

# LA CELLULE STAMINALI PER SCOPI TERAPEUTICI: questioni scientifiche ed etiche

---

Classe 5A – Liceo delle Scienze Applicate  
Istituto Superiore “Antonio SCARPA”  
Motta di Livenza (TV)

Proff. Chiara LEONI e Franca Nora MORAS

Anno Scolastico 2022-2023  
Progetto BIOETICA

# Sommario

Sommario .....	2
Introduzione .....	4
Le cellule staminali: questioni scientifiche .....	5
Introduzione alla medicina rigenerativa.....	5
Origine ed evoluzione naturale delle cellule staminali .....	7
Grado di staminalità nella gestazione .....	8
Cellule staminali embrionali e cellule staminali adulte.....	9
Nicchia staminale.....	10
Cellule staminali fetali .....	11
Cellule staminali del cordone ombelicale.....	11
Le cellule staminali pluripotenti indotte .....	13
Fattori di Yamanaka .....	15
Caratteristiche delle cellule staminali pluripotenti indotte.....	16
Approcci per ridurre il rischio tumorigenico.....	17
Studi preclinici in vitro e su modelli animali per potenziali applicazioni terapeutiche.....	20
Terapia genica .....	21
Terapia genica per patologie autosomiche recessive: la scid-ada .....	23
Terapia genica per l'immunoterapia dei tumori: le car-t .....	26
Le cellule staminali: dibattito bioetico.....	30
Introduzione .....	30
L'impiego terapeutico delle cellule staminali: la posizione del cnb .....	30
La riprogrammazione di cellule mature: questioni etiche.....	31
Le cellule staminali derivanti dal cordone ombelicale: questioni etiche .....	32
Le cellule staminali derivanti dagli embrioni sovrannumerari: questioni etiche .....	33
Le cellule staminali derivanti da feti risultanti da aborto spontaneo o per interruzione di gravidanza: questioni etiche .....	34
Le cellule staminali ottenute da embrioni creati specificatamente ai fini della ricerca scientifica: questioni etiche .....	34
Relazione della commissione dulbeco sull'utilizzo delle cellule staminali.....	34
Una rilettura della costituzione italiana alla luce dell'utilizzo delle cellule staminali .....	37
Alcune considerazioni di carattere filosofico: voci del dibattito bioetico.....	38
Le cellule staminali per uso terapeutico: prassi del principio responsabilità.....	38
La lezione di Hans Jonas .....	38

Sperimentazione sugli embrioni umani: rischi e probabilità dei risultati.....	39
Questione delle cellule staminali: per un approccio liberale .....	41
La lezione di John Stuart Mill.....	41

# Introduzione

L'inconfutabile progresso scientifico e tecnologico, in particolare nell'ambito delle biotecnologie mediche, che hanno come campo di applicazione il corpo umano, ha dato vita a nuove possibilità terapeutiche, un tempo del tutto inimmaginabili. I vantaggi in termini di benefici per la vita dell'uomo, di promozione e di salvaguardia del bene salute, si accompagnano però all'emergere di importanti dilemmi etici, che animano l'opinione pubblica e che richiedono l'attenzione delle Istituzioni.

È in questo contesto che si inserisce il dibattito sulle cellule staminali, dibattito che negli ultimi decenni è stato oggetto di privilegiato interesse sia nell'ambito della ricerca scientifica e bioetica che nella divulgazione a mezzo stampa nazionale e internazionale.

La grande quantità di dati disponibili sulle cellule staminali ha finora prodotto tante risposte a quesiti importanti ed ha aperto nuove prospettive terapeutiche, indicando l'opportunità, se non la necessità, di ampliare i programmi di lavoro sull'argomento. I campi di applicazioni, al momento, sono relativi alla cura di malattie neurodegenerative su base genetica, traumatica, ischemica, o conseguente all'esposizione a farmaci o sostanze tossiche, oltre all'utilizzo delle medesime come vettori cellulari per terapia genica di malattie metaboliche e di tumori, solo per citare alcuni esempi. È possibile stimare, in relazione al caso italiano, che su un numero totale di soggetti affetti da patologie croniche di circa 14 milioni nel nostro Paese<sup>1</sup>, l'utilizzo delle cellule staminali di varia origine possa portare a sviluppare metodiche cliniche per il trattamento di un numero significativo di pazienti.

Queste prime considerazioni vanno nella direzione di garantire ai cittadini delle cure in grado di migliorare la loro qualità di vita e di tutelare il diritto alla salute, come suggerito dalla *Carta dei Diritti dell'Unione Europea* in cui si legge: "Ogni individuo ha il diritto di accedere alla prevenzione sanitaria e di ottenere cure mediche alle condizioni stabilite dalle legislazioni e prassi nazionali. Nella definizione e nell'attuazione di tutte le politiche ad attività dell'Unione è garantito un livello elevato di protezione della Salute umana"<sup>2</sup>. La tutela della salute individuale e collettiva e la ricerca in campo sanitario devono però collimare con un altro principio riconosciuto dalla comunità internazionale, cioè quello del "primato dell'essere umano". In particolare, nell'articolo 2 della *Convenzione di Oviedo* si legge: "L'interesse e il bene dell'essere umano debbono prevalere sul solo interesse della società o della scienza"<sup>3</sup>.

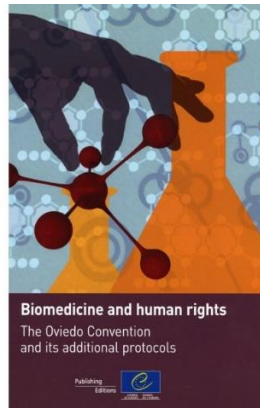
Alla luce di queste considerazioni introduttive, esaminiamo ora alcune questioni scientifiche relative alla ricerca, alla sperimentazione e all'utilizzo delle cellule staminali, con riferimento alle nuove possibilità terapeutiche, per poi provare ad individuare i fondamentali problemi etici sollevati e i temi che animano il dibattito bioetico.

---

<sup>1</sup> Dati dell'Istituto Superiore di Sanità sono aggiornati al 2020. Si veda in proposito: <https://www.epicentro.iss.it/>

<sup>2</sup> Carta dei Diritti Fondamentali dell'Unione Europea, art. 35 "Protezione della salute".

<sup>3</sup> "Convenzione per la protezione dei Diritti dell'Uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti dell'applicazioni della biologia e della medicina: Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina", Oviedo 4 aprile 1997.

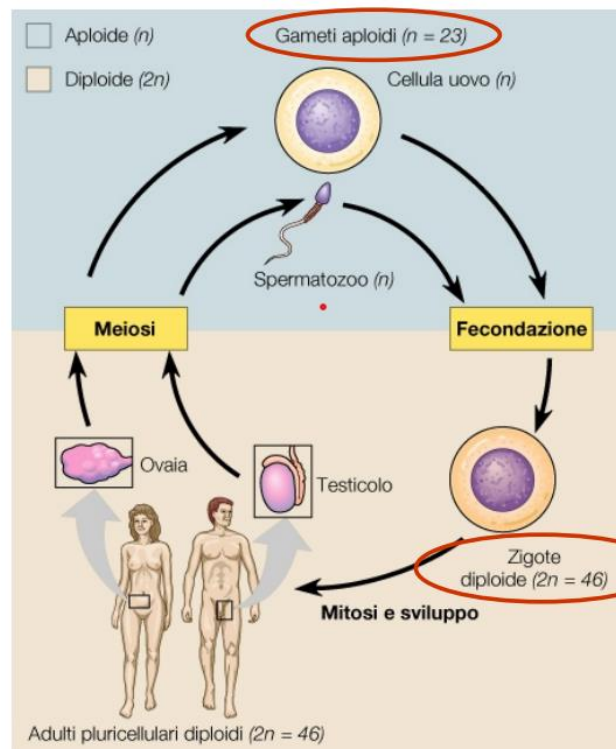


## Le cellule staminali: questioni scientifiche

### INTRODUZIONE ALLA MEDICINA RIGENERATIVA

La medicina rigenerativa è una nuova frontiera della medicina che si occupa di riparare, rigenerare o sostituire tessuti o organi danneggiati da malattie, traumi o a causa di difetti presenti alla nascita o dell'invecchiamento.

Un grande impulso allo sviluppo di questo nuovo approccio biomedico è derivato dagli studi sulle cellule staminali, particolari cellule somatiche che, in opportune condizioni, sono in grado di rigenerare tessuti e organi. L'interesse suscitato da queste cellule è vasto, come è evidente se si considera che tutto il nostro organismo viene creato a partire da una di esse (chiamata zigote), generata quando uno spermatozoo feconda un ovulo.



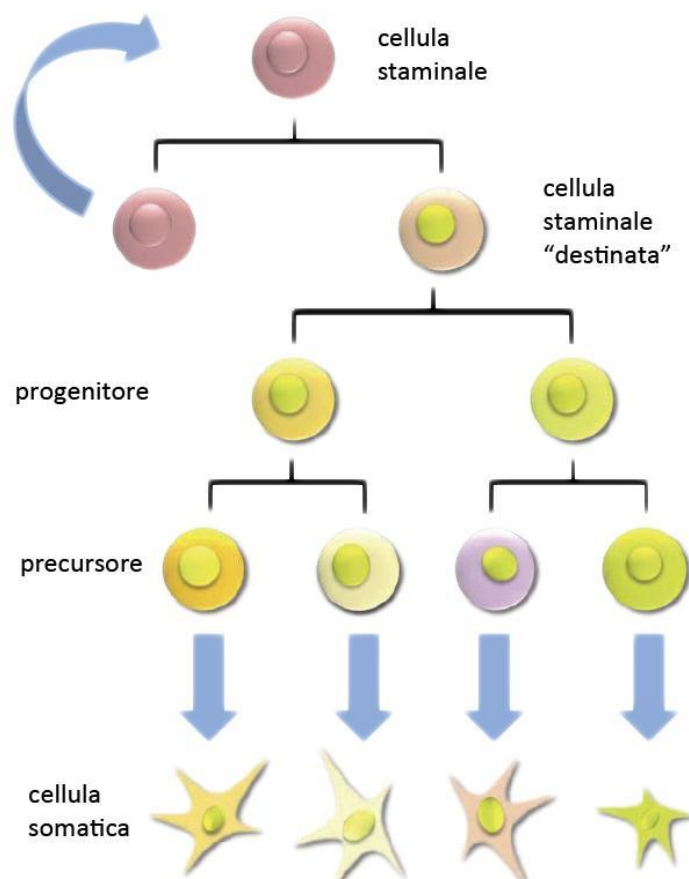
Le cellule staminali sono cellule indifferenziate, quindi non ancora specializzate, che hanno la capacità di autorigenerarsi e di trasformarsi nelle diverse tipologie di cellule di cui è formato l'organismo.

Mentre la riproduzione cellulare delle cellule somatiche è un processo simmetrico, che dà cioè origine a due cellule fisiologicamente identiche tra loro, le cellule staminali sono caratterizzate da una asimmetria fisiologica. Attraverso una divisione cellulare asimmetrica, una cellula staminale si divide in due cellule figlie, una delle quali mantiene carattere staminale, mentre l'altra va incontro ad un processo di differenziamento verso un destino cellulare specifico.

Nella divisione asimmetrica delle staminali, il genoma viene diviso in modo identico tra le due cellule figlie, mentre il materiale cellulare viene distribuito in modo disuguale: una di esse riceve cioè una quantità maggiore di proteine, mRNA ed organuli rispetto all'altra.

Questa distribuzione disuguale di materiali cellulari può essere ottenuta attraverso meccanismi diversi. Ad esempio, durante la mitosi, la cellula madre può posizionare il fuso mitotico in modo asimmetrico, in modo che una delle cellule figlie riceva una quantità maggiore di organuli e proteine.

Le due cellule figlie avranno quindi diversi pattern di espressione genica, comportamenti cellulari e percorsi di differenziazione distinti.



In base alla varietà di tipi cellulari cui possono dare origine, si distinguono diversi tipi di cellule staminali:

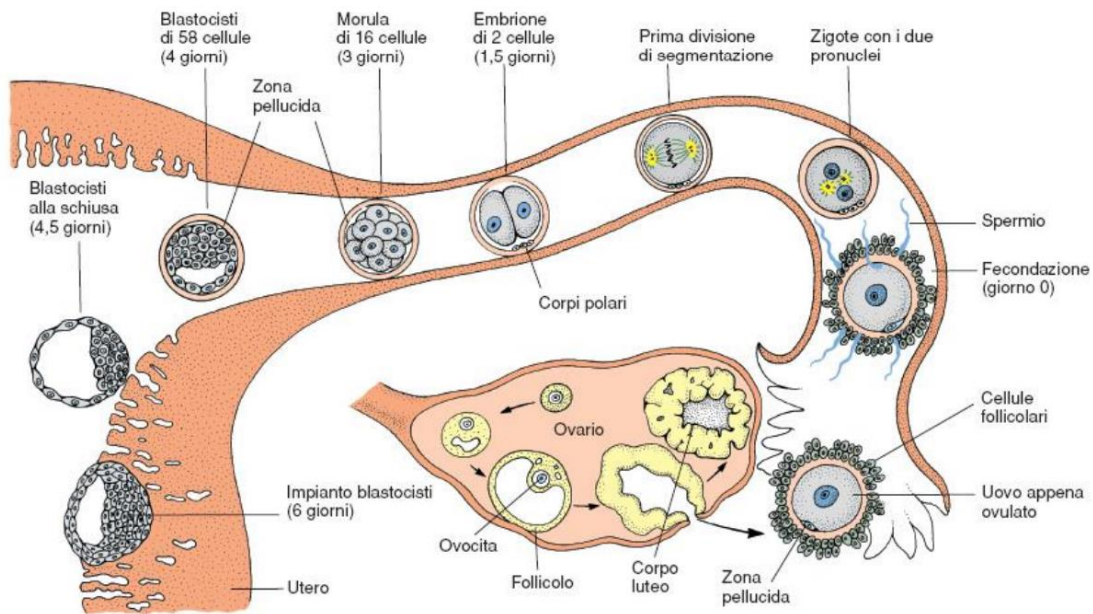
- totipotenti, capaci di produrre tutti i tipi cellulari e dare vita ad un intero organismo
- pluripotenti, in grado di originare tutti i tessuti dell'organismo ma non di generare l'organismo completo
- multipotenti, capaci di dare origine ad un sottogruppo di tessuti
- unipotenti, in grado di produrre un solo sottotipo istologico.

Le cellule staminali embrionali sono cellule pluripotenti, mentre le cellule staminali adulte sono multipotenti o unipotenti, ovvero già parzialmente specializzate. Queste ultime sono le sole cellule staminali attualmente impiegate nella pratica clinica della medicina rigenerativa.

## ORIGINE ED EVOLUZIONE NATURALE DELLE CELLULE STAMINALI

Le diverse categorie di cellule staminali si formano naturalmente nel corso dell'embriogenesi. Questo processo, che si verifica durante le prime settimane di gestazione, prevede la formazione di strutture embrionali a complessità crescente:

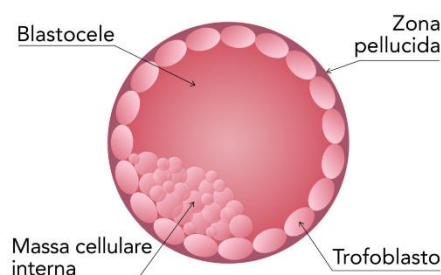
- Zigote
- Morula
- Blastula o blastocisti
- Gastrula



Lo zigote deriva dalla fecondazione di un ovulo da parte di uno spermatozoo. Tra le 24 e le 40 ore successive si verifica la fusione del pronucleo maschile con quello femminile, dando origine al genoma diploide del nuovo organismo. Si forma così lo zigote, una cellula totipotente in grado di dare origine a tutti i tessuti dell'embrione ed agli annessi embrionali.

Lo zigote avvia quindi un processo di divisione cellulare, chiamato segmentazione, dando origine ad una struttura chiamata morula, un agglomerato di 8-16 cellule ancora totipotenti dette blastomeri.

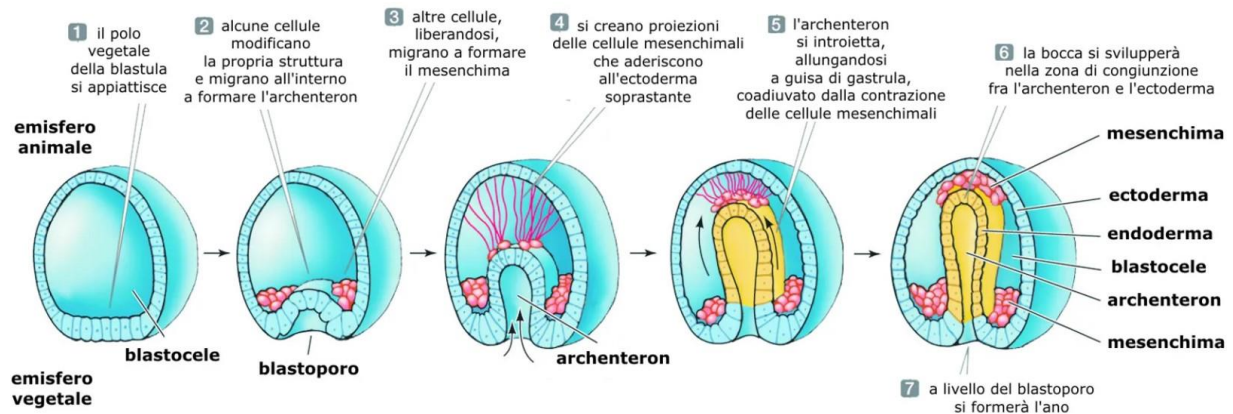
Il processo di divisione cellulare continua portando alla formazione di una nuova struttura, chiamata blastula o blastocisti, formata da circa 120 cellule. Qui si verifica la prima specializzazione dei blastomeri, in seguito alla quale si possono distinguere le cellule del trofoblasto, che daranno origine agli annessi embrionali, e le cellule del bottone embrionale o massa cellulare interna, che formeranno invece l'embrione vero e proprio<sup>4</sup>. Le cellule della massa interna sono cellule pluripotenti definite cellule staminali embrionali.



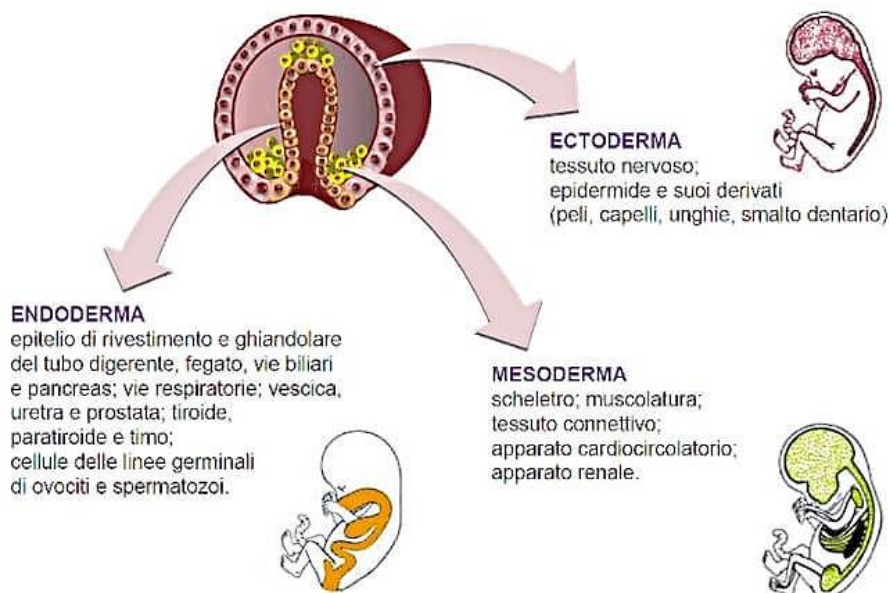
<sup>4</sup><https://www.almares.it/da-zigote-a-blastocisti-come-si-sviluppa-un-embrione/>.



