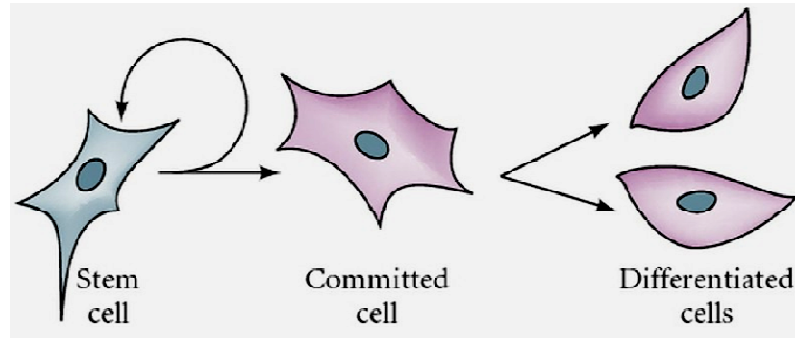


# Stamina e.....

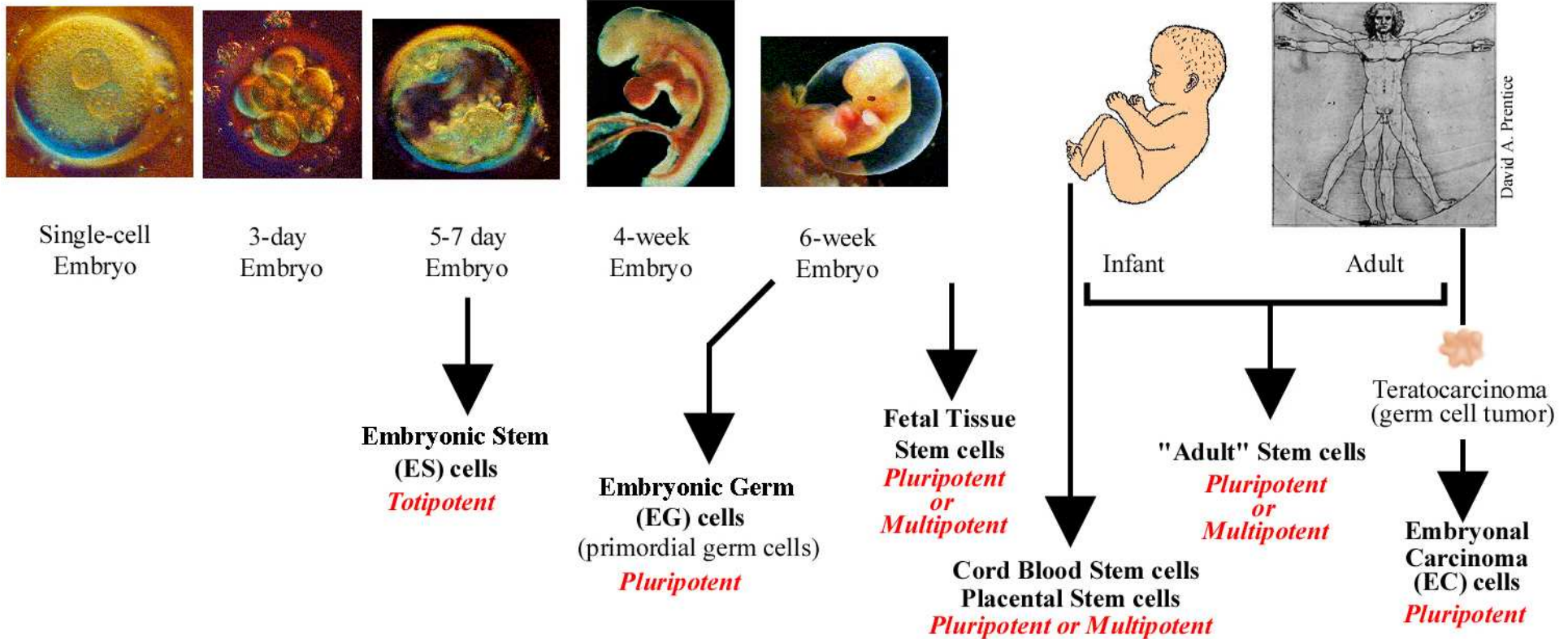
Anna Onofri 4/11/2013

UTL SENAGO



# Stem Cells

Human Developmental Continuum →



## Potenziale differenziativo delle cellule staminali

**Totipotenza:** capacità di una cellula staminale embrionale di dare origine a tutti i tipi cellulari dell'embrione e degli annessi embrionali.

