

PARERE DEL COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA SULL'IMPIEGO TERAPEUTICO DELLE CELLULE STAMINALI

PRESENTAZIONE

1. Premessa

Il Comitato nazionale per la bioetica ha dedicato già dal 1997 un'approfondita riflessione alle questioni etiche connesse alla genetica umana, creando un gruppo di lavoro ad hoc che è stato coordinato dal prof. Alberto Piazza. Esso ha esaminato nella prima fase del suo lavoro gli aspetti etici dei test genetici, con un parere che è stato portato in discussione il 18 dicembre 1998 e ripreso nei mesi successivi, anche in relazione alla Convenzione europea di bioetica e agli ulteriori sviluppi del dibattito internazionale. Il documento, intitolato Orientamenti bioetici per i test genetici, è stato approvato all'unanimità nella seduta plenaria del 19 novembre 1999. Esso è stato presentato alla stampa e poi alla Camera dei deputati, per iniziativa del presidente on. Luciano Violante.

Successivamente il Comitato nazionale per la bioetica, in ragione dell'oggettiva urgenza derivante dal rilascio, da parte dell'European Patent Office di Monaco, del brevetto n. ER 695 351, riguardante l'isolamento, la coltura e l'eventuale modificazione genetica di cellule staminali da embrioni e da tessuti adulti "di animali, specialmente mammiferi, inclusa la specie umana", ha espresso un parere ad hoc, fortemente critico, che è stato approvato all'unanimità il 25 febbraio 2000. Il parere ha sottolineato che tale decisione "avviene in un contesto caratterizzato dall'allarmante tendenza a ridurre l'intera vita biologica, compresa quella umana, a mero oggetto di proprietà intellettuale brevettabile e a bene commerciale, e dal rischio di un progressivo cedimento delle strutture politiche e giuridiche, predisposte alla regolamentazione della materia, alle pressioni esercitate dall'industria biotecnologica", e ha affermato che "proprio al fine di evitare un'ingiustificata critica della scienza è necessario che le sue applicazioni a fini industriali vengano valutate in ragione delle finalità perseguite e dei fondamentali valori umani implicati". Il Comitato ha poi esaminato il progetto di protocollo sulla genetica umana proposto dal Comitato di bioetica del Consiglio d'Europa (CDBI, documento CO-GT4) e ha formulato e trasmesso al CDBI le sue osservazioni.

2. L'elaborazione del parere

Nella letteratura scientifica internazionale, nel frattempo, venivano pubblicate interessanti ricerche volte a una possibile utilizzazione delle cellule staminali umane a fini terapeutici. Alcuni di tali materiali, subito dopo il parere espresso sul brevetto n. ER 695 351, sono stati trasmessi al C.N.B. nell'aprile 2000 per iniziativa dei prof. Alberto Piazza, Luigi De Carli e Demetrio Neri, insieme ad alcune loro riflessioni concernenti i problemi derivanti da tali ricerche. Di conseguenza il gruppo ha concentrato la sua attenzione su questo tema.

Le decisioni assunte in merito in Gran Bretagna e negli Stati Uniti nel mese di agosto hanno introdotto nuovi, clamorosi motivi di dibattito. Il riferimento è al documento Stem Cell Research: Medical Progress with Responsibility, pubblicato a Londra il 16 agosto, nel quale il Department of Health del Regno Unito proponeva di consentire le ricerche su embrioni umani e di autorizzare quella "su embrioni derivati dal trapianto cellulare"; e all'entrata in vigore, il 23 agosto, delle Guidelines for Research Using Human Pluripotent Stem Cells emanate dai National Institutes of Health degli Stati Uniti, nel quale si autorizzavano finanziamenti federali per ricerche condotte su cellule staminali totipotenti derivanti da embrioni o da tessuti fetali umani, dichiarando invece "non finanziabile" la ricerca su embrioni derivanti da trapianto nucleare somatico. 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 del Comitato.

Nell'Unione europea, i problemi etici collegati alla ricerca e all'uso di cellule staminali è stato trattato in due sedi diverse. Una, di carattere etico-scientifico, è costituita dall'European Group on ethics in science and new technologies della Commissione europea, il quale ha prodotto diverse versioni di un parere, fino a quella conclusiva del 14 novembre 2000, il cui testo è accluso a questa pubblicazione. L'altra sede, di carattere politico-legislativo, è il Parlamento europeo, il quale ha esaminato due distinte mozioni, approvando a maggioranza il primo dei due testi che presentiamo, per favorire una piena comprensione delle diverse opinioni formulate e degli orientamenti approvati, nell'allegata documentazione.

Mentre il gruppo del Comitato nazionale per la bioetica procedeva nell'elaborazione del suo parere in merito, il Ministro della Sanità prof. Umberto Veronesi ha ritenuto opportuno nominare una Commissione ad hoc, la cui presidenza è stata affidata al prof. Renato Dulbecco, per valutare gli aspetti scientifici ed etici delle fonti e dell'uso terapeutico delle cellule staminali. Già nel passato, per esempio sulla procreazione assistita, sulla brevettabilità del vivente, sull'AIDS e su altri temi, ministri della sanità e di altri dicasteri, come la giustizia e l'industria, avevano nominato, includendovi anche membri del C.N.B., commissioni aventi compiti simili. Tale decisione, legittima e per certi aspetti doverosa, non poteva esimere il Comitato nazionale per la bioetica dal proseguire e dal concludere il suo lavoro sull'argomento.

Grazie alla puntuale ed equilibrata elaborazione della proposta di parere da parte del coordinatore prof. Piazza, e alla sua rielaborazione con l'intenso contributo dei membri del gruppo (costituito all'origine da Adriano Bompiani, Francesco Busnelli, Isabella Maria Coghi, Luigi De Carli, Angelo Fiori, Carlo Flamigni, Adriana Loreti Beghè, Demetrio Neri, Anna Oliverio Ferraris e Alberto Piazza e, per la segreteria scientifica del CNB, dal dott. Giovanni Incorvati) 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. La Commissione ad hoc nominata dal Ministro Umberto Veronesi e presieduta dal prof. Renato

Dulbecco ha successivamente presentato le sue conclusioni, che sono anch'esse accluse a questo documento.

Il Presidente del Consiglio dei ministri e il Ministro della sanità sono stati costantemente tenuti al corrente del lavoro del Comitato nazionale per la bioetica e hanno mostrato di apprezzarlo, nell'ovvio rispetto della sua autonomia.

