

A QUANDO UNA CURA?

Per rispondere a questa domanda Wise Young, uno degli studiosi tra i più attivi ed autorevoli in ambito di ricerca sulle lesioni al midollo spinale, ha tracciato un dettagliato excursus, nel quale vengono illustrati gli avanzamenti delle terapie più promettenti, e le realistiche prospettive di ripristinare alcune funzionalità in persone con lesione al midollo spinale.

Wise Young (traduzione curata dalla d.ssa Cora Annoni)

Quando sarà disponibile la cura che guarisca le lesioni del midollo spinale? In ordine di frequenza questo è il secondo quesito generalmente posto subito dopo il primo e più frequente: "Ci sarà modo di guarire la lesione del midollo spinale?". Pur non avendo la sfera di cristallo, si può affermare che alcune terapie stanno già cominciando a ripristinare la funzionalità in soggetti colpiti da lesione del midollo spinale; inoltre per numerose terapie rigenerative è stata avviata la sperimentazione clinica, mentre le prime terapie combinate entreranno presto nella fase di sperimentazione clinica. Lavorando sodo, se disponiamo delle risorse necessarie, e se la fortuna ci assiste dovremmo attenderci le prime terapie di ripristino entro cinque anni e forse le prime terapie curative combinate entro un decennio.

Le terapie di prima generazione della lesione del midollo spinale sono già in grado di ripristinare alcune funzioni in alcuni individui colpiti da lesione del midollo spinale. Il metilprednisolone (MP) fu il primo trattamento a mostrare effetti benefici se somministrato dopo la lesione del midollo spinale. L'MP migliora il recupero motorio e sensoriale nella misura del 20% circa rispetto al controllo. Una seconda terapia è la Fampridina (4-aminopiridina) che ripristina la funzionalità in alcuni soggetti affetti da demielinizzazione. La terza terapia riguarda un allenamento locomotorio per i soggetti colpiti da lesioni "incomplete" del midollo spinale.

Le terapie di seconda generazione sono attualmente o saranno presto nella fase di sperimentazione clinica. Tra esse vi sono i trapianti di cellule (glia della guaina olfattiva, cellule di Schwann, cellule staminali del midollo osseo, cellule staminali neurali, cellule progenitrici di oligodendrogli, cellule staminali embrionali), nogo e sostanze bloccanti del recettore nogo, condroitinasi, fattori di crescita, litio e molti altri. Probabilmente queste terapie stimolano una modesta rigenerazione nel midollo spinale e ripristinano una maggiore funzionalità in più soggetti.

Le terapie di terza generazione sa-

ranno terapie combinate in grado di apportare alla maggior parte degli individui una funzionalità molto maggiore, realizzando in un certo senso la definizione di ciò che molti chiamerebbero "cure" della lesione del midollo spinale. La combinazione ottimale probabilmente varierà da individuo a individuo. Le terapie combinate dovrebbero comprendere non soltanto terapie di rigenerazione degli assoni spinali ma anche la rimielinizzazione e la sostituzione neuronale, compresi i motoneuroni.

Che cosa ci insegnano queste esperienze? Descriverò di seguito otto esempi di terapie della lesione del midollo spinale. Ho scelto queste terapie perché ciascuna di esse è stata sottoposta a o è in fase di sperimentazione clinica. Descriverò lo sviluppo attuale di ciascuna terapia citata, l'insegnamento tratto da questa esperienza, e le probabilità delle prime terapie di ripristino e di terapie combinate.

METILPREDNISOLONE (MP)
L'MP fu la prima terapia a dimostrarsi efficace nei casi di lesione acuta del midollo spinale. Negli anni '70 i neurochirurghi utilizzavano elevate dosi del farmaco antinfiammatorio glucocorticoide metilprednisolone (MP) per la cura dell'aracnoidite e delle lesioni della testa. Alcuni clinici si chiesero se l'MP potesse risultare efficace nel caso di lesione acuta del midollo spinale. Nel 1979 dieci centri per la lesione del midollo spinale si unirono per realizzare la prima sperimentazione clinica randomizzata a doppio cieco, a base di MP ad elevato e a basso dosaggio per lesione acuta del midollo spinale.

Il primo Studio Nazionale della Lesione Acuta del Midollo Spinale - National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS 1) ha riunito con criterio casuale 300 pazienti somministrando 1000 mg/die o 100 mg/die di MP per endovena per 10 giorni cominciando entro 24 ore dalla lesione. La sperimentazione non ha evidenziato alcuna differenza particolare tra i due dosaggi di MP.

Tuttavia, nel 1982 alcuni studi sugli animali indicarono la necessità di un dosaggio molto maggiore (30 mg/kg) allo scopo di inibire la pe-

rossidazione dei lipidi e che era necessario un trattamento assai precoce per ridurre l'ingresso nelle cellule di calcio extracellulare e per evitare l'ischemia post-traumatica. Il naloxone, antagonista del recettore degli oppioidi, risultò benefico nei modelli animali e in un esperimento di fase 2.

Pertanto il secondo Studio Nazionale della Lesione Acuta del Midollo Spinale - National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS 2) inserì 487 pazienti randomizzati trattati con placebo, MP ad elevato dosaggio (30 mg/kg in bolo seguito da 5,4 mg/kg/ora per 24 ore), e naloxone (5,4 mg/kg + 3,0 mg/kg/ora per 24 ore). Dal 1985 la sperimentazione propose di isolare i pazienti per il tempo medio del trattamento, che era di 8 ore, valutando gli effetti dei tempi del trattamento.

Il NASCIS 2 dimostrò che l'elevato dosaggio di MP migliorava il recupero motorio e sensoriale rispetto al placebo, se il trattamento iniziava entro le prime otto ore, non così invece se era iniziato dopo le prime otto ore. Il naloxone indicava effetti intermedi tra l'MP e il placebo. L'MP non era associato a particolare morbosità o mortalità. Dal 1991-1993, <50% dei soggetti affetti da lesione acuta del midollo spinale in Colorado fu trattato con MP e i medici tendevano a somministrare il farmaco a pazienti più gravemente colpiti dalla lesione. Il terzo Studio Nazionale della Lesione Acuta del Midollo Spinale - National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS 3) riunì 499 pazienti randomizzati, affetti da lesione acuta del midollo spinale, trattandoli tutti entro 8 ore con un bolo da 30 mg/kg di MP, seguito da



Colonna vertebrale



Wise Young nel corso di una recente conferenza

5,4 mg/kg/ora per 24 ore (MP24), MP somministrato per 48 ore (MP48), o tirilazade mesilato (TM) 2,5 mg in bolo somministrato ogni 6 ore per 48 ore (TM48). Il tempo medio di trattamento era di 3 ore. Tutti i tre gruppi trattati indicarono esiti simili per trattamento iniziato nelle prime 3 ore, mentre l'MP48 risultò migliore sia di MP24 che di TM48 se somministrato a più di tre ore dalla lesione. Ai trattamenti non risultò associata particolare mortalità o morbosità eccetto un incremento di polmonite grave dopo MP48.

