

SCLEROSI MULTIPLA: SU *NATURE MEDICINE* I RISULTATI DEL PRIMO STUDIO CLINICO AL MONDO CON CELLULE STAMINALI NEURALI

Una sperimentazione sviluppata e condotta dall'IRCCS Ospedale San Raffaele che apre la strada allo sviluppo di un'innovativa terapia cellulare per pazienti con forme progressive di sclerosi multipla

Milano, 9 gennaio 2023 - Per la prima volta al mondo, nel maggio 2017, un paziente affetto da sclerosi multipla progressiva in stadio avanzato ha ricevuto una terapia a base di cellule staminali neurali (del cervello), nell'ambito dello studio STEMS, coordinato dal professor [Gianvito Martino](#), direttore scientifico dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano e prorettore alla ricerca e alla terza missione dell'Università Vita-Salute San Raffaele, pioniere della ricerca in questo campo.

Oggi, sulla prestigiosa rivista ***Nature Medicine***, sono pubblicati i risultati dello studio clinico: i medici e ricercatori dell'[Unità di ricerca di Neuroimmunologia](#) e del [Centro Sclerosi Multipla](#) dell'IRCCS Ospedale San Raffaele hanno dimostrato la sicurezza e la tollerabilità del trattamento. Hanno inoltre osservato una riduzione dell'atrofia cerebrale nei pazienti trattati con il maggior numero di cellule staminali neurali e una variazione del profilo liquorale in senso pro-rigenerativo dopo il trattamento. Tali risultati, che sono di estremo interesse, necessitano però di essere confermati su un gruppo più ampio di pazienti per poter pensare in un futuro ad un possibile impiego di queste cellule nella pratica clinica.

L'**innovazione** di questo studio è rappresentata dall'utilizzo di una nuova terapia cellulare avanzata a base di cellule staminali neurali mai utilizzate prima in pazienti con sclerosi multipla. Tali cellule, a differenza delle staminali ematopoietiche (utilizzate nelle forme recidivanti remittenti di malattia ma inefficaci nelle forme progressive) e delle cellule staminali mesenchimali (che non hanno mostrato benefici in pazienti con sclerosi multipla progressiva), hanno mostrato negli studi preclinici condotti in laboratorio di poter avere un elevato potenziale pro-rigenerativo una volta trapiantate.

Le cellule staminali neurali rappresentano una **strategia terapeutica promettente** per una malattia complessa ed eterogenea come la sclerosi multipla, in cui sono molteplici i meccanismi che contribuiscono alla progressione della disabilità – dall'infiammazione alla neurodegenerazione – e su cui bisogna intervenire per sviluppare un trattamento efficace.

È stato grazie al sostegno in primis dell'[Associazione Italiana Sclerosi Multipla](#) (AISM) e della sua Fondazione (FISM) se questa terapia, frutto di 20 anni di ricerca, è arrivata alla sperimentazione clinica.

"É un traguardo importante quello raggiunto, anche se rappresenta solo la prima tappa del percorso clinico-sperimentale che porta ad una vera e propria terapia. Il mio primo pensiero va, soprattutto, alle persone malate e alle loro famiglie che hanno sostenuto la nostra ricerca in tutti questi anni, certo drammatici dal punto di vista della sanità pubblica, con pazienza, speranza, dedizione e sacrificio. Non saremmo arrivati fin qui senza il loro contributo. La strada intrapresa è però ancora lunga", spiega **Gianvito Martino**, direttore scientifico del San Raffaele.

pubblicati non sono ancora sufficienti per considerare questa opportunità, appunto, come una vera e propria terapia. Il passo successivo sarà quello di procedere con un nuovo studio clinico sperimentale che coinvolga un gruppo più ampio di pazienti, con l'obiettivo di dimostrare, da un lato l'efficacia delle cellule staminali neurali nel bloccare la progressione di malattia, dall'altro lato la loro capacità di favorire la rigenerazione delle aree del sistema nervoso danneggiate. Il fine ultimo, che è la grande sfida che abbiamo deciso di affrontare 20 anni fa, è quello di sviluppare una terapia innovativa ed efficace per le persone con forme progressive di SM che hanno, ad oggi, opzioni terapeutiche limitate", conclude il professor Martino.

"Da oltre vent'anni abbiamo promosso e sostenuto la ricerca sulle cellule staminali, investendo nella ricerca di base e nella sperimentazione sull'uomo. I tempi della ricerca scientifica sono apparentemente lunghi, ma è così che possiamo arrivare a risultati che siano concretamente in grado di cambiare la vita delle persone. Questa è la ricerca che vogliamo e che finanziamo. In questi ultimi venticinque anni tanto è cambiato nella sclerosi multipla, molto si sta facendo anche per le forme progressive. Le persone più gravi hanno risposte innovative per affrontare i sintomi e guadagnare qualità di vita, anche attraverso la riabilitazione. Continueremo a sviluppare queste ricerche con le cellule staminali e gli altri progetti innovativi per andare verso un mondo libero dalla sclerosi multipla" dichiara **Mario Alberto Battaglia**, presidente della Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM).

Le basi scientifiche di questo trial sono state gettate in una serie di lavori del gruppo di Gianvito Martino che, tra il 2003 e il 2009, hanno dimostrato l'efficacia del trapianto di cellule staminali neurali in più modelli sperimentali preclinici di sclerosi multipla.

