

**Alcuni ritengono che le malattie neurodegenerative siano senza ritorno.
Revert vuole dimostrare il contrario.**

REVERT ONLUS:
ricerca sulle cellule
staminali cerebrali e
loro applicazioni
cliniche per curare le
patologie
neurodegenerative

Fondata nel 2003, l'**Associazione Revert Onlus** finanzia, incentiva e collabora allo sviluppo **della ricerca sulle cellule staminali cerebrali e sulle loro potenziali applicazioni cliniche per trovare una cura alle malattie neurodegenerative.**

Per la maggior parte delle malattie neurodegenerative non esistono terapie risolutive: le uniche speranze sono la ricerca e la sperimentazione clinica.

Gli studi preclinici hanno dimostrato che le cellule staminali cerebrali sono in grado di integrarsi nel tessuto nervoso e favorirne la rigenerazione. Rappresentano quindi una reale possibilità di trovare finalmente una cura per tali patologie.

**UN PRIMATO
INTERNAZIONALE:**
la sperimentazione
clinica sulla SLA

Revert è la prima non profit al mondo ad aver sostenuto una sperimentazione clinica su pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), basata sul **trapianto di cellule staminali cerebrali umane.** Una sperimentazione che ha ricevuto tutte le autorizzazioni necessarie dagli organi nazionali competenti: Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Istituto Superiore di Sanità (ISS), Comitati Etici.

IL METODO REVERT:
avanguardia scientifica
e
conformità ai principi
etici e normativi

Le ricerche cliniche inaugurate dall'equipe di Revert si fondano sulla **scoperta, realizzata dal Prof. Vescovi nel 1999, del metodo** che permette **di isolare e amplificare le cellule staminali del cervello umano.**

Questa scoperta e suoi successivi sviluppi, hanno consentito di avere a disposizione un "farmaco cellulare" standardizzato e sicuro, utilizzabile nelle sperimentazioni cliniche su scala internazionale.

L'attività scientifica del Prof. Vescovi e di Revert Onlus è assolutamente aderente alle più stringenti normative internazionali che regolano la sperimentazione con cellule staminali e nel pieno rispetto di tutti i principi dell'etica e della morale.

REVERT ONLUS

Il board di Revert

Presidente:

S.E. Monsignor Vincenzo Paglia

Consiglio Direttivo:

Avv. Gaetano Tasca - Presidente e Procuratore Generale

Dott. Maurizio Colombo - Consigliere delegato alle relazioni istituzionali

Dott. Angelo Righetti - Consigliere delegato ai rapporti con la stampa

Segreteria Generale: Cristina Pietrasanta

Direttore Scientifico:

Prof. Angelo Luigi Vescovi

Comitato Scientifico:

Prof. Prof. Stefano Pluchino

Prof. Brent Reynolds

Dr. Nicholas Boulis

ANGELO LUIGI
VESCOVI:
Fondatore e Direttore
scientifico di Revert

Angelo Luigi Vescovi, 55 anni, lombardo, è uno dei fondatori e **Direttore scientifico di Revert Onlus**. È professore di Biologia Cellulare presso il Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze **dell'Università degli Studi di Milano Bicocca** ed è Adjunct Professor al dipartimento di neuroscienze della **Università della Florida** (E Brisbane Australia)

Dal gennaio 2010 è **direttore scientifico dell'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza** di San Giovanni Rotondo e dell'istituto di Genetica Umana G. Mendel di Roma.

Il Prof. Vescovi ha fondato e **dirige la Cell Factory di Terni** che produce le cellule staminali cerebrali per gli studi clinici e **il centro di Nanomedicina ed Ingegneria dei Tessuti dell'ospedale Cà Granda Niguarda di Milano**.

In seguito alla laurea in Scienze Biologiche presso l'Università degli Studi di Milano, lavora in Canada all'Università di Calgary col Prof. Samuel Weiss, partecipando alla scoperta delle cellule staminali cerebrali nel cervello adulto.