La gastrulazione inizia a 6-7 giorni dalla fecondazione: porta al differenziamento di parti specializzate dell'embrione dette foglietti embrionali.



I foglietti embrionali presenti nella gastrula daranno origine a parti diverse dell'embrione: le cellule staminali che li compongono sono perciò definite multipotenti.



La quarta fase è l'organogenesi, nella quale vengono formati gli organi che comporranno il feto.

## GRADO DI STAMINALITÀ NELLA GESTAZIONE

Tutte le cellule del nostro corpo derivano dunque da una singola cellula progenitrice, lo zigote, che si origina con la fecondazione. Lo zigote è una cellula staminale **totipotente**, ovvero è capace di generare tutti gli altri tipi di cellule di cui è composto il nostro organismo, come si verifica naturalmente durante lo sviluppo embrionale.

Dalle cellule totipotenti della morula si generano quindi le cellule **pluripotenti** della blastocisti. Le cellule staminali embrionali possono dare origine tutti i tipi di tessuti del corpo umano. Se isolate non sono però in grado di generare un organismo intero.



Durante la gastrulazione, a partire dalle cellule pluripotenti si generano le cellule staminali **multipotenti** che compongono i foglietti embrionali, in grado di produrre sottogruppi specifici di tessuti umani: alcune daranno origine alle cellule nervose ed epiteliali, mentre altre daranno luogo alle cellule muscolari, ossee ed ematiche, accomunate dall'appartenenza ad una stessa categoria istologica.

Il processo di specializzazione non si esaurisce mai: nei tessuti postnatali rimangono un certo numero di cellule staminali, definite staminali adulte, unipotenti o multipotenti, che mantengono la capacità di rigenerare le cellule dei tessuti del corpo<sup>5</sup>.

## CELLULE STAMINALI EMBRIONALI E CELLULE STAMINALI ADULTE

Nella ricerca alla base della medicina rigenerativa vengono impiegate diverse categorie di cellule staminali. Tra queste, le cellule staminali embrionali e le cellule staminali adulte rappresentano per molti versi gli estremi opposti dal punto di vista dei vantaggi e degli svantaggi che presentano, sia dal punto di vista scientifico che dei quesiti etici legati al loro possibile impiego.

### *Cellule Staminali Embrionali*

Le cellule staminali embrionali derivano dal bottone embrionale di una o più blastocisti umane. Si tratta dell'ammasso cellulare interno che dà origine all'embrione propriamente detto. Per ottenerle è dunque necessario il sacrificio di una o più embrioni vitali, che devono essere distrutti per effettuare il prelievo cellulare.

Gli embrioni da sacrificare, nei Paesi dove ciò è consentito, sono ottenuti mediante fecondazione *in vitro* a scopo riproduttivo o non riproduttivo. Nel primo caso si tratta di embrioni soprannumerari residui dopo una procedura di embryo-transfer, ed è richiesto il consenso dei genitori. Nel secondo caso si tratta di embrioni prodotti a scopo di ricerca e/o terapeutico.

In entrambi i casi, cinque giorni dopo la fecondazione lo sviluppo embrionale avviato *in vitro* viene interrotto, e si procede al prelievo cellulare. Le cellule così ottenute sono cellule staminali pluripotenti, in grado di originare tutti i tessuti dell'organismo umano.

Si tratta di cellule che presentano un'elevata attività telomerasica<sup>6</sup> e sono quindi caratterizzate da regioni telomeriche integre, consentendo a queste cellule una proliferazione virtualmente indefinita. Il genoma embrionale risulta quasi totalmente eucromatico e quindi trascrizionalmente attivo o attivabile. Nell'eucromatina i promotori genici si trovano in regioni non mascherate dalle proteine istoniche e risultano quindi accessibili al macchinario della trascrizione. Sono perciò in grado di consentire la produzione della quasi totalità dei polipeptidi codificati dal genoma cellulare, dando conseguentemente origine a tutte le tipologie cellulari.

Le cellule staminali embrionali presentano però un'elevata tumorigenicità, dato che gli elevati livelli di espressione della telomerasi limitano l'eliminazione delle cellule che presentano mutazioni e danni al genoma. Presentano quindi un'elevata tendenza a generare neoplasie, in particolare tumori di tipo embrionale chiamate teratomi.

In caso di un loro utilizzo clinico, provenendo da un organismo diverso dal soggetto malato presentano un elevato rischio di rigetto: trattandosi infatti di cellule eterologhe vengono riconosciute come *non Self*, stimolando la risposta immunitaria del paziente.

Le cellule staminali embrionali presentano infine rilevanti questioni etiche, legate alla necessità di sacrificio degli embrioni, ma hanno al tempo stesso un enorme potenziale terapeutico, in particolare per quei tessuti (come il tessuto nervoso) che presenta una disponibilità trascurabile di cellule staminali postnatali.

### *Cellule Staminali Adulte*

---

<sup>5</sup> <https://www.agingproject.uniupo.it/glossario/cellule-staminali/>

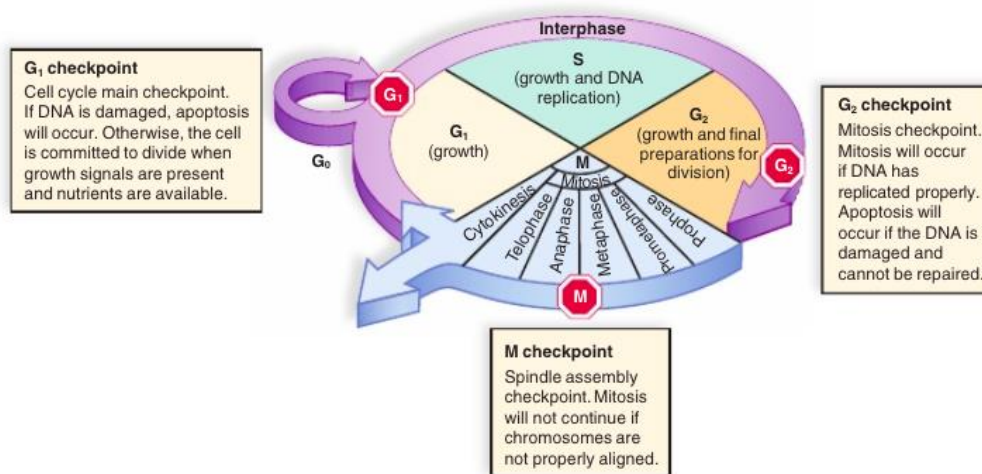
<sup>6</sup> Funzione svolta dalla Telomerasi, uno specifico enzima che mantiene nel tempo l'integrità dei telomeri, ossia le porzioni terminali dei cromosomi eucarioti. L'accorciamento graduale dei telomeri che si verifica ad ogni ciclo di duplicazione nelle cellule che non esprimono la Telomerasi è uno dei meccanismi alla base dell'invecchiamento cellulare.

Le cellule staminali adulte compaiono invece negli stadi più tardivi dello sviluppo fetale e rimangono presenti in quantità variabili anche nella vita post-natale. In alcune tipologie di tessuti, come il midollo osseo, rimangono presenti anche nell'età adulta.

Possono essere ottenute tramite un prelievo cellulare dal paziente stesso, cioè tramite biopsia del tessuto contenente le cellule staminali di interesse, oppure da un donatore vivente compatibile, con quesiti etici analoghi a quelli di una donazione di organi da vivente.

Possono inoltre essere ottenute per prelievo da tessuti fetali disponibili a seguito di interruzioni spontanee o volontarie di una gravidanza.

Si tratta di cellule multipotenti o unipotenti, che danno origine ad un sottogruppo di tessuti umani oppure ad uno specifico tipo cellulare. L'attività telomerasica è presente ma in misura quantitativamente decrescente e le capacità proliferative risultano conseguentemente limitate nel tempo: la ridotta attività telomerasica determina infatti un graduale accorciamento dei telomeri e porta all'eliminazione delle cellule mediante apoptosi dopo un certo numero di divisioni cellulari (checkpoint G2).



Il genoma risulta in forma gradualmente più eterocromatica. Nell'eterocromatina molti promotori genici si trovano in regioni mascherate dalle proteine istoniche e risultano quindi non accessibili al macchinario della trascrizione: sono quindi in grado di consentire la produzione di una parte ridotta di polipeptidi codificati dal genoma cellulare, dando origine a una o poche linee cellulari.

Il rischio di trasformazione neoplastica è invece limitato dalla ridotta attività telomerasica: si tratta quindi di cellule scarsamente teratogeniche.

Dato che sono generalmente prelevate dal paziente stesso, presentano inoltre un basso rischio di rigetto: si tratta infatti di cellule autologhe, che vengono riconosciute come appartenenti al *Self* e non stimolano la risposta del sistema immunitario. È presente un rischio residuo di rigetto causato da possibili variazioni nell'immunofenotipo per effetto della manipolazione biotecnologica.

In caso di donatore compatibile, il rischio di immunogenicità è legato al grado di compatibilità, mentre in caso di cellule provenienti da feti abortiti, il rischio immunogenico è simile a quello delle cellule staminali embrionali. Le questioni etiche sono molto più limitate e sostanzialmente analoghe a quelle presenti nel caso di trapianto di organi.

## NICCHIA STAMINALE

La nicchia staminale è il microambiente nel quale risiedono le cellule staminali, costituito dai fattori che contribuiscono alla regolazione delle loro funzioni.

Essa è formata da un insieme di cellule somatiche con disposizione spaziale e localizzazione tissutale specifiche. Un ruolo fondamentale è svolto inoltre dai costituenti non cellulari della nicchia staminale: matrice extracellulare, proteine di membrana, proteine di secrezione e molecole non proteiche.

La nicchia è un sistema di ancoraggio fisico per le cellule staminali, ed è in grado di produrre molecole-segnale che agiscono sulle cellule staminali regolandone il numero e il destino. Alcune delle funzioni di tale struttura comprendono il mantenimento delle cellule staminali allo stato indifferenziato, il mantenimento della quiescenza l'adesione delle staminali al tessuto di appartenenza<sup>7</sup>.

## CELLULE STAMINALI FETALI

Le cellule staminali fetali sono cellule ottenibili da feti che abbiano subito un aborto naturale a partire dall'ottava settimana di gravidanza.

Possiedono caratteristiche intermedie tra quelle embrionali e quelle adulte: si tratta di cellule multipotenti, le cui potenzialità di proliferazione e differenziazione sono ancora oggetto di studio e approfondimento scientifico.

I quesiti etici non sono legati all'aborto in sé (data la liceità giuridica dell'interruzione di gravidanza, ammessa nella legislazione italiana entro il primo trimestre di gravidanza, legge n. 194 del 1978), bensì alla liceità etica dell'uso delle cellule staminali di feti abortiti per fini di studio o terapeutici.

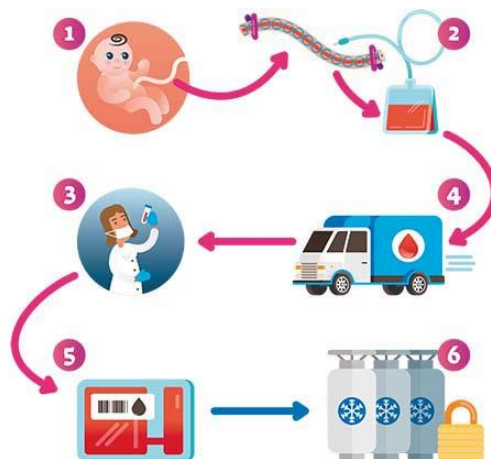
Generalmente ne è consentito l'impiego a fini di studio, fintanto che ciò avvenga con il consenso libero e informato della donna che ha subito l'interruzione di gravidanza. Deve inoltre essere assicurata una assenza di una causalità, collaborazione o complicità tra chi effettua l'aborto e chi pratica il prelievo delle cellule staminali dai feti abortiti.

Rilevanti quesiti etici riguardano inoltre la commerciabilità e brevettabilità di tali cellule.<sup>8</sup>

## CELLULE STAMINALI DEL CORDONE OMBELICALE

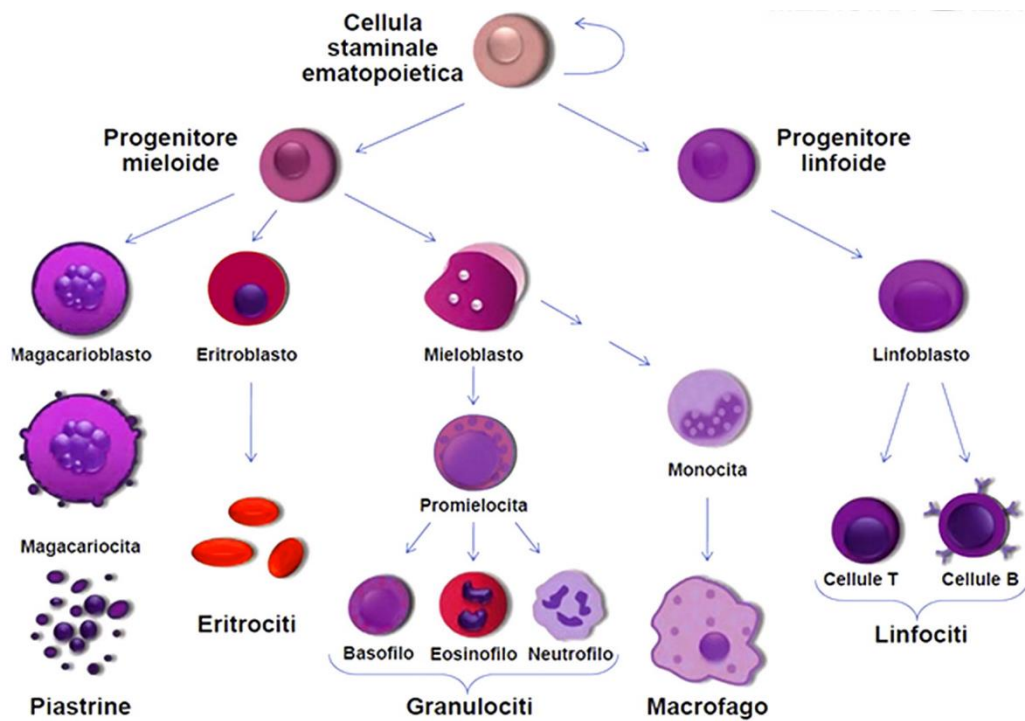
### *Cellule Staminali Ematopoietiche*

La scoperta, a partire dagli anni '90, dei possibili benefici terapeutici del sangue cordonale ha portato allo sviluppo delle procedure per la conservazione del cordone ombelicale e allo studio dei suoi possibili impieghi. Il sangue cordonale, che dopo la nascita del neonato permane nel cordone ombelicale e nella placenta, può essere prelevato senza rischi significativi per il bambino. Esso contiene proporzioni variabili di cellule staminali ematopoietiche, che si trovano di norma nel midollo osseo, in grado di produrre qualsiasi tipo di cellula del sangue durante la vita dell'organismo.



<sup>7</sup> <https://www.muscolab.net/biologia/nicchia-staminale.php>

<sup>8</sup> [https://www.daonline.info/archivio/23/pagine/art1\\_protosviluppo.php](https://www.daonline.info/archivio/23/pagine/art1_protosviluppo.php)



Il sangue cordonale può essere utilizzato, mediante il trapianto delle cellule staminali ematopoietiche in esso contenute, per curare tumori del sangue o malattie genetiche del sangue (come l'anemia di Fanconi o la talassemia).

Le cellule staminali ematopoietiche trapiantate producono infatti nuove cellule ematiche, in grado di rimpiazzare quelle danneggiate dalla patologia o da terapie mediche (quali la chemioterapia).

Aspetti che ne favoriscono l'utilizzo includono i seguenti:

- il prelievo è più semplice di quello di midollo osseo
- le cellule possono essere congelate e conservate fino al momento in cui ne è richiesto l'utilizzo
- la probabilità che il sangue cordonale causi rigetto o altre complicazioni (come la malattia del trapianto contro l'ospite, *graft versus host disease*) sono minori rispetto al trapianto di midollo osseo; il sangue cordonale può quindi avere una percentuale di compatibilità con il paziente inferiore rispetto alla perfetta compatibilità richiesta per il trapianto di midollo osseo.

Molte compagnie private pubblicizzano servizi a pagamento ai genitori affinché congelino il sangue cordonale dei figli in una banca privata del sangue, nell'eventualità che possa servire successivamente al bambino.

La maggioranza degli studi indicano tuttavia che è improbabile che il sangue cordonale venga usato per il donatore stesso, ed i medici sostengono quindi che le donazioni di sangue cordonale dovrebbero essere effettuato in banche del sangue pubbliche, dove può rivelarsi fondamentale nella cura delle patologie ematiche e ai fini della ricerca.<sup>9</sup>

Il principale limite del sangue cordonale nella cura delle malattie onco-ematologiche, oltre che alla disponibilità di donatori, è legato allo scarso numero di cellule staminali contenute nel cordone. Di conseguenza, i trapianti richiedono tipicamente due unità di sangue cordonale per adulto. Ciò rappresenta una rilevante limitazione per questo approccio, che risulta difficoltoso negli adulti e nei bambini con un maggiore sviluppo fisico.

Alcuni ricercatori stanno tentando di incrementare il numero totale di cellule staminali ematopoietiche prelevando del sangue addizionale dalla placenta (oltre che dal cordone ombelicale), oppure procedendo alla moltiplicazione *in vitro*, ma i risultati sono ancora contrastanti.

<sup>9</sup><https://www.cordoneombelicale.it/donazione-e-conservazione-cellule-staminali-cordone-ombelicale/>

### *Cellule Staminali Mesenchimali*

La presenza nel cordone ombelicale di una minima quantità di cellule staminali mesenchimali, potenzialmente in grado di dare origine a linee cellulari come il tessuto osseo, cartilagineo o adiposo, suggerisce che il sangue cordonale possa contribuire anche a riparare tessuti diversi dal sangue stesso, agendo su un range di patologie che va dall'infarto del miocardio all'ictus.

Gli esiti della ricerca clinica in quest'ambito sono ancora controversi: gli effetti benefici osservati sono minori di quelli attesi, e non abbastanza significativi da rivelarsi realmente utili a scopo terapeutico. È inoltre ancora poco chiaro il meccanismo d'azione, che si ipotizza legato al rilascio da parte delle cellule cordonali di sostanze in grado di supportare l'organismo stesso nella riparazione del danno.

