



**OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO**

Sistema Sanitario Regione Liguria

Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 GENOVA

*Lo dimostra il più ampio studio mai condotto al mondo, durato 8 anni, per verificare l'efficacia delle cellule staminali mesenchimali isolate dallo stesso paziente nella terapia della sclerosi multipla. I dati mostrano che l'infusione endovenosa delle staminali è sicura, ma non ha effetti di rilievo sull'infiammazione, valutata attraverso il numero di lesioni identificate con la risonanza magnetica e neppure sul decorso della malattia e sulla frequenza di ricadute. La mancanza di un'azione consistente sulle lesioni non esclude tuttavia la possibilità di verificare in futuro se vi siano possibili benefici con altri tipi di cellule mesenchimali, ad esempio del tessuto adiposo, del paziente stesso o di un donatore, o modificando il dosaggio o la frequenza delle somministrazioni. Pubblicati oggi sulla prestigiosa rivista *The Lancet Neurology* i risultati dello studio multicentrico internazionale MESEMS sul trattamento della sclerosi multipla con cellule staminali mesenchimali autologhe. La ricerca, che ha coinvolto 15 Centri di 9 Paesi, è stata coordinata dall'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova con l'Università degli Studi di Genova e principale finanziatore è l'Associazione Italiana Sclerosi Multipla AISM con la sua Fondazione (FISM)*



Genova, 21 ottobre 2021 - Erano considerate una promettente opzione terapeutica, invece le cellule staminali mesenchimali autologhe, note per la loro capacità di modulare l'azione del sistema immunitario, sono sicure ma non riducono l'infiammazione cerebrale e le lesioni provocate dalla sclerosi multipla.

Lo dimostra il più ampio studio clinico multicentrico internazionale mai condotto sull'argomento, coordinato dall'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova con l'Università di Genova e pubblicato oggi sulla rivista *The Lancet Neurology*.

Lo studio MESEMS non chiude però tutte le porte alla speranza di poter trovare una strategia neuroprotettiva con le cellule staminali mesenchimali, perché la sicurezza e tollerabilità della procedura, unite alle potenzialità di queste cellule, spronano a indagare se altri tipi di staminali mesenchimali, altre vie di infusione e altri dosaggi o frequenze di somministrazione possano consentire in futuro risultati migliori.

“Dal 2003 AISM e la sua Fondazione, hanno scommesso su quello che allora era un territorio ancora inesplorato, promuovendo e finanziando importanti progetti di ricerca sull'utilizzo delle cellule staminali nella sclerosi multipla. Questo studio coordinato dal San Martino di Genova ha permesso di dare risposte certe alle persone con sclerosi multipla sulla sicurezza delle cellule staminali mesenchimali. Siamo fiduciosi che ulteriori studi su questo tipo di cellule e gli altri studi italiani su altre cellule staminali che finanziamo da anni e che vedono in prima linea anche i ricercatori dell'IRCCS di Genova possano rispondere a tutti quei quesiti che la scienza sottopone e alle attese delle persone per arrivare domani ad avere una terapia efficace per la riparazione del danno” dichiara Mario Alberto Battaglia Presidente della FISM.

### **Disegno dello studio**

Lo studio MESEMS è uno studio multicentrico internazionale di fase 2 che ha coinvolto dal 2012 al 2019 15 Centri per la Sclerosi Multipla in 9 Paesi (Italia, Canada, Regno Unito, Spagna, Francia, Danimarca, Svezia, Austria e Iran) in tutto il mondo, reclutando 144 pazienti e divenendo così la più ampia e rigorosa sperimentazione clinica mai realizzata per verificare la sicurezza e l'efficacia sul trattamento della sclerosi multipla di cellule staminali mesenchimali provenienti dal paziente stesso. In questo caso si è trattato di cellule staminali del midollo osseo, estratte, purificate ed espanse in vitro.

I partecipanti sono stati quindi assegnati casualmente a ricevere l'infusione di staminali o un placebo; oltre al monitoraggio durante tutto il corso dello studio degli effetti collaterali, l'attività del trattamento sulla malattia è stata valutata con risonanza magnetica e sulla base di specifici parametri clinici. Quindi ciascun paziente ha ricevuto il trattamento a cui non era stato sottoposto la prima volta in modo che al termine dello studio tutti i 144 partecipanti abbiano avuto la somministrazione di staminali.