**Pluripotenza:** capacità di una cellula staminale embrionale di dare origine a tutti i tipi cellulari dell'embrione.

**Multipotenza:** capacità di una cellula dell'animale adulto di dare origine a tutti i tipi cellulari di un tessuto.

**Oligopotenza:** capacità di una cellula dell'animale adulto di dare origine a più di un tipo cellulare.

**Monopotenza:** capacità di una cellula dell'animale adulto di dare origine a un solo tipo cellulare.

**cellule staminali somatiche**  
**(SSc)**

**CAPACITA' PROLIFERATIVA:**

**elevata**

**CAPACITA' DIFFERENZIATIVA:**

**normalmente ristretta  
al tessuto di appartenenza**

**TUMORIGENICITA':**

**assente o molto limitata**

**cellule staminali embrionali**  
**(ESc)**

**CAPACITA' PROLIFERATIVA:**

**molto elevata**

**CAPACITA' DIFFERENZIATIVA:**

**praticamente illimitata  
una volta individuate le condizioni**

**TUMORIGENICITA':**

**molto elevata**

# Il metodo Stamina



## Che cos'è

Una terapia a base di cellule staminali



## Ideatore

Davide Vannoni

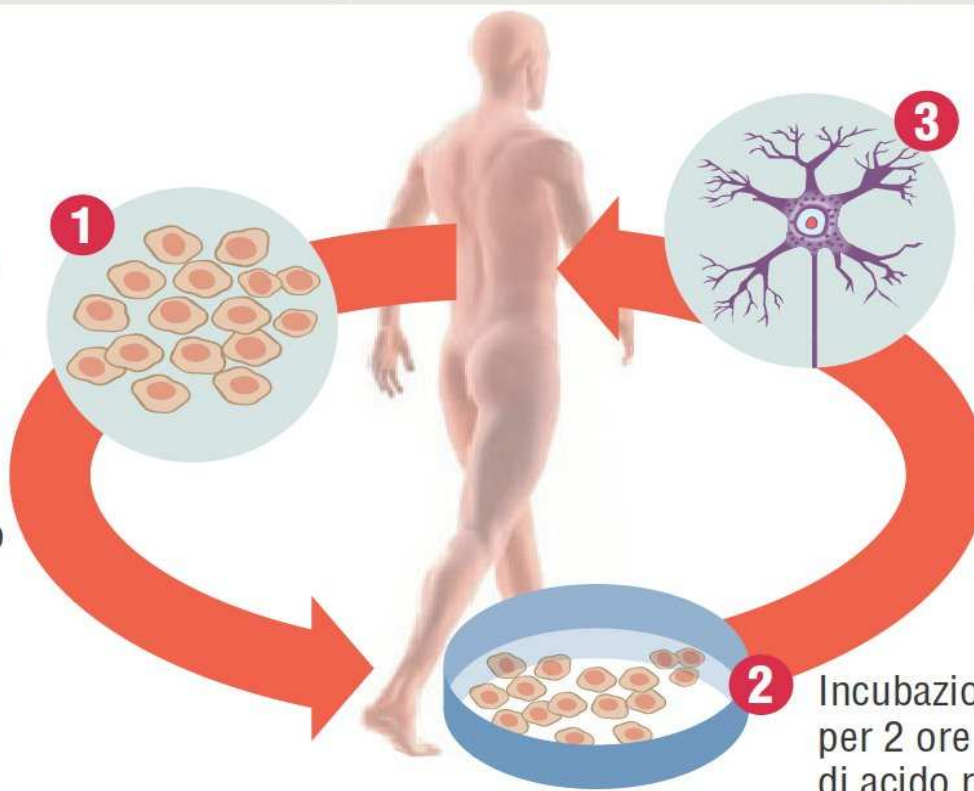


## Destinazione

Cura di malattie neurodegenerative

## LE FASI

1 Estrazione di cellule **staminali mesenchimali** (cellule destinate alla generazione di ossa, pelle e cartilagine) dal midollo osseo dei pazienti



