

Impiego delle cellule staminali nelle malattie del distretto otorinolaringoiatrico

P. Gatti, M. Benazzo, M. Manfrin, E. Mira

Clinica Otorinolaringoiatrica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Rianimatorie-Riabilitative e dei Trapianti d'Organo, Università degli Studi di Pavia, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo di Pavia

Le sempre più numerose ricerche condotte negli ultimi anni sulla possibilità di impiego dei vari tipi di cellule staminali (embrionali, fetali, amniotiche, del cordone ombelicale e adulte), stanno dando vita ad una vera e propria rivoluzione nella cura di alcune malattie croniche e degenerative.^{1,2} Sembrerebbero infatti sempre più ampie le prospettive cliniche che derivano dall'utilizzo delle cellule staminali, grazie alla capacità che queste stanno dimostrando di avere nel generare molti tipi di cellule con un potenziale utilizzo terapeutico.³

Dall'analisi della letteratura scientifica emerge che, in campo otorinolaringoiatrico, le cellule cui maggiormente si sono rivolti gli studi condotti in ambito di medicina rigenerativa sono le cellule ciliate dell'orecchio interno. Queste cellule neurosensoriali possono essere danneggiate a causa dell'invecchiamento, di difetti genetici, dell'esposizione a rumore e dell'assunzione di alcuni farmaci. Purtroppo l'effetto di questi danni nell'uomo è spesso un deficit permanente a carico dell'udito e dell'equilibrio.⁴ I primi studi, condotti alla fine degli anni ottanta, dimostrarono che gli uccelli hanno la capacità di rigenerare cellule neurosensoriali ciliate funzionanti.⁵⁻¹⁰

Ricerche effettuate in seguito sia su cellule embrionali che su cellule adulte prelevate da organi extrauditivi e dall'orecchio interno hanno dimostrato che è possibile rigenerare anche le cellule ciliate dell'orecchio interno di mammiferi maturi.¹¹⁻¹³ Allo stato attuale tuttavia la terapia rigenerativa delle cellule ciliate non sembra sufficiente a restituire la completa funzione della coclea. Ma dal momento che la gravità dell'ipoacusia neurosensoriale è proporzionale alla quantità di cellule ciliate danneggiate anche la rigenerazione soltanto di alcune cellule ciliate, dovrebbe garantire un beneficio ai pazienti affetti da un'ipoacusia profonda o che abbiano difficoltà ad utilizzare protesi acustiche. È verosimile quindi che nel prossimo

futuro la rigenerazione delle cellule ciliate nei pazienti affetti da ipoacusia neurosensoriale sarà finalizzata od ottimizzare la resa uditiva derivante dall'utilizzo di una protesi acustica.⁴

Un altro possibile impiego delle cellule staminali è il trattamento della paralisi delle corde vocali. Un recente studio condotto su animali da esperimento ha dimostrato che cellule staminali muscolari autologhe iniettate nel muscolo tiroaritenoidico denervato sono in grado di sopravvivere e di fondersi con le cellule muscolari del muscolo tiroaritenoidico stesso, riducendone l'atrofia da denervazione.¹⁴ Anche corde vocali con esiti cicatriziali che ne alterano la capacità vibratoria potranno probabilmente in futuro essere trattate con cellule staminali. Queste infatti potranno probabilmente essere impiegate per la rigenerazione dell'acido ialuronico, della fibronectina e delle altre componenti della matrice extracellulare, così come del collagene, che contribuiscono a determinare le proprietà vibratorie dell'onda mucosa delle corde vocali.¹⁵

Le cellule staminali mesenchimali potranno probabilmente essere utilizzate in futuro anche per il trattamento della paralisi del facciale. Esistono già documentati in letteratura studi in cui è stato dimostrato che l'impianto di cellule staminali è potenzialmente in grado di recuperare una paralisi iatrogena del nervo facciale dal VI al IV grado della scala di House-Brackmann già dopo una settimana, fino al III grado dopo cinque mesi.¹⁶

Molto interessante è poi il possibile impiego delle cellule staminali nella chirurgia ricostruttiva. Basti pensare che è stato stimato che ogni anno nel mondo vengono eseguiti circa 96000 lembi ossei per la ricostruzione cranio facciale in seguito a traumi o a resezioni chirurgiche.¹⁷ I ricercatori hanno già sviluppato un certo numero di studi in modelli animali per la ricostruzione di difetti ossei segmentari della mandibola.¹⁸ Quindi al momento attuale la scienza dimostra chiaramente che l'utilizzo di cellule staminali per la rigenerazione, ricostruzione o riparazione di tessuto osseo è possibile in linea di principio. Ma perché si possa applicare nella pratica clinica le acquisizioni fatte in laboratorio bisognerà risolvere molti problemi tecnici che richiederanno ancora molti studi.