3. Le caratteristiche e gli orientamenti del parere del C.N.B.

Il documento è denso, seppur breve. Esso comprende, dopo un'introduzione e alcune definizioni, una parte relativa alle varie fonti da cui è possibile isolare le cellule staminali, una descrizione degli usi terapeutici di queste cellule e del "trapianto nucleare somatico". Segue l'esame dei problemi tecnici e dei rischi, e infine una parte sui problemi etici, che si conclude con le raccomandazioni espresse dal Comitato.

Sul notevole interesse della coltivazione in vitro e dell'uso delle cellule staminali, e in generale su gran parte del documento, si è giunti a un ampio consenso da parte dei membri del CNB. Esso è il risultato dell'accordo sullo scopo, quello di cercare nuove vie per la cura di malattie oggi difficilmente curabili e spesso inguaribili, e sul valore di una "etica procedurale" che consiste nel rispetto del pluralismo etico e nel reciproco rispetto delle posizioni, e che fa sì che le conclusioni non siano la pura sommatoria delle posizioni di partenza bensì, in moltissimi casi, un approdo comune.

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, ciò che rappresenterebbe un vero e proprio trapianto cellulare o tessutale autogeno senza rischi di rigetto (punti 20 e 26).

Il Comitato è stato concorde nel ritenere eticamente lecita la derivazione di cellule staminali da feti risultanti da aborto spontaneo o volontario (ciò era stato già affermato in passato, riferendosi a fini esclusivi di studio, di ricerca e di terapia), purché sia assicurato il consenso libero e informato della donna, purché siano esclusi rapporti di causalità e forme di collaborazione fra gli operatori corrispondenti alle due fasi, l'aborto e la ricerca, prelievo, e purché non siano consentite la commerciabilità e la brevettabilità (punti 19 e 28).

Sono emerse invece posizioni diverse in merito al prelievo e all'uso di cellule staminali embrionali. Esse sono enunciate nel documento al punto 21, che ne "riconosce la rispettiva legittimità etica", e riguardano in parte la valutazione delle possibilità e delle priorità, sul piano scientifico, delle varie fonti di cellule staminali, ma hanno soprattutto alla base la divergenza sulla definizione ontologica dell'embrione e soprattutto sul suo essere o meno persona, e riguardano perciò la liceità morale dell'uso per fini di ricerca e, in prospettiva, terapeutici degli embrioni, un uso che comporterebbe oggi la loro soppressione. Una parte del Comitato nega questa possibilità, anche per gli

embrioni crioconservati e destinati a non essere impiantati nell'utero. Un'altra parte la ritiene lecita, limitatamente agli embrioni non più destinati a essere impiantati e a condizione che siano consapevolmente donati a questo fine dalle donne o dalle coppie. Le motivazioni che legittimano i due orientamenti sono chiaramente esposte ai punti 21, 22, 29 e 31. E' invece unanime la valutazione dell'illiceità della tecnica del trapianto nucleare somatico a fini della riproduzione di esseri umani ("clonazione riproduttiva", punto 30).

Il Comitato auspica infine (punto 32) che su questo tema, in base alle opinioni concordi e discordi espresse nel documento, si sviluppi un'ampia e approfondita discussione sia nella comunità scientifica, sia nella società civile, per consentire a ciascuno di orientarsi in piena consapevolezza e a tutti di prendere le necessarie decisioni.

4. Le posizioni nel Comitato

Il fatto che su molti punti sia stato espresso un parere da tutti condiviso, e su alcuni invece siano emerse due opinioni distinte, può avere un duplice risultato: da un lato può consentire maggiormente a ogni persona di orientarsi, di scegliere liberamente e responsabilmente tra le due opzioni, o anche al di fuori di queste, le proprie scelte morali; dall'altro può rendere più problematico il compito di chi deve elaborare norme o codici di comportamento sulla materia. Ciò però è dovuto essenzialmente a una ragione oggettiva, all'esistenza non solo in seno al Comitato, ma nel dibattito biologico e filosofico internazionale di diverse concezioni sullo statuto ontologico dell'embrione umano.

Essa si era già presentata quando il Comitato nazionale per la bioetica discusse il parere su Identità e statuto dell'embrione umano (22 giugno 1996).

Rammento che la sua approvazione è stata accompagnata, nel testo a stampa, da una "Dichiarazione suppletiva di alcuni membri del C.N.B.", da distinte (anzi opposte) "Precisazioni di alcuni membri del C.N.B.", e infine da una "Postilla" e da un'altra "Dichiarazione", ciascuna con una sola firma. Il presente parere, sulla ricerca e sull'uso delle cellule staminali, è accompagnato da una postilla che esclude il prelievo da embrioni, in quanto ne comporta inevitabilmente la soppressione, con gli argomenti addotti nel testo che viene stampato insieme al parere.

Successivamente alla presentazione della postilla, i membri del C.N.B. Mauro Barni, Luisella Battaglia, Gilda Ferrando, Carlo Flamigni, Eugenio Lecaldano, Rita Levi Montalcini, Demetrio Neri, Anna Oliverio Ferraris, Pietro Rescigno, Michele Schiavone, Silvia Vegetti Finzi e Tullia Zevi hanno presentato una nota, chiedendo che se ne desse conto nella presentazione del parere, allo scopo di "rendere esplicite alcune ragioni etiche che ci portano a ritenere del tutto accettabile sul piano morale la derivazione di cellule staminali a scopi terapeutici dagli embrioni 'soprannumerari' non più in grado di essere impiantati", quando tale derivazione sia "connessa al consenso, mosso da motivazioni del tutto altruistiche, da parte delle donne e delle coppie da cui originano tali embrioni". L'argomento fondamentale della nota è il seguente:

"una scelta ispirata da responsabilità morale non può che valutare non solo come lecito, ma come doveroso, fare tutto ciò che è possibile per aiutare quanti oggi patiscono gravi sofferenze perché colpiti da malattie di grande impatto sociale e ancora difficilmente curabili". Sia il prof. Piazza che io abbiamo sostanzialmente condiviso, nel dibattito in seno al Comitato, questa posizione, non ritenendo però opportuno, quale relatore e quale presidente, di firmare la nota, e sottolineando comunque, ciò che è esplicitamente affermato al punto 21 del parere- la legittimità etica delle diverse posizioni rappresentate nel Comitato. Il prof. Piazza ha successivamente indirizzato ai firmatari della postilla una lettera nella quale si interroga sull'opportunità di scrivere postille in calce a un parere collegialmente espresso e approvato, quando il loro contenuto non fa che ribadire o precisare concetti già espressi nel parere e che in questo, comunque, avrebbero potuto trovare il loro spazio più naturale.

