

27 ottobre 2000 17:51

ITALIA: Raccomandazioni del Comitato Nazionale per la Bioetica sull'impiego terapeutico delle cellule staminali - 27 Ottobre 2000

Introduzione e definizioni

1. La ricerca sulle cellule staminali e sulle applicazioni terapeutiche che ne possono derivare non nasce oggi. Di questi giorni però è l'allargarsi dell'interesse per essa, suscitato tra l'altro dal rapporto del Comitato di consulenza istituito sull'argomento dal governo britannico, dalle linee-guida diffuse dal Ministero della Sanità degli Stati Uniti, e dalla risoluzione del Parlamento Europeo. Il Comitato Nazionale per la Bioetica in varie occasioni è intervenuto su diversi problemi che riguardano la genetica umana con documenti specifici: Identità e statuto dell'embrione umano del 21 giugno 1996, La clonazione del 17 ottobre 1997, la Dichiarazione sulla possibilità di brevettare cellule di origine embrionale umana del 25 febbraio 2000 e il Parere sul progetto di protocollo europeo sulla protezione dell'embrione e del feto umani del 31 marzo 2000. In seno al Comitato Nazionale per la Bioetica, inoltre, già da parecchi mesi si è costituito un gruppo di lavoro che ha raccolto molta documentazione e discusso in modo approfondito il problema nei suoi vari aspetti. Il documento che segue è l'espressione collegiale di tale lavoro: esso intende contribuire tempestivamente alla discussione sugli interrogativi scientifici, etici e politici che l'impiego a fini terapeutici delle cellule staminali pone alla società e al suo governo. Per comodità del lettore vengono premesse alcune definizioni, anche per correggere le ambiguità e le distorsioni introdotte nel dibattito dall'associazione dell'espressione "linee staminali" alla parola "clonazione", che si riferisce a una delle tecniche con cui è possibile produrle.

2. Per "cellula staminale" s'intende una cellula capace, nel suo processo continuo di duplicazioni successive, di differenziarsi fino a diventare una cellula di un particolare tessuto. Da tempo era noto per esempio che alcune cellule del midollo osseo sono cellule "progenitrici" ovvero cellule capaci di differenziarsi in cellule del sangue che vengono così continuamente rinnovate. Soltanto dalla fine del 1998 si è osservato che le cellule staminali estratte da un embrione umano possono essere isolate, coltivate in laboratorio e indotte non solo a differenziarsi in una ed una sola cellula specifica (quale può essere quella del sangue, o del muscolo, o del cuore, ecc.) ma a differenziarsi in qualsivoglia tipo di cellule, ove esistano condizioni di coltura idonee. Le cellule staminali possono moltiplicarsi indefinitamente dando origine a linee sia di nuove cellule staminali, sia di cellule "figlie" specializzate. Questa proprietà potrebbe in futuro consentire forme di terapia cellulare o tissutale completamente nuove, permettendo la creazione di banche di cellule sia indifferenziate sia differenziate e di tessuti. La terapia di una cellula o di un tessuto malato o danneggiato potrebbe infatti consistere nel trapiantare nuove cellule o tessuti al posto di quelli malati o danneggiati: in una ricerca recente condotta sui topi, per esempio, si è osservato che cellule staminali di embrione iniettate nel cuore di un topo adulto sono state perfettamente incorporate nel muscolo cardiaco del topo adulto, cioè si sono differenziate in cellule del muscolo cardiaco e si sono sincronizzate esattamente al battito cardiaco del cuore ospite¹.

3. La capacità delle cellule staminali di differenziarsi in tessuti specifici cambia a seconda dell'origine delle cellule e dello stadio di sviluppo dell'organismo dal quale si estraggono. Cellule cosiddette "multipotenti", definite dalla loro proprietà di moltiplicarsi e mantenersi in coltura ma senza la capacità di rinnovarsi in modo illimitato, sono state identificate nei feti e anche nell'uomo adulto ma in numero limitato.

4. Dalla formazione dello zigote (fecondazione) a 4-5 giorni un embrione consiste di cellule identiche (da quattro a otto) che vengono definite "totipotenti" in quanto non sono specializzate ed hanno quindi la potenzialità di differenziarsi in tutte le linee cellulari necessarie a formare l'embrione, ivi comprese quelle che daranno luogo alla placenta e alle membrane che lo circondano. Al quarto o quinto giorno dopo la fecondazione (stadio di morula) l'embrione è ancora formato da cellule embrionali identiche ma tali cellule non possono più formare un embrione. Dal quinto al settimo giorno dopo la fecondazione (stadio di blastocisti) nella morula si forma una cavità sferica dalla cui massa cellulare esterna incominciano a differenziarsi le cellule che costituiranno la placenta e le membrane intorno all'embrione e dalla cui massa cellulare interna (20-30 cellule) incominciano a differenziarsi le cellule che formeranno l'embrione vero e proprio. Queste ultime cellule, isolate dalla massa cellulare della cavità interna, sono cellule staminali "pluripotenti", nel senso che hanno la potenzialità di differenziarsi in qualsivoglia

