

CTF

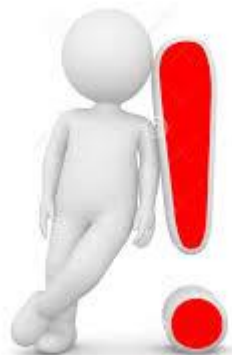
Corso Farmaci Biologici

TERAPIE AVANZATE: TERAPIA CELLULARE

Cos'è una terapia cellulare?

Terapia cellulare: preparazioni in cui la principale azione biologica è svolta da cellule o tessuti.

Tuttavia, nella sua accezione più stretta si intende la somministrazione (o trapianto) negli esseri umani per scopi terapeutici, diagnostici o profilattici, di cellule umane vive autologhe o eterologhe che hanno subito qualsiasi tipo di manipolazione *ex vivo*, inclusa la loro propagazione *in vitro*.



Da non confondere con terapie avanzate

- Trasfusioni di sangue
- Trapianto di midollo
- Staminali da cordone ombelicale, tessuti, organi

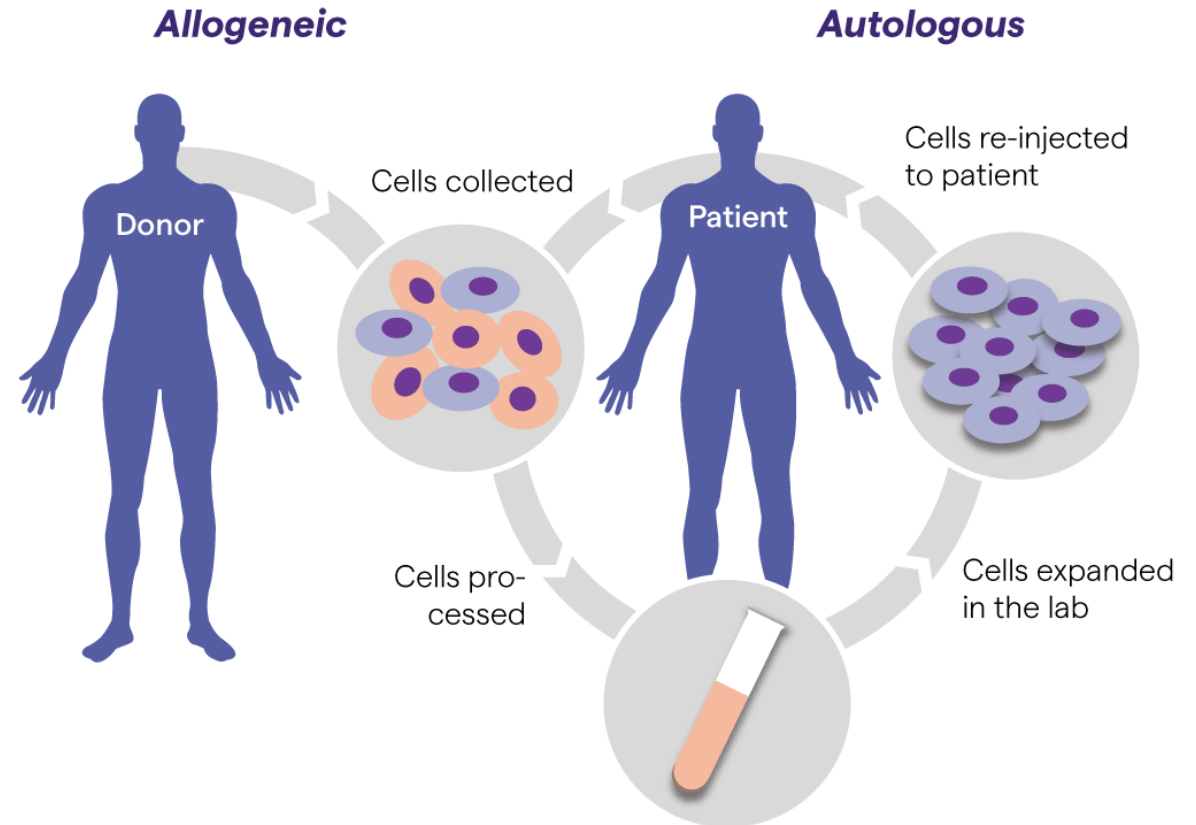
Le cellule isolate non vengono sottoposte a manipolazioni estensive

Cos'è una manipolazione?

Per manipolazione di cellule si intendono tutte quelle procedure che possono portare a un'attivazione delle cellule e/o a una stimolazione della proliferazione cellulare

Vengono considerate manipolate anche:

- *Le cellule che pur non essendo state stimulate o attivate a proliferare risultano associate a biomateriali (naturali o sintetici)*
- *Le cellule che hanno subito modificazione del loro patrimonio genetico*



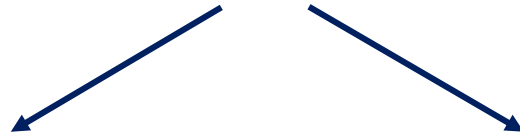
Potenzialità delle terapie cellulari

-bloccare
-invertire



I processi che portano all'insorgenza o alla progressione della malattia

Meccanismi terapia cellulare



Replacement

*Sostituzione cellule danneggiate del paziente
Per ripristinare la normale funzione*

Standly effect

Stimolazione dell'attività delle cellule e del tessuto malato (aiutando gli stessi elementi cellulari del paziente a instaurare processi riparativi)

In linea teorica per le terapie cellulari si possono sfruttare due tipologie di cellule:

- **Cellule mature**, ossia cellule differenziate, quindi dotate di un'emivita limitata (il loro utilizzo porta a riparazione non definitiva)
- **Cellule staminali**, ossia cellule immature non specializzate in grado di perpetrarsi in modo illimitato e di produrre progenie funzionalmente differenziata (il loro effetto terapeutico permane nel tempo)

MEDICINA RIGENERATIVA

Approccio in vivo: stimolazione farmacologica di cellule staminali Presenti nei tessuti di interesse per indurre potenziale rigenerativo

Approccio ex vivo: trapianto di cellule staminali o progenitrici (espansive o modificate) che vadano a colonizzare il distretto di interesse per promuovere riparazione-rigenerazione



Prelievo/produzione

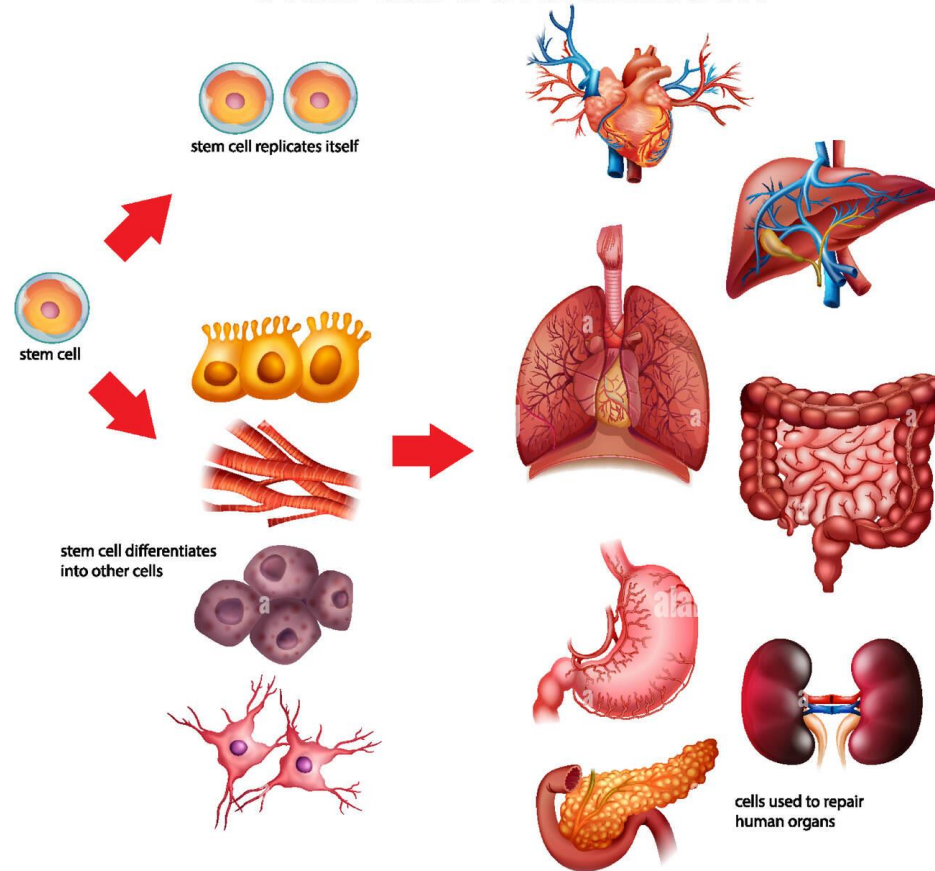
Manipolazione

Trapianto

Cellule staminali

Ceppo cellulare immaturo in grado sia di moltiplicarsi rimanendo immaturo sia di maturare gradualmente producendo cellule specializzate

