

# PMA: CELLULE STAMINALI EMBRIONALI

Paolo Bini

*Dirigente Medico della USL n.2 di Perugia*

Uno slogan usatissimo dai detrattori della legge 40 è che essa impedirebbe a milioni di italiani di ricevere la cura per le terribili malattie che li affliggono, e vengono citati Alzheimer, Parkinson, diabete, e addirittura tumore. Tale affermazione deriva dal divieto, posto dalla legge, al congelamento degli embrioni, alla sperimentazione su di essi, e alla loro clonazione.

L'argomento è delicato e tecnicamente complesso, ma è indispensabile fare un po' di chiarezza per poter capire di che cosa si sta parlando.

## **Partiamo dalla clonazione.**

Oramai è chiaro che, nonostante i molti problemi tecnici, più o meno superabili (vedi box), e le conseguenze sulla salute dei cloni stessi, è possibile clonare un essere vivente come ad esempio un mammifero: la pecora Dolly è nota a tutti, ma ne sono stati clonati tanti altri; si è arrivati a clonare embrioni umani, anche se "solo" in provetta, per utilizzarli nella produzione di cellule da esperimento; e infine qualcuno afferma, pur senza averne pubblicato le prove, di aver fatto nascere un clone umano.

### **Box: Efficienza della clonazione**

Da blastocisti a nascita: 1-3%, con nuclei da adulto; 10-30% con nuclei da cellule staminali embrionali

Problema: il nucleo trasferito mostra incapacità, più o meno marcata a seconda del tessuto di provenienza, di riprogrammarsi, poiché si mantiene nell'embrione l'espressione di geni attivi nel tessuto maturo, geni che così sono "aberranti", attivi cioè nel momento sbagliato; ne deriva l'incapacità del nucleo di funzionare come un nucleo embrionale "normale", fenomeno definito "faulty epigenetic reprogramming". Questa aberranza, che sembra un problema difficilmente superabile nei pochi giorni in cui si sviluppa l'embrione dopo il transfer nucleare, è una delle cause principali della bassa efficienza di clonazione.

Clonare, come è noto, vuol dire produrre uno o più individui tutti geneticamente uguali tra loro, a loro volta identici al donatore del materiale genetico iniziale. Sono state messe a punto varie tecniche di clonazione; quella al momento più usata è chiamata "trasferimento nucleare", nella quale il nucleo di una cellula del corpo (somatica), ad esempio un fibroblasto ottenuto dalla pelle, viene inserito in una cellula uovo privata a sua volta del proprio nucleo; la nuova cellula, con il patrimonio genetico completo della cellula della pelle, inizia, in virtù delle prerogative funzionali dell'ovocita, pur tra difficoltà, a ripercorrere le tappe dello sviluppo embrionale, fatto che permette quindi il trasferimento in utero e la successiva nascita dell'individuo clonato. E' quindi possibile produrre uno o più copie del donatore, dipende da quanti nuclei vengono trasferiti in altrettanti ovociti.

## **Cosa si può fare con un clone allo stato embrionale?**

Lo si può impiantare in utero e far nascere una copia vivente del donatore del suo DNA, sempre ammesso che il clone sopravviva; tuttavia c'è consenso unanime a che la "clonazione riproduttiva" dell'uomo debba venire messa al bando in tutte le nazioni, e probabilmente anche la prossima Assemblea generale dell'ONU si esprimerà in tal senso.

Ma da un embrione ottenuto da trasferimento nucleare, cioè clonato, non impiantato in utero, si possono ottenere quelle cellule staminali che si ritiene possano essere utili per la cura di alcune malattie; ovviamente, prima di questa fase terapeutica, è necessaria una estensiva fase di ricerca su tali cellule; la immortalizzazione in provetta di queste cellule staminali embrionali, cioè la creazione delle cosiddette linee cellulari, permetterebbe di svolgere adeguatamente questa fase di studio; inoltre, gli studi sarebbero specialmente interessanti se le cellule fossero state derivate da

individui portatori di malattie genetiche. Ovviamente per fare questo sono necessari numerosi embrioni, quindi la clonazione faciliterebbe il compito.

