

di **Paolo Fontana**

Biologo, docente di Bioetica presso il Seminario teologico del PIME (Pontificio istituto missioni estere) di Monza

Nel febbraio 2010, in Francia, nel corso di una conferenza stampa veniva presentata la creazione di epidermide umana a partire da cellule staminali embrionali; il coordinatore del gruppo di ricerca, enfatizzando la capacità illimitata di produrre tessuti da parte di queste cellule, affermava: «Con le cellule staminali l'immaginazione è al potere».

Nel luglio 2010, però, l'autorevole rivista *Cell Stem Cell*, in una puntuale relazione dell'International Society for Stem Cell Research (ISSCR 2010), metteva in guardia i suoi lettori dall'eccessivo proliferare di ricerche cliniche con cellule staminali non controllate e non approvate: la loro comunicazione, a volte ingannevole e attuata soprattutto via web, suscitava, secondo gli Autori, facili speranze che avrebbero causato amare delusioni ai pazienti e ai loro familiari.

Nel settembre 2011 la Corte di Giustizia dell'Unione Europea dichiarava «non brevettabile un procedimento che, ricorrendo al prelievo di cellule staminali ricavate da un embrione umano nello stadio di blastocisti, comporta la distruzione dell'embrione. L'utilizzazione per

finalità terapeutiche o diagnostiche che si applichi all'embrione umano e sia utile a quest'ultimo può essere oggetto di brevetto, ma la sua utilizzazione a fini di ricerca scientifica non è brevettabile».

Questi tre recenti episodi sono esemplificativi di quanto le cellule staminali siano un argomento di grande attualità, in cui sono coinvolti la ricerca scientifica, le attese dei malati e interessi economici.

Biologia delle cellule staminali

Le cellule staminali sono cellule "sorgente" non specializzate, che si trovano negli embrioni, nei tessuti del feto, nel cordone ombelicale, nel liquido amniotico e anche nell'organismo adulto, da cui discende una "progenie" di cellule mature o specializzate.

Hanno due proprietà fondamentali: la capacità di autorinnovarsi, cioè di garantire la continuità di cellule staminali attraverso la propria divisione cellulare, e quella di specializzarsi, cioè di diventare cellule di tessuti e organi specifici. In base a quest'ultima proprietà, detta "potenza", si distinguono diversi tipi di cellule staminali (cfr Figura 1 a p. seguente): le totipotenti,

in grado di dare origine a un organismo intero (si trovano nello zigote fino allo stadio di 8 cellule dello sviluppo embrionale); le pluripotenti (presenti in un successivo stadio dello sviluppo dell'embrione, quello di blastocisti), che possono generare tutti i tipi cellulari maturi (cioè tutte le cellule che hanno una precisa funzione: sangue, pelle, ecc.), ma non più un organismo intero; le multipotenti, che possono dare origine solo ad alcune linee cellulari.

La storia delle cellule staminali inizia circa 100 anni fa, quando un ricercatore russo, Alexander Maximov, ipotizzò la presenza di cellule "capostipiti" (*Stammzelle*) dalle quali sarebbero derivate altre cellule. La prima prova sperimentale della loro reale esistenza nell'organismo adulto risale però agli anni '50, mentre del 1981 è l'isolamento di cellule pluripotenti da embrioni di topo e la loro coltivazione e crescita in laboratorio; solo nel 1998 è stata isolata una cellula staminale embrionale da una blastocisti umana.

Tipi di staminali

Le cellule staminali in base alla provenienza e al tempo di comparsa si possono distinguere come segue.

- *Da embrione o embrionali da fonti alternative.* Ogni individuo prende origine dalla cellula uovo fecondata da uno spermatozoo: lo zigote. Da essa si sviluppano l'embrione e il feto per differenziazione e specializzazione cellulare. Durante le primissime fasi dello sviluppo embrionale, in laboratorio è possibile isolare e mantenere in vita le cellule staminali embrionali, che sono pluripotenti.