3 Reiniezione nei pazienti stessi delle cellule che si sarebbero convertite in neuroni

2 Incubazione delle cellule per 2 ore in una soluzione di acido retinoico

## Attendibilità



Il metodo, a oggi, risulta essere **privo di ogni validazione scientifica** che ne attesti l'efficacia

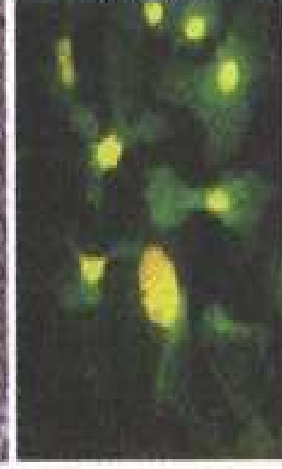
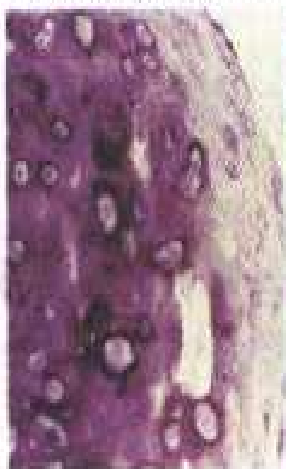
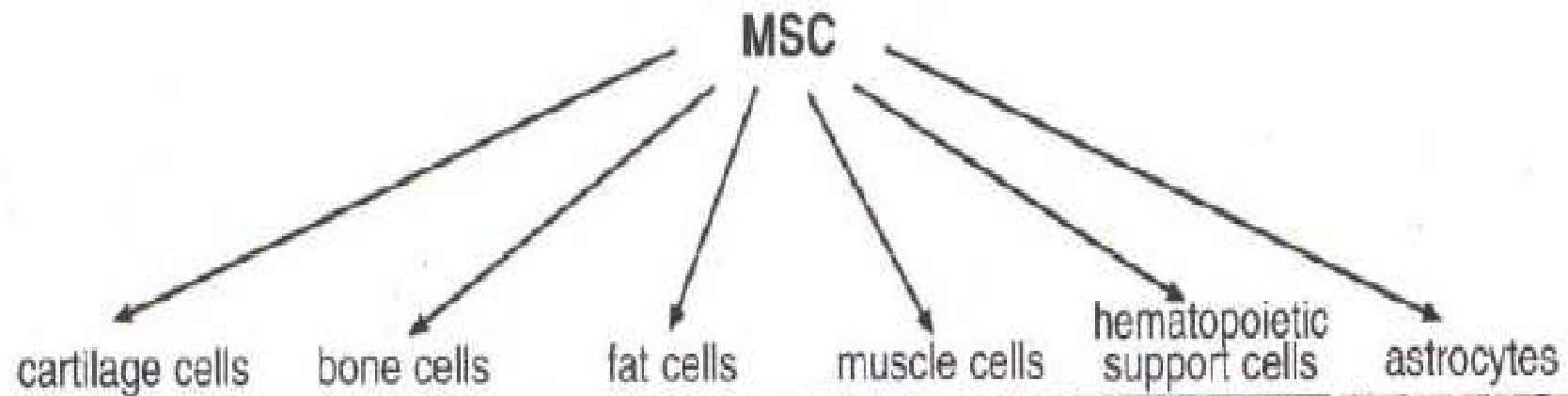
## Sperimentazione



Approvata dal parlamento il **23 maggio scorso**, sarebbe dovuta partire l'**1 luglio**, ma la documentazione scientifica sul metodo non è ancora stata consegnata agli organi preposti

