

Dal gruppo di studio SID 'Medicina rigenerativa in ambito diabetologico' coordinato dal professor Lorenzo Piemonti

Curare il diabete con le staminali: mito o realtà?

Il punto della situazione in un '*position paper*' della SID

Roma, 18.1.2016. Basta la parola 'cellule staminali' per cominciare a sognare e a favoleggiare di cure futuribili. E il diabete non sfugge a questa regola. Tra miti e realtà, la Società Italiana di Diabetologia (SID) fa il punto della situazione ad oggi, nel documento 'Cellule staminali nella terapia del diabete' che esamina tutti i filoni di ricerca in corso nel mondo. Da quelli a un passo dalla clinica, a quelli ancora proiettati nel futuro. Curare il diabete con le staminali è una possibilità di giorno in giorno più vicina. "Lo dimostra il fatto – ricorda il professor **Lorenzo Piemonti**, *Diabetes Research Institute-IRCCS Ospedale San Raffaele* e coordinatore del Gruppo di Studio 'Medicina rigenerativa in ambito diabetologico' della Società Italiana di Diabetologia (SID) – che nell'ottobre del 2014 è iniziata la prima sperimentazione nell'uomo per la terapia del diabete di tipo 1, utilizzando cellule produttrici di insulina, derivate da cellule staminali. E sono in fase di 'traslazione' nell'uomo almeno altri tre approcci simili". E' l'alba della traduzione in clinica e della finalizzazione a scopo terapeutico delle tante conoscenze accumulate negli ultimi decenni nel campo della biologia delle cellule staminali. "Come tutti i campi di frontiera – prosegue Piemonti – è più che corretto avere una grande fiducia per il futuro, ma è altrettanto necessario mantenere un sano realismo e un doveroso rigore scientifico. Va comunque sottolineato che la medicina rigenerativa con cellule staminali ha la potenzialità non solo di trattare, ma di guarire in modo definitivo il diabete." Il trapianto di isole pancreatiche o di pancreas è in grado di correggere molto bene i valori di glicemia. Ma questo approccio è limitato dalla scarsa disponibilità di donatori e dalla necessità di utilizzare una terapia immunosoppressiva per evitare il rigetto. L'approccio con le cellule staminali potrebbe consentire di superare entrambi i problemi.

Curare sia il diabete di tipo 1 che di tipo 2 con le staminali.

Le cellule staminali possono essere utilizzate per sostituire le cellule produttrici di insulina mancanti o malfunzionanti; di questo potrebbero beneficiare tutti i pazienti con diabete di tipo 1 e quelli con diabete secondario a gravi malattie pancreatiche in cui sia presente un deficit di secrezione dell'insulina. Ma le cellule staminali possono essere utilizzate anche per mantenere vive le cellule beta pancreatiche (quelle che producono insulina), proteggendole dall'attacco del sistema immunitario (alla base del diabete di tipo 1) o dal danno legato al 'troppo lavoro', nel diabete di tipo 2. Infine esiste la possibilità di utilizzare cellule staminali anche per trattare le complicanze del diabete e favorire la riparazione di organi come il cuore, il rene e l'occhio.

Quali sono e dove si trovano le 'staminali' da usare per la cura del diabete.

"Le cellule staminali – spiega Piemonti - sono cellule primitive non specializzate, dotate della capacità di trasformarsi in diversi altri tipi di cellule del corpo attraverso un processo denominato *differenziamento cellulare*". Dalla vita embrionaria, fino alla morte il nostro corpo contiene cellule staminali di diverso tipo e con diversa 'potenza', cioè capacità di differenziarsi in più tessuti. Le cellule più 'potenti' (*totipotenti* e *pluripotenti*) sono generalmente presenti solo in fase embrionale e fetale. Cellule a potenza 'intermedia' (*multipotenti*) o 'limitata' (*unipotenti*) sono presenti invece per tutta la vita. Questa regola però non è assoluta. Alcune cellule staminali, anche dopo la nascita, mostrano capacità differenziativa elevata. Inoltre è stato dimostrato che è possibile fare acquisire le caratteristiche delle staminali pluripotenti, anche a cellule non staminali prelevate dall'adulto. Questa scoperta (processo di *riprogrammazione*) è valso il premio Nobel nel 2012 a **Shinya Yamanaka** dell'Università di Kyoto e a **John Gurdon** dell'Università di Cambridge.

