

Cellule staminali: quali prospettive nel prossimo futuro?

Mercoledì 22, ore 15.00

Relatori:

Angelo L. VESCOVI,
Co-Director "Institute for Stem Cell Research"
Antonio BALDASSARRE,
Presidente emerito della Corte Costituzionale
Roberto COLOMBO,
Professore Associato di Biochimica all'Università Cattolica "Sacro Cuore" di Milano
Giovanni NERI,
Genetista dell'Università Cattolica "Sacro Cuore" di Milano

Moderatore:

Luca SANGIORGI

Sangiorgi: Sulle cellule staminali è stato già detto moltissimo in quest'anno che è trascorso, ma con pochissima chiarezza. Su un argomento assolutamente complesso come questo si stanno affastellando problemi politici e morali che non permettono di esprimere con serenità e chiarezza un giudizio su questo aspetto molto interessante e promettente della ricerca scientifica. Ho già citato, nei giorni scorsi, una frase di don Luigi Giussani, pubblicata sull'ultimo libro *Affezione e dimora*: "L'uomo infatti è colui che conosce, e uno conosce quando il riconoscimento di una realtà gli porta uno shock". Allo stato attuale dei fatti purtroppo, per quanto concerne le cellule staminali, forse non abbiamo molti elementi di conoscenza; don Giussani dice che quando si hanno questi elementi si può ragionare e capire correttamente che cosa succede. L'incontro di oggi cercherà di mettere alcuni punti di chiarezza su quest'aspetto delle cellule staminali, che è estremamente complicato.

Vescovi: Ho cominciato a lavorare su cellule staminali due anni dopo la mia laurea, quindi, dodici anni fa, in tempi non sospetti, e non ho mai smesso di occuparmi di questa ricerca. Vi posso garantire che nell'ultimo anno, leggendo i giornali e anche le riviste di divulgazione scientifica, mi sono trovato spesso e volentieri confuso; per questo, ho cercato di recuperare, in vista di quest'incontro, quali sono gli aspetti inerenti all'utilizzo delle cellule staminali per la terapia. Credo che questa confusione sia legata ai termini che si utilizzano per porre la questione di quale tipo di cellula staminale utilizzare per lo sviluppo di terapie nell'uomo.

Esistono due tipi di cellule staminali: quelle totipotenti, che sono quelle della clonazione, quelle che danno origine dall'embrione a tutte le cellule che costituiscono il vostro organismo, e quelle, impropriamente chiamate adulte, che sarebbero tessuto organico specifico. Le cellule staminali adulte, diversamente da quelle embrionali, sono in grado di produrre solo le cellule mature del tessuto in cui si ritrovano. Ora, materia del contendere è che un tipo di cellula staminale è sicuramente molto meglio dell'altro per sviluppare nuove terapie basate sulla sostituzione cellulare nel caso di malattie che non possono essere curate con i metodi convenzionali.

L'altro problema è che questo implica che l'unico tipo di terapia sviluppabile per questo genere di patologia si basa sul trapianto di cellule; in altre parole, se noi abbiamo un danno in un tessuto, trapiantiamo all'interno del tessuto queste nuove cellule. I termini della questione così proposti non sono sbagliati, sono semplicemente incompleti: questo è il vero problema. Questo contribuisce a creare confusione. Innanzitutto bisogna capire cosa sono le cellule staminali.

Una cellula staminale è una cellula altamente immatura, a prescindere dal fatto che si trovi in un individuo adulto o in un embrione; immatura significa che non ha tutte quelle caratteristiche morfologiche antigeniche, funzionali, che sono tipiche delle cellule mature che trovate nei vostri tessuti. Se voi guardate una cellula neuronale del cervello o una cellula muscolare, ha delle caratteristiche ben precise; tutte le cellule staminali, embrionali e adulte, mancano di queste

caratteristiche. La loro caratteristica principale però è quella di avere un'elevata capacità proliferativa (si moltiplicano): partendo da una cellula se ne formano due, da due a quattro, da quattro a otto, e così via, in crescita esponenziale. Una cellula staminale è quindi, di fatto, una sorgente spontanea di un enorme numero di cellule mature; la caratteristica principale della cellula staminale è che è in grado di produrre tutte queste cellule mature e di perpetuare se stessa. In altre parole, non si viene mai ad estinguere: produce un enorme numero di cellule e rimane all'interno del tessuto come riserva cellulare. Questo è estremamente importante.

Le cellule embrionali, staminali o della clonazione, sono quelle che danno origine a tutti i tipi cellulari che costituiscono il vostro organismo, che sono circa 200; per fare questo hanno un enorme potenziale di crescita, di proliferazione. Ci sono poi le cellule staminali adulte, che svolgono una funzione completamente diversa da quella delle cellule embrionali: risiedono nei tessuti adulti e ne mantengono l'integrità strutturale; fondamentalmente rimpiazzando le cellule che vengono perse.