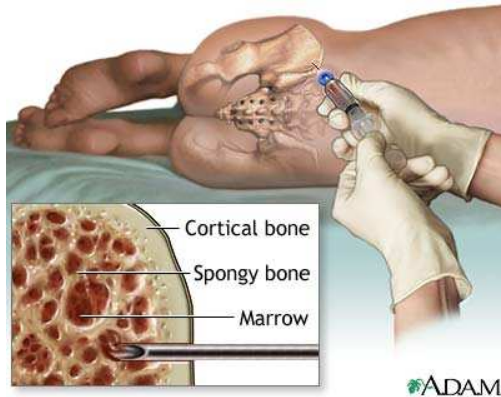


Cellule staminali mesenchimali  
note anche come *Stroma stem cells*

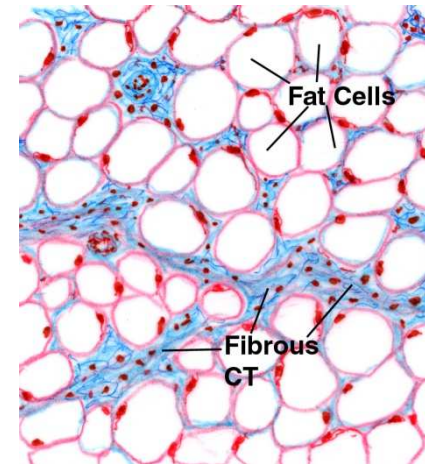




# FONTI DI CELLULE MESENCHIMALI STAMINALI



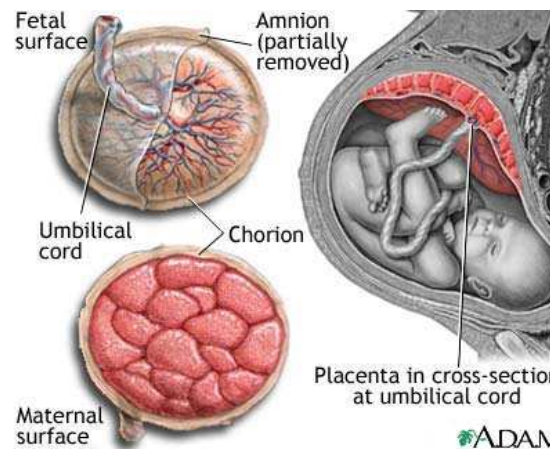
Midollo osseo



Tessuto adiposo



Sangue cordonale



placenta



Sangue periferico

TABLE 1. MESENCHYMAL STEM CELL CLINICAL TRIALS

<i>Disease</i>	<i>Ref.</i>	<i>Notes</i>
Amyotrophic lateral sclerosis	Mazzini <i>et al.</i> (2010)	Feasibility study
Acute graft-versus-host disease	Ball <i>et al.</i> (2008); Le Blanc <i>et al.</i> (2008) Arima <i>et al.</i> (2010) Ning <i>et al.</i> (2008)	No beneficial effect Malignancies
Cardiovascular disease	Assmus <i>et al.</i> (2002); Chen <i>et al.</i> (2001); Katristsis <i>et al.</i> (2005); Perin <i>et al.</i> (2003); Stamm <i>et al.</i> (2003); Strauer <i>et al.</i> (2002); Wollert <i>et al.</i> (2004); Hare <i>et al.</i> (2009); Bang <i>et al.</i> (2005)	Improvement in left-ventricular ejection fraction only
Cardiomyopathy	Arguero <i>et al.</i> (2006); Moviglia <i>et al.</i> (2006)	
Crohn's disease	Garcia-Olmo <i>et al.</i> (2009)	
Diabetic foot	Vojtassak <i>et al.</i> (2006)	
Hurler syndrome	Koc <i>et al.</i> (2002)	
Jaw defect	Meijer <i>et al.</i> (2008)	Improvement seen in one subject
Limb ischemia	Lasala <i>et al.</i> (2010)	
Liver cirrhosis	Kharaziha <i>et al.</i> (2009)	
Nonhealing ulcers	Dash <i>et al.</i> (2009)	
Osteogenesis imperfecta	Horwitz <i>et al.</i> (2001)	
Parkinson's disease	Venkataramana <i>et al.</i> (2010)	Feasibility study
Scleroderma	Tyndall and Furst (2007)	
Spinal cord injury	Moviglia <i>et al.</i> (2006)	
Systemic lupus erythematosus	Sun <i>et al.</i> (2009)	



# CASO STAMINA: LE TAPPE

- Maggio 2010.
  - La Procura della Repubblica di Torino apre un'inchiesta sulle attività della Stamina Foundation onlus, fondata nel 2009 da Davide Vannoni, laureato in lettere e filosofia, «per sostenere la ricerca sul trapianto di *cellule staminali mesenchimali* e diffondere in Italia la cultura della *medicina rigenerativa*».