Altri membri del Comitato hanno fatto pervenire le proprie ulteriori osservazioni. La prof. Isabella Maria Coghi ha scritto che il documento "rappresenta lo sforzo di una sintesi unitaria quale esito dello spirito di tolleranza che ha animato la sua stesura, anche a prezzo di rinunce da parte di ciascuno di noi. Come tale mi pare giusto che vada licenziato costituendo questo fatto già un messaggio. Mi sembrerebbe giusto ancora una volta sottolineare il parere concorde fondamentale di non formare embrioni al solo scopo di ricerca, anche tenendo conto del fatto che, come dice l'ultimo documento del Comitato etico dell'Unione europea, un vasto campo di studi può essere svolto con le fonti alternative di cellule staminali umane (embrioni non impiantabili, tessuti fetali e cellule staminali adulte). Un accenno potrebbe anche essere fatto al travaglio che alcuni di noi hanno provato e provano nel pensare valida l'utilizzazione degli embrioni soprannumerari a scopi di ricerca. Penso che nell'introduzione saprai dar voce come sempre alle varie anime del Comitato". Il prof. Vittorio Mathieu ha motivato la sua posizione nei seguenti termini: "Premetto che sono contrario a ogni forma di procreazione artificiale extrauterina, quando non basti la procreazione assistita in sede naturale. Se, però, si ammette la riproduzione in provetta, e si producono embrioni in sovrannumero, destinati inevitabilmente prima o poi alla soppressione, la possibilità di utilizzarli a scopo sperimentale mi pare preferibile a una soppressione pura e semplice, che resterebbe pur sempre consapevole e volontaria. Certamente il principio di trattare un essere umano come puro mezzo risulta violato, ma il consenso informato dei genitori può, sia pure formalmente, imputarsi all'embrione ancora incapace di intendere e di volere; che in questo modo, attraverso chi lo rappresenta accetterebbe il proprio sacrificio (come può accadere a un adulto, ad esempio in guerra) e, quindi, non sarebbe trattato come puro mezzo, ma anche come fine in sé (il principio kantiano, notiamo, esclude che si utilizzi un essere umano solo come mezzo, ma non anche come mezzo: altrimenti non potremmo servirci di un altro neppure per recapitare la posta). Rimane, naturalmente, il divieto di produrre embrioni allo scopo di utilizzarli".

Ho insistito nel porre in chiaro le varie posizioni emerse nel dibattito perché sono convinto che un Comitato etico, per la delicata funzione che assolve, pur non avendo alcun potere legale può tuttavia influenzare le opinioni, i

comportamenti e anche le decisioni assunte dalle istituzioni pubbliche. Esso può avere qualche autorevolezza soltanto se i suoi pareri sono basati sulla sua autonomia e sulla totale trasparenza dei suoi atti.

5. Problemi aperti

In Italia, vi sono validi gruppi di ricercatori che lavorano su questi temi, con diversi orientamenti. E' necessario che essi vengano incoraggiati, vista la rilevanza conoscitiva e pratica di tali ricerche, nel quadro di un impulso generale allo sviluppo delle scienze biomediche che consenta all'Italia di evitare una collocazione subalterna e di acquisire una posizione di rilievo sul piano internazionale. Ciò implica maggiori investimenti e insieme una verifica più attenta, sul piano scientifico, della loro utilizzazione, come pure della gestione dei "materiali umani" collegati alla ricerca e all'uso delle cellule staminali. In diversi paesi sono state istituite (Gran Bretagna) oppure suggerite (Francia e Italia) agenzie pubbliche incaricate, a differenza dei Comitati bioetici nazionali il cui compito è di esprimere pareri generali e non di esaminare le singole ricerche, di valutare e di autorizzare i diversi progetti in questo campo e in altri affini. Il C.N.B. si riserva di esprimere il proprio parere in proposito.

Esiste tuttavia una condizione peculiare dell'Italia, evidenziata una volta di più dal fatto che, quando si è cominciato a parlare del ricorso eventuale agli embrioni soprannumerari, non è stato in alcun modo possibile stabilire quanti fossero, come e dove venissero conservati, e chi ne fosse responsabile. Ciò aggiunge un nuovo motivo all'urgenza, da più parti prospettata anche a garanzia delle donne, delle coppie e dei nascituri, che l'autorità sanitaria colmi il vuoto pratico, che per certi aspetti è anche un vuoto morale, delle nostre conoscenze sulle attività dei centri che praticano la procreazione assistita; e che stabilisca le caratteristiche basilari di rispetto dei diritti, gli standard di qualità e il monitoraggio di tali servizi. Ciò può essere realizzato con atti amministrativi basati sul parere degli esperti, senza pregiudizio delle decisioni di rilevanza morale e giuridica che spettano ovviamente al Parlamento.

Altri approfondimenti sono necessari su piani che travalicano la dimensione nazionale. Anche se è difficile fare una distinzione fra il livello scientifico, sociale e giuridico-morale, alcuni temi sono di maggiore pertinenza dell'uno o dell'altro. Dal punto di vista scientifico, una nota pervenuta al C.N.B. da Rita Levi Montalcini e Vittorio Sgaramella mette in guardia dall'eccesso di ottimismo (cellule della speranza, hanno scritto i giornali) che circonda l'uso delle cellule staminali: "Una simile enfasi richiama alla memoria le attese associate tanto alla terapia genica negli anni 80, come pure, nel giro di neppure un decennio, alla clonazione...In tutti e tre questi casi (cellule staminali, clonazione e terapia genica) si è assistito ad andamenti ricorrenti: l'enunciazione di una possibilità tecnica presentata non solo come realistica, ma anche a portata di mano, accompagnata da iperboliche esaltazioni"; e poi, dalla caduta di molte speranze.