C'è una relazione genealogica tra le cellule embrionali, staminali o della clonazione, e le cellule staminali adulte. All'atto della fecondazione (ottenibile anche con il trasferimento nucleare, e cioè l'innucleazione della cellula uovo: la rimozione del nucleo della cellula uovo e l'inserimento di un nucleo derivato da una cellula adulta) è possibile ottenere un'entità biologica; nel primo caso, con la fecondazione normale, si parla di zigote (cellula che contiene tutto il patrimonio genetico necessario a dare origine ad un organismo); nel secondo, di un'entità biologica simile allo zigote. Questa cellula comincia a dividersi, dà origine a due cellule, poi quattro, poi otto, finché ad un certo punto non si forma la così detta blastocisti. La blastocisti è una struttura cava circondata da uno strato di cellule, ma alla base dello strato di cellule sta il cosiddetto nodo embrionale, un ammasso di cellule embrionali staminali. Sono le cellule che daranno origine a tutto il vostro organismo: sono cellule totipotenti. A questo punto si ha l'evoluzione di questa blastocisti, che tramite processi complessi e la proliferazione di quelle cellule embrionali staminali totipotenti dà origine, dapprima nel feto, a cellule staminali che si chiamano somatiche. Infatti, la definizione di cellule staminali adulte è sbagliata: si deve parlare di cellule somatiche o tessutipecifiche, che si ritrovano già a livello fetale, e poi si ritrovano ancora dopo la nascita. Fondamentalmente queste cellule somatiche, tessutipecifiche, si ritrovano poi nell'individuo neo-natale, in crescita, adolescente e poi adulto, fino alla morte.

Quindi le cellule staminali si dividono in:

1. cellule embrionali staminali totipotenti;
2. cellule staminali somatiche pluripotenti, o tessutipecifiche; all'interno di questa categoria ce ne sono di due tipi:
 - adulte;
 - fetali.

Fino ad oggi, nella discussione che si sviluppa sui mass media, il confronto è sempre stato fatto tra cellule embrionali staminali e cellule somatiche adulte, rimuovendo completamente, come se non esistessero, le cellule somatiche fetali. Questo è l'approccio sbagliato che sta ingenerando moltissima confusione. Le cellule staminali embrionali danno dunque origine a tutte le cellule di un organismo.

A cosa servono le cellule adulte? Normalmente in un epitelio, oppure in un tessuto (anche quello sanguigno) o nel cervello, le cellule staminali, sia fetali che adulte, risiedono negli strati profondi, in uno stato di semi-quiescenza: proliferano, ma con un'attività abbastanza lenta. Questo avviene per un motivo ben preciso: devono sostituire all'interno del tessuto le cellule che sono andate distrutte. Le cellule staminali che sono alla base proliferano e producono una serie di cellule intermedie che lentamente maturano, si muovono verso l'esterno del tessuto e vanno a rimpiazzare le cellule che lentamente vengono dilavate dallo strato più superficiale. Questo avviene nell'epidermide, nel muscolo, nel fegato, in tutti i tessuti, compreso il sangue, ed è il fenomeno che permette di sopravvivere perché diversamente i tessuti diventerebbero necrotici in pochissimi giorni.

La loro funzione non si limita a questo. Nel caso di un danno che distrugge le cellule differenziate, le cellule staminali leggono i segnali che si sviluppano nel tessuto in seguito al danno, si attivano, cambiano la loro velocità di proliferazione, crescono molto più velocemente e producono più cellule che vanno a riparare il danno. Questa è la funzione delle cellule staminali nei tessuti adulti.

Per quale motivo, allora, ci ammaliamo, e soprattutto perché stiamo discutendo dei trapianti? Può succedere che il danno che si verifica in un tessuto, per mille motivi, sia troppo esteso perché le cellule staminali endogene (somatiche adulte, nel caso degli adulti) lo possano riparare. In questo caso, quello che è stato proposto, ed è quello di cui si discute spesso, è produrre queste cellule fuori dall'organismo e poi andare ad impiantarle. Ecco perché si parla di utilizzare le cellule, anche quelle embrionali staminali, la cui funzione primitiva non è quella di riparare i tessuti, ma quella di generare un nuovo organismo.

Come si pensa di fare questo? È piuttosto complicato, ma essenzialmente l'idea è quella di prendere le cellule del nodo embrionale, che sono totipotenti, hanno questo incredibile potenziale di crescita, e trattarle con sostanze che le costringono a moltiplicarsi, a crescere, a generare quelle che si chiamano linee cellulari continue. Queste continuano a crescere e riproducono miliardi di cellule, totipotenti ma in grado di dare origine a qualunque tipo di cellula matura del vostro organismo.

A questo punto è necessario identificare i fattori che indirizzano queste cellule totipotenti a produrre solo il tipo di cellula che serve. Si conosce pochissimo di questi fattori, per questo siamo molto lontani da controllare pienamente il fenomeno (questo è una cosa che non si dice mai). Una volta ottenute, però, queste cellule potrebbero essere utilizzate per il trapianto, la cura delle malattie nervose, il pancreas, le cardiomiopatie. Questa è l'idea che sta dietro l'utilizzo delle cellule embrionali staminali. Per alcuni tessuti, come ad esempio il pancreas, non c'è un'alternativa adulta che possa permettere la produzione di cellule pancreatiche.

Queste sono le caratteristiche delle cellule staminali embrionali:

- sono cellule molto facilmente moltiplicabili;
- sono totipotenti;
- potenzialmente autologhe, cioè potrebbero essere derivate da una cellula con lo stesso patrimonio genetico del ricevente; ma questo implica, in questo momento, passare attraverso la tecnica della clonazione terapeutica, che pone dei problemi;
- sono cellule ingegnerizzabili geneticamente, cosa che potrebbe aiutare a risolvere i problemi di rigetto, a inserire proteine terapeutiche per chi soffre di malattia su base genetica;
- non sono ancora stati determinati i segnali che le trasformano in cellule specializzate;
- hanno un elevato potenziale tumorigeno: avendo questo enorme potenziale di proliferazione, e vivendo normalmente in un contesto embrionale e non nei tessuti adulti dove verrebbero trapiantate, se non fossero differenziate nel tipo cellulare giusto darebbero origine veramente a moltissimi tumori.