I risultati di diversi trial clinici in quest'ambito invitano in generale alla prudenza. Si possono citare a titolo di esempio uno studio preliminare volto ad investigare l'uso del sangue cordonale nel trattamento del diabete infantile di tipo I (*Early clinical trial investigating cordblood treatment of childhood type 1 diabetes*), che non ha avuto successo, e altri trial allo stadio precoce che stanno esplorando l'utilizzo di sangue cordonale nel trattamento di disordini cerebrali (come la paralisi cerebrale), in cui non si è dimostrato ancora nessun effetto benefico certo.<sup>10</sup>

## LE CELLULE STAMINALI PLURIPOTENTI INDOTTE

Una cellula staminale pluripotente indotta<sup>11</sup> (*Induced Pluripotent Stem Cell, iPSC*<sup>12</sup>) è un tipo di cellula staminale generata artificialmente a partire da una cellula terminalmente differenziata, in genere una cellula somatica adulta.

### *Protocollo sperimentale*

Le iPSC<sup>13</sup> sono state prodotte per la prima volta nel 2006 a partire da fibroblasti di topo, e nel 2007 da cellule umane in una serie di esperimenti condotti dal gruppo del professor Shinya Yamanaka<sup>14</sup> presso l'Università di Kyoto, in Giappone. Questa scoperta gli è valsa il premio Nobel per la Medicina.

Il lavoro di ricerca è partito dal presupposto che:

- In ogni cellula si attivano solo i geni necessari per la formazione di uno specifico tipo cellulare
- le cellule staminali embrionali devono dunque esprimere delle proteine che ne determinino la staminalità.

La ricerca di tali fattori per la staminalità ha condotto all'identificazione di 24 fattori, dei quali 4 risultano essenziali: Oct4, Sox2, Klf4 e C-Myc.

---

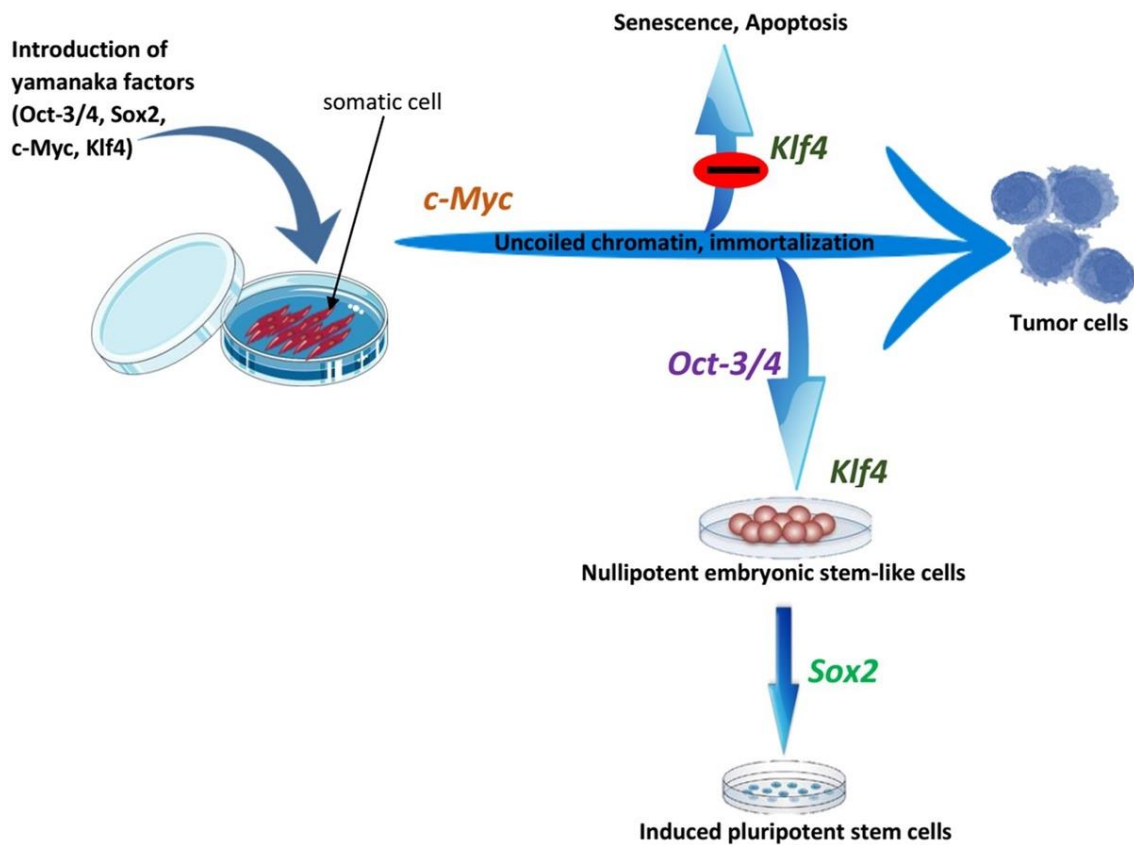
<sup>10</sup> <https://www.eurostemcell.org/it/le-cellule-staminali-del-cordone-ombelicale-gli-attuali-utilizzi-e-le-sfide-future>

<sup>11</sup> <[https://it.wikipedia.org/wiki/Cellula\\_staminale\\_pluripotente\\_indotta](https://it.wikipedia.org/wiki/Cellula_staminale_pluripotente_indotta)>

<sup>12</sup> <<https://www.eurostemcell.org/it/cellule-staminali-il-futuro-introduzione-alle-cellule-ips>>

<sup>13</sup> <<https://www.osservatorioterapieavanzate.it/terapie-avanzate/terapia-cellulare/cellule-staminali-molte-aspettative-poca-pratica>>

<sup>14</sup> <<https://www.balzan.org/it/premiati/shinya-yamanaka/>>

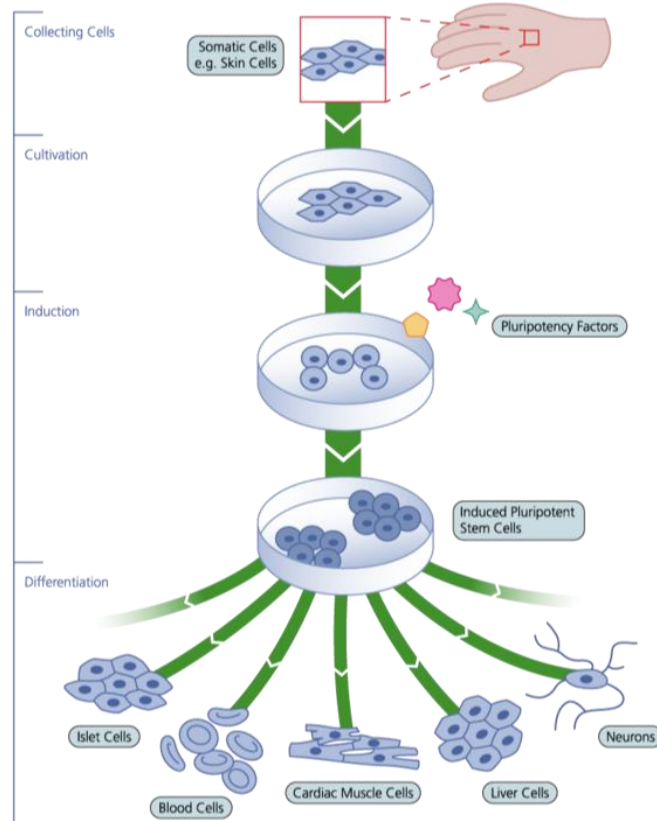


L'inserimento in una cellula somatica differenziata della cute dei geni per i 4 fattori della staminalità attraverso un vettore retrovirale è in grado di invertire il percorso cellulare differenziativo, riportando la cellula ad una condizione pluripotente.

Il protocollo sperimentale, nei suoi passaggi essenziali, prevede quanto segue:

1. Biopsia cutanea ed espansione dei fibroblasti *in vitro*
2. Trasfezione o infezione dei fibroblasti per introdurre nelle cellule i geni per i fattori della staminalità
3. Aggiunta al terreno di coltura un agente selettivo, cioè di un antibiotico corrispondente al gene per la resistenza, presente nel vettore: solo cellule trasfettate o infettate possono quindi sopravvivere.
4. Le cellule ricombinanti vengono fatte proliferare *in vitro* per aumentarne il numero
5. I geni trasfettati avviano il programma della staminalità, riportando i fibroblasti ad uno stato indifferenziato e pluripotente
6. I cloni cellulari così originati sono chiamati Cellule Staminali Pluripotenti Indotte<sup>15</sup> (*Induced Pluripotent Stem Cells*, iPSC).
7. In presenza di opportuni segnali chimici, le iPSC sono in grado di differenziarsi nuovamente e dare origine a qualsiasi tessuto del corpo, anche diverso da quello di partenza.
8. Le cellule differenziate possono essere impiegate nei protocolli di medicina rigenerativa.





Rispetto alle cellule staminali embrionali, generate per via naturale durante la gestazione, le iPSC presentano diversi vantaggi:

- Si possono ottenere dal paziente stesso attraverso una biopsia di popolazioni cellulari somatiche differenziate da un tessuto espianabile
- Sul piano etico, si evita in tal modo il sacrificio di un embrione
- Sul piano scientifico, si limita il rischio di rigetto, dato che si tratta di cellule autologhe, cioè provenienti dal paziente stesso.

## FATTORI DI YAMANAKA

### **Oct4 (Octamer-binding transcription factor 4)<sup>16</sup>**

Proteina codificata dal gene POU5F1 (locus 6p21.33), che si occupa di mantenere il fenotipo delle cellule staminali embrionali pluripotenti.

### **Sox2**

Proteina che si occupa di riprogrammare le cellule somatiche riportandole a uno stato pluripotente. Il gene (locus 3q26.33) codifica per un fattore di trascrizione attivo nelle cellule staminali durante lo sviluppo del sistema nervoso centrale nei vertebrati.

### **Klf4 (Krüppel-like factor 4)<sup>17</sup>**

Il gene (locus 9q31.2) codifica per una proteina la cui espressione in quantità elevate impedisce alla cellula di dividersi. Si attiva in caso di danni al DNA.

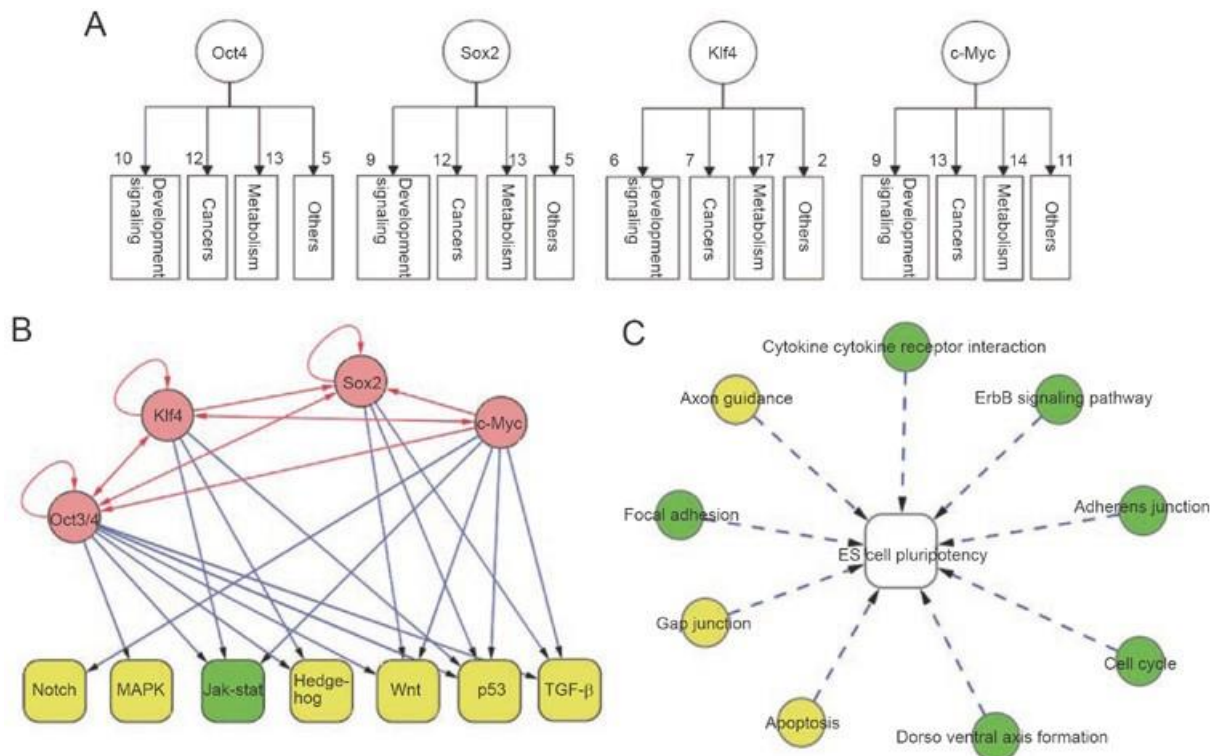
<sup>16</sup> Pan, G., Chang, Z., Schöler, H. *et al.* Stem cell pluripotency and transcription factor Oct4. *Cell Res* 12, 321–329 (2002). <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290134>

<sup>17</sup> Chen X, Johns DC, Geiman DE, Marban E, Dang DT, Hamlin G, Sun R, Yang VW. Krüppel-like factor 4 (gut-enriched Krüppel-like factor) inhibits cell proliferation by blocking G1/S progression of the cell cycle. *J Biol Chem.* 2001 Aug 10;276(32):30423-8. doi: 10.1074/jbc.M101194200. Epub 2001 Jun 4. PMID: 11390382; PMCID: PMC2330258.



## c-Myc<sup>18</sup>

Il gene (locus 8q24.21) regola l'espressione di un fattore trascrizionale responsabile dell'attivazione di un gran numero di geni, tra cui sia quelli responsabili del differenziamento e del rinnovo cellulare.



(A) Classificazione delle vie per i geni bersaglio di ciascun fattore endogeno di Yamanaka. Le vie sono state classificate in vie di segnalazione dello sviluppo, tumori, metabolismo e altre. I numeri nella figura rappresentano il numero di vie di segnalazione regolate da ciascun fattore Yamanaka.

(B) La rete di regolazione della segnalazione dei fattori Yamanaka endogeni mostra autoregolazione, interconnettività e regolazione feed-forward. È mostrata anche la regolazione di ciascun fattore Yamanaka sulle vie note associate alla pluripotenza.

(C) I fattori Yamanaka endogeni regolano altre vie di segnalazione dello sviluppo, la cui associazione con la pluripotenza delle cellule ES non è ancora stata stabilita. Le frecce tratteggiate mostrano la potenziale associazione con la pluripotenza.

## CARATTERISTICHE DELLE CELLULE STAMINALI PLURIPOTENTI INDOTTE

### Caratteristiche biologiche

Le iPSC presentano proprietà simili a quella delle cellule staminali embrionali e lo stesso grado di staminalità, sono infatti entrambe **pluripotenti**.

Come conseguenza diretta della loro elevata attività telomerasica (v. infra) sono dotate di una capacità proliferativa indefinita che, nonostante sia la chiave per una maggiore longevità, risulta allo stesso tempo essere la causa di un'elevata tumorigenicità, ovvero di un rischio non trascurabile di sviluppare neoplasie.

La struttura della loro cromatina è prevalentemente eucromatica, in analogia con gli altri tipi di cellule staminali, dato che hanno riacquisito una maggiore capacità di espressione genica.

### Vantaggi<sup>19</sup>

Le iPSC presentano vantaggi sia dal punto di vista etico che clinico.

<sup>18</sup> <[https://it.wikipedia.org/wiki/Myc\\_\(biologia\)](https://it.wikipedia.org/wiki/Myc_(biologia))>

<sup>19</sup> P, Surat. 2022. Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells: Discovery, Advantages and CRISPR Cas9 Gene Editing. News-Medical, viewed 21 March 2023, [https://www.news-medical.net/life-sciences/Induced-Pluripotent-Stem-\(iPS\)-Cells-Discovery-Advantages-and-CRISPR-Cas9-Gene-Editing.aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/Induced-Pluripotent-Stem-(iPS)-Cells-Discovery-Advantages-and-CRISPR-Cas9-Gene-Editing.aspx)

Dal punto di vista etico, permettono di utilizzare cellule staminali pluripotenti senza necessità di sacrificare embrioni.

Dal punto di vista clinico, dato che le cellule di partenza provengono dal paziente stesso, nel quale verranno re-impiantate, il rischio di una risposta immunitaria al momento del re-inserimento è basso, e dovuto principalmente alle eventuali modificazioni che avvengono mentre le cellule si trovano *in vitro*.

### Rischi<sup>20</sup>

A causa del basso, ma non trascurabile, rischio di rigetto, le iPSC presentano comunque un certo rischio immunologico e mutageno. Tali cellule sono infatti manipolate *in vitro* per periodi di tempo prolungati e possono perciò accumulare danni al genoma o esprimere antigeni anomali.

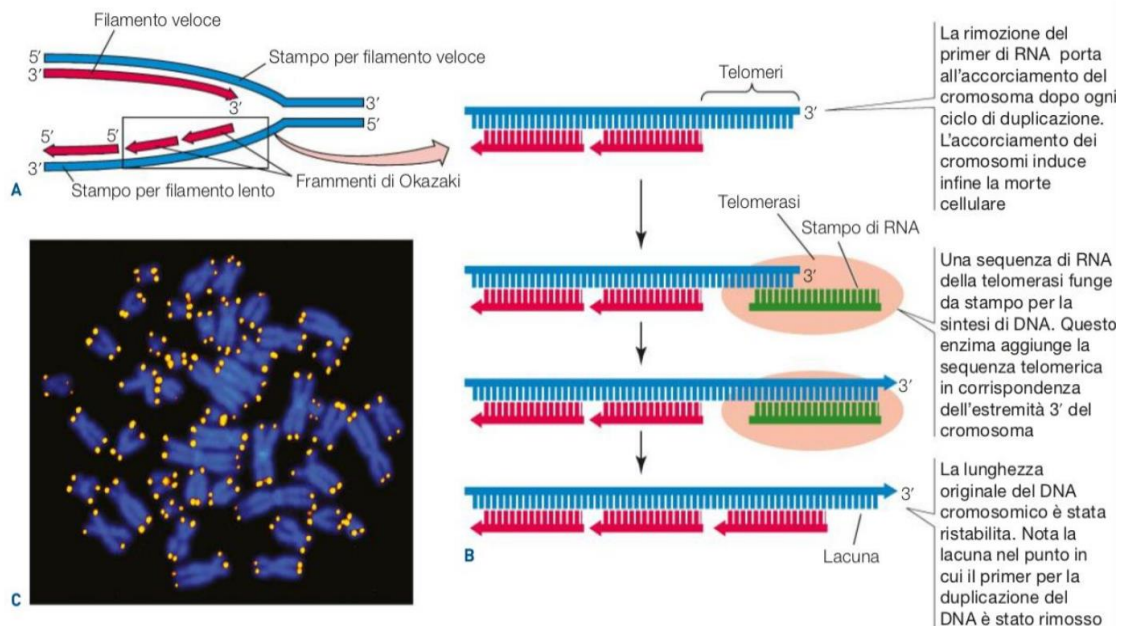
L'elevata espressione dell'enzima telomerasi, tipica delle staminali pluripotenti<sup>21</sup>, determina inoltre un elevato rischio neoplastico.

Tale aspetto rappresenta al momento la principale limitazione per l'applicazione delle iPSC nei protocolli clinici di medicina rigenerativa.