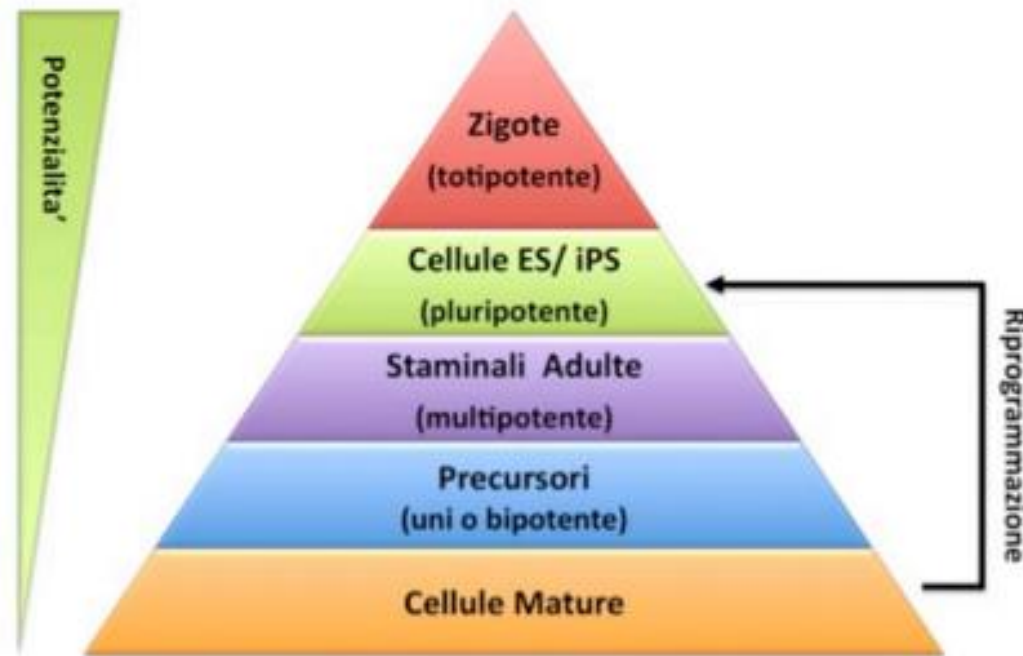
Stem Cell Differentiation

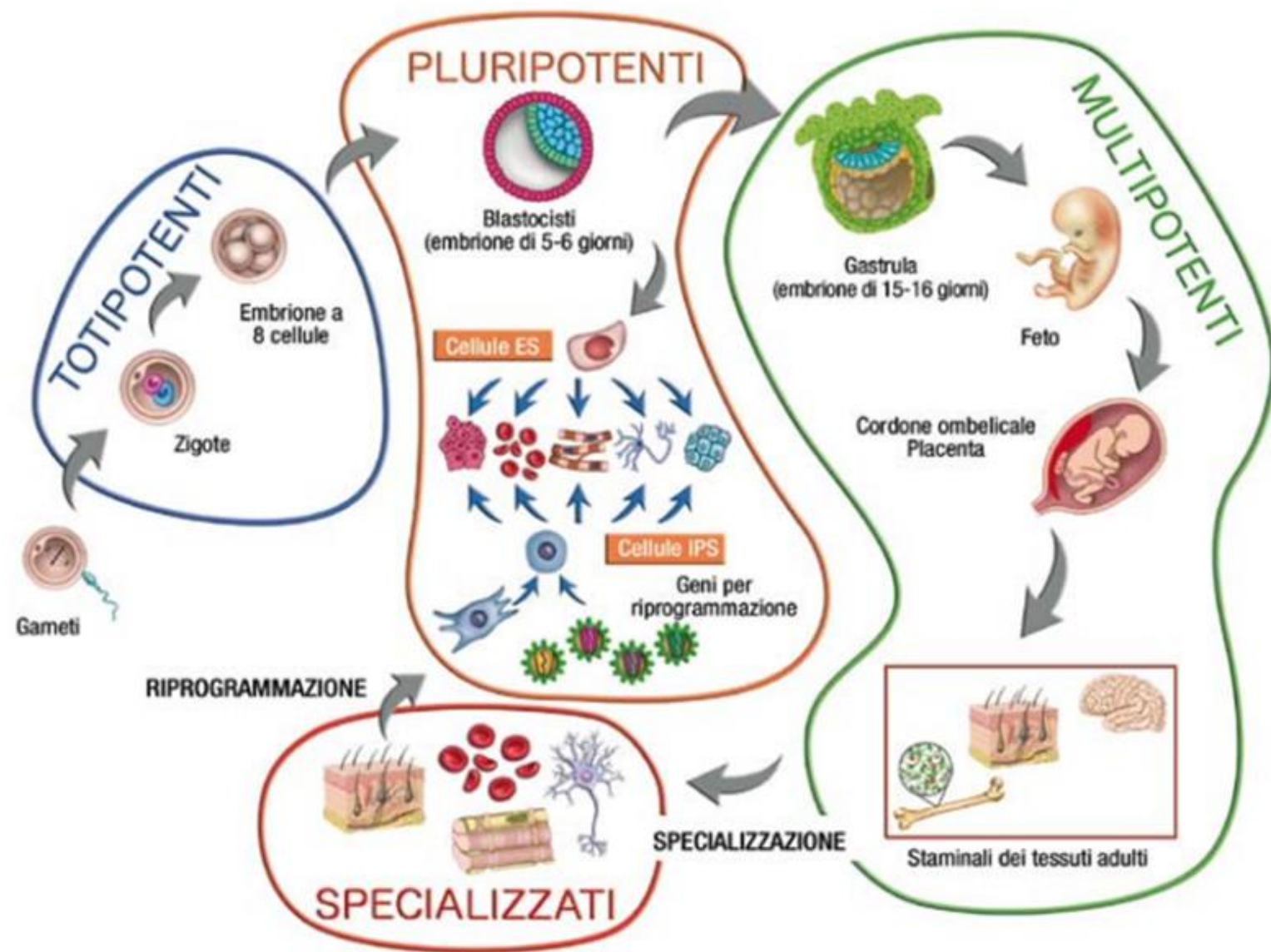


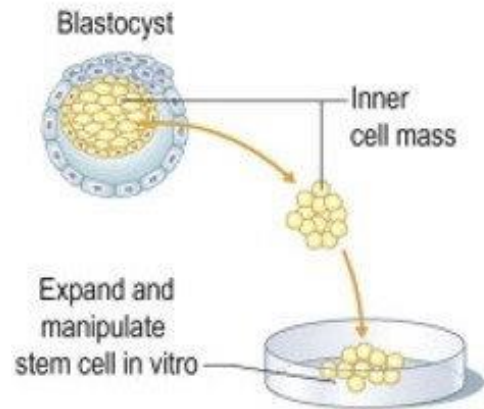
In base al grado di staminalità e alla capacità maturativa si distinguono due tipologie di cellule staminali:

- Cellule staminali adulte: presenti in tutti i tessuti(es. pelle, sangue, muscolo, in grado di produrre solo le cellule specializzate del tessuto di appartenenza (multipotenti o somatiche)
- Cellule staminali pluripotenti: in natura si trovano transitoriamente nella blastocisti

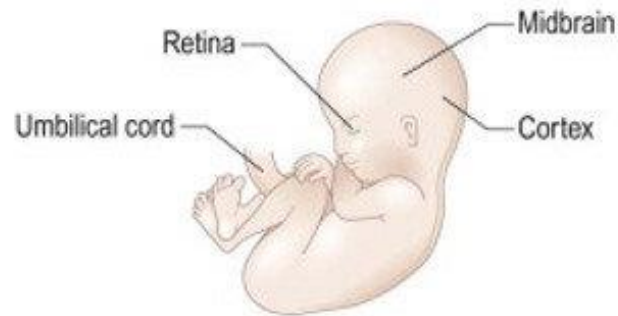
Gerarchia della potenzialità differenziativa delle cellule staminali:



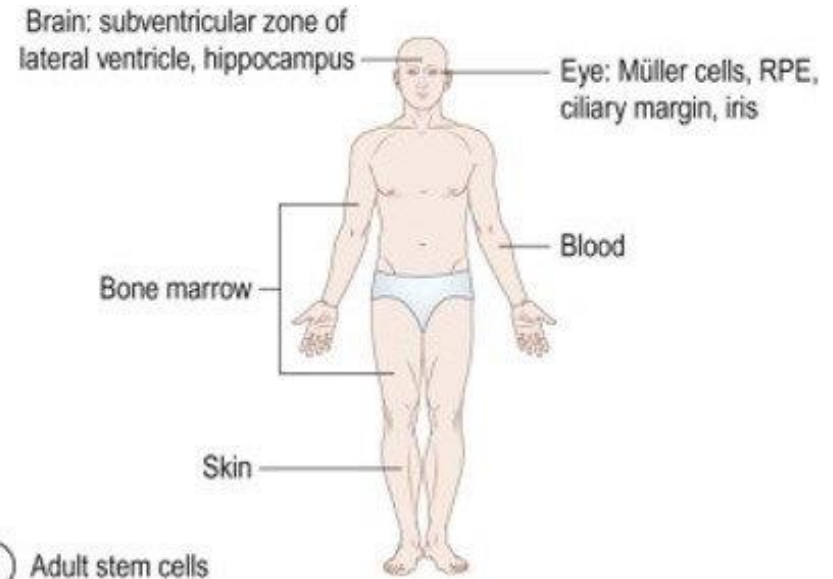




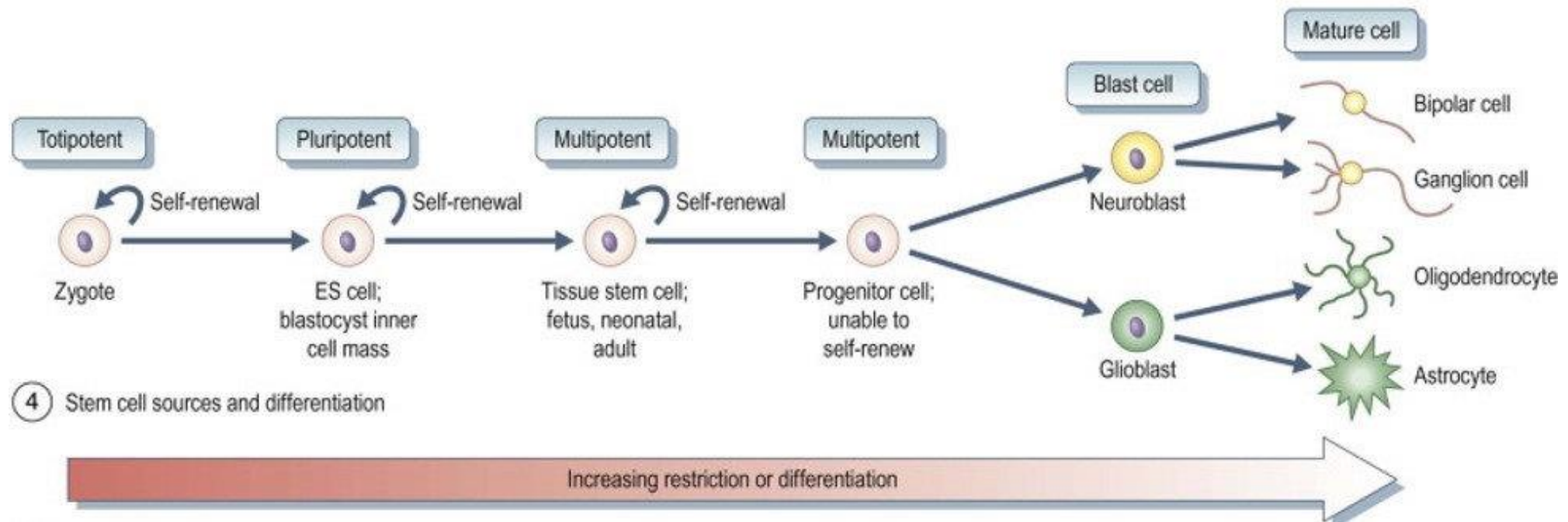
① Embryonic stem (ES) cells



② Fetal stem cells

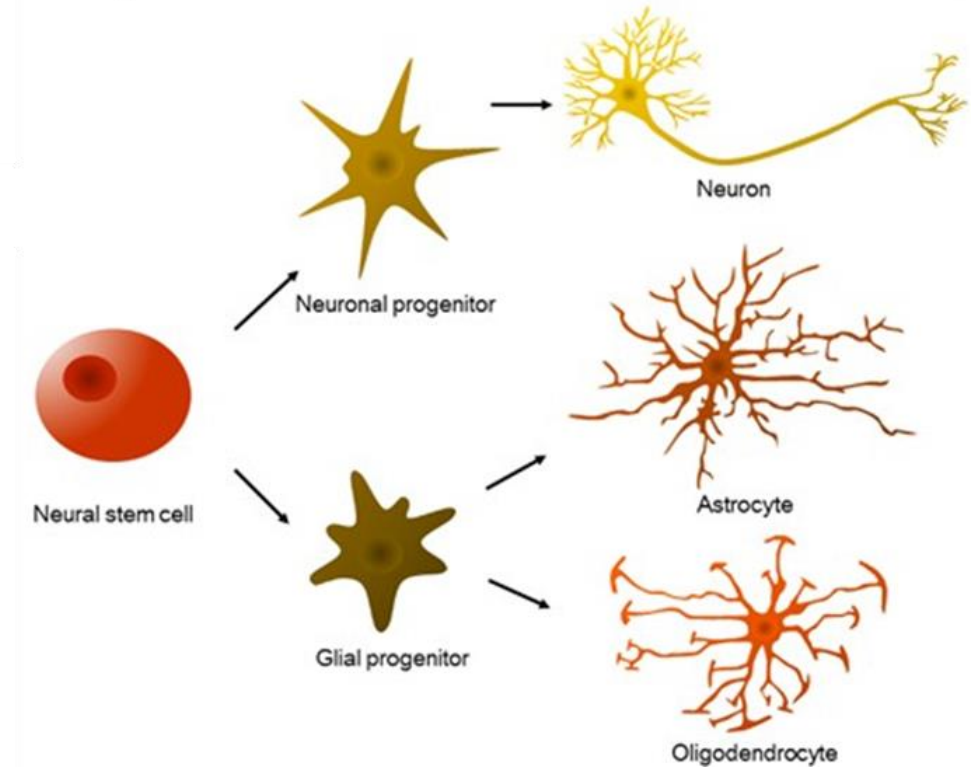
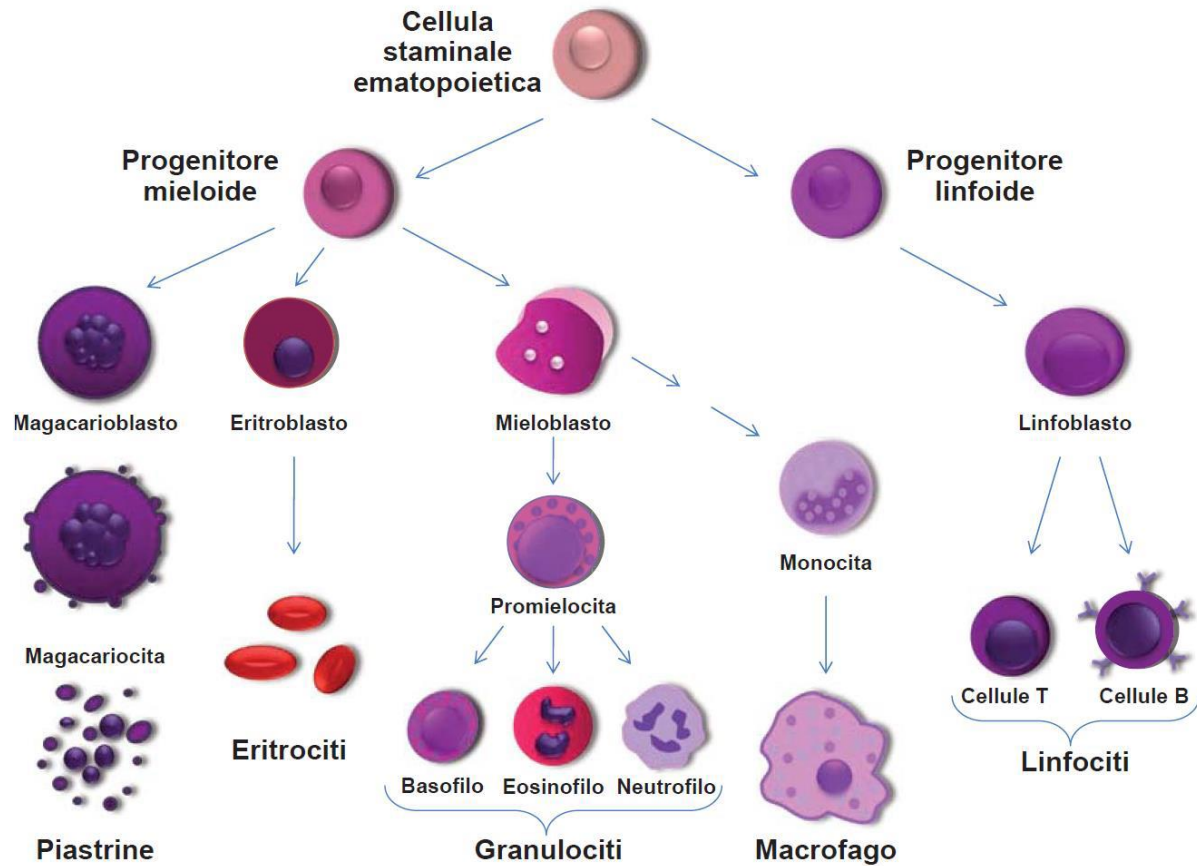


