SLA e Sclerosi Multipla. Nuove prospettive di trattamento

Roma, 20 Giugno 2024 - IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza Opera di San Pio da Pietrelcina e Revert ONLUS, hanno presentato oggi due nuove prospettive di trattamento per la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) e la Sclerosi Multipla (SM), attraverso il trapianto di cellule staminali cerebrali.

In occasione di un evento presso la sede della Pontifica Accademia per la Vita alla presenza del Ministro della Salute On. Orazio Schillaci, di sua Eccellenza Mons. Vincenzo Paglia, Presidente della Pontifica Accademia per la Vita, del Direttore Amministrativo dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Giovanni Pavesi, del Presidente e del Direttore della Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza, rispettivamente l'Arcivescovo Franco Moscone e Gino Gumirato e il Presidente della Fondazione Revert Onlus, Avv. Gaetano Tasca, sono stati illustrati gli importanti risultati del trial clinico di Fase 1 per la SM secondaria progressiva e il recente inizio della sperimentazione di fase 2 per la SLA.

Il trattamento con cellule staminali cerebrali rappresenta, ad oggi, una delle terapie potenzialmente più efficaci contro queste patologie. La metodologia messa a punto e le ricerche condotte dal Prof. Angelo Luigi Vescovi – Direttore Scientifico dell'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza Opera di San Pio da Pietralcina, Presidente del comitato nazionale di Bioetica e Fondatore di Revert ONLUS –hanno infatti

mostrato che il trapianto intracerebrale di cellule staminali cerebrali può normalizzare il quadro fisiopatologico mediante il rilascio di sostanze trofiche e antinfiammatorie.
Per quanto riguarda la ricerca per la terapia della SLA, a gennaio 2024 è iniziato il reclutamento dei pazienti per la sperimentazione clinica di fase 2 con le stesse cellule. Sotto la direzione della professoressa Letizia Mazzini, tra marzo e maggio del 2024, il team ospedaliero del Dr. Leonardo Gorgoglione e del Dr. Giuseppe d'Orsi ha trapiantato due pazienti, e il terzo intervento si terrà a luglio. Questo importante traguardo è stato raggiunto grazie agli incoraggianti risultati ottenuti con la fase 1 della sperimentazione, iniziata nel 2012 e che ha visto per la prima volta al mondo, il trapianto di cellule staminali cerebrali in differenti aree del midollo spinale di pazienti affetti da SLA. La sperimentazione condotta dal gruppo di ricerca del Prof. Vescovi è l'unica al mondo ad essere approdata alla fase 2.
Il costo di questa nuova fase sperimentale è di 4,3 mln di euro. Un finanziamento di 1mln di euro è stato ricevuto grazie ad un bando PNRR europeo (il progetto si è classificato primo su 300 presentati).
"In questa nuova fase sperimentale il trapianto di cellule non sarà più effettuato mediante iniezioni a livello del midollo spinale – come nella fase 1 – ma con una procedura chirurgica molto più semplice e sicura per i pazienti" ha spiegato il Prof. Angelo Vescovi "Le cellule staminali verranno inoculate nei ventricoli cerebrali mediante l'impiego di un catetere collegato ad un reservoir di Ommay. L'estremità del catetere verrà posizionata nel ventricolo, mentre il serbatoio sotto il cuoio capelluto. Si tratta di una procedura chirurgica consolidata e utilizzata routinariamente nella chirurgia dei tumori e che è stata applicata anche nell'ambito del trial clinico di fase 1 per la Sclerosi Multipla, condotto sempre dal mio team e portato a termine nel 2021 senza che siano stati rilevati eventi avversi".
"Questo approccio, meno invasivo e potenzialmente più efficace in quanto permette alle cellule di raggiungere più motoneuroni ammalati, rappresenta un'importante evoluzione nella ricerca sulla terapia cellulare per i pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica, di cui siamo stati pionieri ormai 20 anni fa" - ha aggiunto la Prof.ssa Letizia Mazzini, Direttrice della SCDU Neurologia e del Centro Esperto SLA dell'Azienda ospedaliero-universitaria di Novara.
Per quanto riguarda invece, la sperimentazione per il trattamento della SM, il team di ricerca guidato dal Prof. Vescovi ha portato a termine un trial clinico di fase 1 con cellule staminali cerebrali umane, i cui risultati