cellula di un animale adulto ma non quella propria delle cellule totipotenti di dare origine ad un embrione: infatti se si trasferissero queste cellule in un utero, esse non avrebbero la capacità di impiantarsi e di svilupparsi perché lo sviluppo dell'embrione non può avvenire se non sincronizzato con quello della placenta da cui trae nutrimento. Infine vengono chiamate "germinali" le cellule staminali pluripotenti che sono state isolate dalle cellule riproduttive progeneratrici, quelle che svilupperanno in seguito spermatozoi e uova.

5. Nell'ambito delle ricerche sulle cellule staminali, il termine clonazione viene spesso applicato in modo ambiguo. In primo luogo occorre distinguere tra clonazione per scissione e clonazione per trapianto nucleare. La prima consiste nella produzione di più embrioni per separazione delle cellule ai primi stadi di divisione: è stata effettuata con successo su embrioni umani allo scopo di aumentare l'efficacia dei metodi di fecondazione in vitro e della diagnosi pre-impiantatoria. La seconda, associata alla famosa generazione della pecora Dolly, consiste nel rimuovere il nucleo da un uovo ("ovocita enucleato") e sostituirlo ("trapianto nucleare") con il nucleo di una cellula somatica di un paziente ("trapianto nucleare somatico"). Se si dimostrasse possibile applicare questa tecnica all'uomo, tutte le cellule staminali pluripotenti coltivate dall'embrione che si è formato trasferendo il nucleo di una cellula qualsiasi (per esempio del sangue) di un paziente affetto da una qualsivoglia patologia (per esempio del muscolo cardiaco), risulterebbero geneticamente identiche a quelle del paziente e, se iniettate nel suo muscolo cardiaco, non dovrebbero stimolare alcuna reazione di rigetto. La produzione di queste cellule staminali mediante questa tecnica rende necessaria la formazione di un embrione il cui sviluppo viene arrestato allo stadio di blastocisti e dal quale si isolano le cellule staminali per poterle coltivare indefinitamente in vitro. Pertanto non si tratta dello sviluppo completo di un embrione dal quale poi si preleverebbero tessuti o organi di ricambio. Se questa tecnica venisse impiegata in un programma terapeutico, lo scopo sarebbe di costituire una fonte adeguata di rifornimento cellulare al paziente. Per ora non si conosce come il materiale contenuto nella cellula uovo enucleata riesca a riprogrammare l'attività del nucleo adulto trapiantato, tuttavia è stata prospettata² la possibilità di creare linee cellulari pluripotenti direttamente dalle cellule trapiantate dei pazienti, evitando il passaggio della formazione di un embrione mediante un vero e proprio autotrapianto: tuttavia si tratta di un'opzione al momento non attuabile. Il trapianto nucleare somatico appena definito viene anche chiamato "clonazione terapeutica": tale denominazione è ambigua perché evoca la duplicazione di individui completamente formati dai quali trarre tessuti o addirittura organi di ricambio. Sono invece le cellule staminali derivate dall'embrione che coltivate in laboratorio vengono indotte a differenziarsi in cellule ed eventualmente in tessuti di interesse terapeutico.

6. La pecora Dolly è geneticamente identica alla pecora adulta dalla cui ghiandola mammaria è stata estratta la cellula il cui nucleo è stato trapiantato nella cellula uovo enucleata dalla quale poi è nata. In questo caso si tratta della clonazione di un intero organismo, non di una cellula, e ad essa ci si riferisce con l'espressione "clonazione riproduttiva" per distinguere questo processo di sviluppo completo dal precedente, parziale e non finalizzato alla riproduzione di un organismo umano o animale che, inserito in un utero ospite, si può sviluppare fino alla nascita evolvendo fino a divenire un organismo adulto. La clonazione riproduttiva applicata all'uomo è esplicitamente proibita dall'art. 1 del Protocollo aggiuntivo della Convenzione sui Diritti Umani e sulla Biomedicina del Consiglio di Europa cui il Comitato Nazionale per la Bioetica si è spesso richiamato condividendo tale proibizione e pertanto non verrà presa in considerazione in questo documento.

Come isolare le cellule staminali

7. Le cellule staminali possono provenire da tessuti di origine diversa e, allo stato attuale delle conoscenze, si distinguono per la maggiore o minore facilità con cui possono essere isolate, moltiplicate e coltivate in laboratorio e per la varietà e i tipi di cellule tissutali mature che possono essere indotte a produrre. A tutt'oggi sono state isolate cellule staminali in tessuti dell'individuo adulto, in tessuti del feto, nel sangue del cordone ombelicale, negli embrioni ai primi stadi di sviluppo e, per il momento solo sotto il profilo della possibilità, inducendo una "riprogrammazione" delle cellule adulte e perciò già differenziate a specializzarsi nel tipo cellulare desiderato.

