

COMUNICATO STAMPA

## SECONDO MEETING FONDAZIONE INSCIENTIAFIDES SULLE CELLULE STAMINALI IERI AL SAN RAFFAELE DI MILANO

**LUANA PIROLI, PRESIDENTE FONDAZIONE: “RAGGIUNTO L’OBIETTIVO DI INTEGRARE IL DIALOGO SULLA RICERCA DELLE STAMINALI TRA SOGGETTI PUBBLICI E PRIVATI. UNANIME È EMERSA LA NECESSITÀ DI INVESTIRE IN ITALIA IN NUOVE LINEE DI RICERCA SCIENTIFICA”**

**Presentati studi per estrarre le cellule staminali pluripotenti e le mesenchimali da cordone ombelicale, tessuto adiposo, gelatina di Wharto**

**Il punto sul trapianto di cellule staminali: tra le soluzioni terapeutiche di numerose patologie congenite o acquisite, neoplastiche e non, in ambito ematologico, oncologico, immunologico, endocrinologico.**

[www.fondazioneinscientiafides.com](http://www.fondazioneinscientiafides.com)

*Milano, 14 maggio 2015* – Con un ottimo riscontro di pubblico si è svolto ieri, 13 maggio 2015, al San Raffaele di Milano, il II Meeting Fondazione InScientiaFides dal titolo **“La sfida delle cellule staminali: da una storia di successi a nuovi traguardi”**, organizzato dalla Fondazione InScientiaFides con il patrocinio della Regione Lombardia, di AIOP (Associazione Italiana Ospedalità Privata) ed EXPO Milano 2015.

“Abbiamo raggiunto l’obiettivo – **ha affermato Luana Piroli, presidente della Fondazione InScientiaFides** – di integrare il dialogo sulla ricerca delle cellule staminali tra soggetti pubblici e privati. Unanime è emersa tra i relatori la necessità di investire in Italia in nuove linee di ricerca in merito in particolare alle mesenchimali e alle pluripotenti”.

Dalle relazioni degli intervenuti, provenienti da vari Istituti di ricerca italiani e europei, è emerso che il trapianto di cellule staminali è una realtà in ambito ematologico, oncologico, immunologico, endocrinologico.

Inoltre, sono in corso ricerche scientifiche per disporre di pluripotenti e mesenchimali da cordone ombelicale, tessuto adiposo, gelatina di Wharton.

La letteratura scientifica dimostra come le cellule mesenchimali (MSCs) da tessuto adiposo e dalla gelatina di Wharton siano sorgenti cellulari che possono essere utili per il trattamento di diverse patologie, tra cui le lesioni cutanee, tendinee e ossee, e anche lesioni al miocardio, diabete e malattie neurologiche.

Presentati anche progetti studio sulle iPSCs (cellule staminali pluripotenti indotte) da cordone ombelicale e da altre fonti tissutali, studi su cellule staminali pluripotenti come modello per lo studio della cardiomiogenesi e patologie cardiache e sulle cellule mesenchimali stromali (MSCs) nel trattamento delle malattie immuno-mediate.

Maggiori le sorgenti tissutali, maggiori i modelli di studio e le disponibilità per possibili future applicazioni mediche.

“Gli argomenti di cui parliamo rappresentano opportunità terapeutiche consolidate, che negli anni hanno migliorato il percorso di cura e rappresenteranno, “ci auguriamo”, nuove opportunità future – **ha dichiarato nel corso del convegno Luana Piroli, tracciando un bilancio di come sono state utilizzate risorse e competenze dalla prima edizione del Meeting nel 2013-**. Fare ricerca oggi è difficile e nonostante questo loro sono qui perché credono nel loro lavoro e li guida la passione, per questo li ringrazio! Il sapere condiviso è alla base del progresso”.