sono stati pubblicati a novembre 2023 sull'autorevole rivista Cell Stem Cell[1]. Grazie agli incoraggianti risultati ottenuti è possibile a questo punto procedere con la fase 2 della sperimentazione che sarà mirata a consolidare i risultati sulla sicurezza del trattamento ottenuti nella fase 1, ma sarà progettata anche per fornire alcune indicazioni utili a valutare il dosaggio e la possibile efficacia terapeutica delle cellule. Il team di lavoro del Prof. Vescovi è impegnato nella stesura del protocollo che verrà sottoposto ad AIFA per ottenere le autorizzazioni necessarie per dare inizio alla seconda fase del trial clinico.

Ricerca scientifica avanzata ed etica

La metodologia messa a punto dal Prof. Angelo Vescovi coniuga ricerca scientifica avanzata ed etica perché le cellule staminali cerebrali impiegate per la sperimentazione clinica provengono esclusivamente da tessuto prelevato da feti deceduti per cause naturali e segue la medesima procedura autorizzativa e di certificazione della donazione volontaria di organi. Le cellule vengono prodotte in regime di Good Manifacturing Practice (GMP), secondo la normativa italiana ed europea presso l'Unità Produttiva per Terapie Avanzate (UPTA) posta nella struttura dedicata alla ricerca sulla medicina traslazionale (Institute for Stem Cell Biology, Regenerative Medicine and Innovative Therapies ISBReMIT) dell'IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" di San Giovanni Rotondo. Le ricerche condotte in fase preclinica hanno dimostrato che le cellule sono in grado di portarsi in prossimità# di zone in cui sono in corso processi di morte cellulare e di bloccarli, normalizzando il quadro fisiopatologico tramite il rilascio di sostanze trofiche e rigenerative.

SLA - la patologia

La SLA è una malattia neurodegenerativa progressiva che colpisce i motoneuroni, cellule del sistema nervoso responsabili del controllo della muscolatura. In particolare risultano compromessi i motoneuroni superiori localizzati nella corteccia cerebrale e quelli inferiori a livello bulbare e spinale.

I primi sintomi includono debolezza della muscolatura di gambe e braccia, rigidità o fascicolazioni muscolari, difficoltà nella deglutizione e nell'elaborazione della parola. La malattia si estende progressivamente a tutta la muscolatura scheletrica determinando una paralisi completa e la morte del paziente, solitamente per crisi respiratoria, nell'arco di 3-5 anni. La patologia non influisce invece sulle funzioni sensoriali, sessuali, sfinteriali, che vengono completamente preservate.

La SLA è una patologia multifattoriale e le sue cause non sono note: alla base può esserci una componente genetica, ma solamente il 25% dei

pazienti è portatore di mutazioni genetiche che potrebbero essere causa della malattia. L'incidenza si colloca a 3 casi ogni 1000.000 abitanti/anno, la prevalenza è pari a 10 ogni 100.000 abitanti nei paesi occidentali ed attualmente in Italia sono circa 6.000 i malati di SLA.
La SLA colpisce entrambi i sessi, anche se vi è una lieve preponderanza nel sesso maschile.