Se le cellule staminali – direte voi – esistono anche nei tessuti adulti, si potrebbero isolare le cellule staminali nei tessuti adulti, sviluppare la stessa tecnica di moltiplicazione e poi una tecnica di trapianto. Non è così semplice: il problema è che le cellule staminali isolate dai tessuti adulti sono molto difficilmente espandibili. Al momento attuale, per quanto mi consta, le uniche cellule adulte umane amplificabili e utilizzabili per terapia sono quelle dell'epidermide, che però hanno un potenziale di crescita forse addirittura superiore alle cellule embrionali staminali; e poi quelle della clonazione, le cellule dello stroma del midollo, che danno origine a cartilagine, tessuto adiposo e osseo. Per gli altri tessuti non è così. Qui entra in gioco la differenza tra cellule somatiche e cellule adulte, perché tra le cellule somatiche esistono anche quelle fetali. Allora il problema si presenta in questi termini: il potenziale di crescita, di moltiplicazione, delle cellule è molto alto per le cellule del nodo embrionale (le cellule embrionali staminali) e molto basso per le cellule post natali; per le cellule fetali è comunque ancora significativo. La proposta (che in realtà non è una proposta, ma qualcosa che è già stato sviluppato per il cervello, a partire dal 1993) è quella di utilizzare cellule staminali somatiche di origine fetale. Occorre per questo sacrificare i feti? Oggi le tecniche di amplificazione di coltura in vitro sviluppate per alcune di queste cellule fetali sono così sofisticate che il materiale di un singolo feto abortito spontaneamente (quindi, di fatto, di un cadavere), può dare la possibilità di generare cellule sufficienti per trapiantare alcune decine di migliaia di pazienti. Per alcune malattie lo sviluppo delle terapie implica l'utilizzo di cellule embrionali staminali; per altre, e in particolare per il cervello, questo non è strettamente necessario, anzi, secondo me, per il cervello non è proponibile. È paradossale che il tipo di organo che si presenta come bandiera per dire "senza cellule embrionali staminali non è possibile curare questo organo; non è possibile curare il sistema nervoso centrale; non è possibile curare il cervello" sia in realtà quello per cui esiste il

rimedia della cellula somatica fetale, isolabile in maniera significativa e amplificabile in vitro in maniera enorme, in grado di soddisfare tutte le esigenze necessarie per tutte le patologie del sistema nervoso centrale, Alzheimer compreso.

Il nostro gruppo, a partire dal 1993, quindi in tempi assolutamente non sospetti, ha compiuto un lavoro su cellule cerebrali di un feto abortito spontaneamente. Questa cellula staminale cerebrale fetale umana, nell'arco del tempo, è cresciuta, si è moltiplicata e ha dato origine ad un numero enorme di cellule. Se raccogliete queste cellule e le disperdete, esse ricominciano a crescere. Il ciclo è stato riprodotto, in maniera costante, controllata e riproducibile al momento, per cinque anni: la quantità di cellule generate, partendo da 50.000 cellule, è di 1030/1040. È una quantità di cellule cerebrali umane, derivate da una capocchia di spillo di cellule e non dall'intero feto, sufficiente a costruire tre cervelli umani, sufficienti a trapiantare oltre 100.000 pazienti parkinsoniani. Alcune cellule umane ottenute dall'esperimento descritto sono state trapiantate nel cervello di un topo che ha una sindrome parkinson-simile, si sono integrate nel cervello di questo topo e sono diventate cellule cerebrali funzionali.

L'isolamento di cellule staminali cerebrali umane, senza problemi etici e utilizzabili in trapianti, è un fatto che esiste già da anni; quindi, mentre per alcune patologie non abbiamo al momento un'alternativa, per il cervello esiste l'alternativa dell'uso di cellule somatiche, non embrionali staminali. I mass media continuano a sostenere invece che la sola terapia proponibile è quella con le cellule embrionali staminali. Questo non è vero: lo dico con cognizione di causa e con decenni di lavoro alle spalle su questo settore.

Vi ho detto prima che uno dei termini della questione è che l'unico modo per sviluppare le terapie è il trapianto: anche questo non è vero. Le cellule staminali riparano le lesioni, entro certi limiti: quando il limite viene oltrepassato, non c'è modo per le cellule staminali in condizioni fisiologiche di recuperare. È possibile per noi stimolare dall'esterno le cellule staminali che già risiedono in un organo, e che quindi per definizioni sono cellule staminali somatiche, fetali o adulte? È possibile! Vi faccio un esempio: tutti i nostri cervelli hanno una cavità al loro interno, che si chiama ventricolo. Intorno al cervello c'è la massa cerebrale. Abbiamo fatto un esperimento nel cervello di un primate adulto, una scimmia molto vicina a noi: iniettando sottocute o nel ventricolo, in maniera non invasiva, delle sostanze che noi abbiamo identificato lavorando con le cellule staminali, è successo che il numero delle cellule è aumentato, ed è aumentato localmente, all'interno della massa cerebrale del parenchima. Di fatto molte delle cellule che si sono prodotte in vitro e sono entrate nella massa cerebrale sono diventate neuroni, e queste cellule staminali risiedono nella zona vicina a quella che è il bersaglio di due malattie molto importanti per la specie umana: la corea di Huntington e il morbo di Parkinson. Curiosamente queste cellule migrano all'interno di questa area. Quindi il potenziale terapeutico (addirittura all'interno del cervello, l'organo fisso ed immutabile per eccellenza) dello sfruttamento delle capacità delle cellule staminali che già esistono nell'organismo adulto è elevatissimo. È chiaramente uno studio che va proseguito negli anni a venire.