Fra i problemi aperti sul piano sociale, il principale è la necessità che i vantaggi terapeutici di queste scoperte (come di ogni altra) siano resi accessibili senza

alcuna discriminazione basata sul censo, sull'istruzione, sul genere, o su altri criteri comunque estranei alle valutazioni cliniche riguardanti i soggetti. Questa preoccupazione nasce anche dal fatto che mentre per quasi tutto il Novecento i maggiori progressi medici hanno avuto, più o meno rapidamente, una diffusione quasi universale (per esempio i vaccini e gli antibiotici), per i progressi più recenti (per esempio i farmaci anti-AIDS, la prevenzione delle malattie genetiche, i trapianti d'organo) l'accesso è divenuto più selettivo. Altrettanto rischia di accadere per l'uso delle cellule staminali, se i meccanismi "spontanei" di selezione non saranno corretti da azioni conseguenti, allo scopo di raggiungere una maggiore equità nella salute.

A ciò è collegata, fra i problemi giuridico-morali, la tendenza alla commercializzazione e alla brevettazione, oltre che delle sequenze del DNA, anche delle cellule staminali umane. La rivista Science ha già ospitato avvisi pubblicitari che ne propongono la vendita. D'altra parte, negli USA esiste una legge federale che vieta la compravendita degli organi per trapianto, ma è lecito l'affitto dell'utero (madri sostitutive) perché non è una vendita, e la vendita di gameti maschili e femminili o di cellule staminali (e forse degli embrioni) perché non sono organi. Ricordo, a questo proposito, che la Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea prevede in modo esplicito nell'articolo 3 "il divieto di fare del corpo umano e delle sue parti in quanto tali una fonte di lucro". Su questo punto, come su altri, è auspicabile che si giunga a regole comuni sul piano internazionale.

In conclusione, è opportuno ribadire che vi è stato nel Comitato un accordo sostanziale sull'esigenza di favorire le ricerche sull'uso di cellule staminali a scopo terapeutico. Pur senza enfatizzare le speranze, è possibile che questa sia una delle vie per approfondire le conoscenze biologiche di base, per curare malattie gravi e diffuse, e anche per raggiungere altri fini: per esempio quello di compiere le ricerche farmacologiche sulle cellule umane, anziché sulle persone. Oggi, anche se le regole hanno ridotto i rischi e gli abusi, sperimentare sulle persone comporta ancora problemi morali complessi. Il fatto di sperimentare i farmaci su cellule, oltre ai vantaggi concreti, potrebbe mostrare in modo esemplare che il progredire della ricerca scientifica crea a volte nuovi problemi morali, ma può anche contribuire a risolverne altri.

L'emergere di posizioni diverse nel Comitato nazionale per la bioetica, che sono state lealmente registrate nel testo del parere, nella postilla e in questa presentazione, conferma che tutto ciò che riguarda le fasi iniziali della vita, come pure quelle conclusive, è oggetto di gravi dilemmi. Essi riguardano chi fa ricerca, chi è chiamato a esprimere pareri e chi deve decidere; potrebbero anche riguardare coloro che saranno curati. Credo che essi abbiano il diritto di sapere quale sia l'origine delle cellule che saranno usate nella terapia, ed eventualmente di rifiutarla, come coloro che non accettano le trasfusioni.

Questi dilemmi si presentano in forme sempre nuove, nel quadro di una comune coscienza del fatto che l'embrione umano non può essere considerato soltanto come un grumo di cellule. Il fatto stesso che la Convenzione di Oviedo, punto di convergenza della bioetica europea, ne stabilisca una tutela,

dimostra la peculiarità del suo valore. Sia esso interpretato come persona o come progetto di vita, penso che sia comune l'auspicio che gli sviluppi scientifici rendano transitorio, come è possibile, il ricorso a cellule staminali di origine embrionaria, per concentrarsi sulle cellule di altra origine e soprattutto su cellule somatiche mature di adulto; e che inoltre le linee guida e le conoscenze nel campo della fecondazione assistita riducano sostanzialmente la creazione di embrioni destinati a non essere impiantati e quindi alla distruzione.

Il presidente
Giovanni Berlinguer

PARERE DEL COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA SULL'IMPIEGO TERAPEUTICO DELLE CELLULE STAMINALI

27 ottobre 2000

Introduzione e definizioni

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

2. Per "cellula staminale" s'intende una cellula capace, nel suo processo continuo di duplicazioni successive, sia di differenziarsi fino a diventare una cellula "matura" di un particolare tessuto, sia di generare altre cellule staminali. Da tempo era noto per esempio che alcune cellule del midollo osseo sono cellule "progenitrici", ovvero cellule capaci di differenziarsi in cellule del sangue, che vengono così continuamente rinnovate. Soltanto dalla fine del 1998 si è provato sperimentalmente che le cellule staminali estratte da un embrione umano possono essere isolate, coltivate in laboratorio e indotte non

solo a differenziarsi in una ed una sola cellula specifica (quale può essere quella del sangue, o del muscolo, o del cuore, ecc.) ma a differenziarsi in qualsivoglia tipo di cellule, ove esistano condizioni di coltura idonee. Le cellule staminali possono moltiplicarsi indefinitamente e dare così origine a linee sia di nuove cellule staminali, sia di cellule "figlie" specializzate. Questa proprietà potrebbe in futuro consentire forme di terapia cellulare o tissutale completamente nuove, con la creazione di banche sia di cellule indifferenziate o differenziate, sia di tessuti. La terapia di una cellula ovvero di un tessuto malato o danneggiato potrebbe infatti consistere nel trapiantare nuove cellule o tessuti, che si aggiungono a quelli malati o danneggiati ed in prospettiva potrebbero forse sostituirli. In una ricerca recente condotta sui topi, per esempio, si è osservato che cellule staminali di embrione, iniettate nel cuore di un topo adulto, sono state perfettamente incorporate dal muscolo cardiaco del topo, cioè si sono differenziate in cellule del muscolo cardiaco e si sono sincronizzate perfettamente col battito cardiaco del cuore ospite.