Il gruppo del NASCIS suggerì MP24 se poteva essere avviato entro le prime tre ore, MP48 entro 3-8 ore, ma nessun impiego di MP se non fosse stato possibile iniziare entro le prime otto ore. Parecchie sperimentazioni randomizzate hanno confermato effetti benefici e la sicurezza dell'uso di MP nella lesione acuta del midollo spinale umano e negli stati correlati. Tuttavia una piccola sperimentazione randomizzata e numerosi studi retrospettivi hanno indicato la possibile inefficacia dell'MP. Uno studio sostenne che gli studi retrospettivi su MP sono negativamente influenzati dal fatto che i clinici tendono a somministrare MP a pazienti con le lesioni più gravi. In ogni caso le critiche al NASCIS aumentarono. Oggi negli Stati Uniti l'MP rappresenta un'opzione e non un trattamento standard della lesione acuta del midollo spinale.

ALLENAMENTO DELL'APPARATO LOCOMOTORE

La maggior parte dei medici ritiene che il recupero della funzione del camminare è improbabile dopo una lesione del midollo spinale e quindi pochi incoraggiano i loro pazienti a camminare dopo la lesione.

“Oggi negli USA l'MP rappresenta un'opzione e non un trattamento standard”

Nel 1992 Wernig & Muller riferirono che un allenamento intensivo su pedana (tapis roulant) aveva ripristinato la funzione di cammino non assistito in otto pazienti, cominciando 5-20 mesi dopo la lesione del midollo spinale. Entro il 1995 Wernig et al. avevano studiato 89 pazienti (44 cronici, 45 acuti) affetti da lesione del midollo spinale. Dei 44 pazienti cronici allenati per 3-20 settimane, 33 erano inizialmente in carrozzina e non in grado di stare in piedi né di camminare. Dopo l'allenamento 25 (76%) dei 33 pazienti in carrozzina riuscirono a camminare senza alcun aiuto. Degli undici pazienti che camminavano prima dell'allenamento, tutti migliorarono. In sede di aggiornamento nel 1998, a 6-72 mesi dall'allenamento, 31 dei 35 pazienti cronici che avevano recuperato la capacità di camminare senza assistenza l'avevano mantenuta, tre l'avevano migliorata e uno aveva smesso di camminare. Su 41 lesioni del midollo spinale inizialmente acute 15 riportavano un miglioramento e un paziente aveva smesso di camminare.

Nel 1998 i National Institutes of Health (NIH) (Istituti Nazionali della Sanità - Stati Uniti) commisero uno studio multicentrico allo scopo di confrontare l'allenamento con pedana supportata da pesi e l'allenamento al cammino sul terreno/pavimento nel caso di lesione del midollo spinale. La Sperimentazione di Locomozione in caso di Lesione del Midollo Spinale - Spinal Cord Injury Locomotor Trial o SCILT dimostrò che <10% dei pazienti affetti da ASIA B, il 92% di quelli con ASIA C, e il 100% dei casi di ASIA D avevano ripreso a camminare a >0,8 metri/ secondo e percorrendo 260 metri in sei minuti.

La classificazione ASIA (Associazione Americana Lesioni del Midollo Spinale - American Spinal Injury Association) B si riferisce a una lesione che conserva unicamente la sensibilità al di sotto del sito della lesione, compresa la sensibilità anale. ASIA C indica lesioni che conservano la sensibilità anale o la funzionalità dello sfintere e la funzione motoria al di sotto del sito della lesione mentre meno della metà dei dieci muscoli chiave hanno livelli di forza superiori a 3 in una scala di 5 (0=paralizzato, 1=lieve, 2=definita, 3=anti-gravità, 4=contro resistenza, 5=normale). ASIA D indica lesioni con 5 o più muscoli chiave che presentano livelli di forza pari a 3 o superiori.

La SCILT non ha evidenziato alcuna differenza tra l'allenamento su pedana sostenuta da pesi e l'esercizio del cammino su terreno o pavimento.

Sebbene un allenamento intensivo possa ripristinare la funzione locomotoria negli animali anche dopo gravi lesioni del midollo spinale, comunque molti medici sono rimasti sorpresi scoprendo che >90% delle persone affette da lesione incompleta del midollo spinale sono in grado di riprendere a camminare senza aiuto anche senza l'allenamento su pedana.

Nonostante le resistenze iniziali, questo dato sta radicalmente cambiando la riabilitazione della lesione del midollo spinale. Pazienti con (lesione) incompleta dell'apparato motorio sono in grado di camminare. Molti ricercatori stanno ora esaminando gli effetti dell'allenamento su pedana in pazienti con ASIA A (completa) o B (sensoriale incompleta).

Altri stanno valutando approcci alternativi di allenamento, combinati con stimolazione elettrica della funzione, somministrazione di agonisti del recettore della serotonina, e altri metodi di maggiore controllo motorio.

In sintesi i primi studi negli anni '90 indicarono che l'allenamento su pedana sostenuta da pesi poteva ripristinare la locomozione non assistita in soggetti affetti da lesione cronica del midollo spinale. Nel 1998 l'NIH finanziò la SCILT per lo studio dell'allenamento su pedana sostenuta da pesi di pazienti con lesioni incomplete del midollo spinale.

Con sorpresa di tutti lo studio indicò che >90% dei pazienti con lesione incompleta dell'apparato motore avevano recuperato la locomozione non assistita, sia a seguito di allenamento su pedana sia su terreno/pavimento, lasciando intendere che la maggior parte di

coloro che hanno mantenuto la funzione motoria dopo la lesione possono recuperare la locomozione se ci hanno lavorato sopra. Molti ricercatori stanno esaminando complementi dell'allenamento dell'apparato locomotore

FAMPRIDINA (4-AP)

Traumi, ischemie, e processi infiammatori demielinizzano il midollo spinale. La 4-aminopiridina (4-AP o fampridina) blocca i canali di potassio sugli assoni demielinizzati, migliora la conduzione e aumenta il rilascio del neurotrasmettitore. Nel 1981 Bostock, et al. riferirono che la 4-AP migliora la conduzione negli assoni demielinizzati e Zangger, et al. mostrano che facilita anche i ritmi locomotori spinali indotti da L-DOPA negli animali affetti da lesione del midollo spinale.

Nel 1986 Eliasson, et al. dimostrarono che la 4-AP ripristina la conduzione nelle radici nervose e spinali lesionate dal calore negli animali. Nel 1987 Bowe, et al. confermarono che la 4-AP migliora la conduzione negli assoni demielinizzati mentre Blight & Gruner scoprirono che la 4-AP migliorava le risposte di caduta libera in sede vestibolospinale nei gatti con lesione del midollo spinale. Nel 1989 Blight et al. studiarono gli effetti della 4-AP nei cani e proposero sperimentazioni cliniche di 4-AP nei casi di lesione del midollo spinale.