## APPROCCI PER RIDURRE IL RISCHIO TUMORIGENICO<sup>22</sup>

### Attività telomerasica e trasformazione neoplastica

Le cellule staminali pluripotenti indotte esprimono in elevate quantità l'enzima telomerasi. Si tratta di una ribonucleoproteina con funzione enzimatica che aggiunge sequenze ripetitive di DNA non codificante al terminale 3' dei filamenti di DNA nelle regioni dei telomeri, che si trovano alle estremità dei cromosomi eucarioti, riallungando così i telomeri accorciati dal meccanismo della duplicazione. La sua attività ha lo scopo di mantenere integri i cromosomi.



<sup>20</sup> Doss MX, Sachinidis A. Current Challenges of iPSC-Based Disease Modeling and Therapeutic Implications. Cells. 2019 Apr 30;8(5):403. doi: 10.3390/cells8050403. PMID: 31052294; PMCID: PMC6562607.

<sup>21</sup> <<https://it.wikipedia.org/wiki/Telomerasi>>

<sup>22</sup> Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, Prevention of tumor risk associated with the reprogramming of human pluripotent stem cells, Kenly Wuputra, Chia-Chen Ku, Deng-Chyang Wu, Ying-Chu Lin, Shigeo Saito e Kazunari K.Yokoyama. <<https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-020-01584-0>>

La presenza della telomerasi attribuisce quindi alle cellule che esprimono questo enzima una capacità di proliferazione sostanzialmente indefinita. Il rovescio della medaglia è che i suoi effetti si accompagnano ad un elevato rischio neoplastico, che scaturisce dal potenziale accumulo di errori al DNA a seguito dei vari cicli replicativi ai quali queste cellule vanno incontro nel corso della loro vita.

La formazione di errori nel DNA viene normalmente limitata dall'azione di controllo da parte di tre meccanismi biologici che operano al fine di prevenire mutazioni<sup>23</sup>. Tali meccanismi risultano essere efficaci se le cellule da controllare dopo un certo numero di cicli replicativi (mediamente tra i 100 ed i 300 nelle cellule somatiche) avviano un programma di morte cellulare per apoptosi.

Ciò invece non avviene però nelle cellule staminali embrionali e nelle pluripotenti indotte le quali, esprimendo l'enzima telomerasi, sono in grado di sopravvivere per un tempo virtualmente indefinito, andando incontro ad un accumulo di mutazioni che determina un rilevante rischio neoplastico.

Dato che le IPSC si configurano come un possibile *gold standard* terapeutico<sup>24</sup>, poiché sono l'unico tipo di cellule pluripotenti la cui produzione non implica il sacrificio di embrioni umani vitali, e perché essendo prelevate dal paziente stesso presentano un rischio di rigetto contenuto, la ricerca scientifica sta esplorando strade innovative per ridurre il rischio tumorigenico<sup>25</sup>.

I rischi legati allo sviluppo di tumori da parte delle IPSC sono direttamente correlati al grado di espressione dei fattori della staminalità (Oct4, Sox2, Klf4 e C-Myc). I livelli di espressione di questi fattori implicano importanti conseguenze: ad esempio se il fattore Oct4 è espresso in maniera sovrabbondante questo induce la differenziazione verso l'endoderma primitivo e il mesoderma, mentre una carenza di tale fattore porta alla differenziazione in ectoderma. Di conseguenza, risulta necessario verificare la presenza di adeguati livelli di espressione di tali fattori nelle IPSC. Lo studio dei promotori in grado di determinare livelli ottimali di trascrizione e di conseguenza di espressione di tali fattori nelle IPSC rappresenta quindi un target di ricerca essenziale.

#### *Approcci per eliminare i tumori che si originano dalle IPSC*

Attualmente sono in corso di studio tre approcci principali per eliminare le IPSC che danno origine a tumori:

1. Trattamento chimico, che consiste nell'inibire la formazione dei teratomi mediante l'azione di piccole molecole<sup>26</sup>;
2. Trattamento genetico, che si basa sull'idea di aumentare il dosaggio dei soppressori tumorali, limitando così la tumorigenicità delle cellule IPSC senza interferire con la loro pluripotenza<sup>27</sup>;
3. Trattamento immunologico, che si basa sulla possibilità di impiegare anticorpi che consentono la rimozione delle cellule che formano il teratoma<sup>28</sup>.

---

<sup>23</sup> I 3 meccanismi di riparazione del DNA sono il sistema di correzione delle bozze, che verifica che i nucleotidi inseriti durante la duplicazione del DNA rispettino la regola della complementarietà; il *mismatch repair system*, che corregge i disappaiamenti che si trovano lungo i cromosomi, sfuggiti al sistema di correzione delle bozze; l'*excision repair system*, che interviene su eventuali danni al DNA dovuti all'azione di mutageni chimici e fisici ambientali.

<sup>24</sup> Termine che, applicato al campo medico, indica un materiale, un farmaco, un esame diagnostico o un trattamento medico o chirurgico come il più affidabile [<https://www.medicitalia.it/dizionario-medico/gold-standard/>].

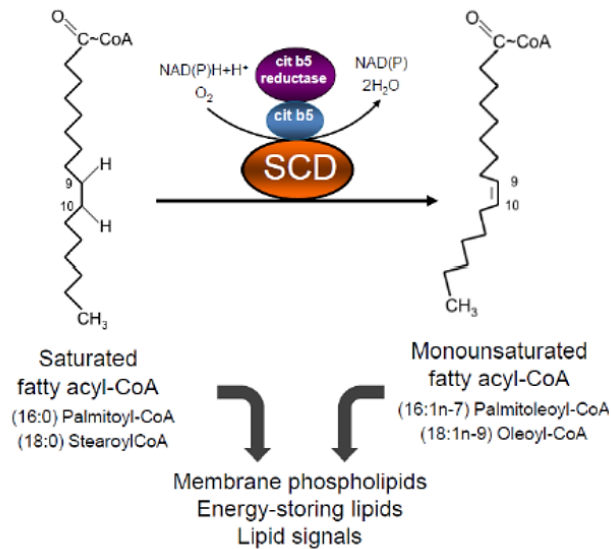
<sup>25</sup> Wuputra, K., Ku, CC., Wu, DC. et al. Prevention of tumor risk associated with the reprogramming of human pluripotent stem cells. *J Exp Clin Cancer Res* 39, 100 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01584-0>

<sup>26</sup> PNAS, Inhibition of pluripotent stem cell-derived teratoma formation by small molecules, Mi-Ok Lee, Sung Hwan Moon, Ho-Chang Jeong, Ji-Yeon Yi, Tae-Hee Lee, Sung Han Shim, Yong-Hee Rhee, Sang-Hun Lee, Seok-Jeong Oh, Moo-Yeol Lee, Min-Joon Han, Yee Sook Cho, Hyung-Min Chung. <<https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1303669110>>

<sup>27</sup> Wiley Online Library, Increased dosage of tumor suppressors limits the tumorigenicity of iPS cells without affecting their pluripotency, autori: Sergio Menendez, Suzanne Camus, Aida Herreria, Ida Paramonov, Laura B. Morera, Manuel Collado, Vlad Pekarik, Iago Maceda, Michael Edel, Antonella Consiglio, Adriana Sanchez, Han Li, Manuel Serrano, Juan C. I. Belmonte. <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1474-9726.2011.00754.x>>

<sup>28</sup> Tang, C., Lee, A., Volkmer, JP. et al. An antibody against SSEA-5 glycan on human pluripotent stem cells enables removal of teratoma-forming cells. *Nat Biotechnol* 29, 829–834 (2011). <<https://www.nature.com/articles/nbt.1947>>

Tra i trattamenti chimici, è stato dimostrato che l'utilizzo di piccole molecole con funzione inibitrice, come il PluriSins#1, il YM155 e l'iCap9 possano essere efficaci per ridurre notevolmente il rischio della formazione di teratomi. Il PluriSin#1 è una molecola che inibisce la steoil-CoA desaturasi (SCD), un enzima chiave del metabolismo lipidico espresso nelle cellule staminali pluripotenti umane<sup>29</sup>.



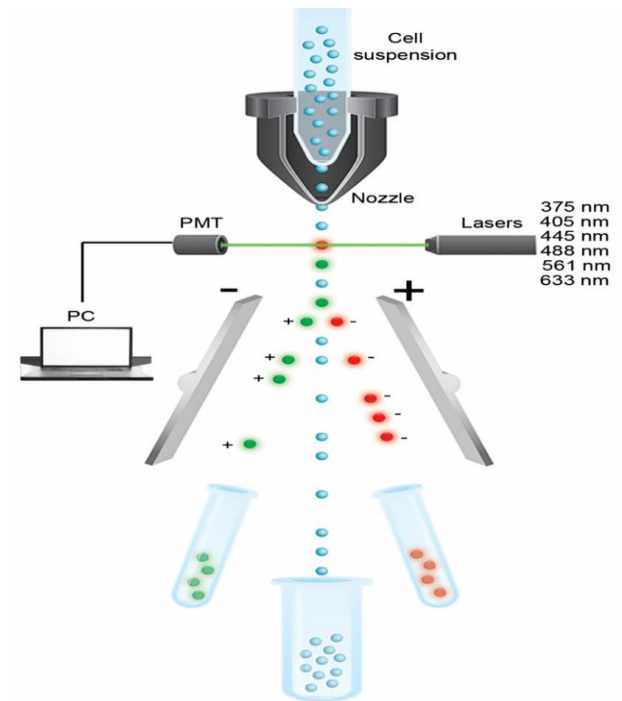
Bloccando la reazione, l'azione della PluriSin#1 è quella di eliminare selettivamente le cellule staminali embrionali indifferenziate e le cellule staminali pluripotenti indotte, consentendo la sopravvivenza delle sole cellule differenziate, allo scopo di prevenire la formazione dei teratomi.

Per quanto riguarda i trattamenti genetici, YM155 è una molecola che inibisce il promotore di un gene, chiamato *Survivin*, la cui espressione è aumentata in numerose neoplasie. È stato dimostrato che YM155 esercita un'attività antitumorale, sopprimendo l'espressione di *Survivin* e inducendo l'apoptosi delle cellule tumorali in vari modelli di cancro umano<sup>30</sup>.

Per quanto riguarda gli approcci immunologici, una possibilità è rappresentata dall'isolamento delle cellule differenziate desiderate da altri tipi di cellule e dalle iPSC indifferenziate, utilizzando il metodo di rimozione delle iPSC residue da altre cellule attraverso lo smistamento cellulare attivato dalla fluorescenza (citofluorimetria): le cellule sospese sono sottoposte a diversi tag fluorescenti e, mentre scorrono in un flusso di liquido, passano attraverso un sistema di rivelatori laser che monitora le caratteristiche di fluorescenza. In base alle loro caratteristiche, le cellule vengono separate in un campo elettrico e in diverse provette di raccolta.

<sup>29</sup> Stemcell Technologies <<https://www.stemcell.com/products/plurisin-1.html>>

<sup>30</sup> Véquaud E, Séveno C, Loussouarn D, et al. YM155 potently triggers cell death in breast cancer cells through an autophagy-NF-kB network. *Oncotarget*. 2015;6(15):13476-13486. doi:10.18632/oncotarget.3638.



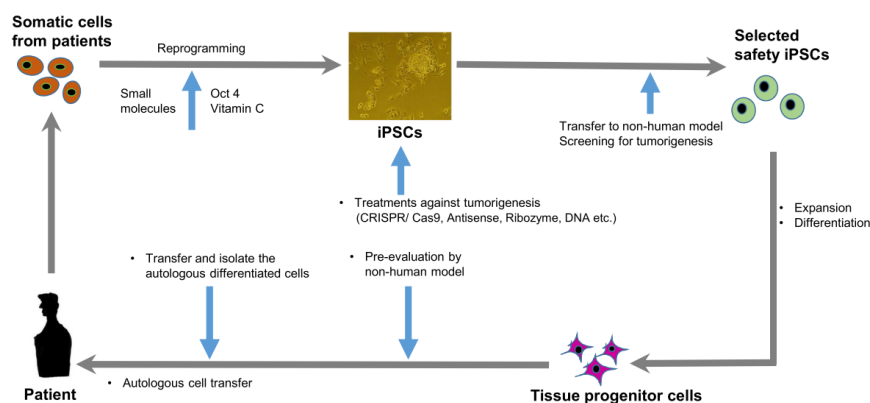
Altri approcci prevedono l'utilizzo della vitamina C, che aumenta l'attività dell'istone demetilasi, che inibisce l'auto-rinnovo improprio delle cellule staminali umane<sup>31</sup>.

Alcuni studi suggeriscono inoltre l'opportunità di procedere al prelievo di cellule somatiche terminalmente differenziate da soggetti giovani, poiché si è dimostrato che le iPSC prodotte da essi presentano un minor rischio mutageno<sup>32</sup>.

Sono tuttavia ancora molti i passi da fare per giungere a comprendere correttamente i meccanismi molecolari coinvolti nella formazione delle iPSC e dei tumori da queste generati, limitando per il momento l'applicazione clinica di questi strumenti terapeutici potenzialmente molto potenti.

## STUDI PRECLINICI IN VITRO E SU MODELLI ANIMALI PER POTENZIALI APPLICAZIONI TERAPEUTICHE

L'immagine che segue mostra le strategie per proseguire la ricerca sulle iPSC, nella prospettiva del loro possibile impiego nella medicina rigenerativa.



<sup>31</sup> Wuputra, K. et al., Op. Cit.

<sup>32</sup> Wuputra, K. et al., Op. Cit.

### *Studi per la cura e il trattamento della Sclerosi Laterale Amiotrofica*

Il gruppo di ricerca del Centro Dino Ferrari<sup>33</sup> ha pubblicato dei dati che suggeriscono l'efficacia del trapianto di cellule staminali neuronali, derivate da iPSC umane, per il trattamento della Sclerosi Laterale Amiotrofica in un modello animale di malattia.

I ricercatori hanno generato iPSC umane, derivandole da cellule epidermiche di soggetti sani, con un metodo non virale, e le hanno differenziate in cellule staminali neuronali. Il gruppo di ricerca ha quindi isolato una sotto-frazione specifica di cellule staminali neuronali trapiantandole in un modello murino di SLA familiare.

Dopo il trapianto, effettuato con iniezione sistemica endovenosa o nel liquor dei topi, le cellule staminali neuronali sono migrate nel sistema nervoso centrale del modello animale, si sono integrate nel midollo spinale e hanno migliorato significativamente le condizioni della malattia, non solo attraverso la sostituzione delle cellule degenerate dell'ospite, ma soprattutto grazie a meccanismi di neuroprotezione.

I dati dello studio sono stati pubblicati sulla rivista scientifica *Human Molecular Genetics* e rappresentano la premessa per lo sviluppo di nuove possibilità terapeutiche per la SLA, ma potranno avere anche potenziali implicazioni per altre patologie neurodegenerative e malattie neuromuscolari<sup>34</sup>.

### *Studi per la cura e il trattamento del diabete mellito tipo 1*

Le iPSC umane possono diventare una fonte virtualmente illimitata per impianti di beta-cellule nei pazienti con diabete di tipo 1. Le iPSC possono infatti essere differenziate in endoderma pancreatico e da qui si possono derivare beta-cellule *in vitro* oppure dopo impianto in topi immuno-deficienti<sup>35</sup>.

Gli studi sono ancora in fase sperimentale preclinica, e hanno l'obiettivo di generare iPSC umane a partenza da campioni di sangue circolante, sul loro *commitment* ed espansione in diverse piattaforme *in vitro* e *in vivo*, su come rendere tollerabili queste beta-cellule al sistema immune dei pazienti con diabete di tipo 1, su come giungere a masse sufficienti per un impianto terapeutico e sui benefici clinici.

### *Studi per sostenere la cura delle infezioni polmonari*

I macrofagi sono un tipo di fagociti che rimuovono dall'organismo agenti patogeni e detriti cellulari, oltre a svolgere funzioni trofiche, di regolazione e di riparazione.

Il progetto iPSC2Therapy, finanziato dall'Unione Europea, sta studiando la possibilità di integrare i macrofagi alveolari presenti nei polmoni con iPSC al fine di controllare il loro potenziale rigenerativo. L'obiettivo finale è rafforzare o scambiare il gruppo dei macrofagi alveolari presenti nell'organismo con quelli integrati dalle cellule staminali, come percorso terapeutico per le infezioni polmonari micobatteriche<sup>36</sup>.

## TERAPIA GENICA

### *Definizione*

La terapia genica studia e sviluppa modalità per intervenire sulle cause molecolari delle patologie, attraverso un'azione mirata sul genoma. Questa terapia rappresenta l'approccio principale utilizzato per la cura di malattie con una base genetica, come le patologie monogeniche ed ereditarietà autosomica recessiva, per le quali si studia la possibilità di ripristinare una copia dell'allele funzionante del gene alterato dalla malattia.

La terapia genica può essere effettuata sia sulle cellule staminali embrionali, sia sulle cellule staminali adulte, ma tutti i protocolli attualmente in fase preclinica o clinica prevedono l'utilizzo di cellule staminali adulte.

---

<sup>33</sup> Il Centro Dino Ferrari è un centro medico per la diagnosi e la terapia delle malattie neuromuscolari e neurodegenerative dell'Università di Milano. Ha sede presso l'IRCCS (Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico) della Fondazione Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico di Milano.

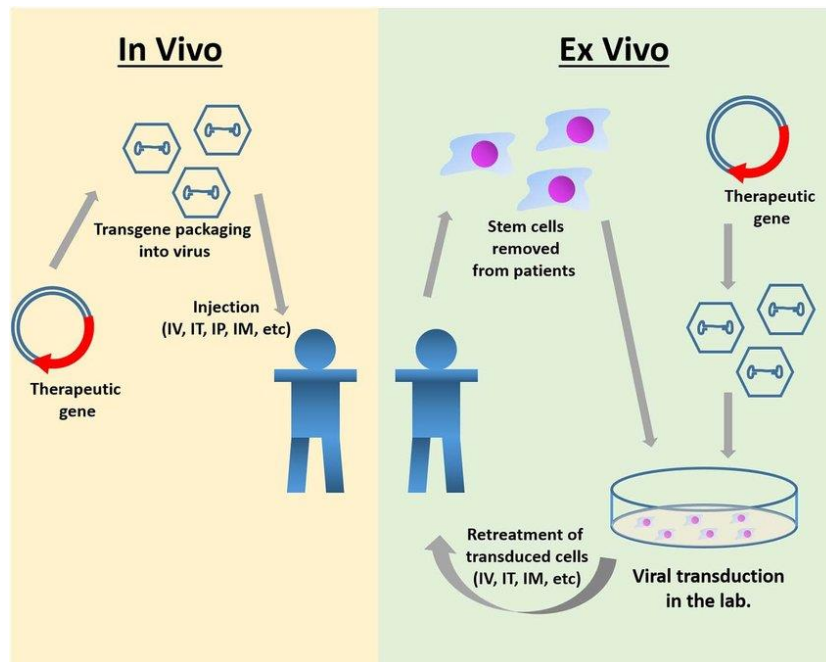
<sup>34</sup> <[<sup>35</sup> Unità Operativa: EMATOLOGIA E C.T.M.O. dell'Azienda Ospedaliera e Universitaria di Parma, linea di ricerca: Studi sperimentali preclinici, "Identificazione di nuovi targets terapeutici nelle neoplasie ematologiche maligne: studi sperimentali preclinici". <<https://www.ao.pr.it/wp-content/uploads/2012/09/Studi-sperimentali-preclinici.pdf>>](https://associazionecentrodinoferrari.com/%EF%BB%BFcellule-staminali-neuronali/#:~:text=Il%20gruppo%20di%20ricerca%20del,un%20modello%20murino%20di%20SLA.></a></p></div><div data-bbox=)

<sup>36</sup> Community Research and Development Information Service (CORDIS) "From iPSC-Macrophage Biology Towards Regenerative Therapies Targeting Respiratory Infections". <<https://it.wikipedia.org/wiki/CORDIS>>



## Procedure

Dal punto di vista procedurale, la terapia genica prevede due tipi di approcci, distinti in base a dove avviene la correzione delle cellule: approccio *in vivo* ed approccio *ex vivo*.