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

4. Dalla formazione dello zigote (fecondazione) fino ai 4-5 giorni successivi, un embrione consiste di cellule identiche (in numero di 2 dopo circa 30 ore, di 4 dopo circa 40 ore, di 12-16 dopo circa 3 giorni, ecc.). Queste cellule vengono definite totipotenti, in quanto non sono specializzate. Esse hanno quindi la capacità di differenziarsi in tutte le linee cellulari necessarie a formare l'embrione, comprese quelle linee che daranno luogo alla placenta e alle membrane che lo circondano. Al quarto o quinto giorno dopo la fecondazione (stadio di morula) l'embrione è ancora formato da cellule embrionali identiche, ma tali cellule non possono più formare un embrione. Dal quinto al sesto giorno dopo la fecondazione (stadio di blastocisti, con presenza di un centinaio di cellule o più) nella morula si forma una cavità sferica, dalla cui massa cellulare esterna incominciano a differenziarsi le cellule che costituiranno la placenta e le membrane intorno all'embrione, mentre dalla massa interna (composta di 20-30 cellule) incominciano a differenziarsi le cellule che formeranno l'embrione vero e proprio. Queste ultime cellule, isolate dalla massa cellulare della cavità interna, sono cellule staminali pluripotenti, nel senso che hanno la potenzialità di differenziarsi in qualsivoglia cellula di un animale adulto, ma non quella propria delle cellule totipotenti di dare origine ad un embrione. Se si trasferissero infatti queste cellule in un utero, esse non avrebbero la capacità di impiantarsi e di svilupparsi, perché lo sviluppo dell'embrione non può avvenire se non sincronizzato con quello della placenta da cui trae nutrimento. Infine vengono chiamate "germinali" le cellule staminali pluripotenti che sono state isolate dalle cellule riproduttive progenitrici, quelle che svilupperanno in seguito spermatozoi e uova.

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

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

Come isolare le cellule staminali

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

8. E' per ora possibile isolare e far crescere in laboratorio cellule staminali derivate dalle cellule di individui adulti dei seguenti tipi di tessuto: midollo osseo, sangue, endotelio, sistema nervoso, muscolo. Nella Tavola I sono classificati i risultati più recenti, dai quali si evince che fino ad oggi non sono state trovate cellule staminali in altri tessuti dell'individuo adulto. L'utilizzazione di cellule staminali derivate dai tessuti citati incontra due limiti principali: da una parte la difficoltà di isolarle, di espanderle e di mantenerle in laboratorio nel loro stato indifferenziato (difficoltà che al momento sembra superabile nel solo caso del midollo osseo); d'altra parte, una volta isolate, la difficoltà di fare in modo che si specializzino in un ampio spettro di tessuti, diversi da quello da cui sono state isolate. Nell'uomo finora solo per le cellule staminali del midollo osseo è stato possibile ottenere con successo una differenziazione in cellule di altri tipi (vedi Tavola I). Nel topo un gruppo di ricerca è riuscito a far differenziare cellule staminali del sistema nervoso in cellule del sangue. Le prospettive lungo le quali si muovono queste ricerche, di preminente interesse perché permetterebbero trapianti cellulari geneticamente compatibili, sono certamente di lungo periodo: questo spiega perché la ricerca sulle cellule staminali embrionali, assai più facili da isolare, espandere, mantenere e differenziare, sia ritenuta da molti ricercatori preliminare e necessaria per identificare le potenzialità delle cellule staminali derivate dai tessuti degli individui adulti, quelle verosimilmente destinate all'applicazione terapeutica.

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

10. Cellule staminali pluripotenti oggi vengono facilmente isolate e coltivate in vitro nei laboratori, a partire da embrioni nello stadio di blastocisti, dopo cinque o sei giorni dalla fecondazione. Una verifica empirica di tale affermazione la si trova nei risultati di molti esperimenti condotti su animali, in primo luogo il topo, ma anche su cavie, polli, maiali, primati, ecc. Alla fine del 1998 un gruppo di ricercatori statunitensi ha pubblicato un primo lavoro in cui si dà conto della coltura di cellule staminali umane derivate da 14 blastocisti sviluppati con successo da 36 embrioni donati da donne che hanno fatto ricorso alla procreazione assistita. Le linee cellulari così formate erano state coltivate per 4 o 5 mesi senza che perdessero la capacità di formare tutte le cellule differenziate necessarie allo sviluppo di un embrione. Questo risultato è stato confermato da altre ricerche, in cui si è riusciti a isolare e mantenere in coltura cellule staminali umane derivate da quattro blastocisti, in modo da ottenerne poi la differenziazione nelle cellule progenitrici di molti tipi tissutali. Tuttavia solo nei topi si è riusciti per il momento a trapiantare tali cellule progenitrici in tessuti di topi ospiti e a indurne la differenziazione e l'integrazione. Per esempio, recentemente, cellule staminali ematopoietiche del midollo osseo di topo sono state trapiantate in topi affetti dall'equivalente umano della tirosinemia ereditaria di tipo I, una malattia metabolica mortale che ha come bersaglio soprattutto gli epatociti del fegato: le cellule staminali trapiantate hanno indotto una rigenerazione delle cellule epatiche dei topi affetti, fino a ripararne il difetto genetico.

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

12. Non vi è dubbio che lo scopo a lungo termine delle ricerche sulle cellule staminali a fini terapeutici è quello di "riprogrammare" cellule mature di un individuo adulto, in modo tale da riportarle al loro stato indifferenziato e poi ottenerne la differenziazione in cellule di un tipo specifico di tessuto, diverso da quello di cui esse facevano parte prima della "riprogrammazione". Una volta conosciuto il modo con cui una cellula uovo umana priva del suo nucleo riesce a riportare una cellula differenziata allo stato di cellula staminale, non sarebbe più necessario formare un embrione. Inoltre il trapianto nucleare non porrebbe verosimilmente il problema di una possibile incompatibilità tissutale e di un conseguente rigetto dei tessuti introdotti nell'individuo ospite del trapianto. Tale prospettiva di ricerca a lungo termine richiede tuttavia la sperimentazione sulle cellule staminali dell'embrione, le uniche che possono essere oggi disponibili nello stato di pluripotenza. E' ovvio che in una prima fase tale sperimentazione deve essere condotta su animali.

Possibili usi terapeutici delle cellule staminali e del trapianto nucleare

13. I tessuti e gli organi danneggiati da traumi o malattie possono avere un recupero senza interventi esterni. In alcuni casi tuttavia richiedono un'azione terapeutica, consistente nella loro riparazione o addirittura sostituzione. Il trapianto delle cellule del midollo osseo, per esempio, è stato usato con vario successo nella terapia di alcune forme di leucemia ed in certe malattie genetiche. Tuttavia i meccanismi biologici che provvedono alla loro riparazione agirebbero con efficacia molto maggiore se fosse disponibile una quantità adeguata di cellule non danneggiate, che investissero l'organo o il tessuto danneggiato in modo da accelerare i meccanismi fisiologici e l'azione di riparazione. E' in questa direzione che oggi si indirizza la ricerca sull'uso terapeutico delle linee staminali. La ricostruzione in laboratorio di organi interi, quali per esempio i reni o il cuore, con i loro sistemi linfatici o sanguigni, e con la loro complessa architettura di tessuti o parti, è considerata una meta ancora troppo lontana per pensare ad applicazioni terapeutiche in modi e tempi realistici. I dati scientifici disponibili prospettano invece la possibilità che la coltura in laboratorio di cellule capaci di riparare il danno a determinati organi possa avvenire rapidamente. Nella tabella che segue sono elencate le malattie che potrebbero essere bersaglio di cellule specializzate, generate grazie alla differenziazione di cellule staminali.

