

Essere & benessere | Scienze

Una culla per le cellule staminali



di Piero Bianucci

Volerà sulla Stazione Spaziale una micro-fabbrica di organi umani realizzata al Politecnico di Milano. L'ha ideata Manuela Raimondi in collaborazione con colleghi del Cnr e del Dipartimento di Fisica

NEL CIELO VOLANO LE PROVETTE

Nel tondo: Manuela Teresa Raimondi, 49 anni, ha realizzato il laboratorio spaziale, la "culla" in cui si svilupperanno le cellule staminali.

«**V**olevo fare l'astronauta», racconta Manuela Teresa Raimondi, 49 anni, un figlio di 17 anni e una figlia di 11.

«Ho affrontato con successo una lunga serie di selezioni, ma alla fine non ce l'ho fatta. Succede. Nella vita non sempre si raggiungono gli obiettivi desiderati. Per fortuna avevo anche altri interessi e adesso sto per prendermi una piccola rivincita. Non sarò io ad andare in orbita sulla Stazione spaziale internazionale ma volerà lassù qualche cosa che ho realizzato nel mio laboratorio: una specie di culla per cellule staminali, dove queste meravigliose cellule che rappresentano la frontiera della medicina del futuro si svilupperanno in tre dimensioni come se si trovassero nella loro nicchia naturale in un essere vivente. Un aspetto interessante è che questo



esperimento spaziale potrà rivelarsi utile proprio per la salute degli astronauti che, rimanendo in alcuni casi per parecchi mesi in assenza di peso, vanno incontro a forme di decalcificazione. Ma i risultati saranno trasferibili nella vita quotidiana a molte persone che soffrono di varie patologie, per esempio di osteoporosi».

Manuela Raimondi si è laureata in ingegneria meccanica al Politecnico di Milano e nel 2000 ha conseguito il dottorato di ricerca in Bioingegneria presso lo stesso ateneo, dove attualmente è professore associato presso il Dipartimento di Chimica, Meccanica e Ingegneria chimica "Giulio Natta". Qui, nel 2009 ha fondato il "Mechanobiology Lab", struttura di ricerca che tuttora dirige. Del 2009 è la creazione del "Live

*benessere@stpauls.it



ORGANI NUOVI

Le staminali mesenchimali hanno trovato applicazione nella chirurgia plastica ricostruttiva per riparare ulcere e ustioni, in cardiologia per ridurre i danni lasciati dall'infarto nei tessuti del miocardio e in medicina vascolare per curare malfunzionamenti di vene e arterie. Risultati efficaci si stanno ottenendo nella rigenerazione dei tessuti connettivi.



Piccolo dizionario

- ▶ **Cellule staminali:** sono cellule-bambine, che non hanno ancora deciso che cosa faranno da adulte. La "decisione" dipende da segnali biochimici e meccanici che ne promuovono la specializzazione nei diversi tipi di tessuti solidi e liquidi: pelle, ossa, muscoli, sistema nervoso, sangue.
- ▶ **Mesenchima:** è il tessuto connettivo embrionale che deriva dal distacco dei "foglietti embrionali", specie quello mediano (mesoderma). Le cellule mesenchimali hanno una forma a stella e sono pluripotenti: possono cioè differenziarsi in numerosi tipi di tessuto.
- ▶ **Bioreattore:** dispositivo progettato per fornire un ambiente adatto alla crescita di organismi biologici, dai batteri alle cellule ai vari tipi di tessuti, all'esterno del corpo umano, per esempio lembi di pelle da trapiantare su pazienti ustionati. Grande importanza hanno acquisito i micro-bioreattori per coltivare e studiare le cellule staminali.

Cell Imaging Lab", una *facility* dedicata alla visualizzazione di cellule "in vivo". La sua attività di ricerca è centrata sull'interazione chimico-fisica tra cellule viventi e microambiente. Questo lavoro integra la simulazione al Pc di fenomeni a scale diverse, dal millesimo di millimetro (micron) ad alcuni centimetri, con tecniche avanzate di coltura cellulare. Il campo di ricerca che ha aperto e di cui è leader riconosciuta è quello dei bioreattori micromeccanici e delle nicchie sintetiche per coltivare cellule staminali. Due tecnologie che si sono dimostrate utilissime per migliorare la conoscenza di meccanismi biologici fondamentali, in particolare delle staminali mesenchimali, su cui il team milanese ha concentrato i suoi sforzi.