Nel 1993 Hansebout, et al. condussero un esperimento incrociato a doppio cieco con 4-AP in otto pazienti, scoprendo che il farmaco migliorava la funzione motoria e sensoriale. Hayes, et al. confermarono gli effetti della 4-AP sui potenziali funzionali e motori evocati in pazienti affetti da lesione del midollo spinale. Nel 1997 Segal & Brunemann scoprirono che la 4-AP migliora la funzione polmonare nei soggetti umani tetraplegici affetti da lesione cronica del midollo spinale. Nel 1997 la Acorda Therapeutics concesse in licenza il brevetto d'uso per il trattamento della lesione del midollo spinale a base di 4-AP.

Nel 1998 Potter, et al. effettuarono una sperimentazione randomizzata incrociata con cospicuo rilascio di 4-AP (Fampridine SR) realizzato da Elan. Nel 1999 Acorda si associò a Elan per la messa a punto della Fampridine SR, compresi relativi studi preclinici, studi per valutare la farmacocinesia della somministrazione per via endovenosa, intratecale, orale di 4AP a soggetti umani e animali.

Nel 2001 Van der Bruggen, et al. scoprirono che la 4-AP (0,5 mg/kg) non migliorava la funzione neuro-

logica di venti pazienti affetti da lesione cronica incompleta del midollo spinale. Tuttavia la 4-AP migliorò i potenziali motori evocati in pazienti affetti da lesione cronica del midollo spinale e Grijalva, et al. inserirono 27 pazienti randomizzati in una terapia a base di 4-AP o di placebo, scoprendo che la dose di 30 mg/die di 4AP per 12 settimane migliorava la funzione neurologica nel 69% dei casi rispetto al 46% trattati con placebo. Nel 2004 Deforge, et al. scoprirono che non vi era differenza tra 4-AP (40 mg/die) o placebo in quindici individui che camminavano dopo una lesione del midollo spinale. Dal 2005 al 2007, dopo una sperimentazione di fase 2, ulteriori sperimentazioni di farmacocinesia e di sicurezza, la Acorda attuò due ampie sperimentazioni di fase 3, randomizzate, controllate con placebo, che hanno riguardato più di 800 pazienti affetti da lesione cronica del midollo spinale, allo scopo di valutare gli effetti della Fampridine SR sulla spasticità. Entrambi gli esperimenti (tuttora non pubblicati) hanno dimostrato l'assenza di differenze significative tra Fampridine SR e placebo. Tuttavia la Acorda ha svolto anche due sperimentazioni cliniche di fase 3 che hanno dimostrato come la Fampridine SR migliori sensibilmente il rendimento dell'atto del camminare nella sclerosi multipla (MS).

In sintesi, oltre un decennio di sperimentazioni cliniche ha prodotto risultati promettenti e controversi riguardo agli effetti della 4-AP sulla lesione cronica del midollo spinale. Le sperimentazioni hanno rivelato, in modo sorprendente, che i soggetti con lesione del midollo spinale sono suscettibili all'effetto placebo. Oltre il 40% dei pazienti ha reagito al placebo e forse metà dei pazienti ha reagito alla 4-AP. Finché non si individueranno parametri più efficaci di misurazione dei risultati sarebbe forse meglio scegliere una condizione più reattiva alla 4-AP e tornare successivamente a dimostrarne l'efficacia nella lesione del midollo spinale.

CETHRIN

Nel 2001 Strittmatter et al. descrissero il recettore del Nogo. Il recettore, come molti altri responsabili del blocco della crescita assonale e della migrazione cellulare, inibisce la crescita assonale attivando l'rho messaggero intracellulare con rho chinasi.

Il laboratorio di Strittmatter identificò un frammento da 66 aminoacidi di Nogo che blocca il recettore Nogo e altri antagonisti del recettore Nogo. Dimostrarono addirittura che MP e Nogo-66 hanno un effetto sinergico sulla rigenerazione. Collaborando con Biogen, successivamente scoprirono che la proteina del recettore Nogo solubile di per sé lega strettamente le

molecole che inibiscono la crescita assonale e migliora il recupero dopo la contusione del midollo spinale. Nel frattempo, a seguito di studi degli schemi di attivazione rho nel midollo spinale, Lisa McKerracher propose un nuovo approccio all'obiettivo rho per stimolare la riparazione e la rigenerazione dopo la lesione del midollo spinale. Utilizzò la tossina batterica C3 per inibire rho, modificandola in modo da farla entrare nelle cellule.

Costituì la società Bioaxone per mettere a punto il farmaco. La conseguente proteina ricombinante permeabile alla cellula BA-210 impediva il danno secondario e favoriva la ripresa funzionale nella lesione del midollo spinale. Successivamente BA-210 o Cethrin furono inseriti nella sperimentazione clinica di fase I. La Bioaxone è stata recentemente acquisita dalla Alseres Pharmaceuticals (già Boston Life Sciences).

La sperimentazione con Cethrin (codice identificativo ClinicalTrials.gov NCT00500812) era uno studio di Fase I/IIa per classificazione del dosaggio allo scopo di valutare sicurezza, tollerabilità e farmacocinesia del BA-210 e la condizione neurologica dei pazienti a seguito della somministrazione di un'unica applicazione extradurale di Cethrin nel corso di intervento chirurgico per lesione acuta del midollo spinale nel tratto toracico e cervicale.

Tutti i pazienti erano di classe ASIA A (completa). Svolto da febbraio 2005 a ottobre 2008, prevede la raccolta finale dei dati della sperimentazione nel mese di giugno 2009. La sperimentazione confrontava l'applicazione di 0,3, 1, 6, e 9 mg di BA-210 sulla superficie della dura madre del midollo spinale leso, nel corso di intervento chirurgico che prevedeva l'esposizione del midollo spinale per la decompressione.

Le relazioni che presentano i risultati della sperimentazione di fase I con Cethrin lasciano intendere possibili effetti benefici del Cethrin nel recupero post lesione del midollo spinale. Su 37 pazienti inseriti nella sperimentazione non sono stati evidenziati gravi effetti collaterali negativi. Al momento dell'ammissione tutti i pazienti erano classificati ASIA A.

I dati dei pazienti su un periodo di sei mesi indicavano che il 28% dei pazienti (10 su 36) avevano migliorato di uno o più livelli nella classificazione ASIA a confronto con gli esiti contenuti nella letteratura scientifica indicati in 6,7. Cinque pazienti hanno migliorato la loro condizione passando ad ASIA C e due sono passati ad ASIA D. Un paziente è deceduto per sindrome da acuta sofferenza respiratoria. Presto sarà avviata la sperimentazione di fase 2 per valutare il livello di sicurezza e di efficacia di Cethrin in soggetti adulti affetti da lesione acuta del midollo spinale nel tratto cervicale. La sperimentazione consiste in uno studio randomizzato, a doppio cieco, controllato da placebo che, come parametro base dell'esito, utilizzerà una variazione media del punteggio motorio ASIA.