Fonti alternative di cellule staminali embrionali sono invece gli embrioni risultanti dalla tecnica della clonazione per "trasferimento nucleare". Essa non ha fine riproduttivo, ma terapeutico (clonazione terapeutica), e non prevede lo sviluppo embrionale al di là dei primi stadi (blastocisti); il suo scopo è ricavare dai primissimi stadi dell'embrione cellule staminali per ottenere tessuti utili per la terapia di molte patologie.

Nel 2006 alcuni ricercatori giapponesi sono riusciti, con tecniche di ingegneria genetica, a riprogrammare cellule specializzate prelevate dall'adulto facendole regredire a uno stadio di pluripotenza simile a quello delle cellule staminali embrionali. Queste nuove cellule, denominate "staminali pluripotenti indotte"

I diversi tipi di cellule staminali



Fonte: Zeuner e Palio 2011.

figura 1

(iPS, induced Pluripotent Stem), hanno caratteristiche molto simili alle cellule staminali embrionali vere, ma non sono del tutto identiche, in quanto si sono rivelate predisposte a differenziarsi di preferenza in alcuni tipi cellulari.

- *Da liquido amniotico.* Sono cellule che si trovano nel liquido in cui è sospeso il feto durante la gravidanza e presentano caratteristiche miste tra le staminali embrionali e quelle adulte. Infatti paiono molto versatili e non sembra che formino tumori negli animali da esperimento.

- *Da cordone ombelicale.* Anche i tessuti del feto in sviluppo sono ricchi di cellule staminali; queste sono facilmente reperibili senza alcun danno per il feto se prelevate dal sangue del cordone ombelicale al momento del parto, dove sono presenti in gran numero. La caratteristica di queste cellule è di essere multipotenti e, appartenendo a un soggetto più giovane rispetto all'adulto, hanno maggiore capacità di rigenerarsi.

È possibile la conservazione di queste cellule in apposite banche: in Italia, ad esempio, esistono solo biobanche pubbliche dove conservarle. Una donna può decidere di donare il cordone ombelicale del suo bambino, senza alcun disagio per madre e figlio ma con un grande vantaggio per la collettività, dato il grande interesse generale che suscitano in materia di trapianti allogenici (cioè da donatore) in caso di malattie del sangue, del metabolismo e del sistema immunitario o di tumori. In Italia non è possibile creare biobanche private, ma esistono intermediari di biobanche estere.

- *Da tessuti adulti.* Le cellule staminali sono presenti anche nei tessuti dell'individuo adulto e sono indispensabili alla vita in quanto entrano nel processo di rinnovamento fisiologico necessario alla sopravvivenza dell'organismo. I tessuti infatti sono sottoposti a logoramento quotidiano (si pensi all'epidermide) o a ricambio

funzionale più o meno veloce nel tempo (ad esempio le cellule del sangue).

Criticità e potenzialità terapeutiche

Le criticità maggiori legate al reperimento di cellule staminali riguardano quelle derivate dall'embrione, poiché il loro isolamento ha come conseguenza la disgregazione e distruzione della blastocisti. Per evitare poi la creazione di embrioni *ad hoc*, diversi ricercatori hanno proposto di utilizzare come fonte di cellule staminali gli embrioni sovranumerari crioconservati abbandonati, frutto delle tecniche di fecondazione medicalmente assistita.