8. E' per ora possibile isolare e far crescere in laboratorio cellule staminali derivate dalle cellule di individui adulti dei seguenti tipi di tessuto: midollo osseo, sangue, endotelio, sistema nervoso, muscolo. Nella Tavola I sono classificati i risultati più recenti dai quali si evince che fino ad oggi non sono state trovate cellule staminali in altri tessuti dell'individuo adulto. L'utilizzazione di cellule staminali derivate dai tessuti citati incontra due limiti principali: la difficoltà di isolarle, di espanderle e di mantenerle in laboratorio nel loro stato indifferenziato (difficoltà che al momento sembra potersi superare nel solo caso del midollo osseo), e, una volta isolate, la difficoltà di indurle la

specializzazione in un ampio spettro di tessuti diversi da quello da cui sono state isolate. Nell'uomo finora solo le cellule staminali del midollo osseo sono state indotte con successo a differenziarsi in cellule di altri tipi (vedi Tavola I). Nel topo un gruppo di ricerca è riuscito a far differenziare cellule staminali del sistema nervoso in cellule del sangue³. Le prospettive di queste ricerche, di preminente interesse perché permetterebbero trapianti cellulari geneticamente compatibili, si pongono certamente sul lungo periodo: questo spiega perché la ricerca sulle cellule staminali embrionali, assai più facili da isolare, espandere, mantenere e differenziare, sia ritenuta da molti ricercatori preliminare e necessaria per identificare le potenzialità delle cellule staminali derivate dai tessuti degli individui adulti, quelle verosimilmente destinate all'applicazione terapeutica.

9. Si possono isolare cellule staminali anche da tessuto fetale umano, derivato dalle cellule riproduttive di feti risultanti da aborto spontaneo o causato da interruzione volontaria di gravidanza, o dal sangue del cordone ombelicale prelevato alla nascita. Al momento non è noto quale è la loro potenzialità di differenziazione in tessuti diversi. Per esempio le cellule staminali dal sangue del cordone ombelicale hanno al momento la capacità di sviluppare certi tessuti (midollo osseo e sangue) ma non altri, indicando che la differenziazione di tali cellule in tessuti diversi da quelli in cui sono state isolate è attualmente ancora dall'esito limitato, anche se recentemente sono state identificate nel sangue del cordone ombelicale cellule progenitrici mesenchimali⁴. In Italia la ricerca su questo fronte è piuttosto avanzata ma l'accertamento del grado di multipotenzialità delle cellule staminali ottenute in questo modo, al fine di un loro eventuale impiego alternativo alle cellule embrionali, richiede ancora molte verifiche.

10. La fonte di cellule staminali pluripotenti che si possono isolare facilmente e coltivare in vitro in laboratorio è oggi l'embrione dopo cinque o sei giorni dalla fecondazione (nello stadio di blastocisti). La dimostrazione empirica di tale affermazione si evince dai risultati di molti esperimenti condotti su animali, in primo luogo il topo⁵, ma anche su cavia, polli, maiali, primati, ecc. Alla fine del 1998 un gruppo di ricercatori statunitensi ha pubblicato il primo lavoro in cui si riporta la coltura di cellule staminali umane derivate da 14 blastocisti sviluppati con successo da 36 embrioni donati da donne che hanno fatto ricorso alla procreazione assistita⁶. Le linee cellulari così formate sono state coltivate per 4 o 5 mesi senza perdere la potenzialità di formare tutte le cellule differenziate necessarie allo sviluppo di un embrione. Questo risultato è stato confermato da altri ricercatori che sono riusciti a isolare e mantenere poi in coltura cellule staminali umane derivate da quattro blastocisti, inducendole poi a differenziarsi nelle cellule progenitrici di molti tipi tissutali. Tuttavia solo nei topi si è riusciti per il momento a trasformare tali cellule progenitrici in veri e propri tessuti che, trapiantati negli organi di altri topi, siano stati capaci di integrarsi perfettamente con i tessuti dei topi ospiti. Per esempio cellule staminali di topo sono state introdotte nel cervello di ratti affetti dall'equivalente della sclerosi multipla umana, causando miglioramenti della malattia evidenti e irreversibili.