Si confronteranno sei gruppi di sperimentazione: placebo, 1 mg, 3 mg, 6 mg, 12 mg, e 18 mg di Ceth-

rin. Tutti i trattamenti saranno applicati per via epidurale nel corso di intervento chirurgico con esposizione del midollo spinale a scopo di decompressione o per altri fini entro qualche settimana dalla lesione del midollo spinale.

ANTICORPO NOGO-A

Nel 1990 Schwab, et al. sorpresero il mondo intero con uno studio che dimostrava come l'IN-1, un anticorpo attivo contro un componente della mielina tuttora non identificato, stimoli la rigenerazione del tratto corticospinale dei ratti. Prima dimostrazione di una terapia che rigenera il midollo spinale, questo lavoro convinse molti studiosi di neurologia della correttezza della proposta di Aguayo e David secondo cui esiste qualche cosa che riguarda la mielina centrale che blocca la crescita assonale. Sfortunatamente l'anticorpo IN-1 era promiscuo e legato a molte proteine.

Ci vollero dieci anni prima che Schwab e i suoi colleghi riuscissero a isolare e clonare il gene per la proteina, ora denominato Nogo. Disponendo finalmente della proteina purificata, la Novartis concesse la licenza del brevetto per la terapia a base di anticorpo Nogo per la lesione del midollo spinale e intraprese un intenso programma finalizzato a mettere a punto la prima terapia rigenerativa della lesione del midollo spinale.

Molti ricercatori hanno cercato approcci diversi allo sfruttamento della scoperta delle proteine inibitrici della crescita, basate sulla mielina, per rigenerare la lesione del midollo spinale. Per esempio Huang, et al. riferirono che la vaccinazione dei topi con midollo spinale può aver prodotto anticorpi che hanno stimolato la rigenerazione del midollo spinale, un approccio successivamente convalidato quando la stessa proteina nogo divenne disponibile allo scopo di stabilire se la vaccinazione potesse produrre anticorpi anti nogo. Se la vaccinazione produrrà anticorpi in grado di stimolare la rigenerazione del midollo spinale, tutto questo potrebbe rappresentare effettivamente un approccio di gran-

“Ci vollero dieci anni prima che Schwab riuscisse a clonare il gene per la proteina ora denominato Nogo”

de efficacia.

Novartis ha messo a punto anticorpi specifici nogo-A che migliorano l'esito comportamentale e la plasticità corticospinale nei ratti a seguito di ictus sperimentale, stimolando la rigenerazione corticospinale nei callitricidi (marmosette), aumentando la plasticità in molti diversi preparati. Dopo aver dimostrato che gli anticorpi penetravano nel midollo spinale se infusi nello spazio intratecale e dimostrando che l'anticorpo anti-Nogo-A stimolava la germinazione di assoni corticospinali nei macachi e che il trattamento ripristina le proiezioni di serotonina nei ratti dopo la lesione del midollo spinale, l'anticorpo Nogo-A fu inserito nella sperimentazione clinica con pazienti affetti da lesione cronica del midollo spinale.

La sperimentazione di fase I della Novartis con l'anticorpo Nogo-A (ATI355) si è conclusa di recente. La sperimentazione di fase I (codice identificativo ClinicalTrials.gov NCT00406016) era uno studio multicentrico in aperto allo scopo



Laboratorio di ricerca

di valutare la fattibilità, il grado di sicurezza e di tollerabilità della infusione continua di cinque dosi di ATI355 per via intratecale nei pazienti cominciando 4-14 giorni dopo la lesione. Lo studio comprendeva anche pazienti paraplegici e tetraplegici con ASIAA.

I pazienti tetraplegici con necessità di respirazione artificiale potevano essere sottoposti al trattamento fino a 60 giorni dopo la lesione, appena fosse stato possibile staccarli dal respiratore. Sono stati esclusi pazienti con sezione trasversale anatomica completa o ostruzione del canale spinale, lesioni multiple del midollo spinale, lesione della cauda equina, lesione del plesso brachiale o lombare, lesione importante della testa e malattie sistemiche. È stata avviata la sperimentazione di fase 2, a indicare che la sperimentazione di fase 1 si è rivelata sicura e fattibile.

In sintesi la messa a punto dell'anticorpo Nogo ha richiesto circa due decenni dalla scoperta iniziale che qualche cosa nella mielina inibisce la rigenerazione degli assoni spinali. Il trattamento è stato convalidato in molti studi di laboratorio e ha superato la fase 1, a conferma della sua fattibilità e sicurezza. Le imminenti sperimentazioni di fase 2 ottimizzeranno la terapia e la misurazione dei risultati, cui faranno seguito i cruciali studi della fase 3 per dimostrare l'efficacia.

CELLULE STAMINALI EMBRIONALI UMANE HUMAN EMBRYONIC STEM (HES)

La scoperta nel 1977 ad opera di Thomson, et al. secondo cui è possibile isolare cellule staminali embrionali umane (HES) pluripotenti e produrle indefinitamente in coltura, ha segnato una svolta radicale nella ricerca sulle cellule staminali. Il primo studio che riferiva l'efficacia delle cellule staminali embrionali per la lesione del midollo spinale fu reso noto nel 1999. Mentre numerosi altri trapianti di cellule hanno riportato esito benefico per la lesione del midollo spinale, es. cellule stromali del midollo, cellule staminali neurali fetali, e altre cellule, si pensava che il solo modo per ottenere cellule per trapianto fosse la raccolta da feti, sangue o midollo osseo.

Le cellule HES sono in grado di produrre molti tipi di cellule destinate al trapianto, comprese cellule staminali neurali che, a loro volta possono produrre neuroni, astrociti, microglia, e oligodendroglia.

La Geron ha contribuito a finanziare i lavori preparatori che hanno portato alla prima coltura di cellule HES con esito positivo. Collaborando con Keirstead alla UC Irvine, Geron ha concentrato l'attenzione sul trattamento della lesione del midollo spinale con cellule progenitrici oligodendriali derivate da cellule staminali embrionali umane. Tuttavia, dopo numerosi annunci di sperimentazioni cliniche fin dal 2005, la prima sperimentazione di fase I di cellule HES non è stata ancora approvata dalla FDA.

Secondo molti i ritardi sono dovuti all'opposizione dell'Amministrazione Bush alle sperimentazioni cliniche con cellule HES negli Stati Uniti, compresa una sospensione nel maggio 2008 da parte della FDA. Alcuni studiosi si preoccupano di una accurata preparazione della prima sperimentazione clinica di HES. Come ha precisato Evan Snyder del Burnham Institute, "L'ultima cosa di cui abbiamo bisogno è un altro caso Jesse Gelsin-

ger", riferendosi al diciottenne morto nel 1999 durante una terapia genica sperimentale all'Università della Pennsylvania.