Nonostante gli interrogativi etici, si ritiene che oggi nei laboratori di tutto il mondo siano presenti circa 200 linee di cellule staminali embrionali umane, molte delle quali condivise in progetti di ricerca. Le legislazioni nazionali ne regolamentano in modo differente la produzione e l'utilizzo, riflettendo un'ampia diversità di pensiero per ciò che riguarda gli aspetti etici, filosofici e religiosi. Nell'Unione Europea parecchi Paesi non hanno una legislazione specifica. In Italia e in Germania, invece, per legge è vietata la produzione di cellule staminali da embrioni umani, ma ne è consentita l'importazione dall'estero per fini sperimentali. In Belgio, nel Regno Unito, in Spagna e in Svezia gli embrioni sovranumerari possono essere utilizzati come fonti di cellule staminali, ed è consentita anche la fecondazione di embrioni umani *ad hoc*. L'Australia, il Brasile, il Canada, la Cina, l'India, la Russia, il Sudafrica, gli USA e altri Paesi hanno in materia legislazioni possibiliste o tolleranti.

Per quanto riguarda le potenzialità terapeutiche, attualmente non è ancora possibile utilizzare le staminali embrionali per curare malattie: parecchi studi su animali da laboratorio hanno evidenziato come il trapianto di cellule staminali

embrionali porti con sé il rischio da non sottovalutare dell'insorgenza di teratocarcinomi, cioè di masse tumorali maligne originanti dalle staminali embrionali stesse a causa della loro incontrollata e continua proliferazione. Le staminali embrionali ottenute con la tecnica del trasferimento nucleare, poi, sono interessanti dal punto di vista terapeutico, in quanto riescono a superare il problema del rigetto grazie al fatto di essere immunologicamente del tutto compatibili col soggetto donatore. Anche per queste ultime vale tuttavia lo stesso rischio di insorgenza di teratomi.

Anche l'utilizzo di cellule staminali pluripotenti indotte suscita parecchie perplessità, poiché alcuni dei geni inseriti con le tecniche di biologia molecolare sono protooncogeni, potrebbero cioè provocare la trasformazione neoplastica delle cellule stesse e la crescita tumorale. Inoltre il vettore virale utilizzato per trasportare i geni nel nucleo cellulare potrebbe a sua volta provocare la trasformazione della cellula.

Passando invece alle cellule staminali derivanti da tessuti dell'adulto e dal sangue del cordone ombelicale, vi ricorrono numerose ricerche di medicina rigenerativa, cioè quel settore della ricerca medica che cerca di portare a guarigione con un trapianto di cellule le malattie croniche degenerative (ad esempio il morbo di Parkinson) o acute (come l'infarto del miocardio) caratterizzate dalla perdita di cellule e di tessuto. Nei laboratori si pone oggi molta attenzione sullo sviluppo di strategie con cui isolare le staminali tissutali dell'adulto ed espanderle, cioè farle crescere di numero, poiché sono cellule di facile accesso e, in alcuni casi, dotate di notevole capacità differenziativa.

Oggi le cellule staminali isolate dal midollo osseo e dal sangue dell'adulto o dal sangue del cordone ombelicale sono tra le più utilizzate per curare pazienti

affetti da gravi malattie del sangue, tumorali e non. Un'altra possibilità terapeutica è offerta dalla rigenerazione di tessuto epiteliale con cellule staminali in laboratorio, da trapiantare successivamente sulla cute lesionata; tuttavia i tempi molto lunghi e i costi elevati della procedura limitano questo processo nella realtà clinica.

Si stanno effettuando importanti ricerche precliniche, condotte cioè su animali, su malattie che conducono sia alla progressiva degenerazione dei muscoli scheletrici (come nel caso di alcune distrofie) sia sul tessuto cardiaco, con risultati promettenti. Per le malattie degenerative del sistema nervoso centrale la sperimentazione si rivela invece più ardua: le cellule staminali trapiantate dovrebbero infatti non solo sostituire le cellule nervose morte, ma anche integrarsi nei complessi circuiti danneggiati. Al momento, gli studi preclinici evidenziano che esse non compiono completamente il processo auspicato, ma danno comunque benefici, creando un microambiente favorevole.