Vi ho sempre parlato di cellule adulte: tessuto specifico, e quindi in grado di produrre cellule del cervello, se sono nel cervello. Abbiamo dimostrato che si possono prendere delle cellule dal cervello e amplificarle in coltura; per i topi lo si può fare anche dal cervello adulto, per gli uomini no: occorre usare quelle fetali, trapiantandole nel sistema ematopoietico, quindi nel sangue, o nel muscolo. Le cellule cerebrali dunque cambiano identità e ne assumono una che non dovrebbero assumere: quella di cellule del sangue o del muscolo. Questo porta a pensare che le cellule staminali (non si vede per quale motivo le cellule cerebrali dovrebbero essere le uniche ad avere questa capacità) possono cambiare identità e avere una plasticità, se non uguale, simile a quella delle cellule embrionali staminali. In seguito a questi lavori ne sono stati pubblicati moltissimi altri che dimostrano che le cellule del sangue adulto possono diventare cellule del fegato, del muscolo o del rene. Più recentemente, un paio di mesi fa, un gruppo canadese ha pubblicato un lavoro in cui sostiene che le cellule della cute sono in grado di trasformarsi in cellule del cervello: non è una cosa così impensabile, perché i due organi hanno la stessa derivazione embriologica.

Rimane a questo punto una domanda: saremo in grado di sfruttare questa plasticità delle cellule staminali adulte fetali (documentata per le umane, nel caso delle cellule che vi ho mostrato prima, in un lavoro uscito l'anno scorso, da parte del nostro gruppo)? Questo è uno degli ambiti in cui la ricerca dovrebbe evolversi.

Concludo con un'analisi comparativa tra le cellule staminali embrionali e quelle somatiche adulte o fetali, per riportare la discussione nell'alveo della normalità.

Le cellule staminali embrionali

- sono molto facilmente moltiplicabili (enorme numero di cellule facilmente disponibile);
- sono totipotenti;
- diventano autologhe attraverso il meccanismo della duplicazione
- sono ingegnerizzabili geneticamente; qualunque difetto può essere corretto molto bene;
- sono potenzialmente tumorigeniche;
- bisogna determinare i segnali che le trasformano in cellule specializzate.

Le cellule somatiche (adulte o fetali):

- sono tessuto specifico; forse sono totipotenti, ma non lo sappiamo;
- sia quelle adulte che quelle fetali sono tendenzialmente autologhe;
- sono ingegnerizzabili geneticamente;
- sono potenzialmente tumorigeniche; uno dei grossi problemi in questo momento è determinare quali sono i segnali che ci permettono di indirizzarle verso lo sviluppo di un tessuto specifico che ci serve per la cura della patologia.

• quelle adulte si possono modificare moltissimo per quanto riguarda l'epidermide e lo stroma. Per quanto riguarda il cervello, ma anche il cordone ombelicale, il nostro ministro della sanità, il professor Sirchia, è stato il primo fondatore della Banca delle cellule del cordone ombelicale: cellule staminali che possono essere utilizzate per la terapia fetale, e in particolare quella delle malattie sanguigne.

- Le cellule fetali sono derivabili dal cervello e dal cordone ombelicale.
- Le cellule adulte possono essere utilizzate in tecniche alternative al trapianto.

Esiste uno spettro di possibilità che rimane al momento inesplorato: risposte definitive in questo settore al momento non ce ne sono. Per quanto riguarda le terapie del cervello esiste un'opzione praticabile, ed è quella delle cellule staminali cerebrali, disponibili ed isolate da un gruppo italiano fin dal 1993.

Sangiorgi: Faccio solo una domanda: allo stato attuale, per quanto riguarda le pubblicazioni su riviste scientifiche su cellule staminali embrionali e cellule staminali adulte, come stiamo?

Vescovi: Come stiamo in termini di sviluppo di terapie? Per quanto riguarda le cellule staminali embrionali non esiste nessuna pubblicazione scientifica che dimostri che cellule staminali umane possano essere utilizzate in un contesto terapeutico. Esistono dati preliminari con cellule staminali embrionali di topo per la terapia di lesioni del midollo spinale o per la ripopolazione del pancreas e del muscolo cardiaco; esiste tutta una letteratura scientifica sull'utilizzo di cellule staminali, fetali e adulte, per la terapia di malattie metaboliche o neurodegenerative per quanto riguarda il sistema nervoso centrale; c'è poi tutta la letteratura, che spesso viene ignorata, che riguarda il sistema ematopoietico. Sono trent'anni che gli ematologi lavorano con le cellule staminali, e nonostante questa grande difficoltà a farle crescere hanno sviluppato metodologie terapeutiche, utilizzando cellule adulte o del cordone ombelicale, veramente incredibili.

Sangiorgi: Al professor Giovanni Neri, docente di genetica medica dell'Università Cattolica di Roma, chiedo quali sono le attese, da parte di un clinico che cura pazienti con patologie genetiche, nei confronti di questo tipo di terapia innovativa.