③ Adult stem cells



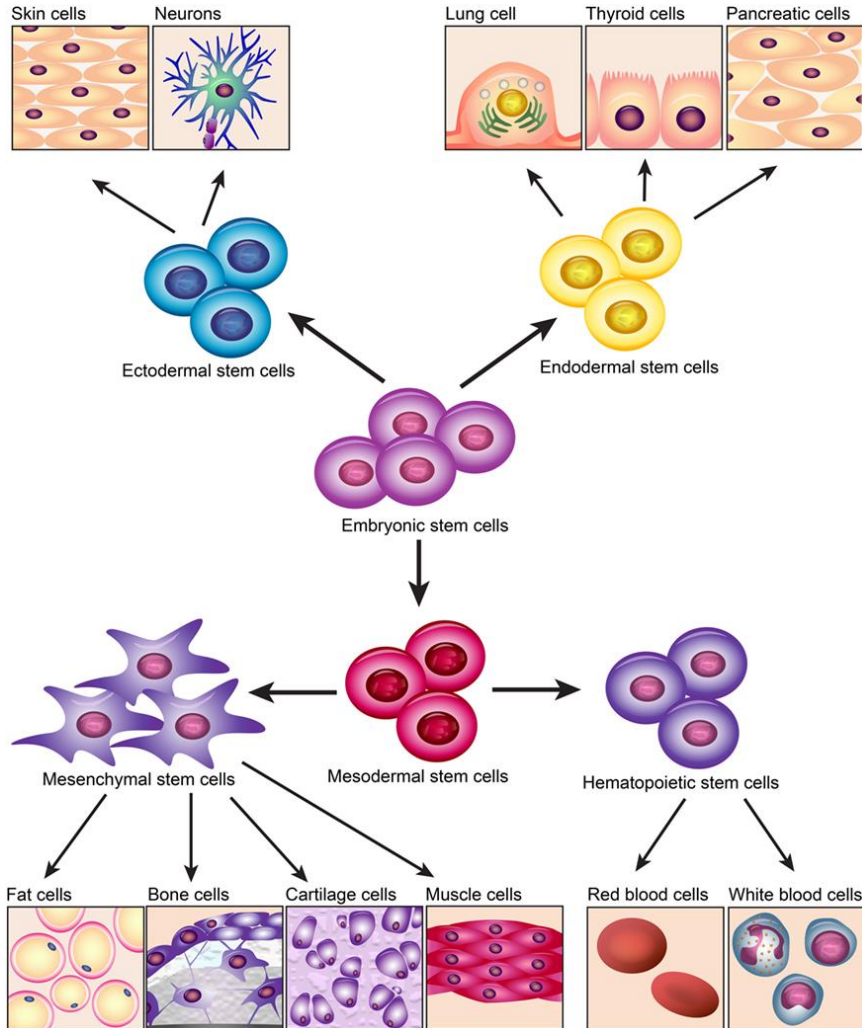
④ Stem cell sources and differentiation

Alcuni esempi di cellule multipotenti



Cellule staminali embrionali

EMBRIONALI → prelevate dai blastocisti (pluripotenti; *in vitro*)



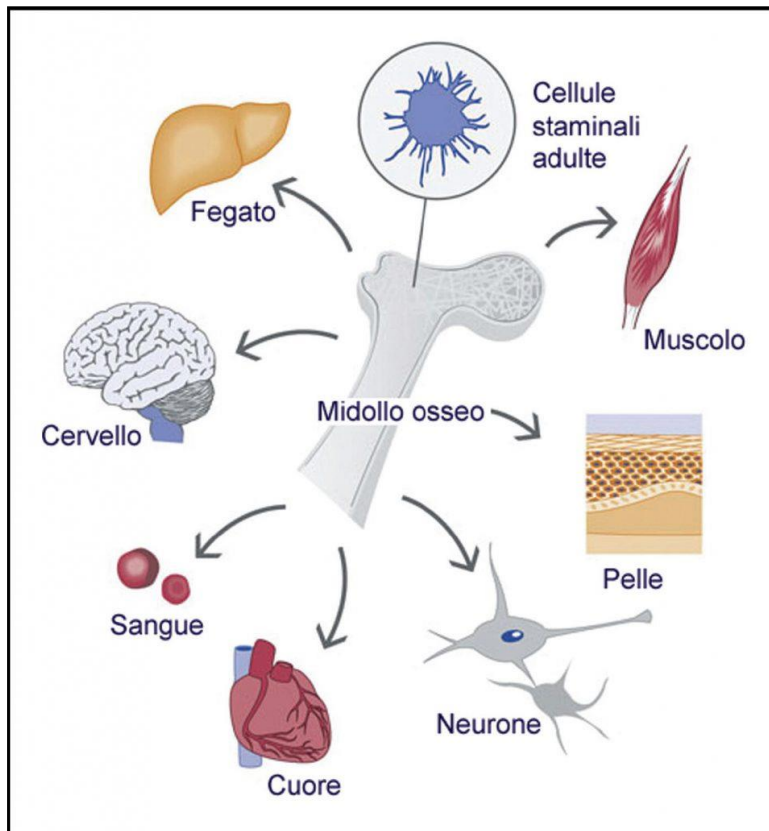
A cosa servono?

- potrebbero essere usate per riparare tessuti e organi danneggiati oppure per curare gravi malattie (Parkinson, malattie della retina, lesioni alla spina dorsale, diabete e patologie cardiovascolari)

Limiti :

- «trasformazione»: da staminale a specializzata (lunga e costosa; poco controllabile)
- Cancerogenicità (teratoma)

Cellule staminali adulte



A cosa servono? Le cellule staminali adulte, come quelle embrionali, in natura servono a rigenerare e a riparare i tessuti di cui fanno parte, e potrebbero avere lo stesso uso anche in medicina, per rimpiazzare delle parti di un organo o di un tessuto perdute o danneggiate

Vantaggi:

- Possono essere estratte da una persona adulta e reimpiantate nella stessa persona, evitando problemi di incompatibilità.
- Non pongono problemi etici, poiché per ottenerle non è necessario distruggere embrioni.

Svantaggi:

- Queste cellule sono difficili da estrarre dai rispettivi tessuti e una volta estratte e messe in provetta **si moltiplicano poco, si trasformano in cellule specializzate o muoiono**