Dopo la morte di Gelsinger la FDA chiuse per anni molte sperimentazioni di terapie geniche. Trattandosi della prima volta in cui cellule staminali embrionali umane saranno trapiantate in soggetti umani, l'esperimento sarà osservato molto da vicino e qualsiasi effetto negativo sarà messo in grande evidenza.

Nelle dichiarazioni al pubblico, il Direttore Generale della Geron Thomas Okarma ha indicato che l'azienda ha in programma lo studio di 40 soggetti con lesione acuta del midollo spinale. L'esperimento sarà concentrato su pazienti con lesione "completa" (ASIAA) ed entro le prime due settimane successive alla lesione. Non è chiaro se e in quale misura si farà ricorso all'immuno-soppressione. Gli studiosi della Geron hanno riferito che le cellule oligodendrogliali differenziate dalle cellule HES non sono l'obiettivo di cellule innatate ed effettrici umane adattative e sono resistenti alla lisi ad opera di anticorpi Neu5Gc. Keirstead ha però lasciato intendere che potrà rendersi necessaria l'immunosoppressione di lungo periodo.

In sintesi le cellule staminali embrionali umane sono state oggetto di grandi speranze e di contrasti. Dato il loro carattere pluripotente molti considerano queste cellule una promettente fonte di cellule per trapianti. La Geron è una delle prime aziende a finanziare la ricerca che una decina di anni fa ha portato alla prima coltura riuscita di cellule staminali embrionali umane. Le cellule non hanno ancora raggiunto la fase della sperimentazione clinica.

La Geron nelle sue prime sperimentazioni cliniche decise di concentrare l'attenzione sulla lesione del midollo spinale. Tuttavia dal 2005, nonostante ripetuti annunci, i primi esperimenti di fase I non sono stati ancora approvati dalla FDA. Probabilmente l'esperimento studierà 40 pazienti affetti da lesione sub-acuta del midollo spinale con cellule oligodendrogliali differenziate da una linea di cellule staminali embrionali umane. Uno dei quesiti principali riguarda il rigetto immunitario delle cellule e il ricorso o meno alla immunosoppressione.

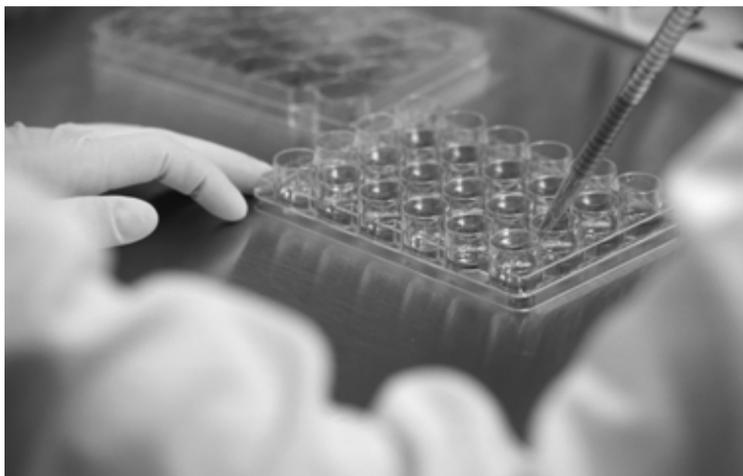
La Geron nelle sue prime sperimentazioni cliniche decise di concentrare l'attenzione sulla lesione del midollo spinale. Tuttavia dal 2005, nonostante ripetuti annunci, i primi esperimenti di fase I non sono stati ancora approvati dalla FDA. Probabilmente l'esperimento studierà 40 pazienti affetti da lesione sub-acuta del midollo spinale con cellule oligodendrogliali differenziate da una linea di cellule staminali embrionali umane. Uno dei quesiti principali riguarda il rigetto immunitario delle cellule e il ricorso o meno alla immunosoppressione.

GLIA DELLA GUAINA OLFATTIVA (OEG)

Il nervo olfattivo è l'unica parte del sistema nervoso centrale che si rigenera continuamente nei mammiferi adulti. La sua capacità rigenerativa è stata attribuita alle cellule gliali della guaina olfattiva (OEG) che nascono nella mucosa nasale e migrano verso il bulbo olfattivo.

Doucette suggerì che le cellule OEG faciliterebbero la rigenerazione in altre aree del sistema nervoso centrale, compreso il midollo spinale. Nel 1996 Smale, et al. utilizzarono cellule OEG per riparare il fornice sezionato trasversalmente nel ratto. Nel 1997 Li et al. utilizzarono cellule OEG per riparare il tratto corticospinale nel ratto adulto. Nel 1998 Ramon-Cueto et al. riferirono che i trapianti di OEG favorivano la rigenerazione nel midollo spinale del ratto, sezionato trasversalmente.

Nel 2000 Barnett, et al. riferirono



Coltura di cellule staminali

che cellule OEG umane sono in grado di rimielinizzare assoni. Imaizumi et al. utilizzò cellule OEG di maiale per favorire la rigenerazione e la rimielinizzazione nel midollo spinale. Ramon-Cueto et al. riferirono la rigenerazione funzionale nel ratto a seguito di sezione trasversale del midollo spinale nei ratti. Molti ricercatori si sono entusiasmati alla prospettiva promettente delle cellule OEG nel superare il gap della lesione del midollo spinale. Un'azienda (Alexion) ha fatto crescere OEG da maiali geneticamente modificati in sostituzione delle cellule umane.

Nel 2001 Lu et al. riferirono che il trapianto di tessuto olfattivo nasale favorisce un parziale recupero nei ratti adulti paraplegici. Poco dopo in Portogallo, Lima et al. avviarono il trapianto

di mucosa nasale in pazienti con lesione cronica del midollo spinale riferendo il recupero dei livelli di classificazione motoria e al tatto e a leggere punzecchiature. Complessivamente esegui trapianti di mucosa nasale a più di 160 pazienti con lesione cronica del midollo spinale. Varie sedi, compresa la Osaka University Medical School, intendono portare avanti lo studio. A Brisbane MacKay-Sim et al. hanno prodotto con successo colture di cellule della guaina olfattiva dalla mucosa nasale di tre pazienti con lesione cronica del midollo spinale e hanno trapiantato le cellule nel loro midollo spinale. A confronto con tre pazienti analoghi per gravità della lesione e per altre caratteristiche i pazienti sottoposti al trapianto non hanno mostrato effetti negativi dei trapianti. Tuttavia essi

non hanno comunque evidenziato significative variazioni funzionali o dolore neuropatico a tre anni dal trapianto. Nella serie più ampiamente pubblicata a oggi Huang et al. hanno trapiantato OEG isolate da bulbi olfattivi di feti abortiti in 171 pazienti con lesione cronica del midollo spinale. I pazienti hanno mostrato rilevanti incrementi nei livelli di classificazione sensoriale ma soltanto modesti miglioramenti della funzione motoria.