Autore di oltre **150 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali**, il Prof. Vescovi è titolare di finanziamenti sia nazionali che internazionali, erogati dalla Comunità Europea e da Fondazioni Americane. Opera inoltre come revisore scientifico per numerose fondazioni ed agenzie di finanziamento nazionali ed internazionali, è stato membro e consulente di numerose commissioni nazionali ed internazionali. È stato relatore, come esperto sulle cellule staminali somatiche, davanti alla Commissione Europea a Bruxelles nel 2003.

LA RICERCA DI REVERT E L'APPROCCIO SPERIMENTALE

LE MALATTIE NEURODEGENERATIVE

Le malattie neurologiche e quelle neurodegenerative sono patologie del sistema nervoso centrale che comportano la **perdita di funzione o la morte progressiva e selettiva delle cellule nervose**. In funzione del numero, posizione e tipo di cellule danneggiate, i sintomi di queste patologie possono variare ma l'esito finale è sempre gravemente invalidante.

Per citarne alcune: Sclerosi Laterale Amiotrofica (Sla), Atrofia Muscolare Progressiva, Atrofia Spinale Progressiva, Paralisi Bulbare, Sclerosi Multipla, Parkinson, Morbo Di Tay - Sachs, Corea Di Huntington, Lesioni Da Ictus, Lesioni Cerebrali Da Asfissia Prenatale, Alzheimer, Adrenoleucodistrofia (Ald), Lesioni Spinali, Morbo Di Sandhoff, Malattia Di Canavan.

Queste malattie sono gravemente invalidanti e comportano la progressiva degenerazione delle cellule del tessuto nervoso, con la conseguente perdita delle funzioni neurologiche fino alla morte del paziente.

LE CELLULE STAMINALI CEREBRALI: autorinnovamento e multipotenza

Le caratteristiche fondamentali delle **cellule staminali cerebrali** sono due:

1. **L'autorinnovamento**, grazie al quale sono in grado di compiere un numero molto elevato di cicli replicativi generando una progenie identica alla cellula originale
2. **La multipotenza**, cioè la capacità **delle cellule staminali cerebrali** di generare, attraverso un processo di differenziamento, tutte le cellule che costituiscono il tessuto nervoso, ovvero i neuroni (le cellule "pensanti" che trasmettono i segnali elettrici), gli oligodendrociti (che, come vere e proprie "guaine isolanti" avvolgono le terminazioni nervose permettendo la trasmissione dei segnali elettrici) e gli astrociti (che forniscono un supporto trofico ai neuroni, e detossificano il milieu tissutale).

UN APPROCCIO SPERIMENTALE nel rispetto dei principi etici

Le cellule staminali cerebrali, ottenute con il metodo messo a punto dal Prof. Vescovi, **derivano da frammenti di tessuto neurale provenienti esclusivamente da feti deceduti per cause naturali**.

Il prelievo e l'isolamento delle cellule, approvati dai Comitati Etici, sono effettuati seguendo le stesse linee guida **della donazione volontaria di organi per il trapianto, nel rispetto della Dichiarazione di Helsinki**.

Questa tecnica ha permesso di superare i fondamentali problemi di natura etica legati all'utilizzo dell'embrione o il ricorso alla clonazione umana.

La produzione e la conservazione delle cellule staminali per l'uso terapeutico

Mediante opportuni trattamenti le **cellule staminali cerebrali** vengono **amplificate in un'officina farmaceutica per terapie avanzate**, dando origine a miliardi di cellule disponibili sia per gli studi di base che per l'eventuale utilizzo terapeutico nell'ambito delle patologie neurodegenerative.

200.000 cellule sono in grado, in meno di un anno, di generare un numero di cellule pari a quelle di un intero organismo adulto (37.200 miliardi).

Le cellule sono prodotte presso l'officina **farmaceutica "Laboratorio Cellule Staminali, Cell Factory e Biobanca" di Terni**.