Non basta, tuttavia: si può preconizzare che un embrione così clonato possa essere impiantato in “un” utero e portato fino a quel livello di sviluppo necessario a produrre studi sulla evoluzione dei processi patologici in embrioni malati, se si sono clonati embrioni portatori di malattie genetiche. Non basta ancora: da un embrione sano, clonato, giunto ad uno stadio fetale adeguato, si potrebbero “raccolgere” tessuti e organi da usare per il trapianto.

Riassumo i concetti: con un embrione in provetta si potrebbero produrre cellule a fini di studio e a fini terapeutici; con un embrione fatto sviluppare in utero fino a diversi stadi di crescita si potrebbero studiare processi patologici e produrre tessuti e organi per utilizzo terapeutico.

### **Vediamo ora brevemente cosa sono le famose cellule staminali.**

Si tratta di cellule che sono in grado, dividendosi, di mantenere se stesse, cioè di produrre altre cellule staminali identiche, e nello stesso tempo di differenziarsi nelle cellule che andranno a costituire i vari tessuti degli organi. L’embrione nelle fasi iniziali contiene cellule staminali in grado di differenziarsi in tutti i tipi di tessuto (totipotenti); mano a mano che l’organismo si sviluppa, le staminali tendono a “specializzarsi”, conservando la capacità di differenziarsi in un numero via via minore di tessuti, diventano cioè multipotenti e infine unipotenti, cioè in grado di mantenere la popolazione cellulare del solo tessuto in cui risiedono. Anche in un organismo adulto esistono sia cellule staminali pluripotenti che unipotenti (altrimenti i tessuti andrebbero incontro a usura); recentemente sono stati eseguiti esperimenti che sembrano indicare come le staminali adulte, o perlomeno alcune di esse, siano in grado di tornare ad uno stadio più precoce di multipotenza o addirittura di totipotenza.

E’ possibile, con procedure particolari, indurre le cellule staminali di embrioni di topo a differenziare in cellule mature (definite “somatiche”) capaci di funzionare, cioè di ristabilire la funzione tipica del tessuto in cui esse sono state introdotte: si sono ottenuti motoneuroni nel midollo spinale di pulcino, neuroni dopaminergici in ratti parkinsoniani, cellule insulino-secernenti in topi diabetici, precursori ematopoietici in topi letalmente irradiati. Anche cellule embrionali umane sono state fatte differenziare in progenitori neurali, emopoietici e cellule secernenti insulina. Si comincia quindi a intravedere il progetto di fondo, che possiamo schematizzare nei seguenti termini:

da un uomo con una certa malattia io prendo una cellula (ad esempio di pelle), ne estraggo il nucleo e lo inserisco in un ovocita denucleato; questo nuovo organismo, un clone del malato, che qualcuno ha proposto di chiamare “clonote”, comincerà a svilupparsi in provetta; io lo lascerò crescere fino al punto in cui esso produrrà la cellula staminale che mi serve per curare il malato; a questo punto estrarrò la cellula che mi interessa, se necessario ne correggerò il difetto genetico con la metodica più appropriata (ad esempio, se il paziente ha una mucopolisaccaridosi dovrò inserire nelle nuove cellule il gene funzionante che correggerà il difetto metabolico), quindi la farò moltiplicare in vitro e la inietterò al malato; l’organismo del paziente non rigetterà queste cellule perché sono geneticamente uguali alle sue ed esse, in virtù della loro capacità staminale, ripopoleranno l’organo malato, ristabilendo la funzione deficitaria. Questo si chiama “clonazione terapeutica”.

Tutto questo sembra semplicemente meraviglioso ed entusiasmante per un medico, e credo anche per un paziente; con un piccolo particolare, però: che probabilmente tutto ciò si potrà fare utilizzando, invece delle cellule di un embrione creato apposta, le cellule staminali del malato stesso (le famose staminali adulte): le isolo, ne correggo il difetto genetico se necessario, le espando e le reintroduco nel paziente. Con qualche vantaggio: non devo ricorrere a una donna fornitrice degli ovociti necessari al trasferimento nucleare, e soprattutto non devo dare origine a un nuovo individuo, né sarei costretto a distruggerlo per prelevarne le cellule ( se poi avessi l’intenzione di farlo sviluppare fino allo stadio in cui sarebbe disponibile, che so, un rene fetale, avrei anche la necessità di un utero in affitto e di una procedura chirurgica di espianto, tutti passaggi scomodi e costosi).

