

CARLO ALBERTO REDI

DALLA DESCRIZIONE ALLA SINTESI DEL VIVENTE: CELLULE STAMINALI E BIOLOGIA SINTETICA

1. *Premessa*

Intendo chiarire cosa è cambiato di paradigmatico nel mondo delle scienze della vita nelle ultime decadi e come questo cambiamento si riverberi sul nostro vivere quotidiano: dalla ricerca scientifica alle sue applicazioni biotecnologiche in medicina, industria ed agricoltura tutte le tradizionali discipline sono oggi rivoluzionate dalla Biologia, a partire dalla filosofia alla antropologia, dalla economia alla giurisprudenza (vedi: *European Center for Law, Science and New Technologies* <http://www.unipv-lawtech.eu/>) e così via, nessuna disciplina resta immune da questo cambiamento, che in modo radicale investe il mondo della biomedicina. Si è appena concluso il centenario della «Biologia Sintetica (1912 – 2012)» ma ancora siamo culturalmente disarmati rispetto a conoscenze che oggi fondano il concetto stesso di cittadinanza (che è una cittadinanza scientifica) e che sono alla base di quella «democrazia cognitiva» che oggi caratterizza le società occidentali. Solo cittadini capaci di scegliere, in autonomia, cosa si ritiene lecito applicare delle tante innovazioni prodotte dalla ricerca biologica sono in grado di assicurare un armonioso vivere sociale, sono capaci di combattere le ingiustizie e le iniquità (i mali del «mondo»). Le implicazioni etiche dei risultati della ricerca biotecnologica (nel momento in cui passa dall'ontologia, dalla descrizione del vivente alla sua sintesi) sono prettamente biopolitiche: riguardano tutti gli aspetti del vivente da come si nasce, al fine vita, da come ci si riproduce a come ci si cura, da come si combatte il dolore a come si producono beni commerciali (computer basati sulle logiche del DNA), dalle trasformazioni del corpo al «di chi è il corpo, di chi sono le cellule»? , dalla cultura del dono (vedi cordone ombelicale) ai brevetti sul vivente. E nella veste biopolitica vanno chiarite poichè una decisione va sempre presa, sempre si impone. L'etica che accomuna l'eterogenea umanità degli anni a venire è l'etica delle scelte, l'etica della responsabilità: è questa che costituisce la comune anima delle tante etiche che contraddi-

stinguono i sette miliardi di umani. Come decidere e fare scelte rispettose dei tanti credo è la sfida che l'Etica deve oggi affrontare. Ai Biologi il compito di partecipare con il proprio sapere alla necessaria comune riflessione con i filosofi e gli uomini del Diritto per indicare possibili soluzioni, non solo alle possibili problematiche future ma anche e soprattutto ai dilemmi di oggi. Le applicazioni delle biotecnologie, in modo speciale in ambito biomedico, già oggi possibili pongono urgentemente la necessità di una riflessione bioetica capace di indirizzare le scelte degli uomini del diritto e degli operatori che quelle applicazioni sanno tecnicamente compiere (paradigmatico il caso STAMINA).

2. Introduzione

È un dato fattuale incontestabile, consolidatosi attraverso millenni di storia, che la conoscenza ed il sapere portano alla società benefici culturali, economici, di benessere e sanità e si pongono oggi come motore dell'evoluzione sociale ed economica. Nel corso di circa 150.000 anni l'Uomo ha creato arte, conoscenza, tecnica e nelle varie epoche la riflessione filosofica, la creazione artistica e l'innovazione scientifica hanno permesso uno sviluppo sociale ed una evoluzione culturale uniche della nostra specie. Dopo il secolo della Chimica ('800) e quello della Fisica ('900) siamo ora in quello della Biologia (sebbene il 2011 sia l'anno dedicato alla Chimica nel ricordare il Nobel di Marie Curie nel 1911!) ed in particolare della Biologia Sintetica (BS) con il passaggio concettuale della Biologia da scienza storica, ontologica, descrittiva del vivente a scienza della sintesi del vivente. E dunque per comprendere appieno le possibilità offerte dalla BS è necessario condividere una *necessaria* premessa. È chiaro che in assenza di condivisione non ha senso parlare delle innovazioni tecnologiche offerte dalla capacità attuale dei biologi di sintetizzare organismi viventi mai apparsi in precedenza sul pianeta. Condivisione che deve essere basata sulla chiarezza di ruoli e di metodi e di epistemologia genetica o se si vuole, ben più prosaicamente, sull'uso proprio dei termini (i.e., parole! vita, ad esempio!) e delle definizioni procedurali del confronto. Le culture e le economie delle società occidentali si basano oggi quasi esclusivamente sugli avanzamenti del sapere delle scienze della vita. Alcuni degli avanzamenti più recenti (ad esempio, ingegnerizzazione dei genomi, derivazione di linee di cellule staminali simil-embrionali da non-embrioni e sintesi di nuovi organismi viventi) hanno determinato un ampio impatto da parte di tutte le biotecnologie sulle forme della politica, del diritto e più in generale sugli aspetti della vita