11. La tecnica precedentemente descritta del trapianto nucleare somatico (vedi paragrafo 5) sperimentata con successo in pecore, bovini, capre, maiali e topi, ha dimostrato che è possibile generare embrioni senza usare spermatozoi. Nel caso di certi animali (la pecora Dolly per esempio) il processo è stato portato avanti fino alla nascita. Se tuttavia nel caso dell'uomo il processo viene fermato dopo cinque o sei giorni (allo stadio di blastocisti), le cellule staminali derivate dalla blastocisti non solo si comportano nello stesso modo delle cellule staminali derivate da un embrione generato dall'unione di spermatozoi e uova, ma avrebbero anche il notevole vantaggio di essere geneticamente identiche alle cellule della persona da cui è stato estratto il nucleo, evitando così ogni problema di rigetto del trapianto cellulare nel caso in cui il donatore del nucleo sia un paziente e il trapianto cellulare miri a riparare i danni di un suo tessuto malato (autotrapianto). Si noti tuttavia che gli animali nati con la tecnica del trapianto nucleare non sono esattamente identici agli animali il cui nucleo cellulare è stato usato per generarli. Infatti essi ereditano il DNA mitocondriale contenuto nel citoplasma della cellula uovo enucleata e gli effetti di tale eredità mitocondriale sulla compatibilità immunologica tra cellula donatrice e cellula uovo ricevente non sono noti. Un altro problema che rende il trapianto nucleare una opzione terapeutica difficile da generalizzare sul piano clinico è il numero finito, non estendibile a volontà, delle cellule uovo umane disponibili. Si può comunque prevedere che il trapianto nucleare somatico costituirà la strada di ricerca più promettente per sperimentare la possibilità di "riprogrammare" cellule umane di adulto (vedi paragrafo successivo), il progetto più ambizioso di terapia mediante trapianto cellulare.

12. Non vi è dubbio che lo scopo a lungo termine delle ricerche sulle cellule staminali a fini terapeutici sarebbe quello di "riprogrammare" una cellula matura di un individuo adulto, così da riconvertirla al suo stato indifferenziato

e poi indurla a differenziarsi in un tipo specifico di tessuto diverso da quello di cui la cellula faceva parte prima della "riprogrammazione". Una volta conosciuto il modo con cui una cellula uovo umana priva del suo nucleo sia capace di controllare la conversione di una cellula differenziata in una cellula staminale, non solo non sarebbe più necessario formare un embrione, ma anche il trapianto nucleare non porrebbe verosimilmente il problema di una incompatibilità tissutale e di un conseguente rigetto dei tessuti introdotti nell'individuo ospite del trapianto. Tale prospettiva a lungo termine tuttavia richiede la sperimentazione sulle cellule staminali dell'embrione, le uniche che possono essere oggi disponibili nello stato di pluripotenza. E' ovvio che tale sperimentazione deve essere condotta in una prima fase nell'animale.

Possibili usi terapeutici delle cellule staminali e del trapianto nucleare

13. I tessuti e gli organi danneggiati da traumi o malattie possono recuperare spontaneamente. In alcuni casi tuttavia la terapia consiste nella riparazione o addirittura nella sostituzione. Per esempio il trapianto delle cellule del midollo osseo è stato usato, con successo variabile, nella terapia di alcune forme di leucemia ed in certe malattie genetiche. I meccanismi biologici che provvedono alla loro riparazione agirebbero con efficacia molto maggiore se fosse disponibile una quantità adeguata di cellule non danneggiate che colonizzassero l'organo o il tessuto danneggiato così da accelerare l'azione di riparazione e i meccanismi fisiologici normali. E' in questa direzione che oggi la ricerca sull'uso terapeutico delle linee staminali è indirizzata: la ricostruzione in laboratorio di organi interi quali per esempio i reni o il cuore con i loro sistemi linfatici e sanguigni e con la loro complessa architettura di tessuti o anche di loro parti è considerata una meta ancora troppo lontana per pensare ad applicazioni terapeutiche realistiche nei modi e nei tempi. I dati scientifici disponibili, invece, prospettano la possibilità che la coltura in laboratorio di cellule capaci di riparare il danno a determinati organi possa avvenire rapidamente. La Tabella che segue illustra le malattie che potrebbero costituire il bersaglio delle cellule specializzate generate, inducendo la differenziazione di cellule staminali.

Tipo di cellula	Malattia
Cellule del sistema nervoso	Infarto cerebrale, Parkinson, Alzheimer, Lesioni del midollo spinale, Sclerosi multipla
Cellule del muscolo cardiaco	Infarto del miocardio
Cellule che sintetizzano insulina	Diabete
Cellule della cartilagine	Osteoartrite
Cellule del sangue	Cancro, Immunodeficienze, Malattie del sistema emopoietico, Leucemia
Cellule del fegato	Epatite, Cirrosi
Cellule epiteliali	Ustioni, Ferite
Cellule del muscolo scheletrico	Distrofia muscolare
Cellule ossee	Traumi, Osteoporosi

Una delle applicazioni socialmente più rilevanti di questa tecnologia terapeutica innovativa potrebbe essere, verosimilmente, la cura del diabete una malattia multifattoriale a base genetica di cui soffre circa il 3-4% degli italiani⁸. Tale prospettiva, rispetto alla prassi attuale che consiste nel somministrare per via esterna, una gran quantità di insulina purificata ai pazienti diabetici, renderebbe possibile iniettare loro cellule staminali; con lo stesso scopo si potrebbe anche pensare ad allestire in laboratorio linee di cellule staminali indotte a fornire insulina umana in modo permanente.