## **Quello che vi ho mostrato è il futuro possibile. Vediamo però il presente, i fatti.**

Abbiamo già detto che sia le staminali da embrioni animali sia quelle da embrioni umani possono essere indotte a maturare in cellule differenziate e funzionali. Anche le cellule staminali da adulto possono essere indotte a differenziare; esse si sono mostrate in grado di riprodurre le cellule differenziate del tessuto di provenienza: in particolare, quelle umane hanno prodotto midollo osseo, neuroni, epatociti, cellule pancreatiche beta, muscolo striato, cheratinociti, pneumociti e vari tipi di cellule intestinali; quelle più interessanti sono le staminali del midollo osseo, ove si trovano progenitori ematopoietici e staminali mesenchimali, che sono precursori di osso, cartilagine, tendine, adipociti, muscolo e neuroni.

Quindi le staminali del midollo adulto non sono solo cellule unipotenti, ma anche multipotenti, e facilmente accessibili; queste cellule umane, iniettate dentro animali, hanno dimostrato di dare origine a cellule differenziate funzionali all'interno dei tessuti non emopoietici come i vasi retinici e il cuore.

Riassumiamo ancora, dunque: le staminali umane, sia di origine embrionale che quelle dell'adulto, possono ricostituire in maniera funzionale dei tessuti danneggiati negli animali da esperimento.

## **Chiediamoci ora: a che punto siamo con la sperimentazione terapeutica nell'uomo?**

Gli studi eseguiti sui tessuti di persone sottoposte a trapianto di midollo allogenico hanno dimostrato che i vari organi del ricevente contengono piccole (ma discrete) quantità di cellule di derivazione del donatore, indicando che esse si sono differenziate dalle staminali presenti nel midollo trapiantato. Quindi le staminali midollari adulte mostrano di possedere anche in vivo, nell'uomo, la capacità di differenziarsi in cellule diverse (multipotenza) e di insediarsi nei vari organi. Sulla base delle evidenze raccolte, alcune delle quali, invero, sottoposte a critica a causa di problemi metodologici, sono state elaborate delle aree di potenziale applicazione clinica dell'uso delle staminali adulte derivate dal midollo o dal sangue circolante; in una revisione della letteratura del 2003, pubblicata sul *New England Journal of Medicine* (il giornale medico più bello che c'è), sono elencati 27 lavori che potrebbero aprire la strada a cure nel campo di: osteogenesi imperfetta, tirosinemia tipo 1, epatite virale, cirrosi epatica, infarto del miocardio, cardiopatia ischemica, angiosclerosi senile, ischemia cronica degli arti inferiori, retinopatia ischemica, distrofia muscolare di Duchenne, pneumopatie con danno alveolare, nefropatie mesangiali, malattie neurodegenerative, ischemia cerebrale.

In effetti, un caso di osteogenesi imperfetta è stato trattato, sembra con successo, a Brescia, con le staminali prelevate dal midollo della madre, e infuse in utero al feto (ne avevate sentito parlare?)

Tutto questo senza prendere in considerazione le potenziali applicazioni delle staminali residenti nei vari tessuti maturi, come ad esempio la pelle, l'intestino, il tessuto nervoso, quello adiposo e nel sangue del cordone ombelicale.

Ma le staminali di adulto, al di là di queste prospettive di lungo o lunghissimo periodo, sono già oggi una realtà consolidata in alcune aree terapeutiche: il trapianto di midollo osseo, il trapianto di cute, il trapianto di cornea, e, notizia di poche settimane fa, la sostituzione della cornea con un autoimpianto di mucosa orale (sempre staminali adulte all'opera).

Invece, per quanto riguarda le staminali embrionali, non vi sono notizie di protocolli terapeutici ad eccezione di quelli negli animali da esperimento; peraltro, oltre al problema del rigetto immunologico (nel caso di cellule non derivate da clonazione terapeutica, cioè dal paziente stesso) e alla difficoltà di guidare in maniera efficace e precisa la differenziazione delle staminali embrionali, va menzionato il potenziale cancerogeno di queste cellule, causato dalla loro elevata attività proliferativa; questo pericolo non è stato evidenziato, invece, per le cellule staminali adulte.