Tipo di cellula

Malattia

Cellule del sistema nervoso

Infarto cerebrale, Parkinson, Alzheimer, Lesioni del midollo spinale, Sclerosi multipla

Cellule del muscolo cardiaco

Infarto del miocardio

Cellule che sintetizzano insulina

Diabete

Cellule della cartilagine

Osteoartrite

Cellule del sangue

Cancro, Immunodeficienze, Malattie del sistema emopoietico, Leucemia

Cellule del fegato

Epatite, Cirrosi

Cellule epiteliali

Ustioni, Ferite

Cellule del muscolo scheletrico

Distrofia muscolare

Cellule ossee

Traumi, Osteoporosi

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

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

Problemi tecnici e rischi

15. L'impiego delle cellule staminali per generare tessuti ad uso terapeutico solleva sul piano tecnico molti interrogativi tra cui:

- quanto "normale" sia il tessuto che ne risulta in termini di velocità di invecchiamento, di effetti da mutazioni dannose, di contaminazione di tessuti diversi, di tolleranza immunologia;

- se le cellule staminali prodotte mediante trapianto nucleare da tessuti adulti diano luogo ad uno spettro di tessuti differenziati così ampio quale quello derivato dalle cellule staminali di un embrione prodotto dalla fusione di sperma e uova;

- se sia possibile generare il numero di cellule necessario per un impiego terapeutico;

- quanto e in che dosi sia efficace l'incorporazione di tessuto sano derivato dalle cellule staminali per riparare un tessuto danneggiato.

E' ovvio che a queste fondamentali domande la ricerca sarà in grado di rispondere solo dopo molto lavoro sperimentale e l'adozione preliminare di modelli animali, com'è consuetudine in tutte le sperimentazioni a fini terapeutici.

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

Problemi etici

17. L'impiego delle cellule staminali umane solleva importanti problemi di natura etica che riguardano essenzialmente l'origine delle cellule ed il modo con cui esse sono derivate. Il fatto che tali cellule vengano oggi isolate da embrioni umani allo stadio di blastocisti (che hanno circa 5 o 6 giorni), oppure da tessuti prelevati da aborti spontanei o causati da interruzioni volontarie di gravidanza, implica che i problemi etici vanno considerati con molta attenzione. Ciò deve avvenire preliminarmente ad ogni discussione scientifica sulle potenzialità terapeutiche della ricerca in questo settore. Se si considera la questione in relazione all'origine delle cellule staminali, è opportuno articolare le argomentazioni a seconda che tali cellule derivino:

- da embrioni creati specificamente a fini di ricerca scientifica;
- da tessuti di feti risultanti da aborto spontaneo o per interruzione volontaria della gravidanza;
- da tessuti ottenuti mediante trapianto nucleare somatico;
- da embrioni non utilizzati nei trattamenti di fecondazione assistita.

18. L'illiceità di creare un embrione in vivo o in vitro per esclusivi fini di ricerca è principio su cui esiste un'ampia convergenza a livello nazionale ed europeo. Più in particolare, il Consiglio d'Europa ha formulato un esplicito divieto in tal senso all'art. 18, comma 2 della Convenzione su diritti umani e biomedicina. Anche il Comitato Nazionale per la Bioetica si è espresso in questo senso e ribadisce tale posizione con le motivazioni precedentemente formulate.

Rimangono quindi da argomentare le differenti questioni etiche poste dalle altre procedure per derivare le cellule staminali.

19. Sull'impiego di cellule, tessuti e organi del feto non esistono in Italia specifici testi normativi, ma è ben possibile desumere norme in materia da convenzioni internazionali e da altre leggi o regolamenti. Sotto il profilo etico, l'impiego di tessuti di feto abortiti è stato già preso in considerazione dal Comitato Nazionale per la Bioetica in un precedente documento e, in linea di principio, ritenuto lecito, quando sia giustificato da esclusivi fini di studio, di ricerca e di terapia. Peraltro l'opinione del Comitato Nazionale per la Bioetica è che la decisione di interrompere la gravidanza non può essere condizionata dall'aspettativa di possibili benefici economici e terapeutici derivanti dall'impiego di cellule, tessuti e organi del feto. Egualmente deve essere esclusa la loro commerciabilità e brevettabilità. Il Comitato Nazionale per la Bioetica ritiene:

- che l'utilizzo a fini terapeutici di cellule staminali provenienti da tessuti fetali debba avvenire sulla base del consenso informato della donna che ha abortito;
- che si deve trattare di un atto di disposizione libero, gratuito e privo di condizionamenti;
- che i medici che effettuano l'aborto devono essere distinti da quelli che effettuano i prelievi.

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

21. In quali condizioni e entro quali limiti è proponibile la formazione di embrioni specificamente destinati ad essere fonte di materiale per l'allestimento di linee cellulari pluripotenti per fini terapeutici? In proposito nel Comitato Nazionale per la Bioetica sono rappresentate diverse posizioni.

- Alcuni componenti individuano la formazione dello zigote come momento di inizio di un essere umano individuale, al quale assicurare una protezione pari a quella di una persona.

- Altri componenti del Comitato Nazionale per la Bioetica ritengono che il valore di persona venga acquisito in una fase successiva, e che il grado di tutela dovuto all'embrione possa essere bilanciato con l'interesse almeno equivalente per la cura del malato. Tale interesse, e unitamente ad esso quello per il progresso delle conoscenze scientifiche, giustificherebbero, con accertamenti e controlli rigorosi, la formazione di embrioni a fini terapeutici. Come già ricordato, è rilevante in proposito l'art. 18 comma 2 della Convenzione su diritti umani e biomedicina, in corso di ratifica dal nostro Parlamento.

- Vi è infine chi ritiene compatibile con i propri valori etici esclusivamente l'uso di cellule embrionali a fini terapeutici, ma non la loro formazione.

Queste diverse posizioni sono rappresentate entro il Comitato che ne riconosce la rispettiva legittimità etica.