La produzione avviene in conformità **con le normative italiane e europee** che regolano la produzione di cellule per terapie cellulari somatiche, le cellule

staminali neurali, utilizzate nei progetti di Revert, sono prodotte seguendo le norme di buona fabbricazione, ovvero **le Good Manufacturing Practices (GMP)**.

Per soddisfare le crescenti esigenze di cellule adeguate alle sperimentazioni cliniche, Revert sta collaborando all'attivazione di un **secondo sito produttivo presso l'Istituto di Medicina Rigenerativa (ISBReMIT) di San Giovanni Rotondo**.

Le cellule staminali cerebrali, così originate possono essere conservate per anni mediante congelamento in vapori di azoto in appositi contenitori, mantenendo inalterate le loro caratteristiche fisiologiche e permettendone quindi l'utilizzo per numerose sperimentazioni.

Le cellule staminali neurali: una possibile terapia contro le malattie neurodegenerative

Le ricerche precliniche hanno dimostrato che **il trapianto di cellule staminali cerebrali può rappresentare una delle terapie potenzialmente efficaci** contro le malattie neurologiche e neurodegenerative.

Tali cellule sono infatti in grado di raggiungere le aree tissutali coinvolte in processi degenerativi e infiammatori e di contrastarli, contribuendo a rallentarne la progressione tramite il rilascio di sostanze trofiche e rigenerative.

Il **primo traguardo**, in questa direzione, è stato raggiunto nel **2012**, quando **l'equipe coordinata dal Prof. Vescovi ha effettuato il primo trapianto al mondo di cellule staminali cerebrali etiche su un paziente affetto da SLA**, nell'ambito della sperimentazione clinica di Fase I approvata dagli organi competenti.

Da allora, insieme agli studi per la SLA, l'Associazione Revert Onlus prosegue sul cammino intrapreso, sostenendo lo sviluppo preclinico e clinico di progetti dedicati alla ricerca di cure per la Sclerosi Multipla e le Lesioni Spinali.

PROGETTI IN CORSO

→ SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

Il primo trapianto al mondo che impiega cellule staminali cerebrali etiche

L'equipe del Prof. Angelo Luigi Vescovi ha condotto la prima sperimentazione clinica di Fase I mediante il trapianto di staminali cerebrali umane.

La sperimentazione è stata svolta secondo la normativa internazionale vigente, approvata dall'Istituto Superiore di Sanità, dall'Agenzia Italiana del Farmaco e registrata dalla European Medicines Authority (EMA) e registrata al database NIH (National Institute of Health) dalla Food and Drug Administration (USA), ed è stata condotta in partnership dall'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo, dell'Ospedale Santa Maria di Terni e della Fondazione Cellule Staminali di Terni.

Le cellule utilizzate sono state prodotte all'interno del "Laboratorio Cellule Staminali, Cell Factory e Biobanca" di Terni.

**LA FASE I
avvio e risultati**

La sperimentazione clinica di Fase I con trapianto di staminali cerebrali umane condotta su 18 pazienti, con diagnosi definita di SLA, è iniziata nel giugno 2012 e si è conclusa nel 2015.

Il trial clinico non ha rilevato eventi avversi imputabili alla procedura chirurgica o alle cellule trapiantate.

Tali risultati sono la condizione necessaria per procedere alla fase 2, cioè quella che valuta l'effettivo potenziale terapeutico, in questo caso, del trapianto di staminali cerebrali.

I principali risultati sono stati comunicati agli organi competenti e presto saranno resi pubblici nelle principali riviste scientifiche internazionali.

**La metodologia
chirurgica del trapianto**

L'approccio microchirurgico utilizzato per questa terribile malattia, prevede il trapianto intraparenchimale delle cellule staminali nelle corna anteriori del midollo spinale, in prossimità dei motoneuroni, cioè le cellule nervose principalmente colpite dalla patologia e la cui degenerazione causa la progressiva paralisi dei muscoli, fino a causare la morte del paziente.

I pazienti sono stati sottoposti ad una procedura di laminectomia che permette di esporre il midollo spinale e quindi di realizzare l'infusione di cellule direttamente a livello del midollo.