sociale quotidiana. I veri temi politici oggi sono di natura biopolitica: basterà citare l'inizio - fine vita, la produzione alimentare e l'ambiente. Tutti questi temi di biopolitica determinano una necessaria riflessione su giustizia ed equità, valori questi ultimi che comportano aspri confronti tra attori che rappresentano interessi spesso confliggenti. Ne deriva che informarsi sui progressi della ricerca deve essere parte integrante della nostra cultura, deve essere una disciplina cui occorre dedicarsi con pazienza per impadronirsi degli strumenti concettuali utili per una valutazione consapevole delle applicazioni tecniche. E solo la cultura umanistica può illuminare questo percorso, cultura che deve appartenere ad un buon scienziato, così come un buon umanista deve impiegare non solo il metodo scientifico, che è uno, ma deve essere pronò alla conoscenza scientifica. In altre parole, è solo il possedere entrambe le culture (pur con le proprie specifiche competenze) che fa di un individuo un cittadino partecipe del proprio tempo. A questo riguardo è chiaro il ritardo della elaborazione filosofica degli avanzamenti del sapere delle scienze della vita nel nuovo millennio.

3. *Il terzo cambiamento: «convergence evolution»*

Avanzamento del sapere e alfabetizzazione scientifica dei cittadini sono mete da perseguire unitamente al fine di sviluppare una società democratica basata su giustizia ed equità: solo cittadini dotati degli strumenti concettuali per valutare criticamente le nuove frontiere del sapere scientifico possono garantire un sistema democratico, perchè capaci di incidere efficacemente e direttamente sul corpo sociale con le proprie autonome opinioni. Purtroppo siamo dinnanzi ad una generale profonda ignoranza del sapere scientifico, in particolare di quello biologico, da parte dei testimoni più rilevanti della società civile (decisori politici, magistrati, operatori dei media) con un sistema autoreferenziale di ispirazione pseudofilosofica che ben si presta a creare una confusione di ruoli inaccettabile: politici, filosofi, giuristi, teologi e pensatori di varia estrazione che si occupano di natura umana (cosa che dovrebbe competere al solo biologo) e non, come dovrebbero, della sola condizione umana; con la grave conseguenza che i cittadini tutti finiscono con il recepire come *fatto naturale, cosa normale*, la produzione di significanti alieni alla Biologia (es. il concepito, la persona) o l'uso di termini scientifici in senso colloquiale da parte di costoro. È quest'ultimo il caso più frequente e basterà ricordare a titolo esemplificativo l'uso improprio del termine *vita* legato alle tematiche della BS. Per la comunità scientifica, *vita* è un processo materio-energetico iniziato circa 3.5 – 3.7

miliardi di anni fa (e che continua!) con la nucleazione di atomi di idrogeno e di elio e da questi carbonio, ossigeno, zolfo, etc etc sino alla formazione di formamide e delle basi degli acidi nucleici. Con la comparsa di LUCA (*Last Universal Common Ancestor*) la storia evolutiva, così come indicato dal paradigma darwiniano, la conosciamo abbastanza bene. Nell'uso distorto dei testimoni speciali della nostra società, in primis i decisori politici, per vita si intende l'inizio ontogenetico, via fecondazione, di un nuovo individuo: quante volte si è ascoltato il doppio errore «la vita inizia con la fecondazione»!! due errori in una sola frase poichè l'inizio ontogenetico di un nuovo individuo (*vita* per il nostro decisore politico) non passa necessariamente dalla fecondazione (si vedano tutte le tecniche di fecondazione in vitro che impiegano la iniezione dello spermatozoo dove chiaramente non si verifica nessuna fecondazione, i.e., fusione delle membrane dello spermatozoo e dell'ovocita).

4. *Biologia sintetica*

Da quanto ricordato risulterà certamente chiaro che la BS non crea la vita («[...] *and Man made life*»!! è un buon titolo per i giornali!).