22. Vi è comunque una situazione di fatto con la quale il Comitato non può non confrontarsi: l'esistenza in Italia di embrioni non utilizzati per l'impianto e crioconservati presso i vari centri dove viene praticata la fecondazione assistita. La sostanziale mancanza di controllo su questi centri non permette di valutare il numero di tali embrioni, cosiddetti "soprannumerari"; ma se si estrapolano dati di altre nazioni e conoscenze personali, si può stimare che esso sia molto alto. In questa sede non si vogliono discutere le ragioni di tale considerevole entità, e nemmeno l'ovvio auspicio che essa diminuisca o scompaia, ma evidenziare come tali embrioni, per il fatto di non essere stati impiantati entro un intervallo di tempo compatibile con un rischio biologico accettabile, siano oggi destinati alla distruzione. La possibilità che alcuni di questi vengano donati da coppie di coniugi ad altre coppie riguarderebbe comunque, al momento attuale, un numero esiguo di casi.

- Una parte del Comitato ritiene che la rimozione e la coltura in laboratorio di cellule staminali da un embrione che non può essere impiantato non significhino una mancanza di rispetto nei suoi confronti, ma possano considerarsi se mai 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. Questa stessa parte del Comitato Nazionale per la Bioetica è consapevole che l'eventuale utilizzo a fini di ricerca di cellule derivate dagli embrioni in soprannumero deve confrontarsi con i principi costituzionali, che comprendono la tutela della vita del concepito, il diritto alla salute e la libertà della ricerca scientifica. Essa auspica comunque una disciplina normativa coordinata con la più generale, e ormai indifferibile, regolamentazione delle tecniche di fecondazione assistita. Una disciplina che dovrebbe avere comunque carattere transitorio.

- Un'altra parte del Comitato ha espresso l'opinione che il rispetto dovuto all'essere umano impedisca l'uso strumentale di embrioni con esito distruttivo che - al momento dello scongelamento per il prelievo di cellule staminali pluripotenti - debbono essere necessariamente ancora vivi per poter essere utilizzati come fonte di cellule staminali. Tale soppressione diretta e intenzionale degli embrioni "soprannumerari", anche se operata per finalità di

ricerca o terapia, contrasta con il dovere di rispettare la vita umana sin dal concepimento. Coloro che sostengono tale opinione criticano inoltre la pratica di congelare e custodire embrioni umani nelle cosiddette banche di embrioni, in quanto può incentivare anche altri usi strumentali dei medesimi.

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

- la qualità dell'informazione che viene data alla donna e alla coppia in merito all'uso della loro donazione, che può riguardare la ricerca nell'ambito della procreazione assistita o per scopi terapeutici;

- la necessità inderogabile del consenso a tale donazione, nel rispetto della privacy e dei principi che regolano il trattamento dei dati sensibili, come del resto è previsto dalle norme di quei paesi europei che hanno legiferato in merito alla ricerca sull'embrione.

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

Conclusioni e raccomandazioni

Il Comitato Nazionale per la Bioetica:

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

26. Auspica che tale linea di ricerca persegua l'obiettivo ottimale di "riprogrammare" 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 applicazioni terapeutiche.

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

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

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

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

31. Fa presente che una parte del Comitato ritiene eticamente lecita la derivazione di cellule staminali a fini terapeutici dagli embrioni non più in grado di essere impiantati, sempre a condizione che siano consapevolmente donati dalle donne o dalle coppie. Raccomanda tuttavia l'attivazione di accertamenti e verifiche rigorose caso per caso sull'idoneità all'impianto, sul consenso alla donazione e sul fine terapeutico della sperimentazione. Essi dovrebbero aver luogo mediante la formulazione di appositi indici presuntivi di una ragionevole impossibilità di impianto, oltre che di relative linee-guida, in modo da assicurare la valutazione preventiva da parte di comitati etici. Altri sono contrari in ogni caso all'utilizzazione di embrioni "soprannumerari", anche quando siano congelati e non richiesti per il trasferimento in utero, in quanto ritengono che tali pratiche comportino la soppressione diretta e intenzionale degli embrioni, e quindi un uso strumentale di esseri umani, con un'offesa alla loro dignità.

32. Auspica che un argomento così importante per la ricerca biologica e medica, e così rilevante per le possibilità terapeutiche di malattie con grande

impatto sociale ma oggi difficilmente curabili, sia materia di accurata informazione e di ampio dibattito. Informazione e dibattito dovrebbero investire non solo la comunità scientifica, ma anche la società civile, così che questa possa prendere coscienza ed affrontare responsabilmente i problemi di un capitolo certo nuovo, ma si spera anche efficace, della medicina: capitolo a cui si è voluto già dare il titolo di "medicina rigenerativa".

Tavola I: Cellule staminali non embrionali umane

adulto tessuto/cellule originarie tessuto/cellule finali Autori Anno
da cadavere cellule progenitrici di neuroni dell'ippocampo neuroni Eriksson P. S
et al., Nature Medicine 1998, 4:1313-1317 1998
cellule mesenchimali del midollo osseo adipociti, condrociti, osteociti Pittinger
M. F. et al., Science 1999, 284: 143-147 1999
cordone ombelicale cellule ematopoietiche progenitrici eritrociti, granulociti,
megacariociti, monociti Fasouliotis S. J., Schenker J. G., Obstetrics &
Gynecology 2000, 90: 13-25 2000
midollo osseo cellule che esprimono proteine neurali (similneuroni e cellule
gliali) Sanchez-Ramos J. et al., Exp.Neur. 2000, 164: 247-256 2000
pool di progenitori neuronali cellule progenitrici di neuroni dell'ippocampo
Neuroni Neeta Singh Roy et. al., Nature Medicine 2000, 6: 271-277 2000
bulbo olfattivo neuroni, astrociti, oligodendrociti Pagano S.F. et al., Stem Cells
2000, 18:295-300 2000
adulti volontari sani cellule stromali del midollo osseo (derivazione
mesenchimale) cellule neuronali (non mesenchimali) Woodbury D. et al.,
Journal of neuroscience research 2000, 61:364-370 2000
cellule staminali da midollo osseo epatociti Alison M. R. et al., Nature 2000,
406: 257. 2000
tessuti da autopsie e biopsie cellule staminali da midollo osseo epatociti e
colangiociti Theise N. D. et al., Hepatology 2000, 32: 11-16 2000
Case report e review cellule progenitrici da cordone ombelicale "ricostituzione
ematopoietica e immunologica" in paziente affetto da leucemia acuta Elhasid R.
et al., Leukemia 2000, 14:931-934 2000