Dobkin, et al. criticarono lo studio, sostenendo l'esistenza di complicazioni non rese note e il fatto che cinque pazienti non avessero mostrato alcun miglioramento. Huang ha confutato le critiche pubblicando ulteriori studi secondo i quali i trapianti di OEG sono sicuri ed efficaci. A oggi ha trapiantato OEG in

più di 1200 pazienti.

In sintesi, la scoperta della capacità delle cellule OEG di facilitare la rigenerazione nel midollo spinale animale ha entusiasmato i medici. Carlos Lima in Portogallo ha trapiantato mucosa nasale autologa in oltre 160 pazienti con lesione cronica del midollo spinale con risultati modesti. McKay-Sim a Brisbane ha prodotto colture di cellule OEG di mucosa nasale e le ha trapiantate in tre pazienti che non hanno mostrato effetti benefici significativi a distanza di tre anni. Huang ha trapiantato cellule OEG fetali in più di 700 pazienti e ha rilevato il corrispondente significativo recupero sensoriale.

TERAPIE COMBinate

Le terapie combinate ottengono una maggiore crescita assonale rispetto alle terapie singole o separate. Per rigenerare il midollo spinale le terapie devono affrontare i seguenti ostacoli alla rigenerazione:

- Scavalcare con un ponte il sito della lesione. Il sito della lesione del midollo spinale non fornisce supporto alla rigenerazione di assoni per diversi motivi. Il sito della lesione è disorganizzato, colmo di cellule infiammatorie, carente di molecole di adesione cellulare che possano guidare la crescita assonale, e può contenere fattori che inibiscono la crescita assonale. Di conseguenza molti laboratori stanno trapiantando cellule o collocando biomateriali per realizzare un ponte che favorisca la crescita assonale nel sito della lesione.

- Fonte costante e sostenuta di fattori di crescita. Gli assoni crescono lentamente, meno di un mm al giorno. Devono coprire grandi distanze, diciamo un metro, per raggiungere il loro obiettivo primario. Per farlo devono poter contare su una continua e robusta fonte di fattori di crescita. Numerose neurotrofine, tra cui NGF, NT-3, e GDNF sono fattori di crescita critici. Da una parte si potrebbe risolvere con una infusione dei fattori, ma sarebbe meglio stimolare cellule endogene o trapiantate a secernere fattori di crescita.

- Bloccare gli inibitori della crescita. Numerosi fattori bloccano la crescita assonale nel midollo spinale. Quello meglio definito è il fattore Nogo, basato sulla mielina. Altri comprendono glicoproteine extracellulari, come per esempio CSPG. Il primo si può bloccare mediante anticorpi anti-Nogo-A, anticorpi del recettore Nogo, inibitori rho e addirittura la proteina del recettore nogo, solubile. Il secondo può essere digerito dagli enzimi, compresa la condroitinasi. Nelle sperimentazioni cliniche si

METTIAMO IN PIEDI LA RICERCA

Off. Stampa Faip

Non cedere al richiamo della ricerca che induce alla falsa speranza. Resistere alla tentazione di credere ad una ricerca illusoria che promette miracoli. Puntare invece sulla ricerca in grado di migliorare la qualità della vita delle persone con lesione al midollo spinale.

Un traguardo che si può raggiungere solo con progetti dedicati e focalizzati interamente a questo tipo di patologia.

Con questi obiettivi, nasce il progetto curato dalla Faip "Mettiamo in piedi la ricerca", lanciato in occasione della Giornata Nazionale della Persona con lesione al midollo spinale.

Sono molti gli elementi innovativi che qualificano questo progetto come un'eccellenza nell'ambito scientifico italiano, e ciò tanto in termini di efficienza e qualità scientifica, quanto in termini di trasparenza nella gestione dei fondi e imparzialità nella modalità di selezione dei progetti.

Attraverso un bando di gara la Faip selezionerà e finanzia progetti di ricerca - di base e clinica - proposti da enti di ricerca italiani sulle lesioni al midollo spinale. Il tutto in collaborazione con un Comitato scientifico composto da un pool di esperti super partes di estrazione internazionale: una rarità - se non addirittura un unicum nel panorama scientifico italiano. Ma soprattutto, con "Mettiamo in piedi la ricerca", finalmente, nasceranno degli studi dedicati interamente alla lesione al midollo spinale, in risposta all'attuale grave mancanza, in Italia, di finanziamenti specifici per questa patologia.

Una carenza, questa, che penalizza fortemente il nostro Paese rispetto al resto del mondo. L'obiettivo a medio e lungo termine è la creazione di un vero e proprio percorso di ricerca incentrato sulle lesioni midollari per formare giovani ricercatori.

Beneficiari diretti dell'iniziativa sono tutti i ricercatori e i centri italiani che propongano progetti destinati a migliorare la qualità della vita delle persone con lesione al midollo spinale e sostanzialmente riconducibili ai seguenti raggruppamenti: i laboratori di base che lavorano su preparazioni sperimentali, per giungere alla comprensione del problema e proporre nuove strategie terapeutiche; i centri clinici, per l'applicazione di strumenti pratici in grado di tradurre le risultanze della ricerca di base a livello della componente clinica.

Potenenziali beneficiari diretti sono dunque, a titolo esemplificativo e non esaustivo, i centri universitari, gli IRCSS (istituti di ricovero e cura a carattere scientifico), istituti di ricerca pubblici e privati, le scuole di alta formazione. I beneficiari indiretti sono gli oltre 75.000 italiani che vivono con lesioni al midollo spinale. I progetti stimati più meritevoli verranno premiati nell'aprile 2010, con adeguati finanziamenti in grado di supportarne le fasi di implementazione e sviluppo.

provano le singole terapie. Per sperimentare terapie combinate dobbiamo poter contare su reti di sperimentazione clinica in grado di sperimentare terapie in modo rigoroso ed efficiente. Abbiamo costituito in Cina una rete di sperimentazione clinica per terapie della lesione del midollo spinale.

Denominata Rete Cinese sulla Lesione del Midollo Spinale - China Spinal Cord Injury Network, attualmente questa rete si avvale di 25 centri nella Cina continentale, a Hong Kong e a Taiwan, in grado di studiare molte migliaia di soggetti all'anno con ripartizione delle probabilità. La ChinaSCINet sta effettuando le prime sperimentazioni cliniche di terapie combinate della lesione del midollo spinale, per esempio con cellule mononucleari del sangue da cordone ombelicale (UCBMC) e litio.