Quindi, ad oggi, e per molto tempo, la strada concretamente praticabile è quella delle staminali adulte. Quindi non sembra utile “andare su Marte per risolvere il problema dell’acqua sulla Terra”.

### **Ma allora la diatriba mediatica riflette solo una guerra tra scienziati?**

E’ una domanda lecita. In effetti sembra che si vogliano ignorare le evidenze scientifiche: se infatti l’uso delle cellule staminali dell’adulto presenta vantaggi pratici ed è già una opzione terapeutica, perché non si parla d’altro che di quelle embrionali? Perché, nonostante le evidenze, si sta esercitando questa enorme pressione negli ambienti scientifici, economici e politici e si assiste a questa martellante esposizione mediatica a favore dello sviluppo della ricerca sulle staminali embrionali e a favore della introduzione della clonazione terapeutica ?

Ha forse ragione il prof. Vescovi quando dice che in ballo ci sono i brevetti? Le tecniche di clonazione e raccolta delle staminali embrionali sono state coperte da brevetti, che diventeranno carta straccia se prevarrà l’uso delle staminali adulte. Allora potrebbe essere questo il vero motivo delle fortissime proteste di molti ricercatori americani contro la decisione di Bush di non finanziare con soldi federali le ricerche sulle cellule staminali embrionali umane (legge un po’ contorta e contraddittoria, ma mossa da un principio serio): infatti molti di essi risultano in possesso di azioni di aziende con interessi nelle terapie cellulari (aziende che non stanno andando bene: 3 fallimenti, dopo le prime promesse mancate, che hanno spento gli entusiasmi iniziali). In Europa invece, il 60 – 70 % delle richieste di finanziamento comunitario alla ricerca, nell’ambito del programma 2002 – 2006, riguarda progetti di ricerca sugli embrioni, per un ammontare di 8 – 10 miliardi di euro.

Alcuni governi hanno certamente fiutato l’affare che potrebbe rappresentare l’appoggio alle proprie industrie biotecnologiche in un quadro mondiale in cui, in alcuni altri Paesi, certe procedure non fossero disponibili. Perciò a livello di governi si sta accendendo un serrato dibattito che avrà importanti ricadute economiche e geopolitiche; infatti, riguardo alla clonazione terapeutica, l’Assemblea dell’ONU è divisa tra sostenitori (i governi di Cina, Gran Bretagna, Belgio, Turchia e altri 17 paesi) e oppositori (Stati Uniti, Italia e altri 58 paesi), con gli altri 110 paesi ancora indecisi (tra cui Francia, Germania). Il Parlamento Europeo a gennaio si è pronunciato contro ogni tipo di clonazione umana, sia riproduttiva che terapeutica, ma la Commissione ad agosto ha ritenuto di non interferire con le decisioni dei singoli Stati membri, e la Gran Bretagna poteva così essere la prima ad autorizzare la clonazione terapeutica.

Ma c’è chi ritiene, maliziosamente, che non è in questione solo l’enorme affare economico: in ballo c’è un altro fattore pratico, di grande importanza, alla base dell’affare economico stesso, e cioè la possibilità di utilizzare, a fini di ricerca, sia la sterminata quantità di embrioni umani sovrannumerari giacenti nei congelatori di tutto il mondo, sia quelli che in futuro verranno prodotti in eccesso durante la FA, e che verrebbero congelati. Chi sostiene l’uso degli embrioni congelati si sente giustificato in quanto ritiene impensabile che le migliaia di embrioni soprannumerari siano donati per impianto riproduttivo, mentre potrebbero essere donati “a fin di bene” per la ricerca; cioè il problema morale posto dal destino di tali embrioni viene messo da parte con la scusa della ricerca. A fin di bene.