Il termine *biologia sintetica* si deve al biologo francese *Stephane Leduc* il quale pubblica nel 1912 un libro dal titolo «*La Biologie Syntetique*». Il termine non è però ripreso se non a partire dagli anni seguenti alla scoperta degli enzimi di restrizione e dopo che nel 1974 il genetista polacco *Waclaw Szybalski* (1921 - Lwów, Polonia) teorizza: «[...] sino ad ora abbiamo lavorato sulla *fase descrittiva* della biologia molecolare. Ma la vera sfida partirà quando entreremo nella *fase della sintesi biologica*. Potremo elaborare nuovi elementi di controllo, costruire nuovi circuiti di controllo, aggiungere questi nuovi moduli ai genomi esistenti o costruire interamente nuovi genomi»(2). La BS si occupa dunque della creazione artificiale di *nuovi organismi viventi* (i.e., capaci di riprodursi) avendo i biologi acquisito le capacità tecniche di riprodurre artificialmente alcune delle fasi ontologiche del vivente e di isolare/trasferire/sintetizzare singole parti costitutive del vivente tra diversi organismi (già) viventi. Creando, producendo, in tal modo nuovi organismi viventi mai prima d'ora apparsi sul pianeta e che, come le macchine, possono essere costruiti per svolgere determinati compiti. Molte delle proposizioni teoriche della BS derivano dalla Biologia dei sistemi (*Systems Biology*) e sono oggi parte integrante di quelle che vengono definite tecnologie convergenti: certamente la più utile a ricordarsi al cittadino comune («*laypeople*» degli anglosassoni) è la BS che per certi

aspetti sarebbe meglio definire «vita ortogonale». Quest'ultimo termine è stato creato per intendersi tra giuristi e biologi su alcune delle proprietà del vivente che possono utilmente impiegarsi per definire, ad esempio, il contorno di caratteristiche brevettabili del vivente (tema sul quale non vi è consenso tra impresa mercantile e agenzie regolatorie). La BS costituisce di per sé la attuale terza rivoluzione scientifica dell'ultimo secolo (*convergence revolution*), la seconda essendo datata intorno al 1980 – 1990 (*genomic revolution*), la prima essendo datata intorno agli anni 1950 (*molecular biology revolution*).

Per ben intendere tutta la varietà delle potenzialità teoriche e applicative della BS e le complesse problematiche poste dall'affermarsi di questa disciplina è bene fare un passo indietro nel tempo e darsi una prospettiva storica.

- 1959: Biologia strutturale - Max Ferdinand Perutz, biologo, determina la struttura molecolare dell'emoglobina, ponendo così le basi della biologia molecolare e strutturale; nel 1962 riceve il Nobel per la Chimica con John Cowdery Kendrew.
- 1968: Codice genetico - Marshall Nirenberg, Gobind Khorana e Robin Holley (1968 Nobel per medicina o fisiologia) dimostrano che il codice genetico è universale e valido per tutte le specie viventi, animali e vegetali, sul pianeta (rarissime eccezioni per batteri e DNA mitocondriale). In altre parole, *il come* l'informazione ereditaria racchiusa nel patrimonio ereditario (nel genoma, nel DNA) è tradotta in proteine cellulari si basa su un codice (meccanismo) di lettura di triplette delle basi azotate che compongono gli RNA messengeri trascritti a partire dal DNA di porzioni codificanti del genoma (*codoni* - triplette di basi lungo mRNA; *anticodoni* – triplette di basi lungo RNA di trasferimento). In altre parole, il codice genetico è lo schema attraverso cui la cellula *traduce*, nel corso della espressione di un gene, una sequenza di codoni su di un mRNA in una sequenza di amminoacidi per formare una proteina durante la sintesi proteica. La traduzione del mRNA è preceduta dalla sua produzione attraverso la trascrizione di una specifica sequenza di DNA di un gene in un filamento di mRNA. Il codice genetico è *degenerato*, poichè è *ridondante* (più di una tripletta codifica per uno stesso amminoacido).

La possibilità di manipolare il codice genetico, ai vari livelli della espressione genica, è uno dei cardini pratici di lavoro della BS (e.g., codoni/anticodoni artificiali; ribosomi artificiali).

- 1974: fondazione teorica *ufficiale* della BS. La *Systems Biology*, pur nella difficoltà teorica di definire in Biologia cosa sia *complessità*, *sistema*, *modulo*, è parte integrante dello sviluppo dei paradigmi concettuali della BS.