14. La tecnica del trapianto nucleare può essere finalizzata a fini terapeutici diversi dalla produzione di cellule staminali, quali per esempio la correzione di difetti genetici nelle prime fasi dello sviluppo embrionale o la terapia delle malattie causate dall'alterazione del DNA mitocondriale. Inoltre il progresso delle conoscenze sulla differenziazione delle cellule umane potrebbe permettere di ridurre sempre più la sperimentazione animale. Tali argomenti esulano tuttavia dai limiti imposti a questo documento e saranno ulteriormente approfonditi dal Comitato.

Problemi tecnici e rischi

15. L'impiego delle cellule staminali per generare tessuti ad uso terapeutico solleva molte domande tecniche tra cui: a) quanto "normale" sia il tessuto che ne risulta in termini di velocità di invecchiamento, di effetti da mutazioni dannose, di contaminazione di tessuti diversi, di tolleranza immunologia; b) se le cellule staminali prodotte mediante trapianto nucleare da tessuti adulti diano luogo ad uno spettro di tessuti differenziati così ampio quale quello derivato dalle cellule staminali di un embrione prodotto dalla fusione di sperma e uova; c) se sia possibile generare il numero di cellule necessario per un impiego terapeutico; d) quanto e in che dosi sia efficace l'incorporazione di tessuto sano derivato dalle cellule staminali per riparare un tessuto danneggiato. E' ovvio che a queste fondamentali domande la ricerca sarà in grado di rispondere solo dopo molto lavoro sperimentale, adottando preliminarmente modelli animali, com'è consuetudine in tutte le sperimentazioni a fini terapeutici.

16. Si possono anticipare i due rischi maggiori che l'uso delle cellule staminali può comportare: il rigetto immunologico del trapianto nucleare (cui già si è accennato), che è comune a tutti i trapianti e rispetto al quale la soluzione teorica più semplice sarebbe la derivazione di cellule staminali da cellule del paziente stesso, un processo che potrebbe definirsi di autotrapianto cellulare; ed il rischio della formazione di tumori provocati da trapianti di cellule staminali che si sono differenziate in modo incompleto o anomalo. Anche in quest'ultimo caso soltanto la sperimentazione, in primo luogo su modelli animali, potrà farci conoscere il comportamento probabile di cellule coltivate in laboratorio quando sono trapiantate in un organismo, la loro capacità di svolgere funzioni normali, di integrarsi con le cellule esistenti, e i fattori che eventualmente le inducano a sviluppare tumori.

Problemi etici

17. L'impiego delle cellule staminali umane solleva importanti problemi di natura etica che riguardano essenzialmente l'origine delle cellule ed il modo con cui esse sono derivate. Il fatto che tali cellule vengano oggi isolate da embrioni umani allo stadio di blastocisti (circa 5 o 6 giorni) o da tessuti prelevati da aborti spontanei o causati da interruzioni volontarie di gravidanza implica che i problemi etici vanno considerati con molta attenzione preliminarmente ad ogni discussione scientifica sulle potenzialità terapeutiche della ricerca in questo settore. Considerando la questione in relazione all'origine delle cellule staminali, è opportuno articolare le argomentazioni a seconda se tali cellule derivino: da embrioni creati specificamente a fini di ricerca scientifica; da tessuti di feti risultanti da aborto spontaneo o per interruzione volontaria della gravidanza; da tessuti ottenuti mediante trapianto nucleare somatico; da embrioni non utilizzati nei trattamenti di fecondazione assistita.

18. L'illiceità di creare un embrione in vivo o in vitro per esclusivi fini di ricerca è principio su cui esiste un'ampia convergenza a livello nazionale ed europeo. Più in particolare, il Consiglio d'Europa ha formulato un esplicito divieto in tal senso all'art. 18, comma 2 della Convenzione su diritti dell'uomo e biomedicina. Anche il Comitato Nazionale per la Bioetica si è espresso in questo senso⁹ e ribadisce tale posizione con le motivazioni precedentemente formulate. Rimangono quindi da argomentare le differenti questioni etiche poste dalle altre procedure per derivare le cellule staminali.