### Approccio in vivo

Il DNA di interesse (allele WT, +) viene inserito in un vettore virale, il più possibile specifico per la popolazione cellulare bersaglio, e somministrato direttamente nell'organismo.

Questo approccio presenta diversi vantaggi, quali la possibilità di essere applicato a organi non espianabili o di difficile accesso chirurgico e a patologie con fenotipo multiorgano.

Tuttavia presenta anche alcuni aspetti negativi, come l'impossibilità di controllare i bersagli raggiunti dalla terapia, di verificare le copie di DNA ricombinante acquisite o la mutagenesi inserzionale *off-target*, che può portare a danni genomici dovuti all'inserzione del DNA ricombinante<sup>37</sup>; inoltre è impossibile verificare il grado di staminalità delle cellule infettate.

### Approccio ex vivo

La correzione avviene al di fuori dell'organismo. La procedura ha inizio con il prelievo o la biopsia di un campione della popolazione cellulare maggiormente colpita dalla patologia; tale campione viene posto *in vitro*, dove viene infettato o trasfettato; si stimola quindi l'espansione dei soli cloni cellulari ricombinanti, che vengono poi isolati.

In seguito si verifica il sito genomico di inserimento del gene trasferito, escludendo i cloni con mutagenesi *off-target*.

Dopo adeguati controlli sul grado di staminalità dei cloni selezionati e della funzionalità del DNA ricombinante, si procede con l'auto-trapianto, ovvero con il trasferimento dei cloni cellulari nel paziente da cui le cellule erano state espianate.

Attraverso l'approccio *ex vivo* viene limitato il rischio immunogeno, dato che si tratta di cellule prelevate dal paziente stesso; tuttavia vi è un rischio residuo dato da possibili effetti della manipolazione *in vitro* di tali cellule.

<sup>37</sup> La mutagenesi inserzionale fuori bersaglio consiste in una mutazione indotta dall'integrazione di sequenze di DNA virale o ricombinante in un locus genomico. Ciò può provocare l'alterazione di una sequenza codificante o una deregolazione dell'espressione dei geni prossimi al sito di integrazione, causata dalla presenza di promotori, enhancer o oncogeni, scatenando una cascata molecolare che può condurre alla trasformazione neoplastica [[http://archivio.torinoscienza.it/glossario/mutagenesi\\_5163.html](http://archivio.torinoscienza.it/glossario/mutagenesi_5163.html)].



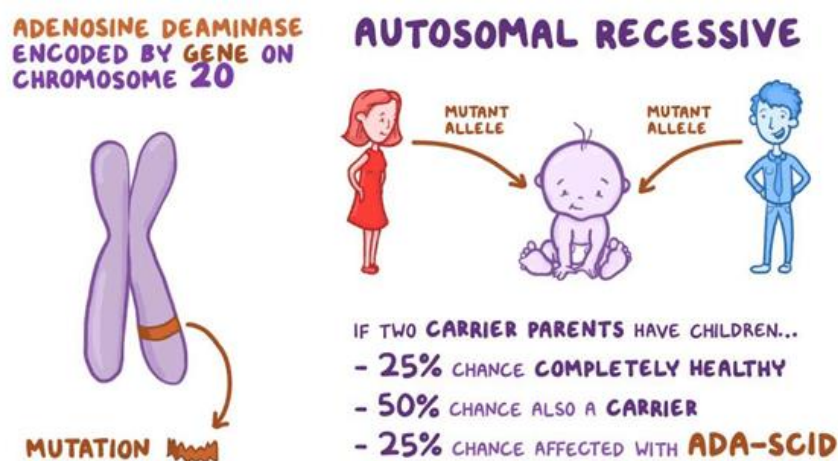
L'approccio *ex vivo* rappresenta la modalità di terapia utilizzata da tutti i protocolli attualmente in fase clinica, data la maggiore sicurezza scientifica e clinica.

Target di elezione includono due categorie di patologie, ovvero le patologie genetiche autosomiche recessive e le malattie acquisite resistenti a terapia farmacologica, trattabili solo con approccio immuno-terapico, quali diverse forme di neoplasie onco-ematologiche refrattarie o recidivanti.

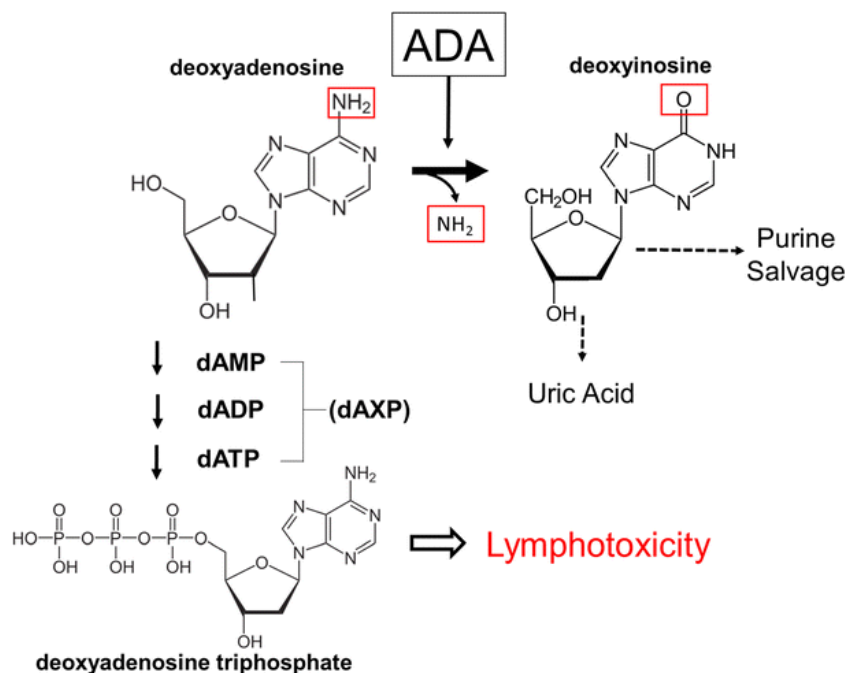
## TERAPIA GENICA PER PATOLOGIE AUTOSOMICHE RECESSIVE: LA SCID-ADA

SCID-ADA: *Adenosine Deaminase - Deficient Severe Combined Immune Deficiency* (Immuno-deficienza combinata grave da deficit di Adenosina de-aminasi)<sup>38</sup>

Locus: 20q13.12



In caso di omozigosi recessiva, l'assenza dell'allele codificante per la versione funzionante dell'enzima Adenosina De-Aminasi comporta un accumulo di cataboliti purinici in grado di indurre danni cromosomici, dato che interferiscono con la sintesi e la riparazione del DNA.



<sup>38</sup><<https://www.osservatoriomalattie.it/malattie-rare/immunodeficienze/10864-ada-scid-la-prima-terapia-genica-italiana-e-ora-realta#:~:text=Cos%27%A8%20l%27ADA%2D,particolare%20tipo%20di%20globuli%20bianchi>>.

Gli effetti clinici sono più drammatici nelle cellule del sistema immunitario, dove si verifica uno sviluppo anomalo dei linfociti e linfo-tossicità grave. I sintomi si manifestano fin dalle prime settimane di vita con un'elevata suscettibilità a tutti i tipi di infezione e la comparsa di infezioni ricorrenti che risultano generalmente letali entro i primi anni di vita. Il nome "bambini bolla" derivava proprio dalla necessità di mantenere i piccoli pazienti all'interno di camere sterili in condizione di isolamento.



Le prime forme di terapia si basavano su trasfusioni di sangue, al fine di fornire una piccola quantità di leucociti in grado di proteggere transitoriamente i piccoli pazienti. Si trattava tuttavia di trattamenti scarsamente efficaci per la sopravvivenza limitata delle cellule e dell'enzima nel sangue del paziente.

Dal 1987 si è tentato di procedere al ripristino della normale attività enzimatica mediante l'estrazione dell'enzima dai bovini e la sua somministrazione farmacologica.

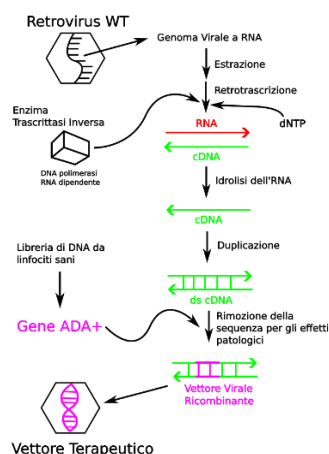
Tale modalità terapeutica è efficace nelle sue fasi iniziali, risulta però scarsamente funzionante nel tempo perché le differenze nell'immuno-fenotipo tra l'enzima bovino e quello umano determinano una risposta anticorpale neutralizzante da parte del paziente.

Attualmente la terapia di prima linea per la SCID-Ada è rappresentata dal trapianto di midollo osseo da donatore compatibile: in seguito all'attecchimento, le cellule staminali trapiantate danno origine a linfociti sani, ripristinando la funzione immunitaria dei pazienti. I risultati sono molto buoni, ma limitati dalla disponibilità di donatori compatibili.

Nel 2016 l'Unione Europea ha approvato l'uso della terapia genica col protocollo *Strimvelis* per il trattamento di bambini privi di un donatore compatibile.

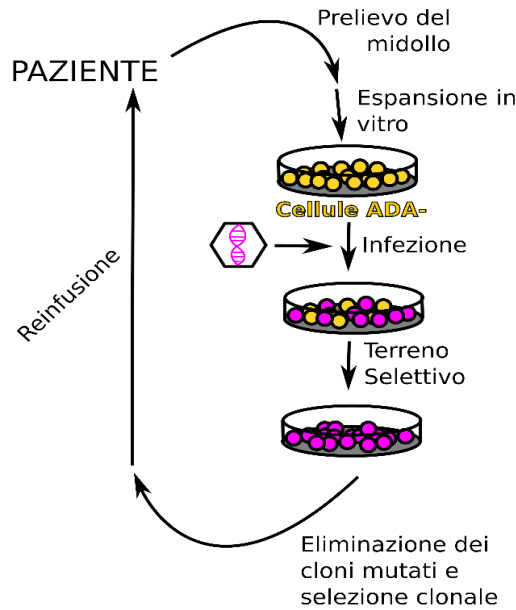
La terapia genica si avvale di vettori retrovirali ricombinanti inseriti nelle cellule staminali ematopoietiche del paziente attraverso un approccio *ex vivo*.

### Preparazione del Vettore Ricombinante



Per la preparazione del vettore retrovirale vengono rimosse le sequenze del genoma virale responsabili degli effetti patologici e sostituite con il gene Ada+, ottenuto da una libreria di DNA da linfociti normali, formando il vettore virale ricombinante.

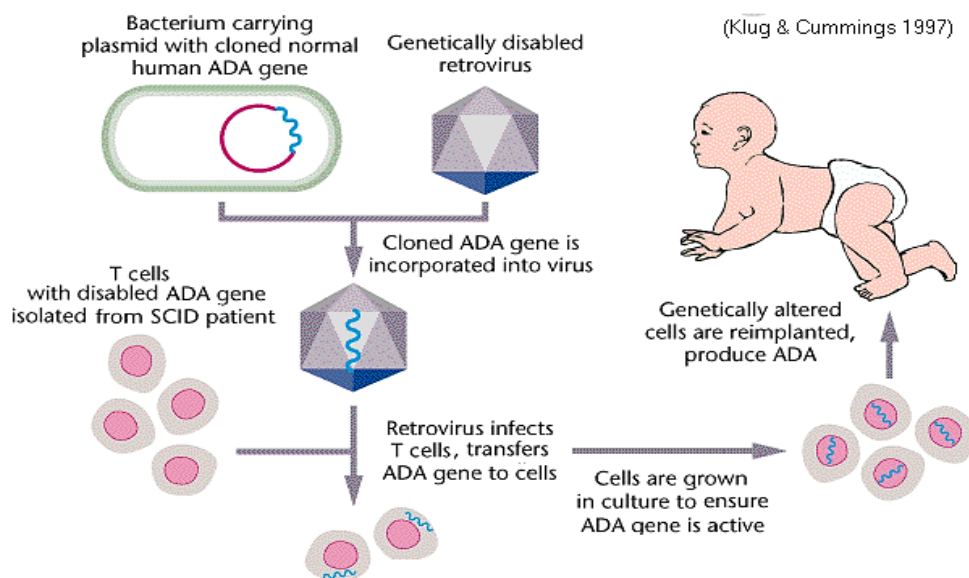
*Protocollo Ex Vivo*



Viene quindi effettuato un prelievo di midollo osseo dal paziente e stimolata l'espansione *in vitro*. Le cellule vengono poi infettate con il vettore retrovirale contenente il gene terapeutico, precedentemente costruito in laboratorio per via biotecnologica. Le cellule sono quindi cresciute in un terreno selettivo, eliminando le cellule del paziente non infettate dal vettore terapeutico, che contiene anche il gene per la resistenza ad un antibiotico.

I cloni isolati vengono analizzati per verificare una eventuale mutagenesi *off-target*, eliminando così i cloni mutati. Vengono inoltre controllate l'espressione e la funzionalità del gene tramite saggi di attività enzimatica. Un'ulteriore selezione verifica infine il grado di staminalità delle cellule.

Le cellule selezionate vengono quindi reinfuse nel paziente.



### *Risultati*

Il monitoraggio nel tempo ha dimostrato un aumento dell'attività enzimatica e della risposta immunitaria nei bimbi trattati ed un mantenimento dell'efficacia terapeutica a medio termine.

Il successo della terapia genica in questa patologia è stato favorito da una serie di caratteristiche:

- Il gene ADA è di piccole dimensioni
- I livelli di espressione genica possono variare senza effetti avversi
- Le cellule bersaglio sono facilmente prelevabili e coltivabili, e pertanto idonee al protocollo ex vivo.

## TERAPIA GENICA PER L'IMMUNOTERAPIA DEI TUMORI: LE CAR-T

Terapia CAR-T: Chimeric Antigen Receptor T cell therapy<sup>3940</sup>

Le CAR-T sono delle terapie innovative contro diverse forme di tumori refrattari o recidivanti, che non rispondano cioè alle prime linee di terapia.

Agiscono direttamente sul sistema immunitario del paziente, stimolando la sua capacità di riconoscere e distruggere le cellule tumorali.

Le CAR-T utilizzano specifiche cellule immunitarie, i linfociti T, che vengono estratte da un campione di sangue del paziente, modificate geneticamente e coltivate in laboratorio per essere poi re-infuse nel paziente stesso, al fine di attivare la risposta del sistema immunitario contro la malattia.

### *Protocollo Ex Vivo*

La produzione e la somministrazione di una terapia CAR-T è articolata in più fasi.

I linfociti T vengono prelevati dal sangue del paziente, mediante un processo che consente di isolarli dal sangue, chiamato aferesi, rimettendo in circolo i restanti elementi ematici.

Successivamente avviene la loro ingegnerizzazione in laboratorio: i linfociti T cioè vengono modificati geneticamente attraverso l'inserimento di un gene per la costruzione di una specifica proteina, chiamata CAR (*Chimeric Antigen Receptor*) che, una volta prodotta, viene esposta sulla membrana cellulare del linfocita T ingegnerizzato.

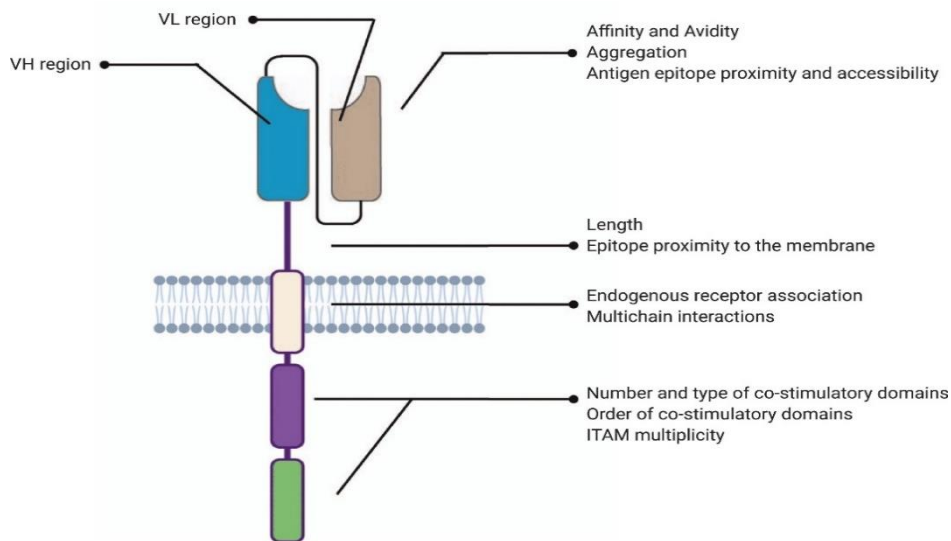
Il recettore chimerico è costituito da porzioni di due molecole diverse:

- un anticorpo che riconosce l'antigene da aggredire (espresso dalle cellule neoplastiche)
- un dominio co-stimolatorio, che attiva il linfocita ingegnerizzato contro il bersaglio cellulare.

---

<sup>39</sup> Ahmad, Aamir (2020). CAR-T Cell Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 4303.

<sup>40</sup> Bupha-Intr, O., Haeusler, G., Chee, L., Thursky, K., Slavin, M., & Teh, B. (2021). CAR-T cell therapy and infection: a review. *Expert review of anti-infective therapy*, 19(6), 749–758.