Molti laboratori hanno riferito effetti benefici delle UCBMC in caso di lesione del midollo spinale. Nel 2004 Yick et al. hanno riferito che il litio stimola la rigenerazione nel midollo spinale dei ratti. Successivamente Su et al. hanno scoperto che il litio stimola la proliferazione di cellule staminali neurali nel midollo spinale mentre Dill et al. hanno dimostrato che il litio favorisce la rigenerazione degli assoni e il recupero nella lesione del midollo spinale del ratto.

Il litio stimola le cellule UCBMC a secerne NGF, NT-3, e GDNF e pertanto proponiamo di effettuare studi del litio e delle cellule UCBMC separati, in combinazione e successivamente con bloccanti inibitori della crescita assonale come l'anticorpo anti-nogo-A, la proteina del recettore nogo, cethrin, e condroitinasi.

Le UCBMC e il litio sono prime terapie interessanti per la sperimentazione clinica in quanto entrambi sono ampiamente utilizzati da anni nei soggetti umani. Se le UCBMC sono efficaci sono disponibili molte banche di sangue del cordone/midollo in grado di fornire cellule. Il litio costa molto poco e si può assumere per via orale.

CHE COSA ABBIAMO IMPARATO?

Che cosa abbiamo imparato dalle terapie della lesione del midollo spinale sopra citate? Tre insegnamenti emergono chiaramente:

- Il processo è lento e complicato. Poche terapie superano senza intoppi il fuoco incrociato delle fasi di sviluppo. Il tempo medio per la messa a punto di una terapia va oltre il decennio per tutte le terapie sopra descritte. Per esempio, la messa a punto dell'MP ha richiesto 13 anni (dal 1977 al 1990) a partire dalla prima scoperta pre-clinica fino al NASCIS 2. L'allenamento dell'apparato locomotore su pedana supportata da pesi ha richiesto 14 anni (1991-2005). La fampridina (dal 1987 in corso) e l'anticorpo Nogo-A (dal 1990 in corso) richiederanno entrambi probabilmente più di venti anni per la messa a punto. Lo sviluppo del Cethrin è iniziato nel 2003 e le sperimentazioni cliniche potrebbero concludersi forse prima del 2013. La OEG (dal 1997 a oggi) e le cellule staminali embrionali (dal 1997 a oggi) entrambe hanno già richiesto più di un decennio.
- Rigorosa dimostrazione di principio dell'efficacia del trattamento



Ricercatore

necessaria perché aziende, enti pubblici o fondazioni investano milioni di dollari nella messa a punto di una terapia. Nel caso di aziende è necessario anche tutelare la proprietà intellettuale. Gran parte del tempo destinato alla messa a punto per la maggior parte delle terapie risulta speso in un prolungato periodo di ricerca allo scopo di costituire prove dimostrative di principio. In determinati casi, per esempio per l'MP e l'allenamento dell'apparato locomotore, le sperimentazioni cliniche e la ricerca ai fini della dimostrazione di principio sono state portate avanti in parallelo. Tuttavia sia le terapie a base di fampridina che quelle a base dell'anticorpo nogo hanno richiesto 10 anni di approfonditi studi clinici prima del rilascio dell'autorizzazione ai farmaci.

“Poche terapie superano senza intoppi il fuoco incrociato delle fasi di sviluppo”

Le sperimentazioni cliniche sono di per sé rischiose. Un unico errore nel progetto di sperimentazione clinica può bloccare un programma per cinque anni o anche più. È

importante disporre di dati pre-clinici sistematici prima di avviare le sperimentazioni cliniche. Per esempio, il NASCIS 1 confrontava una serie di dieci giorni a 1000 mg/die e una a 100 mg/die senza sufficienti individui animali per indicare la dose o i tempi di terapia ottimali, sprecando così più di cinque anni. La scelta sbagliata nella misurazione degli esiti, come nel caso della scelta della spasticità quale sito primario delle sperimentazioni con Fampridina, ha aggiunto più di cinque anni alle fasi di messa a punto della fampridina per la lesione del midollo spinale. Né la OEG né le cellule HES sono state sottoposte a sperimentazioni cliniche controllate.

I tempi di sviluppo delle terapie per la lesione del midollo spinale possono essere stati particolarmente lunghi perché in tutti i casi si tratta delle prime terapie della rispettiva classe. Per esempio l'MP è stato il primo farmaco neuroprotettore, l'allenamento locomotorio supportato da pesi è stato il primo importante trattamento di riabilitazione con capacità tonica, la fampridina era il primo farmaco che intensificava la conduzione, l'anticorpo nogo e cethrin rappresentavano le prime terapie rigenerative, mentre l'OEG e i trapianti di HES sono entrambi primi casi nella rispettiva classe. Di per sé aprire una nuova strada richiede tempo.

Le reti di sperimentazione clinica dovrebbero abbreviare i tempi di messa a punto dei trattamenti perché molto del tempo e della spesa di sperimentazioni cliniche deve essere destinato al reclutamento e alla formazione di centri di sperimentazione clinica. Il fatto di poter

contare su reti di sperimentazione clinica disponibili e in grado di provare le terapie non soltanto migliorerà la qualità delle sperimentazioni cliniche, ma dovrebbe anche accelerare notevolmente il procedimento e coprire i costi. Tutto ciò non potrà che incoraggiare le aziende a investire nelle terapie delle lesioni del midollo spinale.

PROBABILITA'

Entro quanto tempo possiamo attenderci terapie che curino la lesione del midollo spinale? A oggi la maggior parte delle terapie della lesione del midollo spinale ha richiesto 10-20 anni per completare le sperimentazioni cliniche. La costituzione di reti di sperimentazione clinica e il crescente interesse delle aziende farmaceutiche per le terapie della lesione del midollo spinale possono ridurre i tempi di sviluppo.

Tuttavia finché non si disporrà di consistenti nuovi fondi per le sperimentazioni cliniche nel caso della lesione del midollo spinale, è improbabile che il ritmo di progresso della messa a punto di nuove strategie cambi in modo significativo. Fortunatamente non stiamo cominciando da zero e parecchie promettenti terapie sono già entrate nelle fasi di sperimentazione clinica. Sei delle otto terapie sopra descritte sono o saranno presto nella fase di sperimentazione clinica. Se ciascuna terapia ha il 50% di probabilità di successo dovremmo essere davvero molto sfortunati perché tutte le sperimentazioni fallissero. In caso di sei esperimenti la probabilità di fallimento di tutti questi sei è di 1 su 64.

Ovviamente ci conviene avere il maggior numero possibile di sperimentazioni cliniche in corso in parallelo. La ragione è che se una sperimentazione ha successo, vincono tutti.

Naturalmente la probabilità di successo di una determinata sperimentazione clinica dipende dalla terapia e dalla quantità di dati a supporto di quella determinata terapia e dal programma di sperimentazione clinica. Se ci si precipita a realizzare la sperimentazione clinica senza una massiccia dose di dati pre-clinici il rischio di fallimento è molto più elevato. Poiché disponiamo di fondi e strutture limitate per la sperimentazione clinica, aumenterebbe anche la probabilità di successo delle sperimentazioni cliniche se ci si concentrasse su quelle terapie che dispongono già della maggior parte dei dati di supporto.