Luana Piroli è entrata nel merito degli studi supportati dalla Fondazione InScientiaFides:

- **produzione di megacariociti e di eritoblasti (cellule progenitrici dei globuli rossi) da cellule staminali ematopoietiche derivate dal sangue del cordone ombelicale;**
- protocollo di validazione scientifica inviata, in attesa di conferma, a Trasfusion (rivista scientifica di settore), relativo all'**estrazione delle cellule mesenchimali e crioconservazione da tessuto del cordone ombelicale;**

- si sta testando le cellule mesenchimali da cordone ombelicale per **abbattere la GVHD (malattie del trapianto contro l'ospite)** in collaborazione con l'èquipe del dottor Attilio Bondanza dell'Ospedale San Raffaele;
- si sta testando le **mesenchimali da tessuto adiposo per la produzione di cartilagine** in collaborazione con l'èquipe del dottor Giuseppe Peretti dell'Istituto Ortopedico Galeazzi;
- condivisione di un percorso di regolamentazione in collaborazione con il dottor Leopoldo La Ricchia Robbio dell'Andalusian Initiative for Advanced Therapies (IATA);
- si sta affinando una **procedura migliorativa per lo scongelamento dei campioni crioconservato di sangue cordonale con il tema del prof. Francesco Lanza.**

La giornata di lavori è stata divisa in due sessione: nella prima, si sono puntualizzati i successi raggiunti con le cellule staminali in campo **ematologico e nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche**, un percorso di cura che vanta 1 milione di applicazioni e che diventa sempre di più efficace e necessario.

Nel merito, il **direttore scientifico della Fondazione, dottor Luca Pierelli**, ha chiarito: "La moderna pratica ematologica dispone di diverse modalità di trapianto, autologo e allogenico: il primo trova applicazione nei linfomi e nei mielomi, mentre la forma allogenica nelle leucemie acute, più raramente nelle forme leucemiche croniche ed in qualche forma linfoproliferativa con caratteristiche prognostiche particolarmente sfavorevoli. La base metodologica e clinico-terapeutica sviluppatasi a favore del trapianto emopoietico rappresenta, ai nostri giorni, un'utilissima base conoscitiva e di competenze per poter affrontare altre attività potenzialmente terapeutiche a base di altre popolazioni di cellule staminali che persistono nei tessuti degli individui adulti".

La seconda sessione del convegno è stata dedicata alla Medicina Rigenerativa.

Ufficio stampa: Nuova Comunicazione Associati - Cesare Trevisani 335.7216314

**ABSTRACT DELLE RELAZIONI**  
**PRESENTATE NEL CORSO DEL II MEETING FONDAZIONE INSCIENTIAFIDES:**  
**"LA SFIDA DELLE CELLULE STAMINALI: DA UNA STORIA DI SUCCESSI A NUOVI TRAGUARDI" 13**  
**MAGGIO 2015 - OSPEDALE SAN RAFFAELE DI MILANO**

**I SESSIONE: EMATOLOGIA E TRAPIANTO CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE**

**Potenziali usi terapeutici delle cellule staminali ematopoietiche**

*Luca Pierelli, direttore Fondazione InScientiaFides e direttore Centro Immunoematologia e Medicina Trasfusionale A.O. San Camillo-Forlanini, Roma*

"La cellula staminale emopoietica rappresenta un formidabile modello di studio attraverso il quale, negli ultimi decenni, la medicina è riuscita ad affermare positivamente la pratica del trapianto emopoietico per la cura delle emopatie neoplastiche e di alcune affezioni ematologiche acquisite e congenite. Il successo della strategia terapeutica attuabile con il trapianto emopoietico va ricondotta ad un parallelo e continuativo impegno, profuso massimamente nell'ultimo cinquantennio, nello studio sia degli aspetti biologici che caratterizzano la staminale emopoietica adulta e fetale, sia degli aspetti clinico-terapeutici volti all'affinamento delle conoscenze relative ai trattamenti per la preparazione del paziente al trapianto, alla sorgente del trapianto, alle misure di supporto ed all'individuazione delle migliori forme di profilassi delle sequele infettive ed immunologiche di questa potente modalità terapeutica. Quanto detto ha portato la moderna pratica ematologica a disporre di diverse modalità di trapianto (autologo ed allogenico). In genere, nelle forme