SLA - il protocollo di fase 2

Il protocollo per la sperimentazione di fase 2 per la SLA, approvato a giugno 2023, è stato concepito come un protocollo in triplo cieco. Ciò significa che sia i ricercatori, quindi neurologi, neurochirurghi e biologi, sia i pazienti e gli statistici non sono a conoscenza del fatto che i pazienti ricevano il trattamento o il placebo.
Nel corso della fase 2 i pazienti vengono suddivisi in due gruppi sperimentali e vengono testati due differenti dosaggi di cellule, in particolare 20 e 40 milioni. Il protocollo prevede una prima fase in cui sei pazienti vengono sottoposti ad un solo trattamento con cellule: tre ricevono 20 milioni di cellule, mentre i successivi tre 40 milioni. In una seconda fase dello studio i 24 pazienti verranno invece sottoposti a due trattamenti: il primo trattamento in cui, in maniera assolutamente randomizzata, riceveranno una dose di placebo oppure una delle due dosi di cellule previste dal protocollo, quindi 20 o 40 milioni; a distanza di tre mesi i pazienti verranno sottoposti ad un secondo trattamento. Quelli che avranno già ricevuto le cellule saranno infusi con placebo mentre gli altri riceveranno 20 milioni o 40 milioni di cellule. Al termine dell'inoculo verrà anche rimosso il catetere. Ogni paziente arruolato verrà sottoposto ad un follow up clinico della durata di un anno a partire dal primo trattamento ricevuto e verrà monitorato ogni 6 mesi per almeno 5 anni o possibilmente per tutta la durata della vita. Lo studio avrà una durata complessiva di 36 mesi.

SM - la patologia

La SM è una patologia neurodegenerativa caratterizzata da un'azione anomala del sistema immunitario che attacca e danneggia la mielina, la guaina protettiva che circonda le fibre del sistema nervoso, causando un'interruzione nella trasmissione dei segnali elettrici nel cervello e nel midollo spinale. La malattia si manifesta in maniera differente a seconda della sede delle lesioni nel sistema nervoso. Si possono avere disturbi visivi, della sensibilità, cognitivi, motori, della coordinazione, parossistici e del linguaggio. Il decorso della SM è estremamente variabile ed imprevedibile.

Nel mondo sono quasi 3 milioni i casi di SM, 122.000 in Italia, con circa 3400 casi nuovi all'anno solamente in Italia. La SM può esordire ad ogni età della vita, ma è diagnosticata per lo più tra i 20 ed i 40 anni e prevalentemente nelle donne che risultano colpite in numero doppio rispetto agli uomini. Per frequenza, nel giovane adulto, è la seconda malattia neurologica e la prima di tipo infiammatorio cronico.
Al momento non esistono terapie in grado di curare la patologia.
SM - i risultati della ricerca
Il trial clinico di fase 1 è iniziato a gennaio 2018, ha avuto una durata complessiva di circa 3 anni e si è trattato di un trial clinico multicentrico internazionale che ha coinvolto centri di competenza in tutta Italia e in Svizzera, coordinati dal centro di medicina rigenerativa IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo. Nel corso dello studio sono 15 i pazienti ad essere stati sottoposti al trapianto di cellule staminali e al successivo monitoraggio di 12 mesi. Durante l'intero anno non sono stati riscontrati decessi o eventi avversi gravi dovuti al trattamento e gli effetti collaterali sono stati modesti, temporanei o comunque reversibili. Tutti i pazienti all'inizio del trial clinico mostravano alti livelli di disabilità – erano per esempio costretti ad utilizzare la sedia a rotelle – ma nel corso del monitoraggio di dodici mesi non hanno mostrato alcun aumento del grado di disabilità o un peggioramento della sintomatologia. Nessuno dei pazienti ha inoltre mostrato sintomi che indicassero una recidiva, segni di progressione o ulteriori evidenze di riattivazione della malattia suggerendo una sostanziale stabilità della patologia, sebbene i livelli elevati di disabilità all'inizio dello studio lo rendano un dato difficile da confermare. Inoltre, durante la sperimentazione di fase 1, un importante dato è emerso nella valutazione del "volume cerebrale complessivo" che nei pazienti affetti da SM tende ad aumentare a causa del processo di neurodegenerazione: nei pazienti sottoposti al trapianto si è osservato che, tanto più alta era la dose di cellule staminali iniettate, tanto più si notava una diminuzione del volume cerebrale stesso. L'ipotesi è che il fenomeno possa essere legato ad un effetto anti-infiammatorio o anche neuroprotettivo dovuto all'azione delle cellule staminali trapiantate.
[1] Leone et al., 2023, Phase I clinical trial of intracerebroventricular transplantation of allogeneic neural stem cells in people with progressive multiple sclerosis. Cell Stem Cell 30, 1597–1609