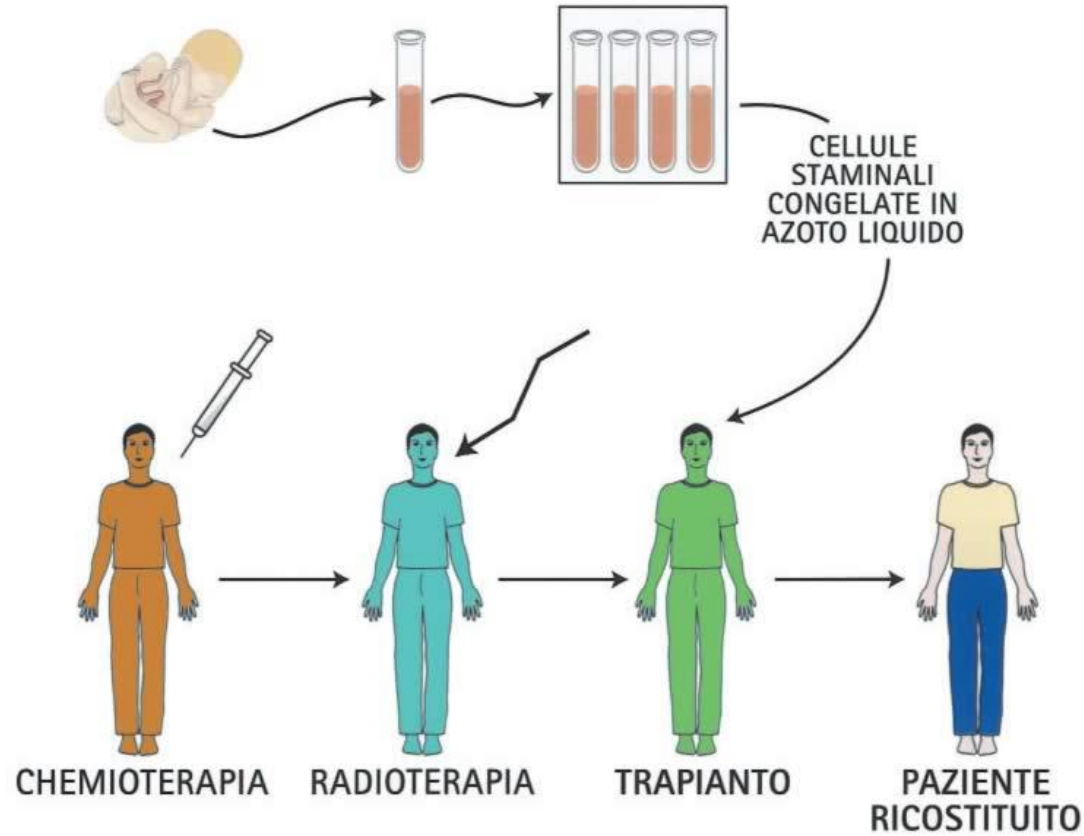
Le cellule staminali adulte sono già impiegate per curare alcune malattie:

- leucemie e linfomi (cellule staminali del sangue)
- trapianto per rimediare a danni della cornea (cellule staminali corneali)
- grandi ustioni (cellule staminali della pelle)

Cellule staminali embrionali vs cellule staminali adulte

	Staminali embrionali	Staminali adulte
Fonti	<i>Fertilizzazione in vitro</i>	<i>Tessuti adulti</i>
Vantaggi	<i>Possono produrre ogni tipo di cellula</i> <i>Sono facili da isolare in laboratorio</i>	<i>Sono geneticamente compatibili con il paziente</i>
Limitazioni	<i>Rischio di formazione di teratomi (tumori embrionali) in seguito al loro trapianto</i>	<i>Possono produrre un numero limitato di tipi cellulari</i> <i>Non si trovano in tutti i tessuti</i> <i>Sono difficili da isolare e crescere in laboratorio</i>

Isolamento Cellule staminali embrionali da cordone ombelicale



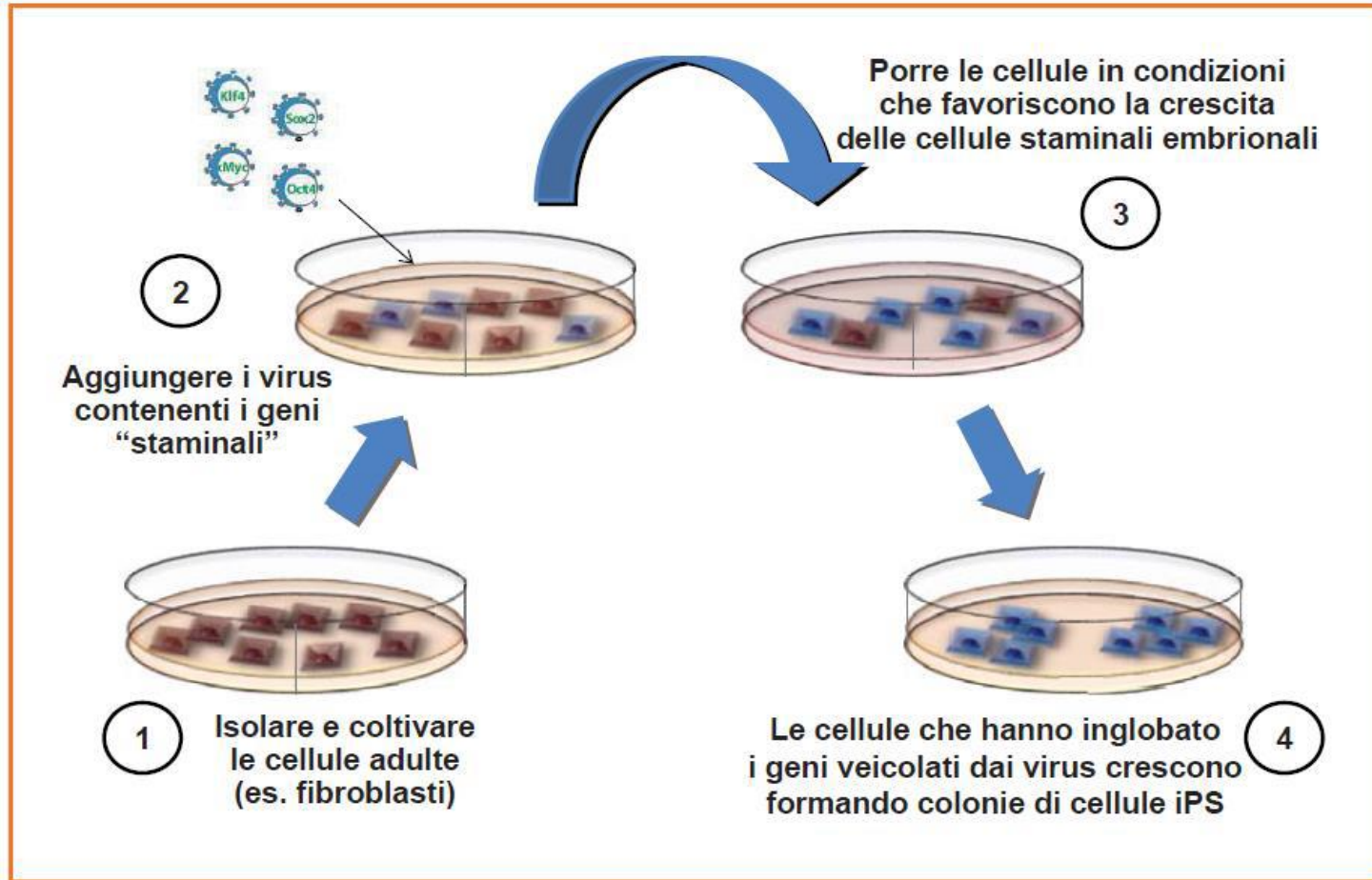
Malattie per cui è indicato il trapianto di cellule staminali del cordone ombelicale per adulti o bambini

Malattia	Trapianto allogenico	Trapianto autologo
Leucemie e linfomi		
Leucemia linfocitica acuta ad alto rischio	sì	no
Leucemia mieloide acuta ad alto rischio	sì	no
Leucemia mieloide acuta secondaria	sì	no
Leucemia mielomonocitica giovanile	sì	no
Leucemia mieloide cronica recidiva	sì	no
Leucemia linfocitica cronica	sì	no
Linfoma di Hodgkin avanzato o recidivo	sì	sì*
Linfoma non-Hodgkin recidivo	sì	sì*
Malattie mieloproliferative		
Sindromi mielodisplastiche	sì	no
Altre malattie mieloproliferative	sì	no
Mieloma multiplo	sì	sì*
Tumori infantili		
Medulloblastoma ad alto rischio	sì	no
Neuroblastoma stadio 3-4	sì	no
Altre malattie		
Malattie ereditarie del metabolismo	sì	no
Emoglobinopatie (talassemia)	sì	no
Anemia falciforme	sì	no
Immunodeficienze congenite	sì	no
Anemia aplastica congenita	sì	no
Anemia aplastica severa	sì	sì**
Anemia di Fanconi	sì	no
Anemie congenite	sì	no

Altre fonti di staminali (attualmente non in terapia):

- staminale fetali (derivate dal feto 10° settimana-nascita)
- staminali liquido amniotico

Cellule staminali pluripotenti indotte iPS



Introdurre all'interno delle cellule adulte del materiale genetico caratteristico delle cellule staminali (sotto forma di un cocktail di quattro geni)



Ciò permette di ringiovanire i fibroblasti fino a farli ritornare ad essere **cellule staminali riprogrammate, ossia cellule che possiedono tutte le potenzialità delle cellule staminali embrionali pluripotenti**: la capacità di autorinnovarsi e quella di specializzarsi in qualsiasi tipo di cellula dell'organismo.