Il trapianto è stato effettuato mediante l'utilizzo di uno strumento microchirurgico appositamente disegnato, che permette di raggiungere con estrema precisione e sicurezza le corna ventrali.

L'infusione vera e propria, invece, avviene con l'utilizzo di un microiniettore che permette di iniettare volumi estremamente piccoli.

Ogni paziente ha ricevuto tre o sei iniezioni di cellule ciascuna di un volume di 15 millesimi di millilitro, che contiene in totale poco meno di due milioni e mezzo di cellule staminali cerebrali.

**LA FASE II:
il progetto**

Conclusa la fase I nel 2015, il 4 Novembre 2016 è stata inviata all'Aifa, al Ministero della Salute e al CEAS Umbria la relazione finale con i risultati cumulativi dell'intera sperimentazione di Fase I, compreso il monitoraggio e follow up per un anno dell'ultimo paziente trattato.

È stata avviata la preparazione di un protocollo sperimentale di Fase II, che prevede il coinvolgimento di alcune decine di pazienti.

Tale protocollo sarà un protocollo di dose-escalation, volto cioè ad individuare il dosaggio “terapeutico” del farmaco cellulare e la potenziale efficacia terapeutica.

La sperimentazione sarà nazionale, multicentrica e avrà come coordinatore il nuovo centro di medicina rigenerativa dell'IRCCS Casa Sollievo Della Sofferenza di San Giovanni Rotondo.

→ LESIONI SPINALI

Lo studio Preclino

Attualmente in fase preclinica, il progetto prevede lo sviluppo di nanoprotesi composte da nanomateriali e cellule staminali cerebrali per la cura delle lesioni al midollo spinale.

L'approccio multidisciplinare portato avanti da Revert è basato sull'uso in sinergia di cellule staminali, ingegneria tissutale, rilascio controllato di farmaci, Phage Display, riabilitazione e nanotecnologie.

Grazie allo sviluppo della nanotecnologia, basata sui peptidi auto-assemblanti, il team del Prof. Vescovi e del Prof. Fabrizio Gelain ha prodotto delle bioprotesi sintetiche maggiormente biocompatibili, che dimostrano di interagire in modo significativamente più efficace con le cellule nervose che devono essere impiantate per la rigenerazione del tessuto del midollo lesionato.

I risultati raggiunti, a Gennaio 2017 pubblicati nelle riviste internazionali, sono un altro tassello nella produzione dei dati per poter poi procedere alla richiesta di autorizzazione per la fase I della sperimentazione clinica.

→ ISBREMIT

Certificazione dei laboratori

L'Unità Produttiva per Terapia Avanzate (UPTA) di ISBREMIT a San Giovanni Rotondo è attivamente al lavoro per chiedere l'autorizzazione alla produzione di terapie cellulari secondo le norme di buona fabbricazione o GMP all'agenzia italiana del farmaco (AIFA). Contestualmente si sta lavorando per poter avviare le necessarie strutture per la ricerca pre-clinica di supporto e sviluppo delle terapie avanzate.

→ LA SPERIMENTAZIONE DI FASE I SULLA SCLEROSI MULTIPLA SECONDARIA PROGRESSIVA

La malattia

La **sclerosi multipla** (SM), o sclerosi a placche, è una malattia a decorso cronico della sostanza bianca del sistema nervoso centrale.

Nella sclerosi multipla si verificano un danno cellulare e una perdita di mielina in più aree (da cui il nome «multipla») del sistema nervoso centrale. Queste aree di perdita di mielina (o «demielinizzazione») sono di grandezza variabile e prendono il nome di placche.

Generalmente la malattia ha un esordio remittente recidivante che si trasforma nel tempo nella forma secondaria progressiva la quale, al momento, non ha nessuna terapia efficace a differenza della forma remittente.