POSTILLA

I firmatari di questa postilla ritengono opportuno fornire motivazioni specifiche della loro differenziata posizione, menzionata nel documento, circa il prospettato utilizzo di embrioni umani viventi per produrre linee cellulari di cellule staminali. Il loro personale convincimento bioetico, contrario a questa ipotesi, e favorevole invece all'uso di cellule staminali da individuo adulto (o da cordone ombelicale o da tessuto fetale proveniente da aborto spontaneo) è in piena consonanza con i principi contenuti nella "Convenzione per la tutela dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti della Biologia e della Medicina" adottata dal Consiglio dei Ministri d'Europa il 19 novembre 1996. L'art. 2 di tale Convenzione ('Priorità dell'essere umano') afferma che "L'interesse e il bene dell'essere umano devono prevalere sull'interesse della Società e della Scienza". L'art. 18 del capitolo 5, dedicato alla Ricerca Scientifica, stabilisce che (1) "Qualora la ricerca su embrioni in vitro sia

ammessa dalla Legge questa deve assicurare un'adeguata protezione dell'embrione" e che (2) "La produzione di embrioni umani ai fini di ricerca è vietata". L'art. 16 stabilisce a sua volta che nessuna ricerca può essere intrapresa a meno che (1) "non esiste alcun metodo alternativo alla ricerca su esseri umani di efficacia equivalente".

Il prelievo di cellule staminali da embrioni ne comporta inevitabilmente la soppressione. Pertanto l'utilizzo a questo fine degli embrioni già esistenti (criocongelati ma vivi) non ne consente la protezione. A maggior ragione non può accettarsi la produzione apposita di embrioni, per ottenerne cellule staminali, mediante la fecondazione in vitro o addirittura mediante clonazione (la cosiddetta clonazione "terapeutica") per il duplice motivo della loro successiva soppressione e del divieto, affermato dalla citata Convenzione europea, di produrre embrioni a fini di ricerca.

La possibilità, ormai concretamente dimostrata, di utilizzare cellule staminali da tessuti adulti per raggiungere le stesse finalità che si intendono raggiungere con le cellule staminali embrionali indica questa via alternativa, quale richiamata dall'art. 16 della Convenzione europea, come la più ragionevole e umana, da percorrere per un corretto e valido progresso in questo nuovo campo che si apre alla ricerca e a promettenti applicazioni terapeutiche. Appare ormai evidente, sulla base delle ricerche più recenti in pieno sviluppo, che le cellule staminali da adulti saranno quelle più utili per le prospettive terapeutiche mentre quelle embrionali sono da ritenere destinate prevalentemente alla ricerca scientifica peraltro attuabile anche sugli animali.

Per questi essenziali motivi i firmatari di questa postilla ritengono di non poter condividere le posizioni adottate recentemente a questo proposito dal Presidente statunitense Clinton e dal Premier inglese Blair mentre concordano con quella del Parlamento Europeo che ha da poco ritenuto bioeticamente inaccettabile l'utilizzo degli embrioni per la produzione di cellule staminali, anche se ispirata dalla speranza di trarne conoscenze utili a fini terapeutici.

Abbiamo fondato motivo di ritenere che questa nostra posizione coincida con un sentimento ormai diffuso dell'esigenza di saggezza e di precauzione nell'affrontare le nuove possibilità offerte dalla scienza, specie nel campo della genetica e della biologia molecolare. E' di particolare attualità la premonizione del premio Nobel M.W. Nirenberg che nel 1967 prospettava la capacità dell'uomo di programmare le sue stesse cellule con informazioni sintetiche molto prima di essere capace di valutare adeguatamente le conseguenze a lungo termine e di risolvere i problemi etici connessi.

La saggezza e la prudenza che viene da più parti invocata dovrebbe essere fatta propria particolarmente dagli scienziati e dai bioeticisti. E' necessario che la bioetica sia intesa non solo come mera riflessione volta alla soluzione dei casi difficili che i progressi della biomedicina rende sempre più numerosi e complessi, ma come criterio di senso che giustifica, cioè che rende ulteriormente plausibile, la ricerca scientifica e le sue applicazioni all'uomo. Questo criterio di saggezza e di prudenza comporta la risposta non solo alla

domanda del "come si agisce" ma anche a quella del "perché si agisce" e soprattutto "se sia lecito farlo". La Bioetica si è imposta all'attenzione del mondo, in questi anni, perché attraverso di essa è tornata a farsi presente, in tutti gli ambiti della ricerca biomedica e tecnologica, la profonda vocazione dell'essere umano a ricevere una giustificazione propriamente umana. La giustificazione "terapeutica" delle attività della scienza è senza dubbio importate ma non possiede il carattere della giustificazione assoluta. Curare è certamente una delle pratiche più nobili dell'umanità. Ma curare vite umane ledendo o al limite sopprimendo altre vite umane, qualunque sia lo stadio della loro evoluzione, è principio da rifiutare. La vita nascente, la cui natura biologica oggi si conosce in ogni dettaglio, appare sicuramente vita umana individuale fin dal momento del concepimento e meritevole quindi di ogni forma di rispetto e di tutela. Gli scienziati si trovano oggi nuovamente di fronte a questa scelta: proseguire in sperimentazioni che mirano ad un futuro bene dell'umanità sotto il profilo della conoscenza e di eventuali applicazioni pratiche ma che richiedono la manipolazione e la soppressione di innumerevoli vite umane nelle prime fasi del loro sviluppo, ovvero avvalersi di altri metodi, già concretamente disponibili che si devono ritenere ancora più utili ed efficaci per l'obiettivo finale delle sperate applicazioni terapeutiche. La rinuncia all'uso delle cellule staminali embrionali non comporta dunque alcuna reale limitazione nelle prospettive scientifiche e terapeutiche ed obbedisce ad una esigenza bioetica irrinunciabile.

Firme:

Massimo Baldini, Adriano Bompiani, Mauro Ceruti, Mario Condorelli, Francesco D'Agostino, Giuseppe Dalla Torre, Angelo Fiori, Romano Forleo, Adriana Loreti Beghè, Maria Eletta Martini, Vittorio Possenti, Giovanna Rossi Sciumè, Giuseppe Savagnone, Elio Sgreccia.