Queste rivendicazioni da parte del mondo economico e scientifico, sono state fatte proprie dal mondo politico, anche se la natura dell’argomento ha impedito che gli schieramenti pro o contro rispecchiassero le posizioni parlamentari: basti guardare nel nostro Paese la composizione del fronte referendario contro la legge 40. E la necessità di argomenti da utilizzare nel dibattito politico ha portato a ricorrere a valutazioni di tipo filosofeggiante. Ecco allora che, per giustificare l’eliminazione delle restrizioni sulle pratiche fecondative e clonatorie, si sono formulate teorie che consentano di eludere il problema della umanità e del conseguente status giuridico dell’embrione. Possiamo spiegarci allora la comparsa di concetti come pre-embrione, clonote, clonazione di nuclei, ootida; possiamo allora capire come mai qualcuno equipara la sequenza “embrione > uomo” a quella “ghianda > quercia”, cosicché non ci si angustia per la perdita di una ghianda; e infine possiamo anche arrivare a non sorprenderci della teoria come quella proposta in Gran Bretagna

secondo cui il neonato dovrebbe essere considerato persona soltanto a partire dal 45° giorno dopo la nascita (lascio a voi immaginare perché).

Guardando a ciò che succede, sembra che la scienza possa, quando lo ritenga necessario, ignorare o spostare i limiti della sua azione, sembra che lo scienziato possa ignorare l'errore che commette e l'orrore che genera (A. Serra); invece la scienza è un percorso di scoperta della realtà negli elementi che la costituiscono; ed è un percorso che suscita stupore e quindi desiderio di andare oltre, di vedere sempre più in profondità (intus legere, cioè agire intelligente). Ma ciò non abolisce la responsabilità dello scienziato nei confronti delle conseguenze delle proprie scoperte: questo salvaguarda la finalità pratica della scienza, che è il bene comune e il miglioramento delle condizioni di vita dell'uomo.

### **Torniamo allora alla obiezione iniziale mossa alla legge 40: una persona malata fa male a sperare di poter essere guarita con queste tecniche?**

Nessuno può, né deve, togliere la speranza a chi soffre.

Ma, innanzitutto, non bisogna illudere, e abbiamo visto, al cospetto dei dati della ricerca scientifica, che certi slogan portano certamente ad illudere molte persone sofferenti; e questa è una grave responsabilità.

Anche ammesso che fosse possibile utilizzare a fini curativi le staminali embrionali, sarebbe lecito "cercare di restituire la salute ad alcuni uomini malati attraverso la distruzione della vita di altri uomini che si trovano all'inizio della propria vita, per di più generata artificialmente ed esclusivamente per questo destino di morte?" Quindi, non va dimenticato che non tutto quello che si può fare è lecito nel perseguire il fine del ritrovato terapeutico (vedi sopra discorso sulla responsabilità dello scienziato). Se così non fosse, si prospetterebbero delle possibilità agghiaccianti, perché il discorso non è limitabile alla tecnologia delle staminali embrionali.

Se così non fosse, ad esempio, perché non salvare un malato espiantando gli organi a lui necessari da un essere ritenuto ormai socialmente inutile, come ad esempio un individuo da tempo in coma?

O perché, in tempi di eutanasia, non accontentare un aspirante suicida, ad esempio un depresso, con la clausola della donazione dei suoi organi?

E perdonatemi se faccio un esempio raccapricciante, ma ormai possibile: in Olanda è legale l'eutanasia, senza loro consenso, sui bambini minori di 12 anni: uno di questi, l'anno scorso, è stato soppresso perché aveva la spina bifida: perché, visto che la procedura è dolce e senza dolore, e fatta a fin di bene, non immaginare che in futuro, in casi simili, non si potranno espianare gli organi dei bambini soppressi, perfettamente utilizzabili, per curare altri bambini? Perché pensare che non possa succedere questo in futuro?

Permettetemi, da medico, di concludere con una citazione che è una nota di speranza nella ragione umana, quella vera, aperta alla totalità dei fattori della realtà: "La nostra ragione ci impone di rispondere negativamente [all'uso della clonazione terapeutica]. La stessa ragione, però, suggerisce di tenere aperta la ricerca di una soluzione al bisogno di terapia. Non si può negare la possibilità di risposta a questo bisogno. La categoria suprema della ragione è la categoria della possibilità, che moltiplica la passione per trovare soluzioni tanto clinicamente efficaci quanto umanamente vere, perché rispettose di tutto l'uomo e di tutti gli uomini. Invece, una società ideologica [cioè non aperta alla possibilità] tende a congelare ogni autentica ricerca." (R. Colombo, UCSC).

*Intervento presentato al Convegno:*

#### **Procreazione medicalmente assistita: di cosa stiamo parlando?**

del Centro Culturale Maestà delle Volte

Perugia, 28 ottobre 2004.