- Ottobre 2011.
  - Avvio delle cure staminali «ad uso compassionevole» agli Spedali Civili di Brescia su dodici pazienti, tutti bambini affetti da gravissime *patologie neurodegenerative*.

- Aprile 2012.
  - Ispezioni ed indagini : Nas, AIFA, Centro nazionale Trapianti
  - Si decide di bloccare la somministrazione dei trattamenti, non solo per la mancanza di documentazione scientifica ma anche perché le procedure per la preparazione delle staminali non rispetterebbero gli standard di sicurezza.

- Alle accuse Vannoni ha sempre risposto che sul suo metodo esiste un brevetto e, per questo, si sarebbe rifiutato di rendere accessibili i dettagli sulle sue procedure.
- (La domanda di brevetto è stata presentata , è vero, ma è stata rifiutata)
- La battaglia si sposta nei tribunali.



- - Agosto 2012.
  - I genitori di Celeste Carrer, una delle bambine curate con il metodo Stamina, presentano al giudice un ricorso per la prosecuzione delle cure.
  - Il PM chiede il rinvio a giudizio dei 12 indagati, tra i quali figura anche Davide Vannoni (somministrazione di farmaci imperfetti e pericolosi, truffa e associazione per delinquere) . Elevate spese dei familiari ( 30.000 e i 50.000 euro. )



- Vengono riattivati i trattamenti per i 3 piccoli pazienti.
- Parallelamente ai ricorsi alla giustizia civile, le tre famiglie dei pazienti in cura impugnano davanti al Tar di Brescia l'ordinanza di blocco dell'AlFA, chiedendone la sospensiva. I giudici amministrativi, però, rigettano il ricorso, fissando al 16 gennaio 2013 l'udienza di merito.



- Dopo un tam tam mediatico il ministero della Salute approva la continuazione delle cure. (Decreto Balduzzi)
- La decisione del ministero non é però stata accolta con favore dalla comunità scientifica.
- Contrari: Telethon, un team di 13 esperti, rivista “Nature”

- Da allora é stato un susseguirsi di lettere e appelli da tutto il mondo, compreso quello del Nobel Yamanaka, in cui sostanzialmente si chiede all'Italia di fare un passo indietro.
- Il decreto ha continuato il suo iter.
- Si possono continuare le terapie già in essere e si avvia una sperimentazione di 18 mesi, previa valutazione del protocollo da parte di un comitato di esperti, per la quale vengono stanziati fino a 3 milioni di euro.
- Oggi arriva la marcia indietro del ministro della Salute che, di fatto, ha bloccato l'avvio della sperimentazione. Determinante é stato il parere negativo del Comitato di esperti sul protocollo Stamina. (10 ottobre 2013)

- Le immagini utilizzate nella domanda di brevetto presentata nel 2010 negli Stati Uniti da Davide Vannoni, e rigettata, sono copiate da altre pubblicazioni (2003 Elena Schegelskaya, biologa molecolare presso il Kharkov National Medical Universit)
- Per Stamina quella immagine dimostrerebbe l'efficacia nel trasformare in neuroni, in sole due ore, le cellule mesenchimali con acido retinoico sciolto in etanolo ad una concentrazione 20 micromolare.
- Per gli scienziati russi invece occorrerebbe una concentrazione dieci volte più diluita e almeno tre giorni per trasformare le cellule in neuroni. «In realtà, si parla di neuroni che non sono neuroni», ha detto Elena Cattaneo, esperta di staminali all'Università di Milano.
- Fino a questo momento, sottolinea Elena Cattaneo dell'università di Milano, le cellule del midollo osseo sono state convertite solo in ossa, cartilagine o pelle: «Nessuno è mai riuscito a dimostrare in maniera convincente che possano essere convertite in cellule nervose».