Neri: Il mio intervento intende essere quello di un osservatore esterno, che non lavora direttamente con le cellule staminali, ma ritiene di avere una buona comprensione dei problemi che sono connessi, e soprattutto appartiene a quella comunità scientifica che guarda con estremo interesse a tutto ciò che è correlato con le terapie geniche e con le cellule staminali, in quanto possibile strumento per la terapia delle malattie genetiche.

Personalmente credo nella genoterapia; credo nella potenzialità dell'uso delle cellule staminali per la riparazione dei tessuti danneggiati o altro; credo che questi saranno degli strumenti di estrema importanza nella medicina del futuro. Allo stesso tempo vedo l'enorme distanza che ancora ci separa dal raggiungimento di risultati concreti. Credo che questo concetto

vada presentato con grande chiarezza e con grande onestà al pubblico dei non addetti ai lavori, cioè coloro che devono decidere se sostenere le nostre ricerche, oppure dirigere i propri sforzi economici verso altre direzioni. E dunque importante chiedersi quale idea si sia fatto il non addetto ai lavori su questa questione delle cellule staminali: provo adesso a mettermi nei panni dell'ideale uomo della strada, e mi faccio alcune domande. Cerco di riassumere quello che ho capito di queste cellule staminali.

Ciascuna di queste cellule ha la potenzialità di dare luogo ad un intero individuo. Da proverbiale uomo della strada, credo di aver capito che le cellule embrionali staminali sono facilmente ottenibili in grande quantità; sono facilmente manipolabili, in maniera tale da ottenere tessuti e organi buoni per dei trapianti, e quindi per la terapia di certe malattie, anche per poter superare le barriere connesse con il trapianto dei tessuti, e quindi con le reazioni di rigetto. Abbiamo dunque praticamente in mano gli strumenti per curare milioni di persone affette da malattie neuro degenerative. Ho anche una vaga idea della esistenza di una non meglio identificata via italiana alla clonazione terapeutica: ne ho sentito parlare, ma non ne so molto di più.

Naturalmente mi sento coinvolto nel dilemma morale dell'approvvigionamento di queste cellule staminali embrionali, senza in realtà capire quali sono i termini di questa questione morale. Mi viene anche il dubbio che quella che mi sono fatto sia un'idea piuttosto semplificata, che mi sia stata trasmessa un'informazione scientifica piuttosto rilassata; e mi viene anche da chiedere perché questo sia avvenuto. Ci sono già compagnie che producono e vendono le cellule staminali: ci sono indubbiamente degli interessi economici forti sotto. C'è poi l'interesse dei mass media di confezionare dei prodotti che attraggano l'interesse del pubblico, e siano allo stesso tempo anche facilmente capibili dal pubblico stesso; in questo siamo colpevoli anche noi cosiddetti scienziati. A volte per rilasciare un'intervista o per apparire in video, siamo disposti a semplificare, magari eccessivamente, questi concetti. Cerchiamo allora di fare una rappresentazione chiara dello stato dell'arte, e poi magari decideremo se veramente è venuto il momento di scannarsi su questioni etiche che dividono fortemente la società, ma che forse non sono ancora del tutto attuali.

Forse abbiamo ancora tempo prima di porci questi problemi, non è ancora venuto il momento. È vero che anche il presidente Bush si è pronunciato recentemente a proposito dell'uso delle cellule staminali embrionali, per non parlare di vari scienziati, molto più noti e competenti di me. Io però, nel mio piccolo, continuo ad avere l'impressione che si stia correndo troppo su questa strada, e che addirittura si corra il rischio di voler forzare quello che è il ritmo naturale della scienza, che è un ritmo piuttosto lento; salvo poi doversi ricredere, dover ritornare indietro e ripercorrere umilmente delle tappe di base che avevamo saltato, nell'illusione di trovare in un giorno o due la cura per la malattia di Alzheimer o di qualche altra malattia neurodegenerativa, di quelle che interessano tanta gente.

Partiamo di nuovo da ciò su cui siamo tutti d'accordo: l'esistenza di cellule staminali embrionali, le cosiddette cellule E-S, che possono essere derivate dall'embrione distruggendolo, e di cellule adulte, comprese naturalmente le cellule fetali, che invece sono ricavabili da tessuti adulti. Soltanto in merito all'uso delle prime, delle cellule embrionali, esiste un problema etico, quello di "disporre" dell'embrione, in senso britannico del termine: *to dispose* significa "eliminare". Oggi, naturalmente per scopi di ricerca, domani per scopi terapeutici. Il presidente Bush, nella sua recente pronuncia, ha detto che ormai quello che è stato fatto è stato fatto, con gli embrioni umani: prendiamo quello che c'è e mettiamoci una pietra sopra. Ha però negato che si possa procedere con la creazione di embrioni *ad hoc* proprio per la sperimentazione. Il governo inglese è andato molto più in là, ammettendo che si possono produrre embrioni umani proprio per la sperimentazione. Cerchiamo allora di fare una rapida elencazione delle varie tappe attraverso le quali è necessario procedere prima che le cellule embrionali staminali siano effettivamente fruibili come strumenti terapeutici efficaci.