### **Centri coinvolti**

Lo studio internazionale è stato cofinanziato in altre nazioni da associazioni sclerosi multipla facenti parte della Federazione internazionale SM. La Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM) ha finanziato totalmente la ricerca condotta nei Centri italiani e parzialmente quella condotta a livello internazionale. Dei 144 soggetti con SM, il 22% sono italiani coinvolti attraverso tre centri clinici (IRCCS Ospedale Policlinico San Martino e Università di Genova; l'IRCCS Ospedale San Raffaele e l'Università di Verona).

Le cellule staminali mesenchimali per i centri italiani sono state prodotte presso gli Ospedali Riuniti di Bergamo, nel Laboratorio di Terapia Cellulare "G. Lanzani". La lettura centralizzata delle risonanze magnetiche è stata eseguita per tutti i centri coinvolti nello studio presso il Medical Image Analysis Center di Basilea (Svizzera). L'analisi di tutti i dati clinici è a carico della sezione di Biostatistica del Dipartimento di Scienze della Salute dell'Università di Genova.

### **Risultati dello studio**

“Lo studio, disegnato accuratamente proprio per valutare la sicurezza e l'efficacia di questa terapia, ha centrato l'obiettivo solo a metà: l'infusione di staminali si è infatti dimostrato sicuro e ben tollerato, ma non è emerso l'effetto desiderato di spegnere l'infiammazione, misurata attraverso il numero di nuove lesioni identificate dopo 24 settimane con la risonanza magnetica cerebrale - spiega il coordinatore della ricerca Antonio Uccelli, neurologo e Direttore Scientifico dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova - La terapia non ha dato effetti neppure su parametri clinici quali la frequenza di ricadute né la progressione di disabilità”.

“Studi preclinici in modelli sperimentali di sclerosi multipla avevano indicato che le cellule staminali mesenchimali possono modulare l'attività del sistema immunitario, proteggere le cellule nervose e anche promuovere la riparazione del danno - precisa Uccelli - Per questi motivi sono state ritenute le candidate ideali all'uso nella sclerosi multipla, in cui sono presenti sia l'infiammazione, sia il danno al tessuto nervoso. Alcune sperimentazioni su pochi pazienti avevano dato risultati incoraggianti. Purtroppo il nostro studio, ben più ampio e dai criteri più rigorosi mai realizzato finora, non ha dimostrato benefici delle cellule staminali mesenchimali spesso presentate al pubblico come panacea per qualsiasi malattia degenerativa e nonostante evidenze scientifiche ancora frammentarie”.

### **Il futuro della sperimentazione**

“Per poter essere arruolati nello studio i pazienti dovevano presentare una malattia attiva, tuttavia era ammessa l'inclusione di pazienti sia con forma a ricadute e remissioni che progressiva di malattia e questo potrebbe aver influenzato i risultati. Inoltre non è da escludere che le cellule staminali del paziente stesso possano essere meno efficaci rispetto a quelle isolate da soggetti sani - osserva Uccelli - Nonostante le cellule staminali mesenchimali non abbiano dimostrato benefici sull'infiammazione tipica della malattia, saranno necessari ulteriori studi per verificare gli effetti del trattamento nel promuovere la

riparazione del danno del tessuto nervoso e di conseguenza sul rallentamento del decorso della patologia”.

“A tale scopo, si dovranno prendere in considerazione altre variabili cruciali come la fonte delle cellule, valutando per esempio se siano più adatte cellule staminali mesenchimali provenienti da altri tessuti, per esempio del tessuto adiposo, del paziente stesso o di un donatore sano; verificare se vi siano differenze con altre vie di infusione; valutare possibili benefici modificando la quantità di cellule staminali somministrate in proporzione al peso corporeo di chi le riceve e la frequenza di infusioni, singole o multiple. Speriamo in un prossimo futuro di poter rispondere a questi quesiti, ma senza dubbio desideriamo rivolgere un sincero grazie a tutte le 144 persone che hanno creduto in questa ricerca e a FISM che ha reso possibile questo studio finanziando il progetto”, conclude Uccelli.