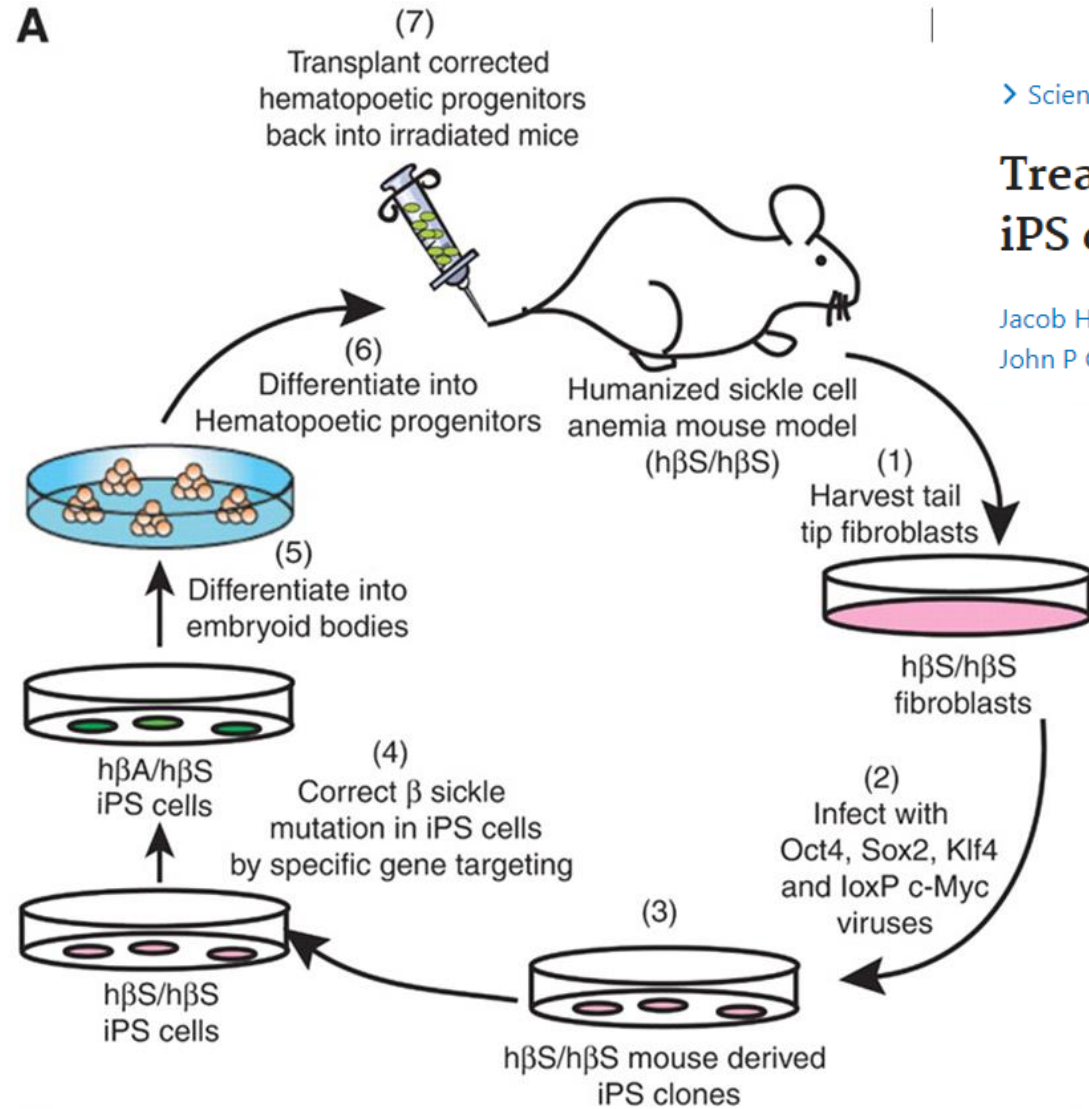
Utilizzo di iPS in clinica

Trattamento delle malattie della retina con cellule iPS



Le cellule somatiche vengono coltivate e riprogrammate in cellule iPS mediante l'aggiunta di fattori di pluripotenza (A). Dopo che queste cellule si sono differenziate in cellule RPE, vengono testate e iniettate sotto la retina del paziente (B).

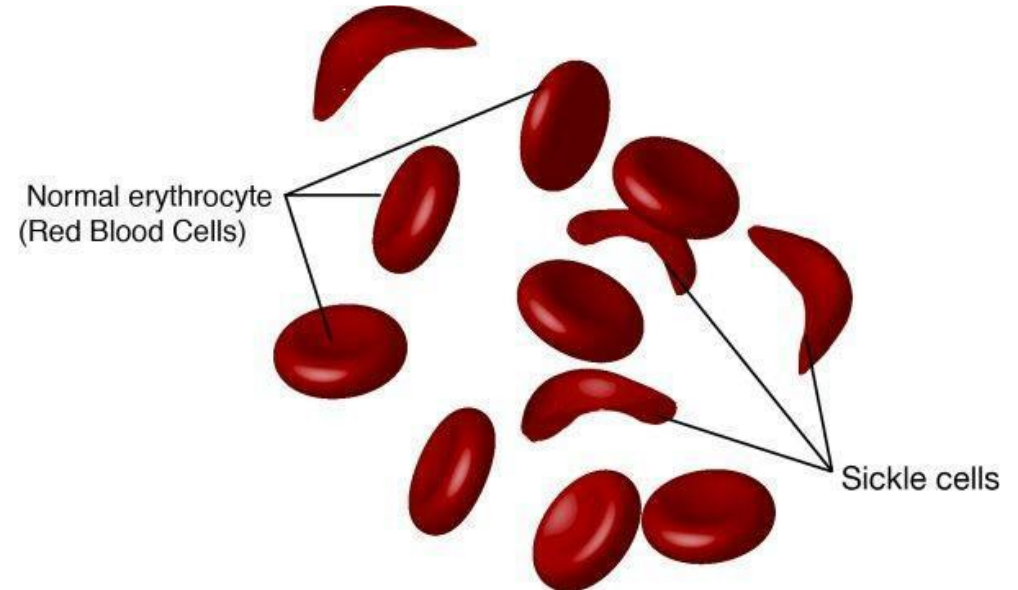
iPS per il trattamento dell'anemia falciforme?



> [Science](#). 2007 Dec 21;318(5858):1920-3. doi: 10.1126/science.1152092. Epub 2007 Dec 6.

Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin

Jacob Hanna ¹, Marius Wernig, Styliani Markoulaki, Chiao-Wang Sun, Alexander Meissner, John P Cassady, Caroline Beard, Tobias Brambrink, Li-Chen Wu, Tim M Townes, Rudolf Jaenisch



iPS per il trattamento del diabete?