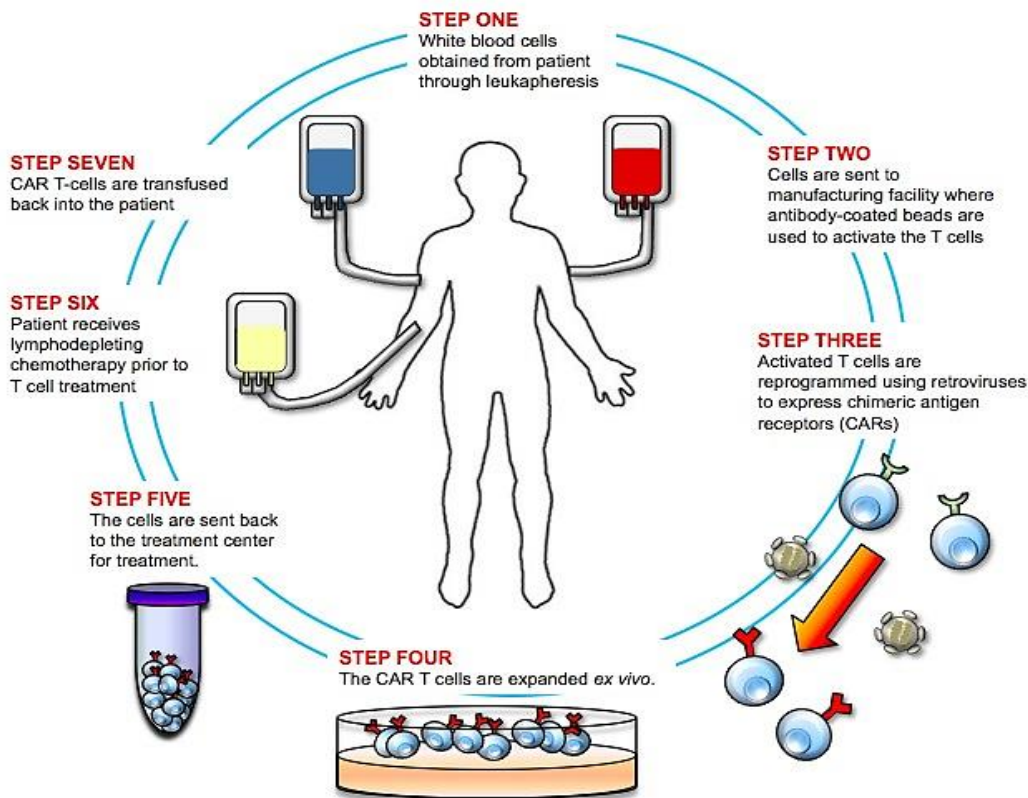


Le cellule CAR-T vengono infine fatte proliferare in laboratorio, per aumentarne il numero.

Il paziente viene sottoposto a una chemioterapia di preparazione per eliminare il maggior numero possibile di cellule neoplastiche. Dopo la chemioterapia, le cellule CAR-T vengono infuse nel paziente, con un procedimento simile ad una trasfusione di sangue.

L'infusione avviene in centri di alta specializzazione per il trattamento delle leucemie e dei linfomi, con disponibilità di accesso alla terapia intensiva.

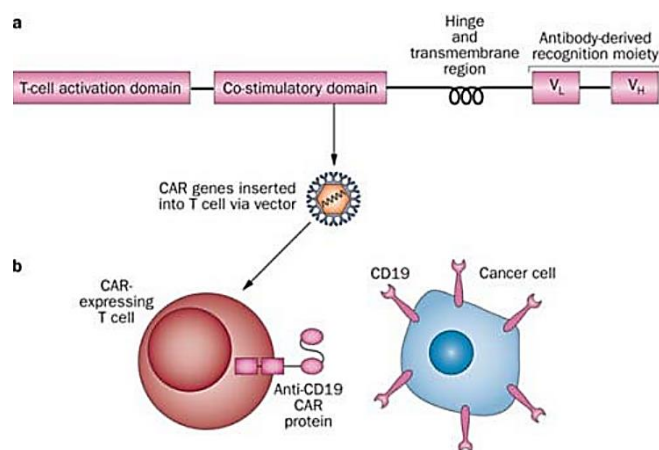
Segue il monitoraggio del paziente a breve e lungo termine.



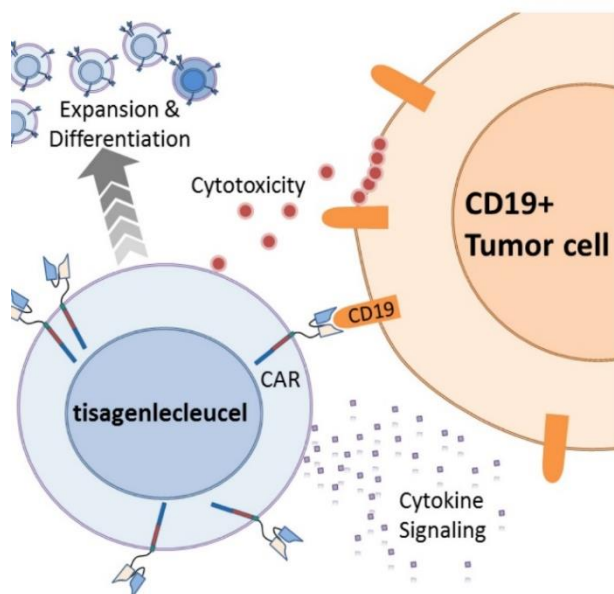
Attualmente esistono due protocolli con CAR-T approvati per l'uso clinico: il protocollo YESCARTA (Axicabtagene Ciloleucl) e il protocollo KYMRIAH (Tisagenlecleucl). Entrambi i protocolli prevedono la terapia genica antitumorale immunocellulare autologa e si basano sulla tecnologia CAR-T.

Entrambi i protocolli prevedono il trasferimento nelle cellule T del paziente di un transgene codificante per un recettore chimerico per l'antigene formato da un dominio per l'attivazione dei linfociti T ed un dominio

formato da un anticorpo anti-CD19, che riconosce e lega le cellule neoplastiche (che esprimono l'antigene CD19).



In seguito al legame con le cellule che esprimono l'antigene CD19, il recettore chimerico presente nei linfociti ingegnerizzati trasmette un segnale che promuove da un lato l'espansione e la persistenza dei linfociti T modificati, e dall'altro il potenziamento della loro azione antitumorale, che conduce all'eliminazione della cellula neoplastica bersaglio.



Il Protocollo YESCARTA (Axicabtagene Ciloleucel) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di chemioterapia sistemica<sup>41</sup>.

Il Protocollo KYMRIA (Tisagenlecleucel) è indicato invece per il trattamento di:

- Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta a cellule B refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva;
- Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B in recidiva o refrattario dopo due o più linee di chemioterapia sistemica<sup>42</sup>.

La terapia con CAR-T offre ai pazienti con linfomi aggressivi e con molteplici ricadute una possibilità ulteriore per provare a controllare la malattia, con un importante aumento della sopravvivenza e una possibilità di guarigione in circa il 40% dei casi.

<sup>41</sup> AIFA – Report Tecnico Yescarta [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/Yescarta\\_Report\\_Tecnico\\_28.07.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/Yescarta_Report_Tecnico_28.07.2021.pdf)

<sup>42</sup> AIFA – Report Tecnico Kymriah [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/Kymriah\\_Report\\_Tecnico\\_20.09.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/Kymriah_Report_Tecnico_20.09.2021.pdf)

Gli effetti collaterali più comuni includono:

- Sindrome da rilascio di citochine, che comporta sintomi che ricordano l'influenza: febbre alta, brividi, bassa pressione sanguigna, dolori muscolari o articolari, mancanza di respiro e battito cardiaco accelerato. Questi sintomi possono variare da lievi a gravi.
- Sintomi neurologici come confusione, stanchezza, convulsioni, agitazione, afasia (difficoltà di parola o comprensione), encefalopatia (malfunzionamento cerebrale, malattia, lesione) e perdita di equilibrio.
- Anemia (basso numero di globuli rossi)
- Neutropenia (basso numero di globuli bianchi).



# Le cellule staminali: dibattito bioetico

## INTRODUZIONE

Da un punto di vista medico e scientifico, come abbiamo visto, le cellule staminali rappresentano una potenziale fonte di cure e trattamenti per una vasta gamma di malattie e lesioni.

Il fatto che l'utilizzo di cellule staminali embrionali comporti necessariamente la disgregazione di un ovulo fecondato e pertanto la perdita di una potenziale vita umana è considerato da alcune persone come eticamente non accettabile, anche in relazione alle implicazioni sociali e morali concernenti una tale manipolazione di un possibile futuro essere vivente. Altre preoccupazioni sono attinenti alla tutela della privacy e alla necessità di proteggere i dati personali dei donatori qualora le cellule staminali dovessero provenire da donatori umani.

In generale, la questione dell'eticità dell'utilizzo di staminali richiede una riflessione attenta e approfondita sui valori e le preoccupazioni morali in gioco, nonché una valutazione ponderata di tutti i fattori coinvolti. La decisione finale sull'utilizzo di staminali deve essere basata su una comprensione equilibrata dei potenziali benefici e dei rischi, sulla ricerca rigorosa e sulla trasparenza nella comunicazione e nella partecipazione della comunità. La collaborazione tra esperti in vari campi, tra cui la medicina, l'etica, la scienza, la giurisprudenza, è essenziale per garantire un uso responsabile e etico delle staminali. Solo attraverso un dialogo aperto e un impegno continuo a promuovere la qualità della vita umana, possiamo sviluppare soluzioni etiche e sostenibili che consentano di sfruttare il potenziale delle staminali per il bene delle persone e della società.

## L'IMPIEGO TERAPEUTICO DELLE CELLULE STAMINALI: LA POSIZIONE DEL CNB

Il Comitato Nazionale di Bioetica (CNB) è intervenuto in merito all'utilizzo delle cellule staminali per fini terapeutici con due pareri, che hanno affrontato la questione in una prospettiva interdisciplinare e pluralista: il *Parere sull'impiego terapeutico delle cellule staminali* (27 ottobre 2000) e il *Parere su ricerche utilizzando embrioni umani e cellule staminali* (11 aprile 2003).

L'analisi dei due pareri, pur non essendo recenti, risulta essere interessante, in quanto da una parte riesce a ricostruire le principali tematiche attorno alle quali si concentra il dibattito bioetico soprattutto in Italia e, dall'altra, riesce a far emergere le differenti posizioni assunte dagli Stati, dagli Organismi e Organizzazioni sovranazionali.

Esaminiamo in prima battuta il secondo dei due aspetti.

Le decisioni assunte in Gran Bretagna e negli Stati Uniti nel mese di agosto del 2000, in merito alle ricerche sulle cellule staminali e sul loro utilizzo, hanno introdotto nuovi motivi di dibattito. In Gran Bretagna veniva proposto di consentire le ricerche su embrioni umani e di autorizzare quella su embrioni derivati dal trapianto cellulare<sup>43</sup>, mentre negli USA si autorizzavano finanziamenti federali per ricerche condotte su cellule staminali totipotenti derivanti da embrioni o tessuti fetali umani, dichiarando invece non finanziabile la ricerca su embrioni derivanti da trapianto nucleare somatico<sup>44</sup>.

Le implicazioni bioetiche di questi orientamenti, e di analoghe proposte all'ordine del giorno in altre nazioni, hanno mostrato l'urgenza di una presa di posizione da parte di vari Organismi e Organizzazioni internazionali. Nell'Unione Europea, i problemi etici collegati alla ricerca e all'uso di staminali sono stati trattati in due sedi diverse. Una, di carattere etico-scientifico, è costituita dall'European Group on Ethics in Science and New Technologies della Commissione Europea, la quale ha prodotto diverse versioni di un parere, fino a quella conclusiva del 14 novembre 2000. L'altra sede, di carattere politico-legislativo, è il Parlamento Europeo, il quale ha esaminato due distinte mozioni, approvando a maggioranza uno dei due testi<sup>45</sup>.

<sup>43</sup> Si veda in proposito il documento *Stem Cell Research: Medical Progress with Responsibility*, Londra, 16 agosto 2000.

<sup>44</sup> Si consultino le *Guidelines for Research Using Human Pluripotent Stem Cells*, National Institutes of Health, 23 agosto 2000.

<sup>45</sup> *Risoluzione del Parlamento Europeo sulla clonazione umana*, punto C, 7 settembre 2000.

Specificatamente nel testo del 14 novembre 2000 si legge che "utilizzare gli embrioni in soprannumero prodotti per l'inseminazione artificiale, come i tessuti dei feti abortiti, per ottenere cellule staminali da impiegare nella ricerca medica è eticamente accettabile, perché lo scopo è quello di lenire le sofferenze umane". Nel documento si esprime invece il divieto alla "creazione di embrioni a partire dal dono di gameti al fine di procurarsi delle cellule staminali", perché questo genere di ricerca susciterebbe "gravi inquietudini" e rappresenterebbe un "passo supplementare sulla strada di una strumentalizzazione della vita umana"<sup>46</sup>. Nel testo non si fa altro che ribadire quanto lo stesso Parlamento Europeo aveva già espresso nella Risoluzione del 7 settembre 2000, dove si bandiva la liceità della clonazione umana sia per scopi riproduttivi che terapeutici. L'intento è quello di salvaguardare i diritti dell'uomo e salvaguardare il rispetto per la persona, "considerando che vi sono metodi alternativi alla clonazione embrionale per curare malattie gravi, come le tecniche che implicano l'estrazione di cellule staminali da individui adulti o da cordone ombelicale dei neonati"<sup>47</sup>.

Per quanto riguarda, invece, la situazione italiana, nello stesso anno 2000 il CNB procedeva nell'elaborazione del suo primo parere in merito<sup>48</sup>, mentre l'allora Ministro della Sanità, prof. Umberto Veronesi, formava una commissione *ad hoc*, la cui presidenza venne affidata al professore Renato Dulbecco, con lo scopo di valutare gli aspetti etico-scientifici dell'impiego delle cellule staminali. Il fatto che commissioni diverse si interrogassero sui medesimi temi evidenzia come la ricerca sulle staminali svelasse scenari scientifici ed etici che non potevano non essere presi in esame con una certa urgenza dalle Istituzione del nostro Paese.

Grazie all'elaborazione della proposta di parere da parte del coordinatore, prof. Piazza, e alla sua rielaborazione con il contributo dei membri del gruppo e di altri membri del CNB, che sono intervenuti alle riunioni del gruppo o hanno trasmesso osservazioni scritte, è stato possibile avviare la discussione nella seduta plenaria del 29 settembre e concluderla il 27 ottobre, dando vita in tempi rapidi al *Parere sull'impiego terapeutico delle cellule staminali*.

È possibile dividere tale documento in sette parti principali: un'introduzione, la descrizione dei metodi per isolare le cellule staminali, l'illustrazione degli usi terapeutici, lo studio dei problemi tecnici e dei rischi, la definizione dei problemi etici e le conclusioni con la raccomandazione del Comitato.

Il CNB registra posizioni comuni rispetto al divieto della clonazione riproduttiva e alla liceità dell'uso di cellule staminali da feti abortiti e da adulto per esclusivi fini di ricerca e terapia; segnala invece posizioni articolate rispetto all'uso delle cellule staminali embrionali umane.

Ma consideriamo, ora, le singole questioni.

### *La riprogrammazione di cellule mature: questioni etiche*

Nel documento *Parere del Comitato Nazionale di Bioetica sull'impiego terapeutico delle cellule staminali* del 20 ottobre del 2000 si afferma che il Comitato è stato concorde nel riconoscere il carattere positivo dell'uso di cellule staminali tratte dal cordone ombelicale o da individui adulti, e nel sottolineare che l'obiettivo ottimale è quello di poter riprogrammare cellule mature del paziente di cui si intende rigenerare il tessuto; rappresenterebbe un vero e proprio trapianto cellulare o tessutale autogeno senza rischi di rigetto.

Su questo tema ha lavorato diffusamente la Commissione Dulbecco, giungendo ad importanti conclusioni. In particolare, la Commissione evidenzia come la distruzione dell'architettura tissutale di un organo, è alla base di molte patologie. Le cellule staminali, in questo scenario, rappresentano un'importante prospettiva per la rigenerazione dei tessuti danneggiati, andando ad affiancarsi e a sostituire gli attuali approcci terapeutici. Ad esempio, una delle terapie utilizzabili prevede il trapianto di nuove cellule che possano sostituire quelle distrutte o alterate dalla malattia.

Questa strategia potrebbe evitare il trapianto di organi da donatore cadaverico, o più raramente da donatore vivente, superandone evidenti limiti rappresentati, per esempio, dalla scarsità di organi da trapiantare e dalla necessità di immunosoppressione cronica per prevenire il rigetto dell'organo.

Le cellule staminali, siano esse embrionali, fetali, da cordone ombelicale o adulte, possono essere espanse in vitro fino a quantità elevatissime, se non proprio illimitate, andando a risolvere il problema legato alla

<sup>46</sup> Commissione Europea, *Ethical aspects of human stem cell research and use*, 14 novembre 2000.

<sup>47</sup> *Risoluzione del Parlamento Europeo sulla clonazione umana*, 7 settembre 2000

<sup>48</sup> Comitato Nazionale per la Bioetica, *Parere sull'impiego terapeutico delle cellule staminali*, 27 ottobre 2000.

disponibilità di materiale biologico da utilizzare in fase di trapianto. Quanto al problema della compatibilità con il sistema immunitario del ricevente, soltanto cellule staminali derivate dal paziente stesso risolverebbero completamente anche questo problema.

La ricerca sulle cellule mature rappresenta, agli occhi dei membri del Comitato, la linea di sviluppo preferibile. Infatti, auspica che tale linea di ricerca prosegua l'obiettivo ottimale di "riprogrammare" le cellule mature, cioè di poter derivare le cellule staminali capaci di differenziarsi nelle cellule dei 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 implicazioni terapeutiche.

Ovviamente la ricerca in questa direzione dovrebbe essere finalizzata anche a garantire adeguati standard di sicurezza per la salute umana. Al momento le cellule staminali dei tessuti adulti sono poco numerose, difficili da isolare, e, quando sono coltivate in vitro, crescono molto lentamente. Inoltre, esperimenti condotti su queste cellule e volti a dimostrare la loro eventuale plasticità (cioè la capacità di transdifferenziare, passando da un tipo cellulare a un altro) hanno dato risultati assai contraddittori.

### *Le cellule staminali derivanti dal cordone ombelicale: questioni etiche*

Le cellule staminali derivanti dal cordone ombelicale presentano una capacità rigenerativa sostanzialmente illimitata, quindi utile per la cura di numerose malattie. La questione dal punto di vista bioetico è molto dibattuta, data appunto la loro provenienza, in relazione a tre motivi fondamentali:

- ✓ l'estrazione di queste dal cordone ombelicale comporta necessariamente la distruzione del tessuto e solleva la liceità etica della pratica;

- ✓ inoltre, la possibilità legale del prelievo di staminali da tale fonte, potrebbe dare vita ad un commercio di tessuti umani nel quale la disponibilità potrebbe essere sostenuta dalla produzione di cordoni ombelicali da parte di donne appositamente pagate rispetto alle quali i diritti (come quello alla privacy) potrebbero essere lesi;

- ✓ non trascurabile, infine, è la sicurezza dei trattamenti. Nonostante i progressi sviluppati dalla medicina rigenerativa l'utilizzo delle cellule staminali derivanti dal cordone ombelicale non è stato sufficientemente studiato al fine di poter escludere effetti collaterali che al momento rimangono imprevedibili.

Inoltre, molti comitati etici internazionali, nonché il nostro Ministro della Salute<sup>49</sup> nel 2009, hanno espresso parere sfavorevole sulla conservazione autologa del cordone ombelicale, cercando di scoraggiare l'istituzione di banche private a scopo di lucro. È stata invece promossa donazione allogenica solidaristica in strutture pubbliche. "La conservazione autologa sovverte completamente il concetto di donazione volontaria, gratuita, anonima e consapevole, intesa come patrimonio sociale per la vita, come fondamentale elemento di consolidamento dei rapporti civili e, non ultimo, come risorsa del SSN fino ad oggi insostituibile al fine di garantire a tutti i cittadini assistiti la possibilità di fruire di determinati trattamenti terapeutici, nel rispetto dei basilari principi di equità e di pari opportunità di accesso"<sup>50</sup>.