19. Sull'impiego di cellule, tessuti e organi del feto non esiste in Italia una normativa specifica, ma è ben possibile desumere norme in materia da convenzioni internazionali e da altre leggi o regolamenti. Sotto il profilo etico, l'impiego di tessuti di feti abortiti è stato già preso in considerazione dal Comitato Nazionale per la Bioetica in un precedente documento¹⁰ e, in linea di principio, ritenuto lecito, quando sia giustificato da esclusivi fini di studio, di ricerca e di terapia. Peraltro l'opinione del Comitato Nazionale per la Bioetica è che la decisione di interrompere la gravidanza non può essere condizionata dall'aspettativa di possibili benefici economici e terapeutici derivanti dall'impiego di cellule, tessuti e organi del feto. Egualmente deve essere esclusa la loro commerciabilità e brevettabilità. Il Comitato Nazionale per la Bioetica ritiene che l'utilizzo a fini terapeutici di cellule staminali provenienti da tessuti fetali debba avvenire sulla base del consenso informato della donna che ha abortito, che si deve trattare di un atto di disposizione libero, gratuito e privo di condizionamenti, e che i medici che effettuano l'aborto devono essere distinti da quelli che effettuano i prelievi.

20. Si ritiene che la possibilità di derivare cellule staminali pluripotenti dalle cellule somatiche di un paziente con un

tessuto o un organo danneggiato non solleverebbe alcun problema etico particolare, se non quelli comunemente associati alla sperimentazione sull'uomo, tra i quali la necessità di una adeguata e preliminare sperimentazione sul modello animale. Se queste cellule staminali avessero la potenzialità di differenziarsi nel tessuto danneggiato e di integrarsi ad esso, potrebbero essere in grado di iniziare o accelerare il processo di riparazione. Si tratterebbe di un vero e proprio trapianto cellulare o tissutale autologo, o autotrapianto, che avrebbe dal punto di vista terapeutico il fondamentale vantaggio di non causare alcuna reazione di rigetto. Il problema è che, allo stato attuale delle ricerche, cellule staminali umane in condizioni ottimali di pluripotenza, di stabilità (quando coltivate in laboratorio) e di crescita indefinita, si possono derivare solo da embrioni nei loro primi stadi di sviluppo.

21. In quali condizioni e con quali limiti è proponibile la formazione di embrioni specificamente destinati ad essere fonte di materiale per l'allestimento di linee cellulari pluripotenti per fini terapeutici? In proposito nel Comitato Nazionale per la Bioetica sono rappresentate diverse posizioni. Alcuni componenti individuano la formazione dello zigote come momento di inizio di un essere umano individuale, al quale assicurare una protezione pari a quella di una persona. Altri componenti del Comitato Nazionale per la Bioetica ritengono che il valore di persona venga acquisito in una fase successiva, e che il grado di tutela dovuto all'embrione possa essere bilanciato con l'interesse almeno equivalente per la cura del malato. Tale interesse, e unitamente ad esso quello per il progresso delle conoscenze scientifiche, giustificerebbero, con accertamenti e controlli rigorosi, la formazione di embrioni a fini terapeutici. Come già ricordato, è rilevante in proposito l'art. 18 comma 2 della Convenzione su diritti dell'uomo e biomedicina, in corso di ratifica dal nostro Parlamento. Vi è infine chi ritiene compatibile con i propri valori etici esclusivamente l'uso di cellule embrionali a fini terapeutici, ma non la loro formazione. Queste diverse posizioni sono rappresentate entro il Comitato che ne riconosce la rispettiva legittimità etica.

22. Vi è comunque una situazione di fatto con la quale il Comitato non può non confrontarsi: l'esistenza in Italia di embrioni non utilizzati per l'impianto e crioconservati presso i vari centri dove viene praticata la fecondazione assistita. La sostanziale mancanza di controllo su questi centri non permette di valutare il numero di tali embrioni, cosiddetti "soprannumerari", ma estrapolando i dati di altre nazioni e le conoscenze personali, si stima che esso sia molto alto. Non si vuole in questa sede discutere le ragioni di tale considerevole entità, e nemmeno l'ovvio auspicio che essa diminuisca o scompaia, ma evidenziare come tali embrioni, per il fatto di non essere stati impiantati entro un intervallo di tempo compatibile con un rischio biologico accettabile, siano oggi destinati alla distruzione. La possibilità che alcuni di questi vengano donati da coppie di coniugi ad altre coppie comunque riguarderebbe attualmente un numero esiguo di casi. Una parte del Comitato ritiene che la rimozione e la coltura in laboratorio di cellule staminali da un embrione che non può essere impiantato non significhino una mancanza di rispetto nei suoi confronti, ma se mai possano considerarsi, da parte della coppia donatrice, un contributo alla ricerca di terapie per malattie difficilmente curabili e spesso inguaribili, che deriva da un atto di solidarietà. Questa stessa parte del Comitato Nazionale per la Bioetica è consapevole che l'eventuale utilizzo a fini di ricerca di cellule derivate dagli embrioni in soprannumero deve confrontarsi con i principi costituzionali, che comprendono la tutela della vita del concepito, il diritto alla salute e la libertà della ricerca scientifica. Essa auspica comunque una disciplina normativa coordinata con la più generale, e ormai indifferibile, regolamentazione delle tecniche di fecondazione assistita, fermo restando che dovrebbe comunque trattarsi di una disciplina improntata ad un criterio di transitorietà. Un'altra parte del Comitato ha espresso l'opinione che il rispetto dovuto all'essere umano impedisca l'uso strumentale di embrioni con esito distruttivo che - al momento dello scongelamento per il prelievo di cellule staminali pluripotenti - debbono essere necessariamente ancora vivi per poter essere utilizzati come fonte di cellule staminali. Tale soppressione diretta e intenzionale degli embrioni "soprannumerari", anche se operata per finalità di ricerca o terapia, contrasta con il dovere di rispettare la vita umana sin dal concepimento. Chi sostiene tale opinione critica inoltre la pratica di congelare e custodire embrioni umani nelle c.d. banche di embrioni, in quanto può incentivare anche altri usi strumentali dei medesimi.