Autrice di quasi 200 pubblicazioni



scientifiche, Manuela Raimondi ha ottenuto sei brevetti nei settori della mecano-biologia e della medicina rigenerativa. **Il risultato che l'ha resa nota al grande pubblico è quello dei "nicchioidi", un substrato costituito da una matrice di strutture sintetiche in grado di mantenere la funzionalità di cellule staminali e**

progenitrici durante la loro moltiplicazione senza ricorrere a fattori di crescita. Il brevetto è stato depositato nel 2015 dal **Politecnico di Milano**, in compartecipazione con il Cnr e la Fondazione Cariplo che ha finanziato la partenza della ricerca.

Quelle nicchie vitali

Nel nostro organismo le staminali progenitrici sono localizzate in "nicchie" che le isolano dal contesto del tessuto.

La condizione di isolamento è essenziale per garantire che alle staminali arrivino i corretti segnali biochimici prodotti da altre cellule, segnali che ne regolano la funzionalità. I nicchioidi sono appunto nicchie artificiali fatte di materiali non biologici ma capaci di offrire alle staminali un ambiente tridimensionale che simula quello dei tessuti viventi.

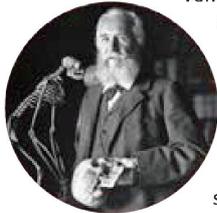
Il traguardo a cui punta la tecnologia dei nicchioidi è la medicina rigenerativa, cioè una nuova forma di medicina che promette di riparare organi malati sostituendo cellule morte o diventate inefficienti con quelle nuove rigenerate a partire da staminali del paziente stesso. Esistono diverse varietà di cellule staminali, più o meno "potenti", vale a dire più o meno capaci di trasformarsi in cellule adulte di vari tessuti e organi o, al limite, di un solo speci-

Essere & benessere | Scienze



Una breve storia

► Fu il naturalista tedesco Ernst Haeckel (nella foto), sostenitore della teoria dell'evoluzione di Charles Darwin e ideatore della parola "ecologia", a individuare nel 1868 le cellule staminali, ma le loro straordinarie proprietà all'inizio non furono capite. Nel 1894 Jacob Keller ne intuì la potenzialità di rigenerazione. Il russo Alexander Maximov nel 1909 al Congresso della Società di Ematologia che si svolse a Berlino suggerì l'esistenza di staminali ematopoietiche in grado di differenziarsi in globuli rossi, bianchi e piastrine. Negli ultimi vent'anni, infine,



si sono moltiplicati gli esperimenti di applicazioni terapeutiche delle staminali.



Laser ultraveloci

► Il laser è un dispositivo che emette luce coerente, cioè le cui onde hanno tutte la stessa frequenza e viaggiano allineate un po' come i soldati di un battaglione. Le applicazioni vanno dai semplici puntatori usati dai conferenzieri ai lettori di Cd che abbiamo nei computer e negli impianti Hi-Fi fino a laser di potenza in grado di tagliare lastre di acciaio. Questi laser emettono un flusso di luce (fotoni) continuo, come un fiume che scorre. Altri laser emettono invece impulsi di fotoni, come un rubinetto che gocciola. Oggi si ottengono frequenze di impulsi elevatissime. I laser ultraveloci "pulsano" con intervalli di un milionesimo di miliardesimo di secondo (femtosecondo).



La "medicina di precisione" tiene conto delle caratteristiche genetiche del singolo

► co tipo. La "riparazione" del cuore danneggiato da un infarto con cellule staminali mesenchimali, che riducono la cicatrice infiammatoria, è un esempio promettente di medicina rigenerativa, mentre la rigenerazione della cornea e della pelle è già una realtà in uso clinico allargato.

Se le cellule utilizzate in una terapia rigenerativa provengono dal paziente, si evita il rischio di rigetto e si evita di dover prendere per il resto della vita farmaci immunosoppressori, ciò che corrisponde anche a un risparmio nelle spese sanitarie, sia pure a fronte di un maggiore costo iniziale. Inoltre, tessuti rigenerati *in vitro* da poche staminali si prestano fin d'ora a studiare processi biologici importanti nonché a sperimentare nuovi farmaci, anche personalizzati. È la cosiddetta "medicina di precisione", che tiene conto delle caratteristiche genetiche ed epigenetiche del singolo paziente. In una prospettiva di lungo periodo - diciamo

qualche decennio - è lecito immaginare la "costruzione" *in vitro* di interi organi da sostituire a quelli malati come se di trattasse di "pezzi di ricambio".