"Per semplificare – spiega Piemonti – si può immaginare che la cellula sia come un computer. Mano a mano che matura e si differenzia, utilizza alcuni programmi e ne spegne altri. In questo modo acquisisce la sua 'specializzazione'. La *riprogrammazione* permette di tornare ad avere a disposizione tutti i programmi originali e quindi di poter indirizzare nuovamente la cellula verso la direzione desiderata. Ad esempio nel caso del diabete, nella direzione delle cellule produttrici l'insulina. Questo processo, che durante la vita embrio-fetale avviene in modo spontaneo e richiede mesi, può essere riprodotto in laboratorio in appena 2-3 settimane. In questo modo è quindi possibile partendo da una cellula della cute, ritornare ad uno stadio staminale e poi ridifferenziare quella cellula in una produttrice insulina."

L'impegno della SID in questo settore.

La SID ha costituito nell'ultimo anno un gruppo di studio, dedicato alla medicina rigenerativa in campo diabetologico. "Il primo obiettivo – spiega Piemonti – è di dare soprattutto informazioni sulle opportunità e limiti attuali della medicina rigenerativa in campo diabetologico. Il secondo è quello di creare una sinergia tra i gruppi con maggiore interesse e competenza in questo settore, per rendere sempre più competitivo a livello internazionale il nostro Paese".

"Negli ultimi anni ci sono stati troppi episodi in cui persone malate o loro familiari sono stati illusi sulla possibilità concreta ed immediata di ricorrere alla terapia con cellule staminali o presunte tali per varie patologie – afferma il prof. Bonora, presidente della Società Italiana di Diabetologia. Per questo abbiamo deciso di costituire un gruppo di lavoro formato da esperti che operano con assoluto rigore scientifico. A questi esperti, che stanno lavorando personalmente in questo campo in maniera per ora del tutto sperimentale, abbiamo chiesto di redigere un documento ufficiale che rifletta la posizione della nostra società e che ponga in evidenza la realtà, alimentando la fiducia ma evitando le mistificazioni. Sappiamo che in un futuro non lontano la terapia con cellule staminali sarà utilizzata con successo nel diabete ma dobbiamo essere corretti nell'affermare che questa terapia oggi non è disponibile".

Allegato: Sintesi del 'Position Paper' SID

Ufficio Stampa SID

Uff.st. SID@gmail.com

Maria Rita Montebelli 333 9203099

Andrea Sermonti 334 1181140

Sintesi del *position paper* della Società Italiana di Diabetologia su 'cellule staminali nella terapia del diabete'.

Lo scopo di questo breve documento è quello di fare un punto della situazione sulle attuali conoscenze e prospettive terapeutiche per il paziente diabetico focalizzandosi su alcuni degli aspetti che più frequentemente sono motivo di curiosità e di discussione nella pratica clinica e nel rapporto con il paziente. **Al momento non esistono terapie basate sull'utilizzo delle cellule staminali clinicamente approvate per la terapia del diabete.** Numerosi gruppi di ricerca stanno tuttavia svolgendo studi sperimentali su questo utilizzo delle cellule staminali.

Tre sono i campi di potenziale applicazione:

- A) la ricostruzione della massa beta cellulare**
- B) l'immunomodulazione nel diabete di tipo 1**
- C) il trattamento delle complicanze**

Questo documento prende in esame solo gli studi in fase più avanzata, relativi ai primi due punti. Il trattamento delle complicanze con cellule staminali sarà oggetto di un successivo documento.

A) RICOSTRUZIONE DELLA MASSA BETA CELLULARE A PARTIRE DA CELLULE STAMINALI PLURIPOTENTI

Numerosi studi hanno dimostrato che è possibile 'riprogrammare' cellule staminali di diversa origine, in cellule produttrici di insulina (beta cellule pancreatiche). Al momento gli unici risultati interessanti sono quelli ottenuti dall'utilizzo di cellule staminali pluripotenti (embrionali o ottenute da riprogrammazione di cellule somatiche). Uno studio di fase 1-2 in corso presso l'Università di California a San Diego, USA e l'Università di Alberta in Canada sta utilizzando queste staminali 'riprogrammate' a produrre insulina, impiantate nel sottocute all'interno di un *device* (VC-01™) grande come una penna USB. L'FDA lo ha approvato in via sperimentale per la terapia del diabete di tipo 1 nell'estate del 2014; subito dopo è partito lo studio che interesserà 40 soggetti. La *University of British Columbia* sta lavorando ad un altro protocollo di differenziamento per generare cellule insulino-secernenti mature, partendo da cellule staminali pluripotenti, come anche l'Harvard Stem Cell Institute.