Nel mondo si contano circa **2,5-3 milioni di persone con SM, di cui 600.000 in Europa e circa 110.000 in Italia**. La distribuzione della malattia non è uniforme: è più diffusa nelle zone lontane dall'Equatore a clima temperato, in particolare Nord Europa, Stati Uniti, Nuova Zelanda e Australia del Sud. (fonte: AISM)

La SM può esordire a ogni età della vita, ma è diagnosticata per lo più **tra i 20 e 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. (fonte: AISM)

La sperimentazione sulla sclerosi multipla

A Marzo 2017 l'Agenzia Italiana del Farmaco e a Maggio i Comitati Etici hanno approvato il Programma di **Sperimentazione Clinica di Fase I mirato allo sviluppo di una terapia cellulare per la sclerosi multipla secondaria progressiva**.

Si tratta di una sperimentazione multicentrica internazionale che coinvolgerà centri reclutatori in Italia e, dopo l'approvazione delle autorità elvetiche al reclutamento, in Svizzera e sarà coordinata dal nuovo centro di medicina rigenerativa dell'IRCCS Casa Sollievo Della Sofferenza di San Pio di San Giovanni Rotondo e avrà la durata di tre anni.

Verranno reclutati nel **trial clinico minimo 15 e massimo 24 pazienti** (in base allo schema statistico approvato dagli organi competenti) **tra i 18 e i 60 anni affetti da Sclerosi Multipla Secondaria Progressiva**.

La sperimentazione prevede il trattamento di pazienti con cellule staminali neurali umane e sarà condotta secondo la normativa internazionale vigente, in accordo alle regole EMA, European Medicine Agency, con cellule di grado clinico, prodotte e conservate dal Laboratorio Cellule Staminali, Cell Factory e Biobanca di Terni in stretto regime GMP (Good Manufacturing Practice) certificate dall'AIFA.

I **centri coinvolti per il reclutamento** saranno l'Ospedale Civico di Lugano, l'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo e l'Ospedale Santa Maria di Terni. Presso quest'ultimo saranno anche effettuati i trattamenti cellulari.

I pazienti che rientreranno nei criteri di selezione seguiranno un periodo di monitoraggio di tre mesi prima del trattamento con dosi di cellule staminali cerebrali differenti per ogni gruppo reclutato. In seguito al trattamento, i pazienti saranno sottoposti ad un ciclo di immuno-soppressione di 6 mesi e un programma di screening e followup mensile per il primo anno e semestrale per i successivi 5 anni.

I partner di Progetto

Un board di neurologi, biologi cellulari e neurochirurghi seguirà tutto l'andamento della sperimentazione di fase I, step per step.

- IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo
- Laboratorio Cellule Staminali, Cell Factory e Biobanca, Terni
- Azienda Ospedaliera Santa Maria, Terni
- Neurocenter of Southern Switzerland, Ospedale Civico, Lugano, Switzerland

PER I PAZIENTI: come candidarsi

Dai siti di Revert Onlus, Fondazione Cellule Staminali e IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo sarà possibile scaricare il **modulo per candidarsi a partecipare al trial clinico sperimentale dal titolo:**

“Studio multicentrico di Fase I di trapianto allogenico intra-cerebroventricolare di cellule staminali neurali umane per il trattamento sperimentale di pazienti con sclerosi multipla secondaria progressiva

Verranno prese in considerazione le candidature di **pazienti** aventi le seguenti **caratteristiche:**

- 1) Diagnosi di Sclerosi Multipla Secondaria progressiva
- 2) EDSS ≥ 6.5 and ≤ 8
- 3) Età compresa tra i 18 e i 60 anni

I pazienti interessati alla Sperimentazione di Fase I sulla sclerosi multipla secondaria progressiva potranno reperire ulteriori informazioni chiamando il numero verde [800011011](tel:800011011) e scrivendo via email all'indirizzo PEC sperimentazione-sm@pec.operapadrepio.it

N.B. La compilazione del modulo non comporta automaticamente il reclutamento nel Trial clinico. La documentazione inviata verrà vagliata dai nostri esperti che vi contatteranno al più presto