- 2004: prima conferenza internazionale di BS - La capacità di riprodurre artificialmente, e di manipolare, alcuni dei processi molecolari legati al metabolismo degli acidi nucleici e delle proteine porta ad una definizione operativa della BS. Definizione comunque non univoca ma determinata dagli obiettivi che si intende raggiungere tramite la BS; obiettivi con il comune denominatore di ricostruire artificialmente sistemi biologici deputati alle più svariate funzioni. La definizione più frequente è basata sulla seguente riflessione: «ogni sistema biologico può essere considerato come una combinazione di elementi funzionali individuali che possono essere ricombinati in nuove configurazioni capaci di modificarne le precedenti proprietà funzionali o di crearne di nuove»(1).

Due sono gli approcci pratici impiegati nella BS – 1) *top-down*: impiega organismi esistenti quali batteri e *virus* ed eliminando tutto il materiale genetico non utile alla minima configurazione vivente (i.e., replicante) ottiene organismi da implementare con le funzioni (i.e., moduli operativi) desiderate. È questo l'approccio impiegato da Craig Venter per la creazione del *Mycoplasma micoides*. – 2) *bottom-up*: crea un catalogo di «parti comuni» (si veda il registro MIT delle «parti biologiche», http://partsregistry.org/Main_Page) che vengono impiegate per ricostituire sistemi biologici. È l'approccio che esalta la idea di modularità dei sistemi viventi.

Le attuali aree di ricerca e applicazioni della BS sono rivolte alla produzione di «capacità» in grado di rispondere alle esigenze di Industria ed Economia tramite la fabbricazione di strumenti biologici per: 1) produrre, a) nuovi materiali (plastiche biodegradabili; combustibili da prodotti alimentari) e b) circuiterie bio-elettroniche a nano-scala; 2) controllare il comportamento delle membrane cellulari (e.g., sviluppare biosensori artificiali; bio-rimedio e processamento di alcuni xenobioti); 3) rivelare e trattare patologie (rigenerazione cellulare).

Miriadi di applicazioni tecnologiche saranno così possibili, come ad esempio la costruzione di strumenti di nano-memoria capaci di sfruttare la abilità di certi batteri di navigare il debole campo magnetico terrestre usando delle nanoparticelle di magnetite. O ancora sviluppare bio-stampanti tri-dimensionali e abbattere i prezzi di tutti i prodotti manifatturieri. Solo la fantasia (dei biologi) e le richieste della società civile paiono essere limiti alla costruzione di nuovi organismi viventi per i più svariati impieghi. Entro il 2020 si ritiene comunque ragionevole la produzione di:

- nuove molecole grazie a catalisi chimiche ottimizzate
- biocarburanti e cibo
- organismi fotosintetici capaci di raddoppiare la loro biomassa in poche ore

- farmaci da somministrare (e.g., vaccini, cellule staminali) in modo più efficiente
- cellule e batteri capaci di individuare cellule cancerose (sfruttando immuno-logiche)
- sistemi computeristici basati su DNA e capaci di seguirne la logica a livello atomico

Queste applicazioni tecniche faranno cadere i prezzi di moltissimi prodotti permettendo ai paesi in via di sviluppo di «saltare» il passaggio dell'impiego in massa di fertilizzanti, l'uso intensivo dei carburanti fossili e l'agricoltura carica di patologie vegetali e animali per dei sistemi biologici più puliti e più efficienti proprio come ora questi paesi possono saltare l'installazione di costose linee telefoniche terrestri ed impiegare reti di telefonia mobile. È chiaro da quanto brevissimamente delineato che la grande sfida sarà quella di anticipare le possibili conseguenze non desiderate sui sistemi ecologici, economici e sociali al fine di non bloccare preventivamente lo sviluppo della BS per pregiudizi ideologici o infondate paure. Già alcuni eticisti, in particolare richiamando i rischi (?) che può comportare la creazione di forme di vita sintetiche, questionano la liceità della BS e propongono di bandirla del tutto. Questa posizione è del tutto inaccettabile e fuori dalla storia umana; per una esauriente trattazione degli aspetti etici si veda: *Ethics of synthetic biology (European Commission, Opinion N° 25, Brussels, 17 november 2009)*. Segno di grande democrazia è quanto accaduto negli USA ove il Presidente Obama ha chiesto ad un gruppo di esperti (la *Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues*, PCSBI) di avere nuove linee guida sulla BS e le tecnologie emergenti (pubblicate in data 16 dicembre 2010 come *New*