neoplastiche, anche in relazione alle caratteristiche prognostiche della malattia di base, il trapianto autologo (il paziente dona le staminali per se stesso) trova applicazione nei linfomi e nei mielomi, mentre la forma allogenica (da donatore di cellule staminali emopoietiche) nelle leucemie acute, più raramente nelle forme leucemiche croniche ed in qualche forma linfoproliferativa con caratteristiche prognostiche particolarmente sfavorevoli. La base metodologica e clinico-terapeutica sviluppata a favore del trapianto emopoietico rappresenta, ai nostri giorni, un' utilissima base conoscitiva e di competenze per poter affrontare altre attività potenzialmente terapeutiche a base di altre popolazioni di cellule staminali che persistono nei tessuti degli individui adulti. L'esempio più promettente è sicuramente quello riferibile ai possibili impieghi clinici della cellula staminale mesenchimale per la rigenerazione dei tessuti mesodermici e per i trattamenti immunoregolatori nelle forme auto-alloaggressive”.

### **Cellule staminali emopoietiche ai fini di trapianto: ruolo degli studi qualitativi sui prodotti cellulari nelle diverse sorgenti tissutali**

*Lanza Francesco (insieme a Lazzari MC, Viganò C, Brambilla P, Spedini P, Porcari, Crotti M UO Ematologia, e Servizio Immunotrasfusionale) - Azienda Ospedaliera di Cremona*

“Le cellule staminali emopoietiche (CSE) ottenute da sangue periferico vengono utilizzate in oltre il 95% dei casi in corso di trapianto autologo ed in circa il 70% delle procedure di trapianto allogenico. Il prodotto autologo, per i tempi richiesti dai protocolli di condizionamento, è quasi sempre criocongelato; il prodotto allogenico viene invece utilizzato “a fresco” nella maggior parte dei casi. I prodotti contenenti CSE possono essere infusi senza alcuna manipolazione o essere sottoposti a diversi tipi di trattamento quali rimozione di plasma/eritrociti in caso d'incompatibilità ABO, criopreservazione in caso di utilizzo differito, procedure d'immunoselezione (rimozione di possibili componenti neoplastiche o di specifiche componenti cellulari, es.: T-linfociti). Tutte queste metodologie sono considerate manipolazioni minime e devono essere effettuate in laboratori adeguati, di classe D, in base alla normativa attuale. Obiettivo del nostro studio è l'ottimizzazione del processo di manipolazione, criopreservazione e lavaggio di unità contenenti CSE. Il nostro protocollo prevede l'esecuzione dei controlli di qualità (CQ) sia delle provette accessorie sia delle unità al rilascio. I CQ riguardanti la conta delle cellule CD34+ e la vitalità vengono inserite in un database separato per ogni tipo tessutale”.

### **Transgenesis of mesenchymal stromal cells for treating immune-mediated diseases**

*Bondanza Attilio, Unità di Immunoterapie Innovative. Divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive. Ospedale San Raffaele IRCCS*

“Immune-mediated diseases (autoimmune diseases, transplant reactions) constitute up of 10% of human pathology and pose an incredible social and economical burden. Due to their immunomodulatory properties and lack of side effects, mesenchymal stem cells (MSCs) hold great promises for the treatment of immune-mediated diseases. The efficacy of MSCs has been however shown to be highly context-dependent, limiting their appeal as a biopharmaceutical product. Thanks to the most recent advances in gene-transfer technologies, it is now possible to genetically complement MSCs with factors that enhance their therapeutic efficacy. We will present the most recent results from our lab on the immunomodulatory properties of MSCs from different sources (bone marrow, adipose tissue, Wharton jelly) and on their genetic modification with third-generation clinical-grade lentiviral vectors encoding for factors capable to enhancing their therapeutic efficacy and/or their safety profile”.