La prima sperimentazione clinica di successo che ripristina la funzionalità nei soggetti con lesione sub-acuta o cronica del midollo spinale aumenterà l'entusiasmo e i fondi per più sperimentazioni cliniche. Se una qualunque delle sei terapie sopra citate, o di decine di terapie in attesa di sperimentazioni cliniche avesse successo, ritengo che le aziende comincerebbero a investire nelle terapie della lesione del spinale.

La prima terapia è sempre la più difficile da far finanziare e da far partire. Molte terapie sarebbero anche le prime nelle rispettive classi, ossia la prima terapia rigenerativa, la prima terapia basata sul trapianto di cellule, la prima terapia ri-mielinizzante.

Due tipi di insuccessi nella sperimentazione clinica sono nocivi per la comunità che si occupa della lesione del midollo spinale, per i ricercatori e gli sponsor. Il primo e il peggiore dei due è costituito dalle sperimentazioni false negative, ossia che falsamente indicano l'inefficacia del trattamento, con esito

particolarmente deleterio. Sperimentazioni di questo genere possono essere fondate su basi non sufficienti, ossia sperimentazioni che non si avvalgono di soggetti in numero sufficiente a determinare la validità e il significato dello studio. Può anche succedere che si scelga un metro di misura dell'esito non adeguato.

Il secondo tipo di insuccesso è quello di sperimentazioni non conclusive. Che possono derivare da un seguito scarso e da elevati tassi di abbandono.

Infine è importante rilevare che le sperimentazioni cliniche che indicano l'inefficacia di un trattamento non sono un "fallimento". Dimostrare che una terapia non funziona è altrettanto importante quanto dimostrare che funziona. Evita lo spreco di ulteriore tempo e risorse in una determinata terapia. Pertanto, per esempio, molti ritengono che le cellule del sangue del cordone/midollo svolgano un effetto benefico nella lesione del midollo spinale.

Di fatto parecchie cliniche estere propongono e fanno pagare il trattamento della lesione del midollo spinale a base di sangue dal cordone/midollo come se si fosse già dimostrato valido. Una sperimentazione clinica rigorosa e correttamente svolta che ne dimostri l'inefficacia bloccherà dispendiosi sprechi.

SINTESI E CONCLUSIONI

Sono in molti a chiedersi spesso quanto tempo ci vorrà perché sia disponibile una cura della lesione del midollo spinale. Negli ultimi vent'anni all'incirca una decina di terapie ha raggiunto la fase della sperimentazione clinica. Per illustrare il percorso di messa a punto della terapia ho descritto otto terapie che hanno superato o sono in fase di sperimentazione clinica per la lesione del midollo spinale.

1. Metilprednisolone (MP) a dosi elevate è il primo trattamento della lesione del midollo spinale a essere sottoposto a sperimentazione clinica in uno studio randomizzato controllato da placebo.
2. L'allenamento del sistema locomotorio sostenuto dal peso è la prima terapia di riabilitazione che ha dimostrato di ripristinare la funzionalità dopo la lesione del midollo spinale.
3. Fampridina (4AP) è la prima terapia che migliora la conduzione negli assoni demielinizzati ma non se ne è tuttora dimostrata l'efficacia nella lesione del midollo spinale.
4. L'anticorpo Nogo è la prima terapia che ha dimostrato di saper rigenerare il midollo spinale di ratti e al riguardo è attualmente in corso la sperimentazione clinica di fase 2.
5. Cethrin è una tossina C3 batterica ricombinante permeabile alla membrana che blocca l'rho, miglio-

ra la ripresa negli animali e negli umani ed è alla sperimentazione clinica di fase 2.

6. La glia della guaina olfattiva (OEG) è stata trapiantata in >1200 pazienti affetti da lesione cronica del midollo spinale ma non è ancora stata sottoposta a sperimentazione controllata.

7. Fin dal 2005 la Geron ha annunciato la sperimentazione clinica con cellule staminali embrionali umane, tuttora in attesa dell'approvazione da parte della U.S. FDA.

8. Terapie combinate. La lesione del midollo spinale (China Spinal Cord Injury Network) sta attualmente sperimentando cellule mononucleari del sangue del cordone/midollo e litio, separatamente e in combinazione. Tre sono gli insegnamenti importanti che si traggono dalla storia dello sviluppo delle terapie della lesione del midollo spinale.

Primo, la messa a punto di una terapia è lunga e complessa, considerando che ogni terapia richiede dieci anni o anche più. Secondo, è necessaria una rigorosa dimostrazione della validità del principio prima che aziende, enti pubblici o fondazioni investano milioni nella messa a punto di una terapia. Infine le sperimentazioni cliniche sono intrinsecamente rischiose. Anche un solo errore nell'impostazione della terapia può bloccare un programma o fargli fare un passo indietro di molti anni.

La messa a punto di terapie in grado di curare la lesione del midollo spinale richiederà estese reti di sperimentazione clinica per provare sistematicamente terapie combinate. Per far ricrescere assoni in quantità in tutto il sito della lesione le terapie devono essere un grado di scavalcare il sito della lesione con un ponte di cellule in grado di sostenere gli assoni in crescita, di fornire una fonte di fattori di crescita per un lungo

“La messa a punto di una terapia è lunga e complessa”

periodo, e di bloccare gli inibitori della crescita nel midollo spinale, come pure di sostituire le cellule. Sappiamo che ciascuno di questi passaggi è possibile. La

China Spinal Cord Injury Network sta cominciando la sperimentazione clinica della prima terapia combinata: cellule mononucleari del sangue del cordone/midollo e litio.

Numerosi gruppi hanno riferito che le cellule del sangue del cordone/midollo hanno effetti benefici sui modelli animali di lesione del midollo spinale. Il litio intensifica la rigenerazione nel midollo spinale, stimola la proliferazione di cellule del sangue del cordone/midollo e di cellule staminali neurali oltre ad aumentare la produzione di fattori neurotrofici. Se questa combinazione risulterà efficace aggiungeremo gli elementi che bloccano l'inibitore della crescita.

Quanto tempo ci vorrà allora? Fortunatamente non partiamo da zero. Sei delle otto terapie sopra descritte sono già o saranno presto in fase di sperimentazione clinica. Altre terapie stanno arrivando alla fase di dimostrazione di principio e dovrebbero presto entrare nella fase di sperimentazione clinica. Anche se ciascuna sperimentazione di cui sopra avesse soltanto il 50% di probabilità di successo, è molto probabile che nei prossimi anni almeno una avrà successo.

Il tempo necessario per mettere a punto terapie curative combinate dipende dai finanziamenti e dalla disponibilità di una rete di sperimentazione clinica.



Persona con lesione spinale