Directions: The Ethics of Synthetic Biology and Emerging Technologies (<http://www.bioethics.gov/documents/synthetic-biology/PCSBISynthetic-Biology-Report-12-16-10.pdf>). Queste nuove linee guida di fondo si basano sulle normative attualmente in vigore considerando che le attuali ricerche e applicazione della BS sono di fondo studi di ingegneria genetica e dunque non richiedono alcun veto preventivo basato su infondate paure e pregiudizi. Gli esperti concordano sul fatto che le temute applicazioni sono di fatto solo dei tentativi di ottimizzare la produzione di biocarburanti o ricerche simili (ad esempio, modificare alghe per ottenere biocarburanti) e pertanto già sono regolamentate da severe procedure e controlli di pertinenza della microbiologia industriale. Le PCSBI di fatto rimandano ad un continuo aggiornamento, ogni 18 mesi, delle linee guida in modo tale da restare al passo con le future ricerche e applicazioni ma senza ostacolare gli studi in modo preventivo. Un bel esempio di ciò che la comunità scientifica internazionale sempre chiede al decisore politico: di essere ascoltata (come in

questo caso), di rendere pubblico l'esito del dibattito tra le speranze presentate dalla comunità scientifica e le decisioni dell'uomo politico. Solo così il grande pubblico, il cittadino, può sentirsi rassicurato e sostenere la ricerca.

Nessuno scienziato è così *naive* da non sapere che tutte le tecnologie legate alla BS sono tecnologie cosiddette «doppio-uso» ma certamente non si può pensare di ostacolare la ricerca di nuove positive applicazioni della BS per paure di futuri possibili errori. Il sistema giuridico deve trovare le ragioni della sua affinità con il mondo biologico non solo nella necessità di individuare strumenti utili alla propria amministrazione (prove, saggi, etc, auspicabilmente senza restarne dominato) ma ancora di più nell'esigenza d'individuare strumenti per comprendere il mondo della ricerca e dunque meglio elaborare, ed applicare, le norme che governano il sistema scientifico.

5. Il caso STAMINA

L'esempio più recente del ruolo giocato dal sistema giuridico nel dimuovere problematiche in bilico tra diritti/doveri dei cittadini è quello del purtroppo ben noto caso STAMINA, ove si mescolano ruoli e competenze creando una confusione capace di far crescere aspettative immotivate in persone che già soffrono per malattie devastanti. Un breve riepilogo dei dati fattuali può aiutare e come sempre ritengo opportuno ricordare quanto ci è stato insegnato al liceo dinanzi a situazioni in cui si fronteggiano saperi diversi e si debbono confrontare posizioni concettuali tanto lontane: l'adottare il corretto *modus ponens*, il convenire *in primis* sul metodo da seguire nel confrontarsi! Nel caso specifico, in particolare, del medico e del magistrato che sono chiamati a prendere decisioni dirimenti: andrebbe chiarito e detto subito che si debba pregiudizialmente acquisire innanzitutto il dato tecnico e sulla base di questo argomentare a favore o contro.

È necessario convenire su un *modus ponens*, altrimenti ci si perde in ingorghi di dati che seguono le più svariate logiche espositive.

E così nel caso STAMINA ha dell'incredibile che ciò non sia avvenuto; a fronte del fatto che è universalmente accettato che alla base dei trattamenti medici (terapie) vi debbano sempre essere efficacia e sicurezza (in qualsivoglia scenario terapeutico, fatta eccezione per la efficacia nell'uso compassionevole dei farmaci) vi sia la trasposizione dei risultati degli studi di laboratorio e sugli animali (pre-clinica) alla clinica. È con le evidenze cliniche (di fase I, II e III) che le prove pre-cliniche entrano in una filiera di sperimentazione tesa a indicare la sicurezza ed efficacia (ed eventualmente le controindicazioni) dei futuri trattamenti terapeutici basati su protocolli

standard. Ora, nel caso specifico delle terapie che impiegano cellule staminali la trasposizione dei risultati sperimentali di laboratorio e su animali (prove pre-cliniche) della biologia delle cellule staminali è ben consolidata per alcune patologie (buona parte delle leucemie, grandi ustioni e cornea), è ancora in una fase preliminare (fase I) per altre (su tutte, infarto del miocardio, diabete e *Parkinson*) ed in una fase preclinica molto promettente per una miriade di altre patologie. In generale lo scenario terapeutico dei prossimi anni si presenta con grande ottimismo. E ciò è dovuto al fatto che le cellule staminali si rivelano sempre più in grado di essere manipolate biotecnologicamente ai fini di ottenere cellule di ogni tipo di tessuto e di mantenere le caratteristiche fenotipiche di ciascun tessuto colpito da degenerazione (per cause traumatiche, infettive o di senescenza). La grande capacità di mostrarsi versatili ed adattabili ad assumere le caratteristiche specifiche di un dato tessuto anche quando prelevate da un altro tipo istologico e/o non da paziente rivela un potenziale rischio che i biologi non controllano ancora del tutto: quello della trasformazione neoplastica della cellula staminale posta al di fuori della nicchia istologica da cui proviene e il rischio di non controllare il «*graft versus host disease*» (malattia GvHD). E dunque una estrema cautela deve essere adottata quando si devii dallo schema prima ricordato e che a tutt'oggi si è dimostrato il più valido in termini di ragionevole confidenza di migliorare o guarire specifiche patologie salvaguardando al tempo stesso la salute in senso generale (minimizzare a livelli ritenuti accettabili gli eventuali effetti collaterali).