1. Isolamento delle cellule dall'embrione e loro mantenimento in vitro a lungo termine.
2. Induzione e stabilizzazione di sottotipi cellulari specifici, ad esempio di tipo muscolare, nervoso, ematopoietico, o quant'altro.
3. Valutazione dell'effettivo stato di funzionalità di queste cellule (ad esempio della capacità delle cellule del pancreas di produrre insulina, o della capacità delle cellule muscolari di contrarsi) in seguito ad opportuni stimoli fisiologici.

4. Valutazione della loro trasferibilità e sopravvivenza in vivo nelle sedi anatomiche appropriate senza perdita degli attributi funzionali specifici.

5 Manipolazioni genetiche per superare la reazione di rigetto da parte di un ospite diverso e quindi biologicamente incompatibile.

6. Dimostrazione dell'assenza di effetti indesiderati di queste cellule, quali potenzialità cancerogena e rischio di veicolare degli agenti infettanti.

Di queste sei tappe che io ho elencato, sono state realizzate praticamente soltanto la prima e parte della seconda: tutto il resto è ancora da verificare. Francamente non si comprende, o almeno io non comprendo, perché da più parti si insista per fare questa verifica direttamente sull'uomo, sull'embrione umano, prima di averla fatta esaustivamente sugli animali di esperimento, dai topi ai primati, come la scienza ha sempre fatto in passato. Questa è, secondo me, la strada da seguire, per quanto lunga e faticosa possa essere. Cominciamo col vedere quali siano effettivamente i risultati conseguibili sugli animali da esperimento, e soltanto dopo, se ce ne saranno le basi, chiediamoci se sia moralmente lecito passare alla sperimentazione in campo umano. Quando dico moralmente lecito mi riferisco ad una moralità dettata non tanto da convinzioni religiose, ma dal semplice principio, da tutti condiviso, "primum non nocere": primo, non fare del male al paziente. La fretta, come in tutti i campi, è cattiva consigliera: ne sanno qualcosa coloro che sono stati coinvolti nella tragica morte, avvenuta circa due anni fa, di un giovane americano, sottoposto ad un trattamento di terapia genica che maldestramente era stato forzato nei tempi e nei modi per cercare di ottenere risultati subito, e ha invece causato il decesso. Cerchiamo di imparare qualcosa da questi precedenti: è illusorio pensare di ottenere risultati con il semplice colpo di genio, o peggio ancora con il colpo di fortuna.

Dobbiamo avere l'umiltà di sperimentare con pazienza: abbiamo tutto il campo della sperimentazione delle cellule staminali adulte, comprese quelle fetali, che non presentano particolari problemi etici e offrono la prospettiva di risultati che potrebbero essere addirittura migliori rispetto a quelli ottenibili con le cellule embrionali. La cosiddetta totipotenza di questa ultime, infatti, cioè la loro capacità di differenziarsi in qualsiasi direzione, più volte vantata come elemento di superiorità rispetto alle cellule staminali adulte, potrebbe in realtà rivelarsi addirittura uno svantaggio in confronto con la più ridotta potenzialità delle cellule staminali adulte. Infatti, è noto da tempo che ci sono cellule staminali adulte annidate nei nostri tessuti: sono quelle che permettono alla cute, al sangue, allo stesso fegato di rigenerarsi quando ce ne sia il bisogno; ma la cosa più interessante è che il destino di queste cellule non è fisso. Possono essere re-indirizzate in qualche maniera: ne abbiamo avuto di recente esempi addirittura spettacolari, come l'esperimento del collega italiano Piero Anversa, che con cellule staminali di derivazione dal midollo osseo (cioè cellule staminali di tipo emopoietico) è riuscito a riparare danni da infarto avvenuti nel miocardio, cioè cellule muscolari, del cuore di un topo. Non esiste poi il problema del rigetto, visto che ciascuno può servirsi delle proprie cellule staminali, senza dover fare ricorso alla donazione da parte di estranei. E passi finché è vera donazione, ma mi chiedo come si può accettare che diventi commercio, a spese di un embrione ridotto a deposito di parti di ricambio. Guardiamo questo embrione; si fa presto a dire: "Questo è un grumo di cellule, se servono a curare una malattia grave prendiamolo e basta, non pensiamoci più". Vorrei ricordare due cose: che questo embrione è stato ottenuto, presumo, da una fecondazione in vitro, fotografato e poi scartato; quindi è un individuo che non è mai nato; e poi che ciascuno di noi è stato, ad un certo punto della sua vita, un individuo in queste condizioni.

Sangiorgi: Il professor Neri ci ha descritto quasi tutte le problematiche che comporta realisticamente l'applicazione delle recenti scoperte della genetica che spesso, per ignoranza o per altri motivi, vengono tralasciate in molti dibattiti. A questo punto chiedo al professor Baldassarre: quali sono gli aspetti legali problematici di questo tipo di terapia?

Baldassarre: In questo campo delle cellule staminali c'è ancora un lavoro in corso, un dibattito che presenta molte incertezze. Dare una risposta precisa in termini giuridici significa dare risposte su ipotesi. Oggi è molto difficile per il giurista dire "così può andare e così non può andare"; oggi il giurista può soltanto fare delle ipotesi e dire: "se quest'ipotesi diventerà realtà, allora dovremo stare attenti a questo o a quell'altro limite".