### **“Applicazioni cliniche di trapianto e terapia genica con cellule staminali ematopoietiche”**

*Fabio Ciceri, Direttore Unità operative di Ematologia e Trapianto Midollo Osseo UTMO, Ospedale San Raffaele, Milano.*

“Il trapianto di midollo osseo (bone marrow transplantation – BMT) consiste nell’infusione endovena di cellule progenitrici ematopoietiche, con lo scopo di ristabilire la funzione midollare, in pazienti con un midollo osseo danneggiato o assente. Più recentemente, il termine di trapianto di midollo osseo è stato sostituito dal termine trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT, haematopoietic stem cells transplantation), intendendo con ciò l’infusione di cellule ematopoietiche pluripotenti senza menzione della sorgente da cui sono state ottenute. Nel caso del trapianto di midollo, le cellule midollari vengono ottenute mediante espanto di sangue midollare dalla cresta iliaca, sede di emopoiesi anche nell’età adulta. A seguito della somministrazione di chemioterapia e di fattore di crescita ricombinante (granulocyte colony stimulating factor) (G-CSF), cellule staminali vengono mobilizzate nel sangue periferico e raccolte mediante procedure leucoferetiche. L’acronimo PBSC (peripheral blood stem cell) fa quindi riferimento a cellule staminali raccolte da sangue periferico dopo stimolazione con G-CSF. L’utilizzo delle PBSC è una conquista degli ultimi 15 anni, coincidente con la disponibilità di fattori di crescita ricombinanti. Un’ulteriore fonte di cellule staminali ematopoietiche è rappresentata dal sangue placentare (cord blood, CB).n L’applicazione clinica del trapianto di cellule staminali è oggi molto estesa: i progressi conseguiti negli ultimi anni hanno consentito di inserire l’opzione del trapianto tra le soluzioni terapeutiche di numerose patologie congenite o acquisite, neoplastiche e non, in ambito ematologico, oncologico, immunologico, endocrinologico”.

## II SESSIONE: MEDICINA RIGENERATIVA

### **Terapia cellulare, un modello pioniere per promuovere le applicazioni cliniche**

*Laricchia-Robbio Leopoldo, coordinatore scientifico della Iniziativa Andalusia di Terapie Avanzate (IATA)*

“L’Andalusia, con i suoi più di 500 pazienti trattati con differenti tipologia di terapie avanzate, in questo campo è una delle più avanzate regioni in Europa. Questi risultati straordinari sono stati possibili grazie ad uno sviluppo organizzativo pionieristico avvenuto solo pochi anni fa. La Andalusian Initiative for Advanced Therapies (IATA) è una organizzazione pubblica creata e fondata dal Governo Regionale dell’Andalusia per promuovere le attività di ricerca e sviluppo nel campo della Medicina Rigenerativa. Lo scopo di IATA è quello di sviluppare sicuri ed efficienti trattamenti da offrire alla popolazione incorporando le terapia innovative ed avanzate nel sistema pubblico regionale. Lo IATA è parte del Sistema Sanitario Pubblico Andaluso (APHS) che offre un completo servizio sanitario a circa 9 milioni di persone”.

### **“E’ possibile rigenerare tessuti con le proprie iPSCs ? ”**

*Raffaella Fazzina, coordinatrice Fondazione InScientiaFides*

“Le iPSCs (“Induced Pluripotent Stem cells“ ) hanno rappresentato un’importante scoperta scientifica nell’ambito della biologia e della medicina rigenerativa degli ultimi anni.

Le iPSCs sono cellule pluripotenti indotte, derivate da cellule somatiche adulte mediante l’espressione di specifici geni, che possono proliferare indefinitamente *in vitro* mantenendo la potenzialità di differenziare in tutti i tipi di cellule somatiche.