Come si evince da quanto appena affermato, la ricerca sulle staminali si cela una posta in gioco economica e sociale di grande portata. A livello globale, le disuguaglianze tendono a dilatarsi nel reddito, nell'istruzione, nella salute; non si tratta solo di disuguaglianze tra nazioni, tra paesi del nord e del sud del mondo, ma anche di disuguaglianze all'interno delle nazioni, tra gruppi di popolazione appartenenti a differenti classi sociali. Di questo si deve tenere conto: "anche nella distribuzione e nell'accesso alle risorse biotecnologiche dedicate al buon mantenimento della salute umana (prodotti ad uso alimentare, farmaci, presidi sanitari e nuove

---

<sup>49</sup> Per quanto riguarda la posizione del Ministro della Salute si veda il Decreto ministeriale 18 novembre 2009 "Disposizioni in materia di conservazione di cellule staminali da sangue del cordone ombelicale per uso autologo-dedicato".

<sup>50</sup> file:///C:/Users/user/Downloads/17.06.2010-cosa-sono-le-cellule-staminali.pdf

terapie), non siamo tutti uguali. Si tratta di un problema che investe il più generale concetto del diritto alla salute e alle cure con rilevanti aspetti di politica sanitaria (ad es. la presenza o meno di un servizio sanitario nazionale pagato da tutti i cittadini all'interno dei singoli Stati)".<sup>51</sup> Le Istituzioni responsabili della salute individuale e pubblica dovrebbero, quindi, promuovere un accesso equo alle cure, anche in termini di opportunità terapeutiche, cercando di correggere i drammatici disequilibri.

### *Le cellule staminali derivanti dagli embrioni sovrannumerari: questioni etiche*

L'uso di cellule staminali provenienti da embrioni sovrannumerari è un argomento almeno altrettanto controverso in campo bioetico. Da un lato, c'è chi sostiene che tali embrioni sono una risorsa preziosa che può essere utilizzata per curare malattie e migliorare la qualità della vita umana. Dall'altro lato, c'è chi ritiene che l'utilizzo di queste cellule rappresenti una violazione dei diritti degli embrioni e che sia eticamente scorretto.

Questo tipo di cellule deriva dalle procedure di procreazione medicalmente assistita (PMA). Gli ovuli vengono prelevati dalla futura madre e fecondati in vitro con lo scopo di eliminare la proliferazione di cellule affette da mutazioni genetiche o di risolvere questioni di infertilità; gli embrioni vengono quindi impiantati nell'utero materno, anche se una parte di essi non può essere impiegata per le procedure qui descritte (embrioni sovrannumerari) e vengono crioconservati. Questi potrebbero essere impiegati per ottenere delle cellule staminali. La pratica prevede, però, la completa disgregazione dell'embrione allo stato di blastula per il prelievo delle cellule presenti nel bottone embrionale.

Le posizioni del Comitato di Bioetica sono contrastanti, in quanto una parte dei membri ritiene irrispettoso nei confronti dell'embrione, vita umana a pieno titolo, la rimozione e la successiva coltura in laboratorio delle cellule da esso derivanti. Leggiamo, infatti, nel Parere del 2000 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 ancora vivi per poter essere utilizzati come fonte di cellule staminali. Tale soppressione diretta e intenzionale degli embrioni "sovrannumerari", anche se operata per finalità di ricerca o di terapia, contrasta con il dovere di rispettare la vita umana sin dal concepimento"<sup>52</sup>. Coloro che sostengono questa opinione assumono, più in generale, un atteggiamento critico nei confronti della costituzione di banche di embrioni, poiché ritengono che possa favorire anche altri usi strumentali degli embrioni sovrannumerari.

In buona sostanza, come evidenzia il filosofo Eugenio Lecaldano nel suo volume *Bioetica. Le scelte morali* del 2009, dietro il divieto di creare embrioni vi è la ripresa di un argomento etico presente nella *Fondazione della metafisica dei costumi* (1785) di Kant, secondo il quale il principio che dovrebbe ispirare la nostra condotta nei confronti degli altri esseri umani è sempre quello di considerarli come fine e mai come mezzo<sup>53</sup>.

Alcuni membri del Comitato, nonostante le limitazioni indicate, fanno leva sulle prospettive di cura di varie patologie caratterizzate da diversa eziologia, fermo restando il consenso della coppia. La questione viene posta addirittura in termini solidaristici: "la rimozione e la coltura di un embrione che non possa essere impiantato" non significa "una mancanza di rispetto nei suoi confronti, semmai possono considerarsi come un contributo, da parte della coppia donatrice, alla ricerca di terapie per malattie difficilmente curabili e spesso inguaribili, che deriva da un atto di solidarietà"<sup>54</sup>.

A tutela dell'embrione in Italia c'è stata la promulgazione della Legge 40/2009 sulla fecondazione assistita, in cui all'articolo 1 comma 1 della Legge 40/2004 si assicurano "i diritti di tutti i soggetti coinvolti, compreso il concepito".

Pronunciandosi in questo modo, il legislatore ha tutelato la vita umana sin dal suo inizio, ma ha anche impedito alla ricerca medica di progredire in campi di fondamentale importanza. È noto, infatti, che le cellule staminali di origine embrionale hanno una elevata potenzialità terapeutica e il loro trapianto rappresenta

<sup>51</sup> Si consulti in proposito [https://www.chiesavaldese.org/documents/staminali\\_doc14.pdf](https://www.chiesavaldese.org/documents/staminali_doc14.pdf)

<sup>52</sup> *Parere del Comitato Nazionale di Bioetica sull'impiego terapeutico delle cellule staminali* del 20 ottobre del 2000, pag. 28.

<sup>53</sup> E. LECALDANO, *Bioetica. Le scelte morali*, Editori Laterza, Roma-Bari 2009, pag. 258.

<sup>54</sup> *Parere del Comitato Nazionale di Bioetica sull'impiego terapeutico delle cellule staminali* del 20 ottobre del 2000, pag. 28.

una cura possibile per molte patologie. Con la scelta di proibire la sperimentazione su tutti i soprannumerari non si è tenuto conto del fatto che, tra essi, ve ne sono alcuni che non possono più essere impiegati a fini riproduttivi, perché congelati da un numero eccessivo di anni.<sup>55</sup>

Rispetto a questo tema, posizioni diverse sono state espresse in altri Paesi europei, come Gran Bretagna e Spagna, dove la ricerca sulle cellule staminali da embrioni soprannumerari continua e va avanti.

### *Le cellule staminali derivanti da feti risultanti da aborto spontaneo o per interruzione di gravidanza: questioni etiche*

Il Comitato Nazionale per la Bioetica non esprime particolari dubbi sull'utilizzo di cellule staminali derivanti da aborti spontanei o indotti da interruzione volontaria di gravidanza a condizione che sussistano contemporaneamente delle condizioni:

- ✓ l'interruzione volontaria di gravidanza non deve essere volta esclusivamente a fini puramente economici/terapeutici ossia è necessario escludere che tale decisione sia connessa alla sola volontà di donare tessuti o organi embrionali o fetali<sup>56</sup>;

- ✓ è strettamente necessario il consenso della donna e tale consenso deve essere un atto di disposizione libero, gratuito e privo di condizionamenti;

- ✓ i medici che operano l'aborto devono essere diversi da quelli che successivamente effettueranno il prelievo di staminali.

A questo proposito anche il GEE (Gruppo Europeo di Etica) esorta alla cautela all'interno del Parere "Aspetti etici della ricerca e dell'uso delle cellule staminali umane"<sup>57</sup>. Nel caso dell'estrazione di tessuti fetali, ribadisce che non si deve mai indurre l'aborto allo scopo di ottenere tessuti, e che il momento di un'interruzione di gravidanza non dovrebbe mai dipendere dalla prospettiva di ricavare delle cellule.

### *Le cellule staminali ottenute da embrioni creati specificatamente ai fini della ricerca scientifica: questioni etiche*

In merito alla possibilità di ricreare in modo artificiale embrioni da destinare alla ricerca sulle cellule staminali, mediante procedure *in vitro*, il Comitato Nazionale di Bioetica ha espresso forti dubbi sull'eticità della pratica anche se non vi è una posizione netta in tal senso di tutti i partecipanti. L'illiceità di creare embrioni *in vivo* o *in vitro* per esclusivi fini di ricerca è un principio su cui esiste, tra l'altro, un'ampia convergenza a livello nazionale e internazionale. Il Consiglio d'Europa ha espressamente vietato la tecnica nella già citata Convenzione di Oviedo con l'articolo 18, comma 2 dove si legge: "La costituzione di embrioni umani a fini di ricerca è vietata".

## **RELAZIONE DELLA COMMISSIONE DULBECO SULL'UTILIZZO DELLE CELLULE STAMINALI**

Come si diceva in apertura delle considerazioni etiche, ai fini di risolvere tutte le questioni ivi esposte, l'allora ministro della salute Umberto Veronesi convocò una commissione detta "Commissione di studio sull'utilizzo di cellule staminali per finalità terapeutiche" o meglio conosciuta con la denominazione abbreviata "Commissione Dulbecco" dal nome del Presidente prof. Renato Dulbecco, con lo scopo di analizzare le questioni scientifiche ed etiche inerenti all'uso delle cellule staminali per scopi terapeutici.

---

<sup>55</sup>[http://www.esdc.com.br/RBDC/RBDC-17/RBDC-17-311-Artigo\\_Gianpiero\\_Coletta\\_\(Embrioni\\_umani\\_e\\_ricerca\\_scientifica\).pdf](http://www.esdc.com.br/RBDC/RBDC-17/RBDC-17-311-Artigo_Gianpiero_Coletta_(Embrioni_umani_e_ricerca_scientifica).pdf)

<sup>56</sup> Su questo tema anche nella *Carta dei Diritti fondamentali dell'Unione Europea* si esprime il divieto di fare del corpo umano e delle sue parti fonte di profitto, divieto che si fonda sul principio della non-commercializzazione del corpo umano. Il dono di cellule staminali di origine umana, adulte, fetali o embrionali che siano, non deve dar luogo alla remunerazione del donatore.

<sup>57</sup> <https://cordis.europa.eu/article/id/15919-ethics-committee-urges-caution-on-human-stem-cell-research/it>

Nella Relazione vengono indicate le enormi possibilità terapeutiche dell'utilizzo delle cellule staminali. Infatti, si sottolinea come in Italia attualmente vi siano 30 milioni di pazienti affetti da patologie croniche<sup>58</sup> e un terzo di questi possono essere curati mediante trattamenti con cellule staminali. Esse potranno a lungo andare sostituire, come si diceva, anche la pratica dei trapianti. Tali cellule potrebbero altresì offrire una soluzione per alcune patologie degenerative.

Permettendo la guarigione di circa dieci milioni di persone affette da patologie croniche, inoltre, il Servizio Sanitario Nazionale gioverebbe di una notevole riduzione delle spese connesse ai trattamenti farmaceutici, dato che per tali tipologie di patologie i farmaci da somministrare ai pazienti sono quasi esclusivamente in regime di rimborsabilità ("Fascia A"), con costo interamente a carico dello Stato. I fondi corrispondenti potrebbero pertanto essere destinati per altri scopi. Certamente anche questa è una questione etica non trascurabile: allocare eventuali fondi, per esempio, per la ricerca potrebbe produrre grandi progressi nei campi della medicina come quella oncologica o genetica.

Nella Relazione Dulbeco si sottolinea, inoltre, come le cellule staminali possono avere diversa origine: embrioni, feti, sangue, cordone ombelicale o da individui già sviluppati. Le cellule prodotte presentano il vantaggio di poter essere replicate in vitro in quantità molto elevate, se non illimitate, anche se solo quelle derivanti dal paziente stesso, che funge sia da donatore che da ricevente, può scongiurare al 100% il rischio di rigetto.

Fra le patologie degenerative sopra citate rientrano le seguenti: paraplegie causate da lesioni midollari; malattie neurodegenerative (Alzheimer, Parkinson, Sclerosi laterale amiotrofica); displasie ossee e miopatie (degenerazioni dei tessuti muscolari striati volontari e, nel caso più grave, anche del miocardio); alcune infiammazioni sistemiche; traumi irreversibili della cornea, della retina e dell'apparato uditivo; danni cardiaci da cardiopatie ischemiche, degenerazione dei tessuti vascolari lesionati dall'aterosclerosi o da gravi condizioni ipertensive; patologie metaboliche legate ai lisosomi. Altri impieghi si osservano nel trattamento di tumori (leucemie linfatica, cronica, mieloidi e acuta), carcinomi mammario e ovarico, linfomi e neuroblastomi. <sup>(4)(5)</sup>

Sulla base delle origini delle cellule staminali sono distinte cinque classi:

1. derivanti da feti abortiti;
2. da cordone ombelicale;
3. staminali adulte;
4. TNSA;
5. eterologhe.

Di seguito si riporta una tabella nella quale sono confrontate e riassunte le questioni scientifiche e quelle etiche espresse dalla Commissione Dulbecco convocata dal Ministro della Salute Umberto Veronesi nel 2000.

	Questioni scientifiche	Questioni etiche
Cellule staminali derivanti da feti abortiti	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Derivano da aborti spontanei o volontari e il loro utilizzo è associato a quello degli organi prelevati da cadavere dato che sono sostanzialmente materiale cadaverico.</li> <li>- Generalmente pluripotenti.</li> <li>- La capacità di crescita e differenziazione non è sufficientemente chiara.</li> </ul>	Non vi sono particolari limiti; è tuttavia necessario escludere che l'aborto sia connesso esclusivamente al prelievo di staminali.
Cellule staminali derivanti dal cordone ombelicale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rilevanti dal punto di vista scientifico dato che possono costituire una riserva di staminali autologhe utilizzabili negli anni.</li> <li>- Il loro impiego è limitato dato che possono essere impiegate solo in ambito ematopoietico.</li> </ul>	Anche in questo caso non vi sono grossi limiti etici all'impiego di cellule derivanti dal cordone ombelicale salvo, naturalmente, la necessità di consenso della madre.

<sup>58</sup> Il dato si riferisce al 2000, anno in cui la Relazione è stata prodotta. Il dato aggiornato al 2020 dall'Istituto Superiore di Sanità è di oltre 14 milioni di persone.



Staminali adulte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La capacità rigenerativa dei tessuti non è illimitata e la coltivazione estensiva in vitro è limitata solo ai roditori.</li> <li>- Dato che l'efficacia clinica è strettamente legata alla capacità delle staminali di essere espansive in vitro, l'efficacia clinica ha prodotto risultati modesti.</li> </ul>	Se ottenute con il consenso dell'interessato, non vi sono problemi etici circa tali cellule.
Trasferimento nucleare per la produzione di cellule staminali autologhe TNSA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dal malato vengono prelevate cellule somatiche mature dalle quali viene prelevato il nucleo che andrà posto a sostituire il nucleo di una cellula uovo;</li> <li>- l'ovocita riacquisisce quindi la capacità staminale e viene indotto a replicarsi sotto l'effetto di fattori di crescita;</li> <li>- tali cellule non sono zigoti dato che il cariotipo presente nel nucleo è diploide e pertanto non è in grado di generare embrioni;</li> <li>- le cellule derivanti hanno la capacità di generare ulteriori staminali caratterizzate da un genotipo perfettamente identico a quello del paziente riducendo completamente a zero il rischio di rigetto e consentono pertanto l'autotrapianto;</li> <li>- nel caso il paziente sia affetto da patologie genetiche, queste possono essere trattate precedentemente al trapianto mediante una riprogrammazione del DNA.</li> </ul>	<p>La Commissione non esprime contrarietà a riguardo.</p> <p>La Commissione propone di sostituire le cellule uovo necessariamente derivanti dalla donna con quelle provenienti da animali o ricreare in maniera artificiale citoplasmi.</p>
Cellule staminali embrionali eterologhe	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Derivano dal bottone embrionale e vanno ricavate prima dell'impianto nell'utero.</li> <li>- Sono in grado di generare tutti i tessuti del corpo umano e se isolati dalla blastula mantengono la loro totipotenza per diversi anni.</li> <li>- Sono altamente proliferative.</li> <li>- Possono derivare da embrioni sovranumerari ottenuti con le tecniche di procreazione medicalmente assistita.</li> </ul>	<p>La posizione della Commissione non è unanime poiché l'embrione, seppur non è a tutti gli effetti una persona umana, è in grado di generarne una.</p> <p>La riflessione si sposta quindi sul piano etico filosofico e rimanda alle considerazioni circa lo statuto ontologico dell'embrione umano.</p> <p>Vista l'impossibilità di pervenire ad un accordo tra i membri, la Commissione ritiene di dover distinguere chiaramente i pareri di minoranza e quelli di maggioranza, ponendoli in evidenza entrambi: la scelta di maggioranza non è una scelta necessariamente giusta.</p> <p>1. Le argomentazioni di minoranza ritengono che i favorevoli all'impiego degli embrioni sovranumerari abbiano una visione strumentale dell'embrione, al quale non si riconosce il titolo di soggetto; quindi, può essere eliminato a vantaggio di un soggetto che è già tale.</p> <p>L'embrione va rispettato come persona e il rispetto va garantito in tutte le sue fasi di sviluppo, a partire dall'inizio.</p> <p>2. Dei venticinque componenti, diciotto sono favorevoli all'impiego degli embrioni sovranumerari: questi, non essendo destinati all'impianto per varie ragioni, verrebbero lasciati perire. L'enorme potenzialità di salvare milioni di vite umane e di curare altrettante persone sofferenti fa sì che la bilancia della maggioranza si sposti verso l'impiego di tali embrioni, piuttosto che lasciarli semplicemente perire.</p>

## UNA RILETTURA DELLA COSTITUZIONE ITALIANA ALLA LUCE DELL'UTILIZZO DELLE CELLULE STAMINALI

Una prima fonte normativa in materia è sicuramente disponibile nella Costituzione della Repubblica Italiana che, con alcune disposizioni, regola i vari ambiti toccati dalla questione (la libertà dell'uomo, la tutela della salute in relazione alla libera scelta dell'individuo).

Il combinato disposto di alcuni articoli della Costituzione, ossia gli articoli 2, 13 e 32, ha numerose ricadute nell'ambito della bioetica delle cellule staminali. In primo luogo, garantisce che gli atti concernenti la salute del singolo, che non abbiano ricadute sulla comunità, siano liberamente decisi dalla singola persona e non possono essere imposti in violazione della libertà personale e del principio di autodeterminazione dell'individuo. Tali disposizioni si ricollegano alla necessità del consenso informato per lo svolgimento delle pratiche cliniche e al divieto di imporre alla donna l'impiego degli embrioni o dei feti per la ricerca scientifica contro la sua volontà.