23. Il Comitato Nazionale per la Bioetica non ha trascurato di riflettere sulla rilevanza etica che nelle ricerche sulle cellule staminali acquisiscono non solo lo statuto ontologico dell'embrione, non solo la salute che in prospettiva si intende restituire alle persone malate con l'applicazione di tali ricerche, ma anche l'autonomia della donna nel decidere la donazione delle sue cellule uovo per consentire il trapianto nucleare somatico (la cosiddetta "clonazione terapeutica") e l'autonomia della donna e della coppia nel decidere la destinazione degli embrioni non impiantati. Per quella parte del Comitato che ritiene accettabile la rimozione e la coltura in laboratorio di cellule staminali da un embrione che non può essere impiantato, assumono quindi particolare importanza due elementi: la qualità dell'informazione che viene data alla donna e alla coppia in merito all'uso della loro donazione, che può

riguardare la ricerca nell'ambito della procreazione assistita o per scopi terapeutici; e la necessità inderogabile del consenso a tale donazione, nel rispetto della privacy e dei principi che regolano il trattamento dei dati sensibili, come del resto è previsto dalle norme di quei paesi europei che hanno legiferato in merito alla ricerca sull'embrione.

24. Alcuni componenti del Comitato hanno espresso l'opinione che, al momento, non vi siano le condizioni per iniziare la sperimentazione in campo umano e che molte informazioni debbano essere ancora acquisite in sede di sperimentazione sugli animali.

Conclusioni e raccomandazioni

Il Comitato Nazionale per la Bioetica:

25. ritiene che la possibilità di coltivare in laboratorio cellule staminali che abbiano la capacità di riprodursi indefinitamente e di specializzarsi nella formazione di qualsivoglia tessuto del corpo umano, costituisca una linea di ricerca di notevole interesse per le applicazioni terapeutiche. L'impiego di tali cellule per riparare tessuti ed in prospettiva organi lesi mediante un trapianto cellulare, apre nuove prospettive per la terapia di un ampio spettro di malattie frequenti tra gli esseri umani, oggi difficilmente curabili e spesso inguaribili.

26. auspica che tale linea di ricerca persegua l'obiettivo ottimale di poter "riprogrammare" cellule mature, cioè derivare cellule staminali capaci di differenziarsi nei tessuti desiderati, direttamente dalle cellule ormai differenziate del paziente di cui si intenda rigenerare il tessuto. Si tratterebbe di un autotrapianto cellulare che avrebbe il notevole vantaggio della compatibilità tissutale e perciò destinato verosimilmente a importanti applicazioni terapeutiche.

27. è ben cosciente del fatto che attualmente le cellule staminali pluripotenti con maggiori potenzialità di differenziarsi nel più ampio spettro di tessuti (nei modelli animali e nei casi osservati anche nell'uomo) sono le cellule staminali derivate dall'embrione allo stadio di blastocisti anche quando sono derivate dal processo di trapianto nucleare somatico. I tentativi alternativi di derivare cellule staminali dal sangue del cordone ombelicale o da altri tessuti, in grado di espandersi e differenziarsi in cellule di tessuti diversi da quelli di origine, sono ancora in una fase iniziale di sperimentazione.

28. ritiene eticamente lecita la derivazione di cellule staminali dalle cellule di feti abortiti spontaneamente o per interruzione volontaria della gravidanza, purché siano attivate procedure atte ad escludere sia rapporti di causalità tra aborto e derivazione delle cellule staminali, sia la collaborazione tra gli operatori corrispondenti e la commerciabilità. Da parte di alcuni, tuttavia, sono state espresse riserve sulla possibilità di distinguere la collaborazione di fatto fra chi esegue l'aborto e l'équipe utilizzatrice dei feti derivati da interruzione volontaria di gravidanza, anche se sono attivate procedure formali idonee a distinguere il rapporto di causalità fra aborto e derivazione delle cellule staminali.