E dunque va precisato che ad oggi è incontestabile la assenza nel panorama delle pubblicazioni scientifiche a livello internazionale di dati relativi a sperimentazioni i cui risultati possano suggerire di trattare i piccoli pazienti con cellule staminali mesenchimali ematopoietiche prelevate dalla madre dei pazienti stessi (3). In altre parole la comunità scientifica internazionale non ha ancora prodotto dati sperimentali a sostegno di simili terapie; non disponiamo ancora di dati che possano sostenere la validità di simili proposte terapeutiche e passati al vaglio della procedura ritenuta imprescindibile perché dei dati possano essere considerati validi ed utili per la costruzione di procedure terapeutiche (prove in laboratorio, su animali, su pazienti in fase I, in fase II e quindi in fase III).

Per quanto riguarda lo scenario terapeutico generale brevissimamente delineato e la considerazione specifica relativa al caso in esame si rimanda alla bibliografia di riferimento ed al documento ufficiale più recente prodotto da un'Accademia di altissimo prestigio, il documento inglese del 28 marzo 2012

pubblicato il 3 di Aprile 2012¹ ove non vi è traccia di simili proposte ed a pag. 14 si ricorda che trattamenti con cellule non-autologhe (i.e., non geneticamente del paziente, in altri termini «allogeniche») sono da controllare scrupolosamente per la possibile insorgenza di reazioni immunologiche avverse:

Allogeneic product development, on the other hand, will require a strong focus on addressing the immune response [...] This may in part depend on whether it is necessary for allogeneic cells to participate in tissue regeneration processes and remain within the repaired tissue, or whether strategies for using allogeneic cells for their short-term trophic effects, recruiting host cells to complete the repair, might be more effective. Another factor will be the site of cell transplantation, given that certain sites in the body, such as the eye and parts of the central nervous system, are more immunoprivileged than others. Lastly, strategies might be engaged to encapsulate the donor cells to hide them from the host immune systems in scenarios where the cells provide a paracrine effect, as for example is currently being commercially pursued in the US for the development of a human ESC-based therapy for diabetes.

Così come non vi è traccia di simili proposte terapeutiche neppure nei siti internazionalmente più accreditati per terapie avanzate quali il *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* statunitense² ove si ribadisce che:

Potential therapies for ALS are being investigated in animal models. Some of this work involves experimental treatments with normal SOD1 and other antioxidants. In addition, neurotrophic factors are being studied for their potential to protect motor neurons from pathological degeneration. Investigators are optimistic that these and other basic research studies will eventually lead to treatments for ALS.

Anche le cliniche più accreditate quali le cliniche del sistema «*Mayo clinics*» statunitensi³ sono estremamente chiare al riguardo: «Doctors don't know what causes Lou Gehrig's disease, and the disease can't be cured». Tanto è che nessun medico o magistrato favorevole a questo tipo di iniziative è in grado di citare una bibliografia in merito. Le considerazioni sulla bontà ed efficacia sono sempre di tipo generale («esiste attualmente in medicina la ragionevole probabilità che, attraverso la somministrazione di «cellule staminali» del tipo qui considerato, alcuni di quei sintomi verranno

1 *A new strategy for UK regenerative medicine: [http://www.mrc.ac.uk/ Utilities/ Documentrecord / index .htm ? d= MRC008534](http://www.mrc.ac.uk/Utilities/Documentrecord/index.htm?d=MRC008534).*

2 *http://www.ninds.nih.gov/disorders/amyotrophiclateral sclerosis/detail_ALS.htm#222964842.*

3 *http://www.mayoclinic.org/lou-gehrigs-disease/?mc_id=comlinkpilot&.*

a regredire [...]») e prese a prestito da innegabili positivi riscontri di terapie basate sull'utilizzo di staminali (per trattare, come sopra ricordato, in uomo, alcuni tipi di leucemie, le grandi ustioni, i danni alla cornea oppure in modelli animali altri tipi di patologie quali il diabete, l'infarto del miocardio, il *Parkinson*), sono considerazioni che definiscono il contorno del nuovo paradigma della medicina: da medicina riparativa a medicina rigenerativa grazie a terapie cellulari basate sull'utilizzo di staminali somatiche («adulte»).