Oggi le cellule staminali sono uno strumento riconosciuto come validamente terapeutico nell'ambito ematologico, con estese possibilità, e in quello degli epiteli, in circoscritte condizioni. In tutti gli altri casi si tratta di protocolli sperimentali preclinici su animali, ancora lontani dalla replicabilità in protocolli sperimentali clinici sull'uomo. Ciò nonostante, vi sono sempre più strutture al mondo in cui vengono offerti trattamenti non controllati e potenzialmente dannosi con cellule staminali da adulto (e da embrione): è un vero business, in cui rimangono coinvolti pazienti che non dispongono di altre cure, con conseguenze spesso ulteriormente lesive per la loro salute.

Attese

Negli ultimi anni la ricerca sulle cellule staminali ha aperto possibili scenari

di cura innovativi, poiché avere la possibilità di rigenerare un tessuto danneggiato dalla malattia è ben altra cosa rispetto al tentativo di arginare un danno. Di conseguenza, le cellule staminali hanno suscitato anche smisurate e infondate attese nella pubblica opinione, diventando uno scenario culturale, se non addirittura uno slogan, di futuribili vittorie sulla malattia. Non va tuttavia dimenticato che la medicina potrà vincere alcuni o tanti limiti, ma riconsegnerà sempre l'uomo, anche se in modi nuovi, al suo limite fondamentale: egli non potrà non incontrare sofferenza, malattia e morte. Se si trascura questo aspetto, si rischia di ca-

ricare la ricerca sulle cellule staminali di una dimensione utopica che finirebbe per risultare frustrante e, in ultima istanza, disumanizzante.

La realtà attuale e futura delle cellule staminali richiede dunque una grande responsabilità d'azione; la ricerca e la divulgazione necessariamente devono essere coniugate con l'intelligenza etica che, insieme alla conoscenza medico-biologica e all'alleviamento delle sofferenze, miri al rispetto di tutto l'uomo e di ogni uomo. Alla ricerca sulle cellule staminali e alle sue applicazioni terapeutiche dobbiamo chiedere di curare sempre meglio la salute, non di produrre la salvezza.

«Cellula staminale»; «Cellula staminale ematopoietica»; «Cellula staminale embrionale», in *Il nuovo Medicina e Biologia*, Zanichelli, Bologna 2003, 295.

CONGREGAZIONE PER LA DOTTRINA DELLA FEDE (2008), Istruzione *Dignitas personae* su alcune questioni di bioetica, in AAS 100, 858-887.

CORTE DI GIUSTIZIA DELL'UNIONE EUROPEA (2011), «Sentenza nella causa C-34/10 Oliver Brüstle / Greenpeace eV (18 ottobre 2011)», in *Il Regno Documenti*, 1 (2012) 56-64.

FASOLO A. (2003), «Staminali, Cellule», in ID. (ed.), *Dizionario di Biologia*, UTET, Torino, 869-871.

FERRARA P. (2004), «Cellule staminali», in LEONE S. – PRIVITERA S. (edd.), *Nuovo Dizionario di Bioetica*, Città Nuova, Roma - Istituto Siciliano di Bioetica, Acireale, 165-171.

HUNYADI M. (2010), «La biotechnologie ou l'imagination au pouvoir», in *Études*, 4133, 187-197.

ISSCR (2010), «Patients Beware: Commercialized Stem Cell Treatments on the Web», in *Cell Stem Cell*, 7, 43-49.

ZEUNER A. – PALIO E. (2011), *Le cellule staminali: spunti per un'azione didattica*, Istituto Superiore di Sanità, Roma.

EuroStemCell, <www.eurostemcell.org>.

International Society for Stem Cell Research, <www.isscr.org>.

Stem Cell Policy. World Stem Cell Map, <www.mbbnet.umn.edu/scmap.html>.

UK Stem Cell Initiative, <www.advisorybodies.doh.gov.uk/uksci/global/index.htm>.

Università degli Studi di Milano, Centro di ricerca sulle cellule staminali, <<http://users2.unimi.it/unistem>>.