## Il nodo da sciogliere: farmaci o trapianto?

- l'Unione Europea ha stabilito che le cellule staminali sono farmaci e quindi deve seguire i protocolli AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) e non un trapianto

# Medicina rigenerativa/ingegneria tissutale

- Area multidisciplinare in rapida crescita che coinvolge le scienze mediche, umane ed ingegneristiche e che cerca di **sviluppare cellule funzionali, tessuti o sostituti di organi**, allo scopo di riparare, rimpiazzare o migliorare le funzioni biologiche che sono state perse a causa di anomalie congenite, traumi, malattie o come conseguenza dell'invecchiamento. Attualmente è possibile identificare tre tipi di terapie avanzate: **la terapia genica, la terapia cellulare somatica e l'ingegneria/terapia tissutale.**



# Uso compassionevole

- Decreto Ministeriale 8 maggio 2003 "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica."(G.U. n. 173, 28 luglio 2003, Serie Generale). Prevede che farmaci sottoposti a sperimentazione nel territorio italiano o in un Paese estero, privi dell'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Salute (vedi all'art. 8 del D.lgs 178, 29 maggio 1991), possono essere richiesti direttamente all'impresa produttrice per un uso al di fuori della sperimentazione clinica e che la stessa impresa li debba fornire a titolo gratuito.
- In questi casi si parla del cosiddetto "uso compassionevole". Il valore etico di queste norme è manifesto: infatti, la ratio evidente è consentire a pazienti senza altre risorse terapeutiche, l'uso di farmaci non ancora completamente studiati (o comunque per loro indisponibili a titolo gratuito), quando le probabilità rischio/beneficio appaiano favorevoli. A garanzia dei pazienti, la legge ne esige il consenso informato e prevede che il medicinale debba essere in fase avanzata di sperimentazione.
- Nessuna valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi, o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita;



# Come nasce un farmaco

<http://www.agenziafarmaco.gov.it>

- **Circa 10 anni a carico dell'Industria proprietaria:**
  - Studi “in vitro”
  - Studi “in vivo” sugli animali (**sperimentazione preclinica**)
  - (**sperimentazione clinica**) studi cosiddetti di **fase 1**, di **fase 2** e di **fase 3** eseguiti sull'uomo

# Sperimentazione clinica

## Fase 1

- sperimentazione del **principio attivo** sull'uomo ( sicurezza e tollerabilità )
- Se il farmaco dimostra di avere un livello di tossicità accettabile rispetto al beneficio previsto (profilo beneficio/rischio) allora può passare alle successive fasi della sperimentazione.

## Fase 2 (terapeutico-esplorativo)

- dimostrare la non tossicità e l'attività del nuovo **principio attivo** sperimentale.

**Fase 3** (quanto è efficace? Ha qualche beneficio in più rispetto a farmaci simili già in commercio? E qual è il rapporto tra rischio e beneficio?)  
(terapeutico-confermatario). Ampio campione Vs Placebo/altri farmaci

*Valutato il rapporto rischio/beneficio tutti i dati derivati dalle valutazioni precliniche e cliniche sono raccolti in un dossier che viene sottoposto all'autorità competente (per l'Italia l'AIFA), per richiederne la registrazione e l'autorizzazione alla commercializzazione.*

**Intervista a Gianfranco Merizzi**, presidente dell'azienda farmaceutica **Medestea**, l'imprenditore che sosterrà **Stamina** con due milioni di euro (finora la cifra corrisposta è stata un pò meno di un terzo).

### **Ma le cellule staminali non sono farmaci!**

- “Così la pensano in molti. Queste cellule sono identiche a quelle presenti nel nostro organismo, non c'è alcuna manipolazione genetica, sono solo somministrate in modo concentrato. Nel 2007 però è stata cambiata la legge e le infusioni di cellule sono diventate “farmaci” per sottostare alle regole delle molecole chimiche. L'utilizzo terapeutico delle cellule Stamina è iniziato in modo legale, quando le staminali erano paragonabili ai trapianti di midollo”.
- “La nuova legge risponde a una scelta precisa: le aziende che producono farmaci hanno convinto gli enti regolatori: le terapie che fino al 2007 erano legali, con un atto burocratico, sono diventate “fuori legge”. Ora, per essere approvate, devono affrontare lo stesso percorso dei farmaci, 15 anni almeno. In questo modo tutte le aziende che producono farmaci avranno modo di conoscere meglio queste cellule, ma le terapie a base di staminali sono di fatto rimandate a un futuro lontano.”