Si deve citare inoltre il fatto che nel distretto otorinolaringoiatrico si trovano tessuti importanti come fonte di cellule per la medicina

rigenerativa. Uno di questo è l'epitelio olfattorio che si caratterizza per una elevata capacità di potenziare la rigenerazione assonale, con il vantaggio di essere facilmente accessibile. L'obiettivo sarà quindi quello di utilizzare cellule dell'epitelio olfattorio per il trattamento dei traumi spinali ed eventualmente delle malattie demielinizzanti.¹⁹

Bibliografia

- 1) Xiao-Feng Yang. Immunology of stem cells and cancer stem cells. *Cellular & molecular immunology*. 2007; 4(3): 161-71.
- 2) Mimeault M., Hauke R., Batra S.K. Stem cells: a revolution in therapeutics-recent advances in stem cell biology and their therapeutic applications in regenerative medicine and cancer therapies. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 82(3):252-64.
- 3) Fairchild P.J., Cartland S., Nolan K.F., et Al. Embryonic stem cells and the challenge of transplantation tolerance. *Trends immunol*. 2004; 25: 465-70.
- 4) Matsui J.I., Ryals B.M. Hair cell regeneration: an exciting phenomenon...But will restoring hearing and balance be possible? *JRRD* 2005; 42(4): 187-98.
- 5) Cotanche D.A. Regeneration of hair cell stereociliary bundles in the chick cochlea following severe acoustic trauma. *Hear Res*. 1987; 30(2-3): 181-95.
- 6) Cruz R.M., Lambert P.R., Rubel E.W. Light microscopic evidence of hair cell regeneration toxicity in chick cochlea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987; 113(10): 1058-62.
- 7) Corwin J.T., Cotanche D.A. Regeneration of sensory hair cells after acoustic trauma. *Science*. 1988; 240(4860): 1772-74.

- 8) Ryals B.M., Rubel E.W. Hair cell regeneration after acoustic trauma in adult Coturnix quail. *Science*. 1988;240(4860): 1774-76.
- 9) Smolders J.W. Functional recovery in the avian ear after hair cell regeneration. *Audiol Neurotol*. 1999; 4(6): 286-302.
- 10) Bermingham-McDonogh O., Rubel E.W. Hair cell regeneration: winging our way towards a sound future. *Curr Opin Neurobiol*. 2003;13(1):119-26.
- 11) Li H., Liu H., Heller S. Pluripotent stem cells from the adult mouse inner ear. *Nat Med* 2003; 9:1293-9.
- 12) Matsui J.L., Cotanche D.A. Sensory hair cell death and regeneration: two halves of the same equation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 12(5): 418-25.
- 13) Parker M.A., Cotanche D.A. The potential use of stem cells for cochlear repair. *Audiol Neurotol*. 2004; 9(2): 72-80.
- 14) Halum S.L., Naidu M., Delo D.M., et Al. Injection of autologous muscle stem cells (myoblasts) for the treatment of vocal fold paralysis: a pilot study. *Laryngoscope*. 2007; 117(5):917-22.
- 15) Hirano S. Current treatment of vocal fold scarring. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 13(3): 143-7.
- 16) Caylan R., Bektas D., Dikmen T., et Al. Mesenchymal stem cells in iatrogenic facial nerve paralysis: a possible role in the future. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006; 263(10): 963-7.
- 17) Robey P.G., Bianco P. The use of adult stem cells in rebuilding the human face. *JADA* 2006; 137: 961-972.

- 18) Quarto R., Mastrogiacomo M., Cancedda R., et Al. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells. *N Eng J Med* 2001; 344(5): 385-6.
- 19) Marshall C.T., Lu C., Winstead W., et Al. The therapeutic potential of human olfactory-derived stem cells. *Histol Histopathol.* 2006; 21(6): 633-43.