Si riporta il testo degli articoli della Costituzione sopra citati:

*Articolo 2 – La Repubblica riconosce e garantisce i diritti inviolabili dell'uomo, sia come singolo sia nelle formazioni sociali ove si svolge la sua personalità, e richiede l'adempimento dei doveri inderogabili di solidarietà politica, economica e sociale.*

*Articolo 13 – La libertà personale è inviolabile. Non è ammessa alcuna [...] restrizione della libertà personale, se non per atto motivato dell'Autorità giudiziaria e nei soli casi e modi previsti dalla legge. [...].*

*Articolo 32 – La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.*

Inoltre, affinché la donna abbia il più ampio numero di mezzi possibili per scegliere se praticare la via dell'interruzione volontaria della gravidanza e conseguente donare il materiale organico alla ricerca, ad essa devono essere forniti tutti i mezzi legalmente disponibili per comprendere le conseguenze dell'atto e i suoi rischi ma anche le più positive prospettive di cura. Per fare ciò, lo Stato si avvale della comunicazione medico-paziente e di tutti gli istituti fisici che possano sostenere, anche psicologicamente, la donna, e di quelli legali a tutela della maternità e della gioventù, anche in coerenza con l'articolo 31 della Costituzione.

Quindi, dopo aver formalmente asserito un riallineamento dei diritti uomo-donna in un'ottica paritaria, il dettato costituzionale fa un passo in più fino a parlare di vera e propria protezione della donna che è anche madre.

Si riporta il testo dell'articolo:

*Articolo 31 - La Repubblica agevola con misure economiche e altre provvidenze la formazione della famiglia e l'adempimento dei compiti relativi, con particolare riguardo alle famiglie numerose. Protegge la maternità, l'infanzia e la gioventù, favorendo gli istituti necessari a tale scopo.*

Un altro testo di riferimento, già citato nel presente documento, è la *Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e la dignità dell'essere umano riguardo alle applicazioni della biologia e della medicina*, detta Convenzione di Oviedo, approvata dagli Stati membri del Consiglio Europeo, tra cui anche l'Italia. I principi già disciplinati dalla Costituzione italiana sono ripresi dalla suddetta Convenzione, la quale provvede ad ampliare alcune disposizioni in materia di trattamenti sanitari, con particolare riferimento alla sperimentazione che coinvolge l'utilizzo delle cellule staminali.

A tal proposito si riportano i seguenti articoli:

Articolo 5 - *Un intervento nel campo della salute non può essere effettuato se non dopo che la persona interessata abbia dato consenso libero e informato.*

*Questa persona riceve innanzitutto una informazione adeguata sullo scopo e sulla natura dell'intervento e sulle sue conseguenze e i suoi rischi.*

*La persona interessata può, in qualsiasi momento, liberamente ritirare il proprio consenso*

Articolo 18 - 1. *Quando la ricerca sugli embrioni in vitro è ammessa dalla legge, questa assicura una protezione adeguata all'embrione.*

*2- La costituzione di embrioni umani a fini di ricerca è vietata.*

## ALCUNE CONSIDERAZIONI DI CARATTERE FILOSOFICO: VOCI DEL DIBATTITO BIOETICO

Alla luce delle considerazioni fatte fino ad ora, emerge come la questione più dibattuta a livello etico sia al momento quella della sperimentazione e dell'utilizzo delle cellule staminali ricavate dagli embrioni sovrannumerari. L'alternativa si pone tra lasciarli perire, salvaguardando la vita umana fin dall'inizio, o utilizzarle a scopi terapeutici, per garantire il bene degli individui umani che sono già persone.

La legge italiana sulla procreazione medicalmente assistita (L. 40/2004), come si diceva, suggerisce il rispetto della vita umana fin dal concepimento, alludendo implicitamente<sup>59</sup> nell'articolo 17 che gli embrioni sovrannumerari in vitro a qualsiasi stadio di sviluppo (pochissime cellule o una linea embrionale ad uno stadio più avanzato in attesa di un eventuale impianto) vadano comunque conservati in vita fino al naturale decesso. Gli studi embriologici ci indicano che con il passare degli anni l'integrità degli embrioni viene danneggiata con la conseguente impossibilità di essere utilizzati per pratiche di procreazione, per cui sono destinati a perire. Queste disposizioni, lungi dal fare chiarezza in una materia tanto complessa, rischiano anzi di essere oggetto di critiche, di creare tensioni, confusione e ingiustizie.

Ovviamente la salvaguardia dell'embrione umano non esaurisce la complessità delle questioni che chiamano in carica la libertà di ricerca, la tutela della salute, l'equità nell'allocazione delle risorse sanitarie: valori egualmente difendibili entrano, talora, in aperto conflitto.

La complessità della materia invita ad approfondire la riflessione, toccando alcuni temi filosofici che, anche se indirettamente collegati con la questione delle cellule staminali, ci consentono di riflettere sulle nuove prospettive dell'ingegneria genetica in termini di benefici per la salute individuale e pubblica, ma anche sui possibili rischi e sugli scenari critici che invitano l'etica a porre dei limiti plausibili all'agire umano.

Specificatamente vengono prese in esame le teorie di

- ✓ Hans Jonas e il suo principio responsabilità;
- ✓ John Stuart Mill e il suo approccio liberale.

### *Le cellule staminali per uso terapeutico: prassi del principio responsabilità*

#### *La lezione di Hans Jonas*

Tra i filosofi contemporanei che hanno tentato di elaborare una nuova etica globale della civiltà tecnologica spicca la figura Hans Jonas. Nel suo capolavoro *Il principio responsabilità. Ricerca di un'etica per la civiltà tecnologica*, edito nel 1979, il pensatore tedesco è persuaso che tale civiltà possa essere descritta con l'espressione "Prometeo scatenato", alludendo alla figura del titano che, infrangendo le regole, rubò il fuoco agli dèi e lo donò agli uomini.

---

<sup>59</sup> Si veda in proposito la lettura che propone E. Lecaldano, *Op. cit.*, pag. 261.

I nuovi poteri che la tecnica esercita nei vari ambiti della vita dell'uomo e sulla natura rischiano, agli occhi del filosofo, di tradursi nella possibilità di una catastrofe globale. Jonas così scrive: "Il Prometeo irresistibilmente scatenato, al quale la scienza conferisce forze senza precedenti e l'economia imprime un impulso incessante, esige un'etica che mediante auto-restrizioni impedisca alla sua potenza di diventare una sventura per l'uomo. La consapevolezza che le promesse della tecnica moderna si sono trasformate in minaccia, o che questa è indissolubilmente congiunta a quelle, costituisce la tesi da cui prende le mosse questo volume. Essa va al di là della constatazione della minaccia fisica. La sottomissione della natura finalizzata alla felicità umana ha lanciato col suo smisurato successo, che coinvolge ora anche la natura stessa dell'uomo, la più grande sfida che sia mai venuta all'essere umano dal suo stesso agire".<sup>60</sup>

Come emerge dal contributo, i nuovi poteri della tecnica esigono l'elaborazione di una nuova etica, che Jonas definisce come "etica della responsabilità", la quale è profondamente diversa dalle morali tradizionali. Mentre quest'ultime si riferivano esclusivamente all'uomo e avevano a che fare solo con "il qui e ora", l'etica della responsabilità deve considerare a lungo termine le conseguenze dell'agire, guardare alle generazioni future e proporre un approccio globale che contempli anche il mondo extraumano. Al vecchio imperativo Kantiano<sup>61</sup>, Jonas sostituisce il nuovo imperativo etico della civiltà tecnologica: "agisci in modo che le conseguenze della tua azione siano compatibili con la permanenza di un'autentica vita umana sulla terra"<sup>62</sup>.

Il filosofo Jonas, inoltre, sottolinea che, nella moderna civiltà tecnologica, l'uomo stesso è diventato oggetto della tecnica. In proposito, afferma: "L'*Homo faber* rivolge a sé stesso la propria arte e si appresta a riprogettare con ingegnosità l'inventore e l'artefice di tutto il resto. Questo compimento del suo potere, che può ben preannunciare il superamento dell'uomo, [...] lancia una sfida estrema al pensiero etico che, mai prima d'ora, s'era trovato a prendere in considerazione la scelta di alternative a quelli che erano considerati i dati definitivi della costituzione umana"<sup>63</sup>.

Nel passato vi era nei confronti della mortalità umana un clima generale di rassegnazione e rammarico insieme a futili sogni di poter diventare immortali. Ora, grazie a certi progressi nella biologia cellulare, l'*Homo faber* si sente artefice del proprio destino, cerca di contrastare l'invecchiamento e la morte la quale, da evento ineliminabile dall'orizzonte dell'umano, appare così modificabile e rimandabile a lungo termine.

#### ***A partire dalle riflessioni di Jonas possiamo definire un primo principio al quale far riferimento:***

*I progressi costanti dell'ingegneria genetica, all'interno dei quali possiamo collocare anche la ricerca e l'utilizzo delle cellule staminali, aprono scenari non chiaramente precisabili in termini di benefici per la salute individuale e pubblica, per cui è necessario ridefinire i principi etici in termini di responsabilità anche nei confronti delle generazioni future.*

#### ***Sperimentazione sugli embrioni umani: rischi e probabilità dei risultati***

Nel suo testo *Bioetica. Le scelte morali*, il filosofo Eugenio Lecaldano riflette sui possibili rischi delle sperimentazioni sull'embrione umano, muovendo alcune critiche all'approccio suggerito da Jonas.

Nel quarto capitolo del suo volume ("La sperimentazione sugli embrioni, l'ingegneria genetica, la clonazione il diritto all'integrità genetica"), Lecaldano avvia la sua riflessione, proponendo una prima distinzione tra terapia genica somatica e terapia germinale:

- ✓ l'ingegneria genetica che interviene sulla linea somatica comporta un intervento

<sup>60</sup> H. JONAS, *Il principio responsabilità. Ricerca di un'etica per la civiltà tecnologica*, in Prefazione, 1979.

<sup>61</sup> La prima formula dell'imperativo categorico di Kant recita: *agisci soltanto secondo quella massima che, al tempo stesso, puoi volere che divenga una legge universale*. Il testo è tratto dalla *Metafisica dei Costumi*.

<sup>62</sup> H. JONAS, *Op.cit.*

<sup>63</sup> H. JONAS, *Op. cit.*

terapeutico dalle conseguenze circoscritte, e dunque completamente dominabili, poiché esse coinvolgono un solo individuo;

- ✓ l'ingegneria genetica che interviene sulle cellule germinali comporta conseguenze per tutta la specie umana, con risultati imprevedibili.

Da qui ne deriva che gli interventi sugli embrioni si possono dividere in due gruppi principali:

- ✓ Gli interventi fatti per fini terapeutici (detti anche interventi riparativi).
- ✓ Gli interventi fatti per scopi eugenetici (detti anche interventi migliorativi<sup>64</sup>).

Ad una prima analisi, si potrebbe affermare che gli interventi terapeutici sono del tutto leciti, poiché agiscono solo a livello somatico. I secondi, i cosiddetti interventi eugenetici o migliorativi, sono dovrebbero essere ritenuti illeciti, poiché, agendo a livello delle cellule germinali, non si limiterebbero al solo scopo di curare dalle patologie.

Ciononostante, la separazione tra terapie riparative e migliorative non risulta essere sempre evidente, anzi spesso si configura come opaca.

Lealdano evidenzia che, contro il ricorso agli interventi genetici sulle cellule germinali, vengono avanzate diverse argomentazioni, tra le quali quella del filosofo Jonas, che ha proposto una linea prudentiale.

Jonas crede che qualsiasi intervento migliorativo sul piano della biologia umana innesterebbe delle conseguenze non note. La sua tesi è che l'integrità genetica sia da far valere come un diritto invalicabile contro eventuali sperimentazioni sull'embrione che la mettano in pericolo.

“La strategia generale che Jonas predilige non è quella di prendere una decisione dopo che si sono tentati calcoli precisi sulla probabilità che le nostre azioni attuali producano, in un futuro più o meno lontano, risultati dannosi o devastanti”<sup>65</sup>. Il principio a cui suggerisce di conformarsi è quello secondo cui “si deve prestare più ascolto alla profezia della sventura che non a quella di salvezza”<sup>66</sup>. Infatti, spiega: “Quanto al rapporto di probabilità tra l'esito infausto e quello fortunato degli esperimenti mai prima tentati, le cose stanno in via del tutto generale con il conseguimento o il fallimento di un obiettivo. L'impresa fortunata è solo una delle innumerevoli alternative, che per il resto sono tutte, quale più quale meno, colpi andati a vuoto; ma se nelle piccole cose l'uomo se ne può permettere molti in vista delle più rare possibilità di successo, nelle grandi cose se ne può permettere poche e in quelle grandi, irreversibili, che vanno alla radice dell'impresa umana, se ne può permettere in realtà nessuno”<sup>67</sup>.

Con queste parole il filosofo ci suggerisce di prestare maggiore peso alla minaccia piuttosto che alla promessa, evitando di scoperchiare il vaso di Pandora. “Dobbiamo nuovamente imparare il tremore e il timore anche senza Dio, il terrore di fronte a ciò che è sacro perché ci sono già tante cose da fare al di qua del confine del sacro. La condizione umana punta costantemente al miglioramento. Cerchiamo di aiutare, di prevenire, di mitigare, di guarire. Ma non cerchiamo di essere creatori, di risalire alle radici del nostro essere, alla sede originaria dei suoi misteri”<sup>68</sup>.

Ogni intervento migliorativo sul piano della biologia umana innescherebbe, agli occhi del filosofo, un processo le cui conseguenze non sono note e, nel caso dell'applicazione dell'ingegneria genetica alle cellule germinali, il rischio potrebbe essere una vera e propria “catastrofe biologica”, ovvero la rottura dell'equilibrio biologico, il quale è risultato di una lunga evoluzione per tentativi e per errori.

Per questo l'autore effettua un vero e proprio elogio alla cautela, definita come “il lato migliore del coraggio” in contrapposizione all'utopismo prometeico, che ci consegna proprio al pericolo della catastrofe biologica: in condizione di rischio o di incertezza, è preferibile far valere come unico strumento di calcolo la

---

<sup>64</sup> Riferendosi all'eugenetica, a seguito delle implicite relazioni di tale disciplina con il nazismo, è preferibile abbandonare l'uso del suddetto termine (usato in accezione negativa), utilizzando invece il termine “migliorativo” (con accezione neutra).

<sup>65</sup> E. LECALDANO, *Op. cit.*, pag. 265.

<sup>66</sup> H. Jonas, *Op. cit.*

<sup>67</sup> *Ibidem.*

<sup>68</sup> H. JONAS, *Op. cit.*, pag. 626.

considerazione delle conseguenze in termini di rischi e di benefici<sup>69</sup>, prediligendo nel momento della decisione sempre la linea prudentiale.

***A partire dalle riflessioni di Jonas possiamo definire un secondo principio al quale far riferimento:***

*I progressi costanti dell'ingegneria genetica, all'interno dei quali possiamo collocare anche la ricerca e l'utilizzo delle cellule staminali, ci invitano a valutare le questioni in termini prudenziali, valutando attentamente rischi e benefici. Di qui la necessità di definire regole pubbliche per governare e sostenere la ricerca biotecnologica e sue applicazioni.*

***Questione delle cellule staminali: per un approccio liberale***

***La lezione di John Stuart Mill***

John Stuart Mill basa la propria teoria filosofica sull'utilitarismo. L'utilitarismo è una corrente di pensiero che considera l'utile come principio naturale per orientare le nostre azioni. Un'azione risulta quindi essere buona quando è utile, cioè quando procura il massimo piacere al maggior numero di persone possibile.

Nel saggio *Sulla Libertà* del 1859, in cui viene descritta la sua filosofia politica di stampo liberale, Mill sostiene che la libertà personale non possa essere ostacolata dalla società, a meno che l'individuo con le proprie azioni vada a ledere o limitare la libertà degli altri membri del corpo sociale.

In questa prospettiva di stampo utilitarista, la salvaguardia della libertà personale comporta che ciascun individuo progredisca e conduca la sua vita senza ostacoli, secondo i suoi valori, purché la sua azione non arrechi danno diretto agli altri.

Questo principio è valido anche in relazione ad un dolore o ad un danno provocato per omissione: "Una persona può causare danno agli altri non solo per azione ma anche per omissione, e in entrambi i casi ne deve giustamente rendere loro conto. È vero che il secondo caso richiede, in misura molto maggiore del primo, cautela nell'esercizio della coercizione. Rendere chiunque responsabile del male che fa agli altri è la regola; renderlo responsabile del male che non impedisce è, in termini relativi, l'eccezione. Tuttavia, vi sono molti casi sufficientemente chiari e gravi da giustificarlo."<sup>70</sup>

Ora, se volessimo azzardare una lettura in chiave bioetica della lezione di Mill, come potremo definire all'interno di una prospettiva liberale e democratica la dinamica tra danno per azione, danno per omissione e la realizzazione del miglior bene per la salute individuale e pubblica?

"In primo luogo, dovremo considerare in termini di conseguenze le pratiche in questione e dovremo preoccuparci responsabilmente delle generazioni future facendo tutto ciò che possiamo per evitare quelle condizioni genetiche o biologiche che possano essere causa di danni per loro senza in alcun modo limitarne la libertà e la diversità. Dovremo impegnarci a creare le condizioni perché esse possano massimizzare le libertà e minimizzare i danni."<sup>71</sup> Partendo dunque dalla responsabilità morale nei confronti delle generazioni future, dobbiamo chiederci quali obblighi essa ci pone, quali azioni noi potremo intraprendere e quali se non compiute, per paura o per ignavia, verrebbero considerate come ingiustificate omissioni nei confronti delle generazioni future.

La risposta a questi interrogativi, proprio perché difficilmente può ottenere un consenso unanime, comporta

---

<sup>69</sup> Lecaldano individua una somiglianza tra la teoria di Jonas e quella di Rawls: entrambi i filosofi si appellerebbero al principio del maximin.

John Rawls è un filosofo contemporaneo statunitense, figura di spicco della filosofia morale e politica. Nel suo capolavoro *Una teoria della giustizia* parla di giustizia in termini di equità e individua nel principio del maximin quella regola alla quale gli individui si attengono in una posizione originaria quando devono scegliere i principi che dovrebbero regolare la vita sociale futura. Incerti sulla propria condizione sociale futura (non sanno se saranno tra i più o i meno avvantaggiati), gli individui scelgono razionalmente la soluzione più equa dal punto di vista morale.

<sup>70</sup> John Stuart Mill, *On liberty*, 1859

<sup>71</sup> Eugenio Lecaldano, *Bioetica, Le scelte morali*, Gius. Laterza & Figli, Terza edizione del 2009



- ✓ che si affronti nelle sedi istituzionali appropriate, creando eventualmente delle “agenzie pubblicamente responsabili di fronte ai Parlamenti e alle comunità scientifiche”<sup>72</sup> che controllino le attività di ricerca, di sperimentazione e di utilizzo in campo biotecnologico;
- ✓ che un’analisi del genere non possa essere fatta una volta per tutte, poiché non esiste un principio assoluto dal quale tutto dipenda. Di volta in volta, sulle singole questioni sarà necessario scegliere tra possibilità egualmente buone e talvolta alternative.

***A partire dalle riflessioni di Mill possiamo definire un terzo principio al quale far riferimento:***

*I progressi costanti dell’ingegneria genetica, all’interno dei quali possiamo collocare anche la ricerca e l’utilizzo delle cellule staminali, ci suggeriscono che regole flessibili, attente allo stato dell’arte e ai suoi possibili sviluppi, ispirate al principio di precauzione e non di paralisi, debbono essere definite di volta in volta all’interno delle sedi istituzionali opportune.*

---

<sup>72</sup> *Ibidem*, pag. 275.