Cell Reports Medicine

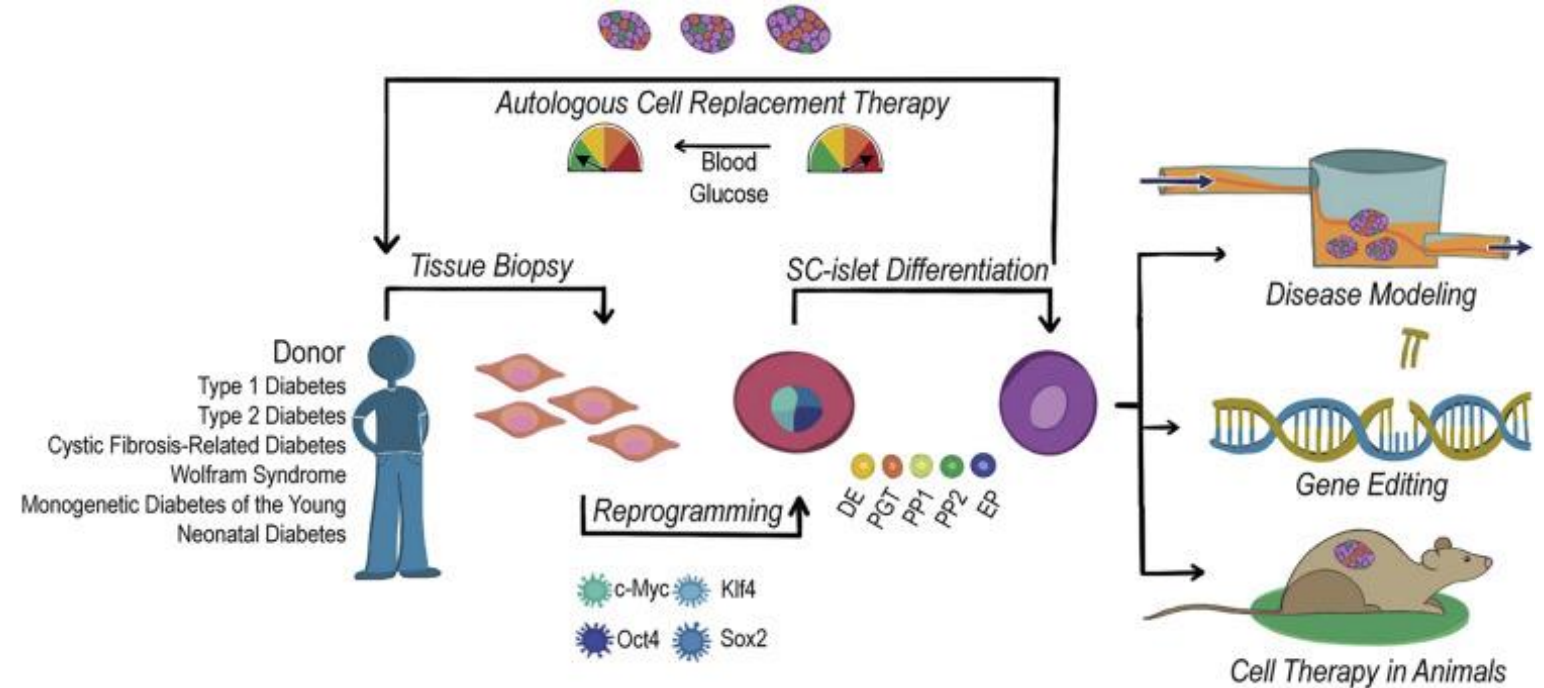
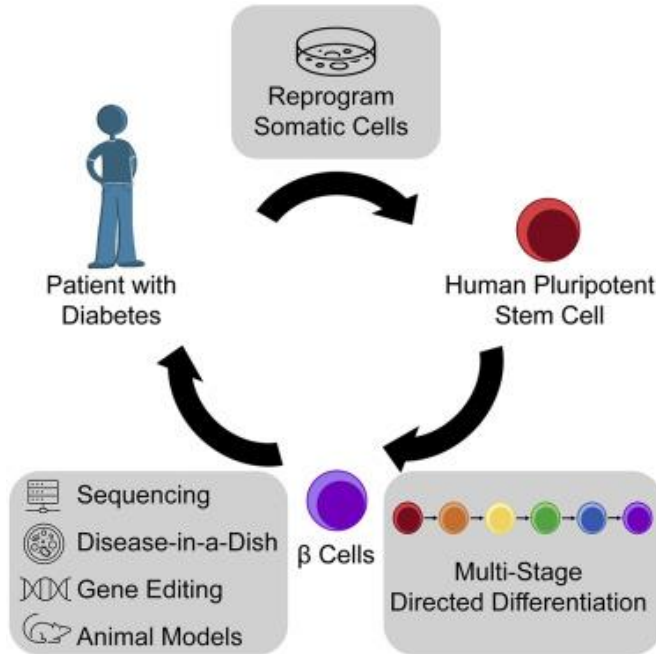


Volume 2, Issue 4, 20 April 2021, 100238

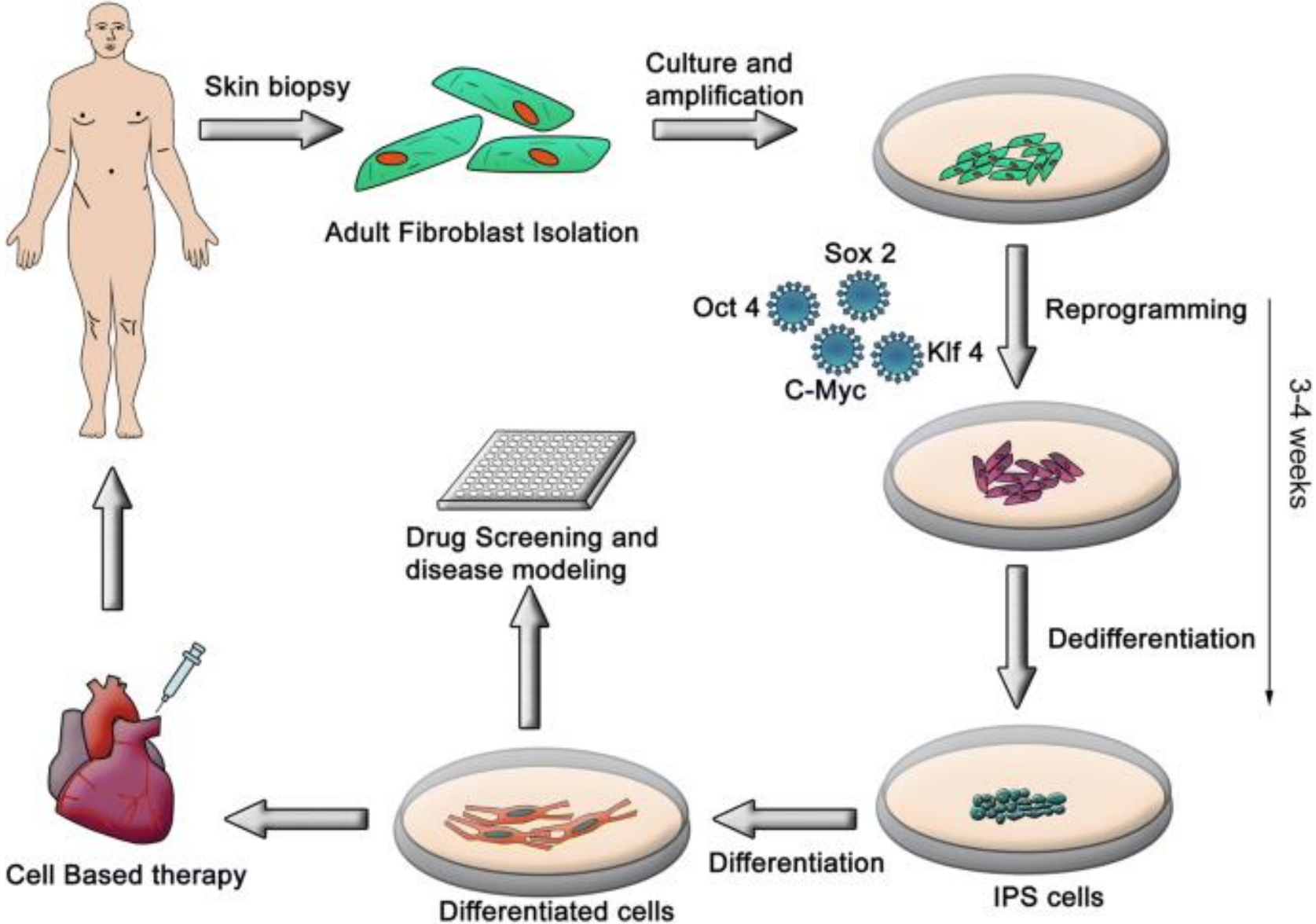
Review

Applications of iPSC-derived beta cells from patients with diabetes

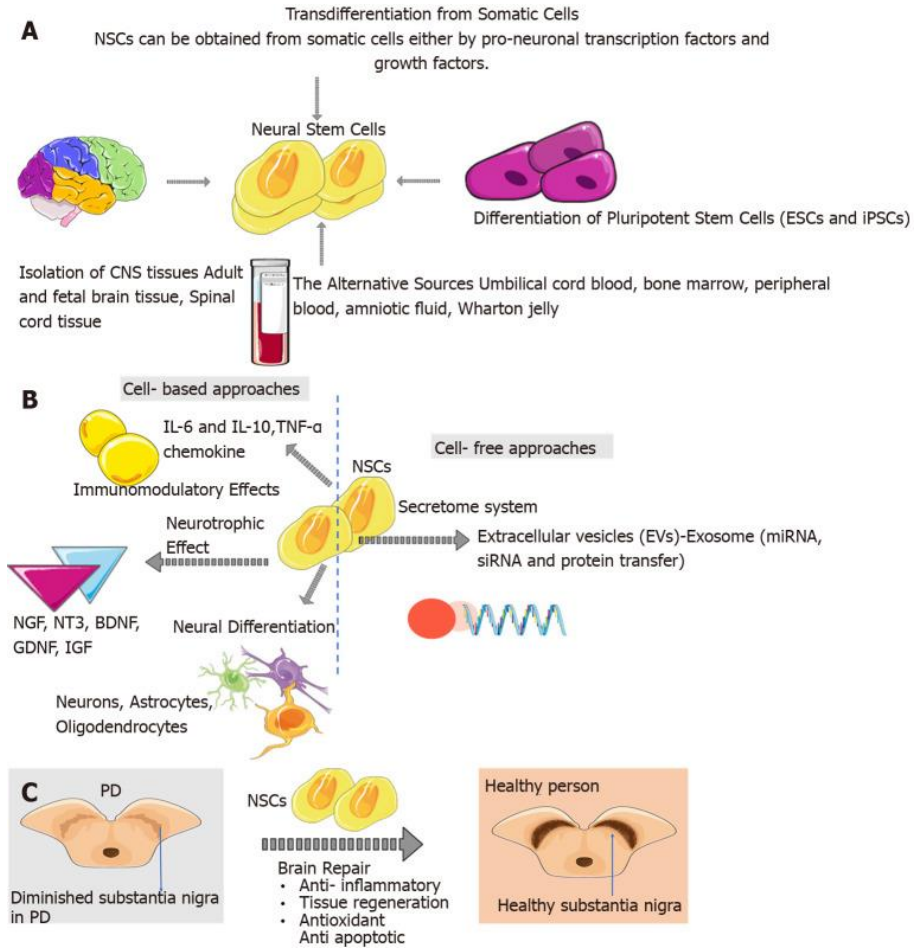
Kristina G. Maxwell^{1,2}, Jeffrey R. Millman^{1,2,3}  