Primo elemento sul quale forse il dubbio è meno forte che su altri problemi: sembra molto probabile, anche se non certo, che la ricerca sulle cellule staminali porterà a terapie importanti rispetto ad alcune malattie, soprattutto di tipo genetico, ma non solo. È stato ricordato come la corea di Huntington o il morbo di Parkinsons, che sono malattie terribili (soprattutto la prima), potrebbero trovare una cura nello sviluppo di terapie legate alle cellule staminali. Qui già c'è un primo punto da sottolineare. Tutto il diritto moderno, a cominciare dalla nostra Costituzione, riconosce un valore di fondo: il diritto alla salute, diritto ad una vita sana. È chiaro allora che se questa è una prospettiva, per quanto ipotetica e assai improbabile, in linea di principio non si può dire no alla ricerca sulle cellule staminali: da questa ricerca potrebbero derivare conseguenze utili per la vita di una persona, soprattutto delle persone che oggi vivono in una condizione piena di ostacoli, di handicap. In prima approssimazione quindi si dovrebbe dire che è corretta la posizione di coloro, come ad esempio il presidente Bush, che dicono: "Approfondiamo questa ricerca. Vediamo dove porta questa ricerca". Da questa ricerca possono, infatti, derivare risultati molto importanti dal punto di vista della tutela della salute e quindi anche della dignità umana, perché la salute, un corpo sano, rende una vita normale, e quindi più conforme al livello ideale della dignità umana. Ci sono però anche dei problemi, che già colpiscono la ricerca in quanto tale, perché la ricerca scientifica non è qualcosa di neutro rispetto all'etica o al diritto.

L'etica e il diritto non si muovono su piani tanto diversi. Voglio ricordare che forse la migliore definizione del diritto è quella, data in tempi relativamente recenti, ma che risale perfino al diritto romano, che definisce il diritto come "minimo etico". Si potrà discutere su quale sarà l'etica prescelta dalla maggioranza che determina il diritto, o dal potere che determina il diritto, ma è certo che il diritto stabilisce regole che devono funzionare all'interno di una società, come il minimo etico che deve essere rispettato. È stato detto anche "Neminem ledere", principio di fondo del diritto: già i Romani lo sapevano.

Quindi il problema è: incontrano dei limiti le ricerche che possono essere fatte? Non c'è dubbio che la risposta a questo interrogativo è positiva. Già si parla, ad esempio, di uno dei campi privilegiati, quello dell'embrione. Finché ci si limitasse a fare ricerche sulle cellule staminali provenienti, ad esempio, da feti derivanti da aborti spontanei, nessun problema: lì la vita è cessata, non c'è più. Ma nel momento in cui queste ricerche toccano l'embrione, lo toccano per distruggerlo: quindi si devono ipotizzare embrioni che vengono costruiti solo per questa ricerca, o solo per costruire pezzi di ricambio per l'uomo. Tutti questi problemi portano a dei limiti di fondo, che toccano la coscienza etica, ma anche il diritto. Per chi crede, come io credo, che il diritto alla vita inizi nel momento in cui esiste il concepimento, è chiaro che tutte queste ricerche sugli embrioni sono illecite, non solo eticamente ma anche giuridicamente, se questa è la definizione giuridica. Sappiamo però che in molti ordinamenti non è questa la definizione che viene data del diritto alla vita: in alcuni ordinamenti si ritiene non violato il diritto alla vita se si opera sull'embrione prima dei 14 giorni; in altri addirittura prima del terzo mese dal concepimento. Sono diversità di disciplina che portano a conseguenze estremamente diverse dal punto di vista dei limiti alla ricerca sulle cellule staminali, e dei limiti quindi all'intervento sugli embrioni. È chiaro che finché esistono queste differenze di posizione, queste differenze tra ordinamento e ordinamento giuridico, tutto può accadere. Può accadere che il capo della nazione più importante e più potente di questo mondo dica: "Non si devono creare embrioni per la ricerca", e che esattamente il giorno dopo il capo del governo inglese dica: "Io parto da un'altra concezione etica, e quindi autorizzo gli scienziati del mio Paese a creare embrioni pure per la ricerca in questa materia delle cellule staminali".

Come si può superare giuridicamente quest'ambiguità? Credo che sia molto importante fin da adesso, ipotizzare e definire i principi: credo che sia molto importante, in questo campo, che ci sia un accordo di diritto internazionale multilaterale, approvato e ratificato dalla maggior parte dei Paesi. Dietro alla possibilità di intervenire sugli embrioni ci sono fortissime pressioni delle multinazionali; dietro a questo problema, c'è un affare gigantesco. Se non si ponessero delle regole internazionali valide per tutti, avverrebbe quello che avviene per i paradisi fiscali: c'è sempre una nazione che si sottrae al diritto, al limite etico, e che quindi può offrire i suoi embrioni, che sono sempre esseri umani, all'utilizzo di ricerche distruttive dello stesso essere umano. Credo che questo sia un passaggio necessario: se non si trova un accordo a livello

internazionale, sarà molto difficile, anche per quegli Stati che intendono percorrere la corretta via dell'osservanza delle regole etiche generali, mantenere quegli standard, il rispetto del limite.

C'è però un ulteriore problema: spesso l'accordo internazionale non viene sottoscritto da alcuni Stati proprio per questo motivo; proprio per avviare un commercio di embrioni, al fine di permettere un vantaggio, economico e anche "scientifico", allo Stato che si sottrae a questo vincolo. Guardando alle frequenze statistiche è una possibilità che può avere una grande probabilità di attuazione.