La fondazione InScientiaFides sta sviluppando un progetto riguardante la generazione di iPSCs a partire dalle cellule staminali del cordone ombelicale. La scelta delle cellule staminali di cordone ombelicale come sorgente cellulare per la generazione di iPSCs rappresenta un aspetto cruciale, poiché rispetto a cellule di tessuti adulti, che potrebbero aver subito mutazioni a carico del loro genoma in seguito all’invecchiamento, le cellule del cordone ombelicale sono cellule giovani e più integre dal punto di vista genetico. Inoltre le cellule staminali di cordone ombelicale possono essere prelevate senza alcun rischio né per la madre né per il bambino e possono essere riprogrammate più facilmente e velocemente.

La Fondazione ha inoltre generato iPSCs a partire da cellule staminali CD133+ di sangue cordonale e stiamo mettendo a punto il protocollo per la generazione di iPSCs anche a partire dalle cellule stromali mesenchimali isolate dalla Gelatina di Wharton's del tessuto cordonale.

La possibilità di generare iPSCs a partire da cellule staminali di cordone ombelicale offre grandi aspettative per future applicazioni terapeutiche. Questa nuova tecnologia infatti permetterà di aumentare enormemente il range di potenziali applicazioni terapeutiche delle cellule staminali del cordone ombelicale, che potranno essere utilizzate anche come sorgente di cellule giovani ed immature per la generazione di iPSCs da impiegare sia nel campo delle terapie avanzate che per screening farmaceutici”.

### **Cardiomiociti da cellule staminali pluripotenti: modello di cardiogenesi e di patologie cardiache.**

*Dr Marisa Jaconi, PhD, Facoltà di Medicina, Università di Ginevra*

“L'uso delle staminali embrionali umane ha permesso da più di un decennio lo studio in vitro dei processi precoci del differenziamento cellulare, e nello specifico della cardiogenesi. L'analisi intensiva della pluripotenza di queste cellule ha inoltre portato ad individuare i geni capaci di riprogrammare cellule già specializzate o adulte in cellule pluripotenti cosiddette “indotte”, le iPS, permettendo così la genesi di linee iPS da pazienti con mutazioni genetiche o patologie cardiovascolari per cui non si avevano modelli disponibili.

Nel nostro laboratorio abbiamo studiato da tempo il differenziamento cardiomiocitario elucidando l'espressione temporale delle varie conduttanze ioniche che caratterizzano il potenziale d'azione dei cardiociti durante la loro “maturazione” in vitro. Abbiamo in oltre individuato il ruolo modulatore della Caveolina 3 sul canale pacemaker If.

Recentemente, grazie alle uso di embrionali umane portatrici della trisomia 21, abbiamo potuto mettere in evidenza fattori di trascrizione perturbati durante la cardiogenesi precoce, individuando così geni potenziali sul cromosoma 21 all'origine di queste perturbazioni, e probabilmente responsabili delle patologie cardiovascolari presenti nel 50% dei pazienti con sindrome di Down”.

### **Possibili sorgenti e possibili impieghi delle cellule staminali stromali: il tessuto adiposo ed il tessuto cordonale**

*Arianna Dellavalle, coordinatrice Fondazione InScientiaFides*

“Le cellule staminali mesenchimali (MSCs) rappresentano una popolazione di cellule staminali adulte multipotenti e possono essere isolate da diverse sorgenti, tra cui il midollo osseo, il tessuto adiposo, il cordone ombelicale, la placenta. Le MSCs esprimono sulla loro membrana cellulare numerosi antigeni di superficie, come molecole di adesione (CD73, CD90, CD105), ma risultano prive di CD14 o CD11b, CD79a, CD34, CD45 e nel caso delle MSCs isolate dalla gelatina di Wharton di HLA-DR. Anche se isolate da differenti fonti, le MSCs mostrano caratteristiche fenotipiche simili, e sono capaci di differenziarsi in cellule specializzate dei vari tessuti umani come il tessuto adiposo, il tessuto cartilagineo, il tessuto osseo.

