rigenerativa

Parlando della medicina rigenerativa ci viene a mente nella mitologia Prometeo (colui che riflette prima) benefattore dell'uomo avendogli donato il fuoco divino rubandolo dall'Olimpo. Per questa colpa fu incatenato ad una roccia dove un'aquila gli dilaniava tutti i giorni il fegato che gli ricresceva durante la notte.

Come non pensare all'attuale chirurgia epatica oncologica con epatectomie, per rimuovere sedi di metastasi, nella consapevolezza della rigenerazione degli epatociti.

La medicina rigenerativa è una disciplina medica innovativa che si propone di riparare organi adulti danneggiati o invecchiati con lo scopo di restituire loro l'integrità originale e funzionale dell'organo sano, tenendo presente che svolgono anche un'azione antinfiammatoria.

Tutto questo sostituendo con le cellule staminali le cellule colpite ricostituendo un microambiente capace di ospitare e istruire le cellule rigeneranti. L'obiettivo della rigenerazione è l'utilizzo o comunque lo sfruttamento della potenzialità delle cellule

staminali, sia stimulate localmente alla duplicazione ed alla differenziazione sia trasferite dopo opportuna selezione ed estrazione.

Le recenti ricerche sono state condotte sulle cellule staminali adulte che sono multipotenti ossia possono replicarsi e, se stimulate adeguatamente, differenziarsi in specifiche e diverse popolazioni cellulari come ossee, cartilagini, tendini, muscoli, ecc.

Le cellule mesenchimali adulte costituiscono un tipo di cellule che sono maggiormente usate in medicina rigenerativa. Le fonti delle mesenchimali dotate di potere rigenerativo possono essere ottenute dal midollo osseo, sangue periferico, e del cordone ombelicale, tessuto adiposo e derma. Ma, non in tutti i casi riescono a curare le degenerazioni o il malfunzionamento degli organi che ancora necessitano del trapianto dell'organo stesso.

Inoltre, sono utilizzate in medicina rigenerativa, in medicina estetica, in terapia cellulare ed in ingegneria dei tessuti.

Anche le malattie rare possono trovare una guarigione attraverso le cellule staminali ematopoietiche stromali estratte dal midollo osseo che possono essere corrette in laboratorio attraverso un virus che fa da navetta biologica trasportando nella cellula il gene corretto procedendo poi al rei-impianto.

Uso inappropriato delle staminali

Nella rete l'acquisto di staminali, prive validità scientifica costituisce un business milionario. Nella maggioranza provengono dai paesi dell'Europa dell'Est o Asiatici. Il loro uso inappropriato può essere non solo inutile ma anche dannoso.

Ricordiamo il metodo Stamina in cui le cellule staminali mesenchimali prelevate dal midollo osseo ed esposte all'acido retinoico vennero convertite in neuroni per curare le malattie neurodegenerative come l'Alzheimer il Parkinson e la SLA; questa terapia è stata smentita in Italia.

Conclusioni

La ricerca sulle staminali ha creato grandi aspettative ma ha anche sollevato questioni etiche dovute alla distruzione dell'embrione stesso.

Pertanto necessita di un rigoroso contesto scientifico e richiede importanti investimenti per proseguire una sicura e nuova via terapeutica e rigenerativa che sarà il futuro della medicina.

Prof. Roberto Russo, già Professore Associato Cattedra di Clinica Ostetrica Ginecologica, Università degli Studi di Roma "Sapienza".

Per la corrispondenza: r-russo@libero.it