Si sostiene poi che

si è in particolare constatato come, in una serie ragguardevole di casi, tendano a diminuire nei bambini, dopo la somministrazione delle staminali, gli ostacoli nei movimenti corporei, a scemare le sofferenze di tipo fisico [...]

senza poter indicare dei riferimenti bibliografici riconosciuti dalla comunità scientifica ove i miglioramenti diagnosticati possano essere causativamente o correlativamente riportati all'impiego delle staminali (gli stessi effetti potrebbero essere ottenuti con analgesici e miorilassanti?) poichè questi casi sono sempre del tutto sporadici e aneddotici, raccontati da media di divulgazione sensazionalistica ove il riscontro diagnostico è affidato alle sensazioni ed ai racconti dei partecipanti (genitori inclusi) che certamente non possono essere scervi da suggestioni. Tanto è che inevitabilmente si conviene che

la scienza ufficiale, se non ha ancora legittimato per tabulas la bontà di siffatti trattamenti (i quali mancano a tutt'oggi di cittadinanza piena, sotto il profilo accademico) [...].

Per inciso, il proseguo del ragionamento cade poi in una doppia fallacia popperiana quando afferma che «[...] la scienza ufficiale [...] non ha neppur mai sostenuto o dimostrato, aggiungiamo, che la somministrazione delle cellule in questione risulterebbe minacciosa, in profondità, e sarebbe destinata a ritorcersi più tardi contro gli interessati»: la scienza (il metodo sperimentale è uno, non esistono scienze «ufficiali», esistono dati sperimentali riconosciuti o disconosciuti dal metodo sperimentale basato sulla osservazione, sulle statistiche, le validazioni, etc etc) non può dimostrare che un trattamento non è sfavorevole poichè questa strategia sperimentale risulterebbe priva della opportunità di falsificabilità (sotto il profilo epistemologico siffatto disegno sperimentale non risulterebbe falsificabile). La scienza può dimostrare in positivo che un determinato trattamento è nocivo, sfavorevole oppure benefico e salvifico.

La realtà, purtroppo, è che ad oggi non si dispone di terapie per la SLA (Sclerosi Laterale Amiotrofica, la ASL degli anglosassoni o più precisamente la malattia di Lou Gehrig, il famoso giocatore di *baseball* a cui fu per primo diagnosticata la patologia) basate sull'impiego di cellule staminali prelevate dal midollo osseo (i.e., staminali ematopoietiche) o comunque più in generale con staminali autologhe (si veda l'elenco delle patologie in studio riportate in tabella 1 a pag. 740 dell'articolo di Laura De Francesco pubblicato sul fascicolo di Agosto della rivista *Nature Biotechnology* (4)): il panorama internazionale delle pubblicazioni accreditate da *peer-review* presenta solo quattro sperimentazioni (su poche unità di pazienti) ove cellule staminali autologhe prelevate da sangue circolante periferico sono state iniettate intra-teca o staminali mesenchimali iniettate per via intraspinale, e che non hanno mostrato effetti avversi ma purtroppo in questi studi non è stata valutata la efficacia del trattamento (5, 6) o i pazienti non hanno mostrato alcun miglioramento (7, 8). Vero è, ed è molto interessante, il fatto che quattro dei nove pazienti arruolati in uno studio pilota (9) del gruppo di Letizia Mazzini (Responsabile Centro Universitario Regionale SLA. Clinica Neurologica, Università del Piemonte Orientale, Azienda Ospedaliero-Universitaria «Maggiore della Carità» Novara) e finalizzato alla verifica della fattibilità e della sicurezza dell'iniezione intra-parenchimale di cellule staminali mesenchimali autologhe da midollo osseo hanno mostrato segni di ritardata progressione della malattia.

Questo è tutto ciò di cui disponiamo.