29. fa presente che alcuni dei propri componenti prendono atto e condividono il divieto di creare embrioni umani all'esclusivo scopo di farne oggetto di ricerca scientifica, previsto dall'art. 18, comma 2 della Convenzione su diritti umani e biomedicina. Un'attenta valutazione dei risultati sperimentali del trapianto nucleare somatico suggerisce, secondo altri componenti del Comitato, che questa nuova linea di ricerca potrebbe mettere in gioco risultati terapeutici di tale rilevanza e al momento privi di alternative, da suggerire una valutazione etica caso per caso di future applicazioni.

30. ribadisce l'illiceità dell'impiego della tecnica del trapianto nucleare somatico a fini riproduttivi ("clonazione riproduttiva").

31. fa presente che una parte del Comitato ritiene eticamente lecita la derivazione di cellule staminali a fini terapeutici dagli embrioni non più in grado di essere impiantati, sempre a condizione che siano consapevolmente donati dalle donne o dalle coppie. Raccomanda tuttavia l'attivazione di accertamenti e verifiche rigorose caso per caso sull'idoneità all'impianto, sul consenso alla donazione e sul fine terapeutico della sperimentazione. Essi dovrebbero aver luogo mediante la formulazione di appositi indici presuntivi di una ragionevole impossibilità di

impianto, oltre che di relative linee-guida, assicurando la valutazione preventiva da parte di comitati etici. Altri sono contrari in ogni caso all'utilizzazione di embrioni soprannumerari ancorché congelati e non richiesti per trasferimento in utero, in quanto ritengono che tali pratiche comportino la soppressione diretta e intenzionale degli embrioni, e quindi un uso strumentale di esseri umani, con un'offesa alla loro dignità.

32. auspica che un argomento così importante per la ricerca biologica e medica e così rilevante per le possibilità terapeutiche di malattie di grande impatto sociale e oggi difficilmente curabili, sia materia di accurata informazione e ampio dibattito. Essi dovrebbero aver luogo non solo nella comunità scientifica, ma anche nella società civile, così che questa possa prendere coscienza ed affrontare responsabilmente i problemi di un modo certo nuovo, e si spera efficace, di fare medicina.

Tavola I: Cellule staminali non embrionali umane

	tessuto/cellule originarie	tessuto/cellule finali	Autori	Anno
da cadavere	cellule progenitrici di neuroni dell'ippocampo	neuroni	Eriksson P. S et al., Nature Medicine 1998, 4:1313-1317	1998
	cellule mesenchimali del midollo osseo	adipociti, condrociti, osteociti	Pittinger M. F. et al., Science 1999, 284: 143-147	1999
cordone ombelicale	cellule ematopoietiche progenitrici	eritrociti, granulociti, megacariociti, monociti	Fasouliotis S. J., Schenker J. G., Obstetrics & Gynecology 2000, 90: 13-25	2000
	midollo osseo	cellule che esprimono proteine neurali (similneuroni e cellule gliali)	Sanchez-Ramos J. et al., Exp.Neur. 2000, 164: 247-256	2000
pool di progenitori neuronali	cellule progenitrici di neuroni dell'ippocampo	Neuroni	Neeta Singh Roy et. al., Nature Medicine 2000, 6: 71-277	2000
	bulbo olfattivo	neuroni, astrociti, oligodendrociti	Pagano S.F. et al., Stem Cells 2000, 18:295-300	2000
adulti volontari sani	cellule stromali del midollo osseo (derivazione mesenchimale)	cellule neuronali (non mesenchimali)	Woodbury D. et al., Journal of neuroscience research 2000, 61:364-370	2000
	cellule staminali da midollo osseo	epatociti	Alison M. R. et al., Nature 2000, 406: 257.	2000
tessuti da autopsie e biopsie	cellule staminali da midollo osseo	epatociti e colangiociti	Theise N. D. et al., Hepatology 2000, 32: 11-16	2000

Case report e review

cellule progenitrici da cordone ombelicale

"ricostituzione ematopoietica e immunologica" in paziente affetto da leucemia acuta

Elhasid R. et al., Leukemia 2000, 14:931-934

2000

- 1 Reinlib L, Field L Circulation 2000, 101:e182-e187
- 2 McKay R Nature 2000, 406:361-364
- 3 Bjornson C et al. Science 1999, 283:534-547.
- 4 Erices A et al. Br J Haematol 2000, 109:235-42
- 5 Brook FA e Gardner RL Proc. Natl.Acad.Sci. USA 1997, 94:5709-5712
- 6 Thomson JA et al. Science 1998, 282: 1145-1147
- 7 Tratta dal cosiddetto rapporto Donaldson Stem Cell Research: Medical Progress with Responsibility, Department of Health, United Kingdom, June 2000, pag. 18, consultabile al sito web <http://www.doh.gov.uk/cegc/> .
- 8 Fonte ISTAT 1998
- 9 Riferimento al documento
- 10 Riferimento al documento

27 Ottobre 2000