Progetto da 2 milioni di euro

Il progetto "Nichoid" (www.nichoid.polimi.it), diretto dalla Raimondi che fruisce di un finanziamento di 2 milioni di euro ha come **obiettivo primario riuscire a controllare le funzionalità delle cellule staminali mesenchimali**, cioè le cellule responsabili della rigenerazione continua dei nostri tessuti muscoloscheletrici, messe in coltura fuori dal corpo umano. I nichoidi e i bioreattori ideati da Manuela Raimondi con la collaborazione dei suoi colleghi del Cnr e del Dipartimento di Fisica - stanno diventando autentiche "stampanti 3D miniaturizzate" di organi. A questo scopo al Politecnico di Milano si applicano tecnologie dedicate. **Essenziale è la collaborazione dei fisici del Politecnico di Milano guidati dal professor**

* benessere@stpauls.it



A PICCOLI GRANDI PASSI

Sopra: il bioreattore che produce cellule specializzate. Sotto: lo scienziato Alexander J. Friedenstein (1924-1997).



Giulio Cerullo: «Con il nostro velocissimo laser pulsato a due fotoni», spiega Cerullo, «lavoriamo all'interno di una particolare resina polimerica. Possiamo pensare al laser come a una sorta di penna che delinea e realizza strutture programmate al computer: in parole semplici, funziona come una stampante 3D che però ha una risoluzione dimensionale di gran lunga superiore».

Aggiunge Roberto Osellame, dell'Istituto di Fotonica del Cnr: «Nel progetto Nicchioidi noi siamo coinvolti per alcuni aspetti della tecnologia di scrittura laser al femtosecondo. Il nostro contributo consiste nel trovare soluzioni per riuscire a fabbricare queste strutture ad altissima risoluzione su superfici ampie, come è necessario per ottenere dispositivi effettivamente utilizzabili in applicazioni biologiche».

Rigenerare l'osso

Perché lavorare su cellule di tipo mesenchimale? La risposta è semplice: perché queste staminali sono tra le più

promettenti in vista della medicina rigenerativa e riescono a ridurre la reazione infiammatoria dell'organismo. Su di esse c'è una lunga esperienza. **Già negli anni '70 furono isolate dalle cellule del midollo osseo e Alexander J. Friedenstein (1924-1997)** documentò la loro capacità di rigenerare l'osso fuori della sua sede naturale e i tessuti che producono il sangue e lo stroma, cioè il tessuto connettivo di supporto a un organo. Purtroppo però il midollo osseo è difficilmente accessibile e il prelievo richiede una procedura invasiva. Inoltre



Le possibili applicazioni riguardano l'odontoiatria per la rigenerazione mascellare, l'oculistica per i tessuti del cristallino e altri organi umani

le staminali mesenchimali sono poche e il loro numero, già esiguo, diminuisce con l'avanzare dell'età. Di qui l'importanza di disporre di una tecnologia per moltiplicarle.

Ha segnato una svolta la scoperta di altre riserve di cellule mesenchimali nel cordone ombelicale, nella placenta, nel liquido amniotico e nel grasso corporeo. **Le staminali mesenchimali del tessuto adiposo, individuate nel 2000 e piuttosto abbondanti, hanno una buona capacità di proliferazione, senza gravi limitazioni nella differenziazione in altri tessuti.**

Le staminali mesenchimali hanno trovato applicazione nella chirurgia plastica ricostruttiva per riparare ulcere e ustioni, in cardiologia per ridurre i danni lasciati dall'infarto nei tessuti del miocardio e in medicina vascolare per curare malfunzionamenti di vene e arterie. Esperimenti si sono fatti anche in ambito neurologico nel tentativo di contenere la malattia di Parkinson e ridurre i danni prodotti da ictus ischemico. Risultati più efficaci si stanno ottenendo nella rigenerazione dei tessuti connettivi, sia ossei sia cartilaginei: l'innesto di cellule mesenchimali del paziente (trapianto autologo) nella cavità articolare innesca la produzione di nuova cartilagine alleviando i sintomi di malattie reumatiche di origine infiammatoria come l'artrosi e l'artrite.

Altre interessanti linee sperimentali riguardano l'odontoiatria per la rigenerazione mascellare e l'oculistica per i tessuti del cristallino, la lente che, incastonata nel bulbo oculare, mette a fuoco le immagini sulla retina. Michele De Luca dell'Università di Parma ha di recente dimostrato come le staminali non solo possano guarire l'epidermolisi bollosa, la malattia dei cosiddetti "bambini farfalla", la cui pelle va distrutta al minimo contatto, ma inaugurare una nuova linea cellulare che si mantiene nel tempo sostituendo le cellule difettose che causano la malattia. Altre applicazioni riguardano la ricostruzione dell'uretra, alcuni tipi di tumore, la distrofia di Duchenne, la sclerosi multipla amiotrofica e la rigenerazione delle ossa. Tutte malattie fino a ieri considerate incurabili che potrebbero presto essere superate. ●