B) CELLULE STAMINALI DEL MIDOLLO OSSEO E DEL SANGUE CORDONALE PER LA TERAPIA DEL DIABETE

Negli ultimi anni si è cominciato ad utilizzare per la terapia del diabete di tipo 1 e 2 anche le **cellule staminali derivanti dal midollo osseo e dal sangue del cordone ombelicale**.

Un numeroso gruppo di ricerche ha sperimentato l'infusione di cellule staminali del midollo osseo (trapianto autologo) all'interno di un'arteria del pancreas nel tentativo di trattare il diabete di tipo 1 e 2. Al momento non c'è alcuna prova che questo approccio funzioni e va dunque considerato puramente sperimentale.

- Il trapianto di **cellule staminali ematopoietiche autologhe**, oltre che per curare malattie del sangue, è stato anche studiato come una opportunità terapeutica per pazienti affetti da gravi malattie autoimmuni che non rispondono alle terapie convenzionali. Il diabete di tipo 1 una patologia autoimmune; per questo si è valutata negli ultimi anni la possibilità di utilizzare il trapianto di cellule staminali ematopoietiche per la sua terapia. Solo il monitoraggio a lungo termine dei pazienti trattati fino ad ora potrà chiarire meglio il rapporto rischio-beneficio di questo approccio per la terapia del diabete di tipo 1 che, al momento, sembra difficilmente giustificabile considerando i rischi, anche di mortalità, associati al trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche nel campo delle malattie autoimmuni.
- Le **cellule stromali/staminali mesenchimali (MSC)** costituiscono un'altra componente cellulare del midollo osseo, essenziale per il mantenimento delle cellule staminali ematopoietiche. Recentemente è stato scoperto che queste cellule hanno funzioni immunomodulatorie (potrebbero cioè contribuire alla rigenerazione dei tessuti modulando l'infiammazione) e di cellule "nutrici". Al momento attuale non c'è nessuna evidenza a supporto di un utilizzo delle cellule staminali mesenchimali come terapia standard per il diabete.

C) CORDONE OMBELICALE E ANNESSI EXTRAEMBRIONALI COME SORGENTE DI CELLULE STAMINALI PER LA TERAPIA DEL DIABETE

Il cordone ombelicale rappresenta un'altra possibile fonte di cellule staminali con potenziale di differenziazione e capacità immunoregolatore, simili a quelle ottenute dal midollo osseo. Il cordone ombelicale contiene 60-200 ml di sangue e contiene cellule staminali multipotenti o pluripotenti in grado di differenziarsi in vari tessuti. In teoria, il cordone ombelicale potrebbe avere un ruolo rilevante nel trattamento del diabete a causa della varietà di cellule staminali disponibili in questo tessuto. Le ricerche in corso ne stanno valutando le potenzialità nella produzione di cellule produttrici di insulina, anche se finora i risultati non sono stati esaltanti.

Più vicino alla pratica clinica appare la possibilità dell'utilizzo delle cellule del sangue cordonale per il trattamento del diabete di tipo 1 in relazione al loro ruolo potenziale di regolazione immunitaria. I linfociti T regolatori contenuti nel sangue del cordone ombelicale potrebbero infatti riuscire a bloccare la reazione infiammatoria alla base della distruzione delle cellule insulari nel diabete di tipo 1. Finora tuttavia, l'uso di sangue di cordone autologo come fonte di cellule immunomodulatrici per la terapia del diabete di tipo 1 è risultato inefficace. Altri approcci che utilizzano cellule cordonali allogeniche sono in corso di sperimentazione e dovranno essere valutati con molta attenzione in termini di efficacia prima di poter essere applicati su un numero maggiore di pazienti. Pertanto, al momento attuale delle conoscenze non esiste un'applicazione clinica del sangue cordonale per il diabete che giustifichi la sua conservazione per uso privato da parte del paziente affetto da diabete.

L'evoluzione della medicina rigenerativa e lo studio della biologia delle cellule staminali sta aprendo scenari innovativi anche nel campo terapeutico. Nonostante questi progressi, al momento tutti i trattamenti esaminati in questo documento non possono essere considerati uno standard clinico e quindi vanno considerati puramente sperimentali e da effettuarsi solo all'interno di studi clinici approvati dai comitati etici e dalle rispettive autorità regolatorie competenti. La *International Society for Stem Cell research* ha stilato delle linee guida per i pazienti sulla partecipazione a trial con terapia cellulare tradotti in molte lingue, compreso l'italiano che si possono trovare nel web all'indirizzo: <http://www.closerlookatstemcells.org/docs/default-source/patient-resources/patient-handbook---italian.pdf?sfvrsn=4>