Lo studio STEMS

La terapia sperimentale su cui si basa lo studio STEMS consiste in un'infusione di cellule staminali neurali attraverso una puntura lombare che le immette direttamente nel liquido cerebrospinale, attraverso il quale possono raggiungere il cervello e il midollo spinale che sono le sedi colpite dalla sclerosi multipla e in cui le cellule potrebbero svolgere la propria azione.

Le cellule staminali neurali sono cellule progenitrici in grado di specializzarsi in tutti i tipi di cellule nervose. Nei modelli animali è stato dimostrato che queste cellule, una volta trapiantate, sono in grado di raggiungere le lesioni cerebrali e midollari proprio perché attratte dal danno. Una volta raggiunte tali lesioni, le cellule non si specializzano, ma promuovono meccanismi di neuroprotezione e riparazione rilasciando sostanze immunomodulanti e pro-rigenerative.

Lo studio ha coinvolto 12 persone con SM progressiva ed elevata disabilità che avessero già sperimentato le terapie ad oggi disponibili con scarso o nessun successo. I pazienti sono stati suddivisi in 4 gruppi, di 3 pazienti l'uno, che hanno ricevuto, con un'unica puntura lombare, un numero di cellule crescente, da circa 50 milioni di cellule per il primo gruppo fino ad arrivare a 500 milioni per l'ultimo.

Le cellule utilizzate per il trapianto sono di origine fetale e sono state preparate grazie alla collaborazione con il Laboratorio di Terapia Cellulare Stefano Verri, sostenuto dalla Fondazione Matilde Tettamanti e Menotti De Marchi Onlus e con la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico.

"Nel lavoro pubblicato, oltre a dimostrare la sicurezza e la tollerabilità del trattamento, descriviamo una significativa riduzione della perdita di tessuto cerebrale, valutata tramite un monitoraggio di risonanza magnetica nei due anni successivi il trapianto, nei pazienti che hanno ricevuto il maggior numero di cellule staminali neurali. A supporto di tali dati, l'analisi del liquido cerebrospinale ha evidenziato un cambiamento della sua composizione dopo il trapianto, dimostrando un arricchimento in termini di fattori di crescita e di sostanze neuroprotettive", spiega [Angela Genchi](#) ricercatrice del laboratorio di Neuroimmunologia e primo nome del lavoro scientifico.

Questo lavoro è stato possibile grazie al contributo della Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM) e di: Fondazione Cariplo (Progetto 2010-1835 a GM), Associazione Amici Centro Sclerosi Multipla (ACeSM), BMW Italia, Fondazione Tettamanti Menotti De Marchi Onlus, Comitato Stefano Verri Onlus, Comitato Maria Letizia Verga Onlus.

Neural stem cell transplantation in patients with progressive multiple sclerosis: an open-label, phase 1 study (doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02097-3>)

Angela Genchi^{1,2,3}, Elena Brambilla¹, Francesca Sangalli², Marta Radaelli², Marco Bacigaluppi^{1,2,3}, Roberto Furlan^{3,4}, Annapaola Andolfo⁵, Denise Drago⁵, Cinzia Magagnotti⁵, Giulia Maria Scotti⁶, Raffaella Greco⁷, Paolo Vezzulli⁸, Linda Ottoboni¹, Marco Bonopane⁹, Daniela Capiluppo², Francesca Ruffini¹, Daniela Belotti^{10,11}, Benedetta Cabiati^{10,11}, Stefania Cesana^{10,11}, Giada Matera^{10,11}, Letizia Leocani³, Vittorio Martinelli², Lucia Moiola², Luca Vago⁷, Paola Panina-Bordignon^{1,3}, Andrea Falini^{3,8}, Fabio Ciceri^{3,7}, Anna Uglietti¹², Maria Pia Sormani¹³, Giancarlo Comi³, Mario Alberto Battaglia¹⁴, Maria Rocca^{2,3,15}, Loredana Storelli¹⁵, Elisabetta Pagani¹⁵, Giuseppe Gaipa^{10,11}, Gianvito Martino^{1,2,3}

¹Neuroimmunology Unit, Institute of Experimental Neurology, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy. ²Department of Neurology, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy. ³University Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy. ⁴Clinical Neuroimmunology Unit, Institute of Experimental Neurology, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy. ⁵ProMeFa, Proteomics and Metabolomics Facility, Center for Omics Sciences (COSR), IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy. ⁶Center for Omics Sciences (COSR), IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy. ⁷Haematology and Bone Marrow Transplant Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy. ⁸Department of Neuroradiology and CERMAC, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy. ⁹Clinical Trial Center, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy. ¹⁰M. Tettamanti Research Center, Pediatric Clinic University of Milano-Bicocca, San Gerardo Hospital, Monza, Italy. ¹¹Laboratorio di Terapia Cellulare e Genica Stefano Verri, ASST-Monza, Ospedale San Gerardo, Monza, Italy. ¹²Department of Gynaecology IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy. ¹³Biostatistics Unit, Department of Health Sciences (DISSAL), University of Genoa, Genoa, Italy. ¹⁴Italian Multiple Sclerosis Foundation, Genoa, Italy. ¹⁵Neuroimaging Research Unit, Division of Neuroscience, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy.

Per informazioni alla stampa:

Ufficio Stampa IRCCS Ospedale San Raffaele
Tel. 0226436255/4466 - Email: ufficio.stampa@hsr.it

Ufficio Stampa Unisr - Image Building
Tel. 02.89011300- Email: unisr@imagebuilding.it