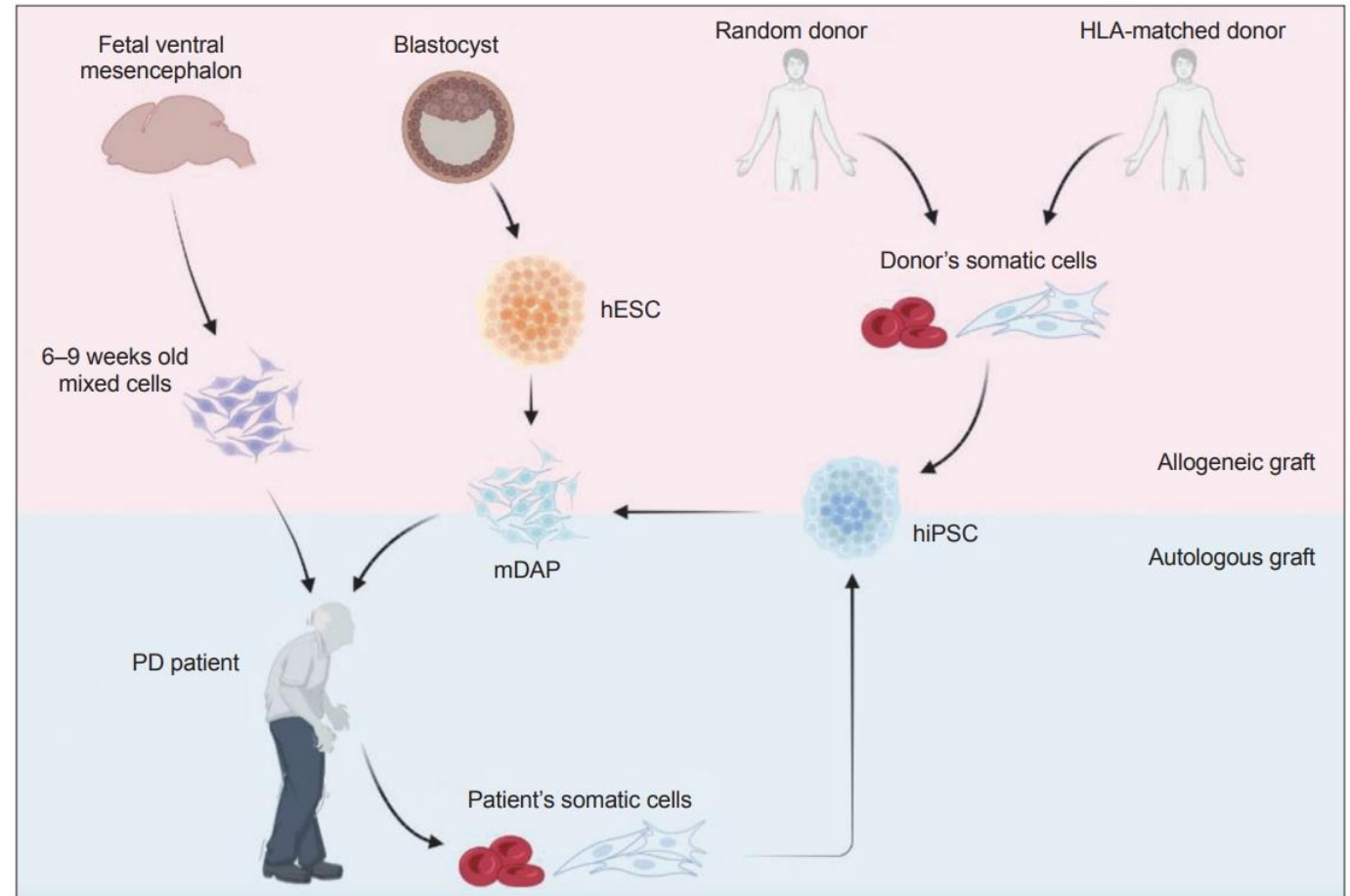
iPS per il trattamento delle patologie cardiovascolari?



Cellule staminali per il trattamento della malattia di Parkinson?

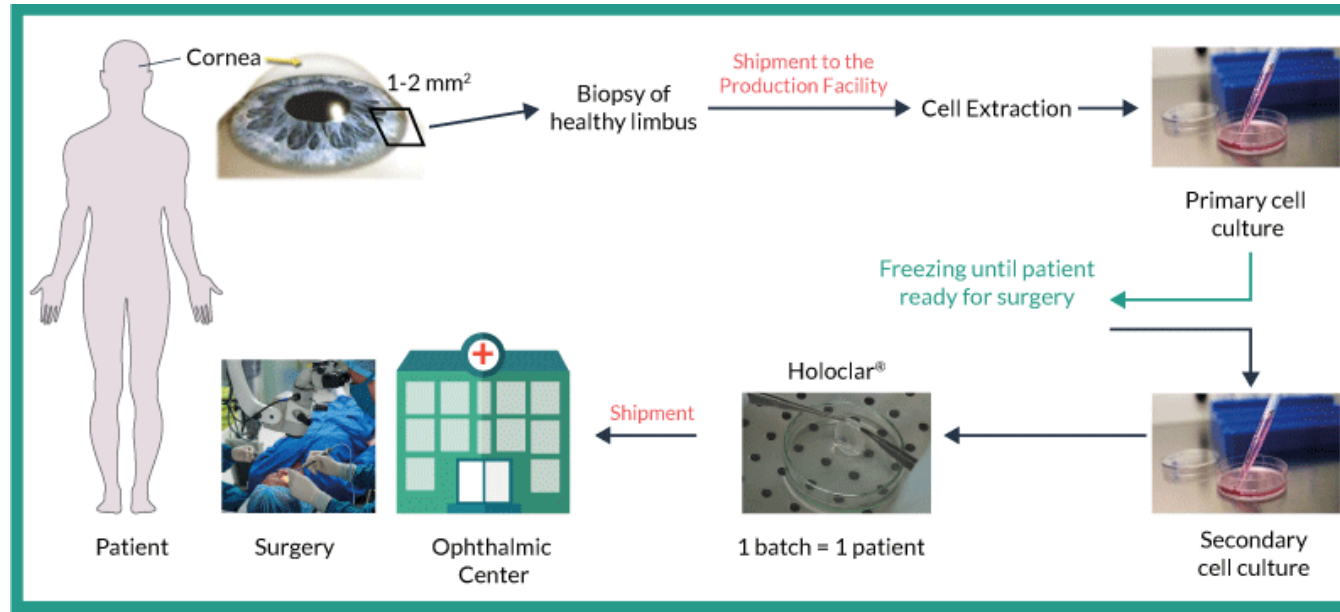


Current Status and Future Perspectives on Stem Cell-Based Therapies for Parkinson's Disease



IMPIEGHI CONSOLIDATI : LESIONI DELLA CORNEA

HOLOCLAR[®]: primo farmaco approvato per terapia avanzata (2008 sperimentato sull'uomo)



Holoclar è un trattamento a base di cellule staminali (SC) utilizzato per sostituire le cellule danneggiate sulla superficie della cornea, lo strato trasparente situato nella parte anteriore dell'occhio e che copre l'iride, che è la parte colorata. È utilizzato in pazienti adulti affetti da deficit di SC limbico causato da ustioni chimiche agli occhi.

I pazienti affetti da questo disturbo non hanno abbastanza SC limbari (cellule epiteliali staminali corneali), il cui ruolo è quello di rinnovare le cellule esterne della cornea.

Holoclar consiste nel rimuovere le cellule epiteliali staminali corneali del paziente dal bordo della cornea, amplificarle e poi trapiantarle sulla superficie corneale danneggiata.