Qui deve intervenire un altro elemento: la forza della opinione pubblica, di coloro che ritengono che un uso della scienza, della ricerca, contro i principi etici, contro i principi fondamentali del diritto, inteso appunto come minimo etico, non può essere fatto da nessuno. Non si può pensare che la ricerca porti sempre al progresso: la ricerca può essere anche distruttiva per l'essere umano. La ricerca in sé e per sé non è progresso: è progresso quando rispetta i limiti etici. Credo che l'opinione pubblica occidentale, che passa per la più civilizzata del mondo, abbia questo compito fondamentale. L'Occidente stesso, come espressione di una civiltà che è fondata sul Cristianesimo, o più in generale sui valori cristiano-ebraici del rispetto della persona umana, oggi si trova di fronte a un bivio al quale non può sottrarsi: deve scegliere una via o l'altra. Oggi l'Occidente è la sede nella quale più forti sono gli interessi economici, tanto da far dubitare persino che la parola di Bush, che è una parola fundamentalmente corretta, possa essere rispettata per il futuro. Nello stesso tempo l'Occidente è anche la sede della civiltà del rispetto della persona umana. Esistono sempre più fenomeni che mostrano come l'interesse economico, quando diventa regola universale, confligge con la dignità umana. L'Occidente deve scegliere la sua identità, rifiutando la logica dell'interesse economico come regola universale, perché sarebbe una via distruttiva della identità stessa dell'Occidente, una via che porterebbe l'Occidente non soltanto al tramonto, come è stato già previsto, ma addirittura alla morte.

Colombo: Innanzitutto non siamo contrari alla ricerca scientifica: siamo tra i più entusiasti sostenitori della ricerca scientifica. La ricerca scientifica bio-medica è una tra le più potenti affermazioni dell'uomo come desiderio di verità e di bene: chi ha a cuore il desiderio dell'uomo e la sua domanda sulla vita nutre una profonda stima e una grande ammirazione per la ricerca scientifica. Se non può esserne protagonista in laboratorio o in clinica, come molti tra voi, diventa però un appassionato visitatore delle mostre scientifiche del Meeting o partecipa a questi incontri. Il mestiere di pochi diventa, almeno per qualche giorno, la passione di tutti. Dobbiamo però riconoscere che la ricerca scientifica, come ogni avventura dell'intelligenza dell'uomo, ha due caratteristiche: deve essere ragionevole e realistica. Sottolineo quindi tre aspetti di quanto è emerso oggi.

Innanzitutto il rapporto tra preconetto e realtà, cioè il realismo. Sin dal suo inizio la ricerca sulle cellule staminali è stata segnata da un pesante preconetto intellettuale; uso l'espressione di un ricercatore che è uno tra i più attivi studiosi sulla espressione genomica delle cellule staminali. È stata segnata dal preconetto che la loro plasticità, la loro capacità di convertirsi in tessuti, e quindi di differenziarsi, fosse propria solo delle cellule staminali embrionali. L'esperienza invece mostra che questo non è vero. È impossibile non avere preconetti, anche per gli scienziati. La libertà dal preconetto non consiste nel non averne, ma nell'amare la realtà più dell'idea che ci siamo fatti di essa: questo è un punto sul quale dobbiamo rimanere fermi.

Il secondo aspetto è questo: è fondamentale nella ricerca scientifica, come in ogni altra indagine della ragione umana, un corretto uso del metodo. Il metodo nella ricerca scientifica è dato, è imposto, dall'oggetto della ricerca stessa. Quando noi ci troviamo di fronte a un embrione umano, ci possono essere ragioni, e ve ne sono, che rendono interessante lo studio delle cellule staminali embrionali; ma quando ci troviamo di fronte a un embrione umano, il metodo per lo studio delle cellule staminali dell'uomo non può essere lo stesso usato sull'animale, perché la qualifica di umano non è accidentale, ma definisce la natura dell'uomo, e quindi dell'embrione umano. Occorre cambiare metodo: quando cambia l'oggetto non si può più usare lo stesso metodo. Ci è stato detto oggi che ci sono metodi di indagine sulle cellule staminali, sulla loro plasticità, sulla loro capacità differenziativa, che non rendono necessaria la distruzione dell'embrione umano, che è possibile reperire cellule staminali, studiarle e orientarle ad obiettivi terapeutici, senza usare gli embrioni; dunque il metodo della veterinaria non quello della clinica medica.

L'ultimo aspetto che vorrei sottolineare è il rapporto tra domanda di salute e domanda di salvezza o, se volete, il rapporto tra le aspettative di vita e l'invocazione dell'eternità. C'è molto interesse da parte dei malati, dei loro parenti, del pubblico, intorno alle cellule staminali: le cellule staminali, sono l'oggetto di una domanda più grande della risposta che esse possono dare. La domanda che l'uomo ha intorno alla sua vita è che la sua vita non finisca; ma la vita dell'uomo non è fatta per aggiungere anni ad anni, la vita dell'uomo è fatta per l'eternità. Io imparo moltissimo dai miei studenti: molte delle domande che mi pongono sono l'occasione per andare a fondo nella mia ricerca. Le due studentesse che nel 1955 hanno scritto le parole che sono il titolo di questo Meeting, "Tutta la vita chiede l'eternità", hanno centrato anche il problema della ricerca scientifica e della medicina. Non è questione per noi cristiani di fermarci prima degli altri, di fare qualcosa di meno degli altri (come se non dovessimo essere in prima linea nella ricerca scientifica), ma di andare fino in fondo alla domanda che sta dietro alla ricerca dell'uomo, cioè di andare fino al suo compimento, e il suo compimento è solo l'eternità.