La fondazione InScientiaFides ha messo a punto diversi protocolli GMP per l'isolamento e la crioconservazione di cellule mesenchimali dal tessuto adiposo e dalla gelatina di Wharton. Tali popolazioni cellulari sono state caratterizzate sia per la morfologia, sia per l'espressione dei marcatori tipici delle cellule stromali che per la capacità differenziativa. La letteratura scientifica dimostra come entrambi le sorgenti cellulari possano essere utili per il trattamento di diverse patologie tra cui lesioni cutanee, tendinee, ossee, ed anche lesioni al miocardio, diabete e malattie neurologiche. Pertanto, la possibilità di avere a disposizione una propria riserva di cellule stromali può rappresentare in futuro, un innovativo ed interessante approccio per la cura di molte patologie”.

### **Cellule staminali per la riparazione del tessuto cartilagineo ed il tessuto osseo**

*Giuseppe M. Peretti, Celeste Scotti, Laura de Girolamo - IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi*

“Le cellule staminali hanno in natura la potenza di trasformarsi in tessuto cartilagineo ed in tessuto osseo. Durante la formazione dello scheletro, cellule staminali dell’embrione si differenziano in tessuto cartilagineo che viene successivamente sostituito quasi interamente da tessuto osseo, a sviluppo scheletrico ultimato. Attualmente, molte procedure cliniche per la riparazione dei ritardi di consolidazione delle fratture ossee o per la riparazione delle lesioni della cartilagine articolare sfruttano o utilizzano questa sorgente cellulare. La sfida della ricerca sta nel riuscire a controllare questo differenziamento per poter disporre di un preparato cellulare capace di veicolare gli elementi responsabili per lo sviluppo del nuovo tessuto ed al contempo di fornire alle cellule attigue i giusti stimoli per il completamento del processo riparativo. Questa lettura vuole illustrare gli attuali utilizzi clinici delle cellule staminali per la riparazione dei difetti di riparazione ossea e delle lesioni del tessuto cartilagineo ed osteocartilagineo e presentare i dati delle ricerche del nostro laboratorio nell’ambito del differenziamento delle cellule staminali verso i fenotipi osseo e cartilagineo”.

### **L'autotrapianto adiposo in ricostruzione mammaria : applicazioni e risultati**

*Stefano Pompei & Floriana Arelli*, Unità di Chirurgia Plastica Ospedale Pertini Roma.

“Le varie metodiche di autotrapianto adiposo riportano oggi in letteratura un dato di sopravvivenza del tessuto trasferito compreso tra il 40 e l'80% . Le ragioni di tale variabilità individuale sono tutt'ora oggetto di discussione . Ciononostante , l'impiego della metodica è internazionalmente riconosciuto e diffuso sia nella chirurgia ricostruttiva post trauma che in quella mammaria postoncologica e non . Il positivo impatto sul trofismo tissutale e l'incremento volumetrico sui lembi di mastectomia possibili con la lipostrutturazione ,rappresentano un consistente valore aggiunto. In ricostruzione mammaria infatti, il range di impiego va attualmente dalle metodiche con utilizzo di impianti protesici, al refinement dopo lembi vascolarizzati fino alle sequele post radioterapia. Non sussistendo ad oggi studi clinici controllati che dimostrino un nesso di causalità diretta per maggiori incidenze di recidive locali di carcinoma mammario connesse all'autotrapianto adiposo, ogni procedura di oncoplastica, dalle mastectomie a risparmio cutaneo fino alle resezioni ghiandolari parziali , può giovare delle metodiche di lipostrutturazione . La questione della potenziale interferenza biologica del tessuto adiposo autologo sulla malattia oncologica mammaria di base resta comunque un campo dibattuto ed ancora senza risposte univoche e convergenti tra ricerca clinica e di laboratorio”.