Nel caso specifico in esame vi è comunque da sottolineare la mancanza di un requisito essenziale: la qualità del prodotto (cellule staminali mesenchimali ematopoietiche) impiegato nel protocollo STAMINA per il trattamento dei piccoli pazienti; la sospensione cellulare impiegata esce da laboratori non a norma (solo una «*cell factory*» di «*stantard gold*» è accettata ed accreditata a livello internazionale come stabilimento di produzione e manipolazione di cellule che verranno impiegate come farmaci). In base ai risultati della Commissione Ministeriale che ha esaminato il caso⁴ sia il protocollo, sia i laboratori, sia i campioni impiegati sono risultati non a norma. Ci si può soffermare sui soli campioni impiegati: «i campioni sono conservati in contenitori con etichette scritte a mano, e a matita, a volte con una grafia poco comprensibile, i laboratori non sono adatti e non rispondono alle norme». Nella vita di laboratorio situazioni di questo tipo sono censurate come inaccettabili; ciò è molto grave poiché spalanca le

4 http://salute.aduc.it/notizia/staminali+nanni+costa+metodo+stamina+fuori+norma_126414.php.

porte a rischi ed errori di ogni tipo. Inoltre il fatto accertato che «a volte ai pazienti è inoculato materiale biologico prelevato dal malato, a volte da un altro paziente e altre volte ancora da una terza persona, con rischi di contagio batterico e virale, ma anche di altri effetti collaterali» chiude definitivamente le porte ad ogni possibile accettazione di simili protocolli. Una tale procedura dichiara la mancanza di un razionale capace di spiegarne le diverse scelte ed è del tutto evidente che questo modo di procedere crea dei rischi reali capaci di presentarsi in tempo reale (ad esempio legati alla qualità delle soluzioni che veicolano le cellule staminali: infezioni batteriche e virali) o spiazzate nel tempo rispetto al momento dell'atto terapeutico (ad esempio legati alla funzione di staminalità delle cellule impiegate: gravi reazioni immunologiche e formazione di teratomi). Sebbene questa ultima possibilità possa probabilmente non accadere per il (purtroppo limitato) tempo residuo vitale dei piccoli pazienti esplicita una mancanza di deontologia medica. Senza base scientifica si realizza uno sfasamento tra momento decisionale e momento in cui l'effetto della decisione viene a manifestarsi; sfasamento evitato nel caso ci si basi su evidenze scientifiche consolidate: il profilo storico temporale della acquisizione della ragionevole certezza statistica costitutivamente presente nel dato che emerge dalla sperimentazione su cellule, su animali, su pazienti in fase I, II e III.

Il grande ottimismo che pervade la medicina rigenerativa si basa su solide evidenze che sono ancora nelle mani dei biologi: è necessario ancora molto lavoro per abbreviare il tempo che passa tra la evidenza biologica e la sua applicazione al letto del malato. In questo scenario si aprono purtroppo le porte a fughe in avanti che speculano sulla sofferenza dei malati: è questo il caso della biologia delle cellule staminali ove centinaia e centinaia di cliniche sparse a livello internazionale offrono cure miracolose, a caro prezzo, per ogni tipo di malattia. Basta verificare l'offerta terapeutica con una semplice domanda nel *web*. *The Economist* ha dedicato vari articoli al riguardo ed in particolare a ciò che sta accadendo in Cina con una esaustiva rassegna del 14 gennaio 2010:

China's health ministry has, however, turned a blind eye to the unauthorised stem-cell therapies offered by hundreds of hospitals under its jurisdiction. One company in particular, Beike Biotechnology in Shenzhen, Guangdong province, is notorious for its internet claims and marketing efforts in countries around the world. It claims to supply stem cells to a network of more than two dozen hospitals in China and one in Thailand for treating myriad conditions at a cost of about \$20,000 a pop. Beike says it has treated over 6,000 patients, but it has yet to publish any papers in internationally recognised, peer-reviewed journals.

Il caso in esame non cade certamente tra queste centinaia e centinaia di casi che vanno presentandosi e però richiede di esercitare quel necessario e scrupoloso controllo che tutte le grandi agenzie regolatorie (*Food and Drug Administration* statunitense *in primis*) chiedono a biologi, biotecnologi e medici. Questi ultimi debbono attenersi in modo responsabile alle regole riconosciute della ricerca scientifica e non debbono cadere nella trappola della ricerca ad ogni costo della notorietà e del profitto. Le grandi agenzie regolatorie chiedono norme giuridiche che abbiano validità transnazionale per bloccare il sempre più elevato numero di cliniche che offrono miracolosi interventi per qualsivoglia patologia: terapie in paesi fuori da trattati internazionali sono sempre più reclamizzate a danno dei pazienti che sulla base della loro fragilità vengono così derubati. Le premesse argomentative sono sempre le stesse: le cellule staminali si sono dimostrate capaci di «guarire» grazie a «terapie cellulari» dove la molecola del farmaco è sostituita dalla cellula integra e sana che va a rimpiazzare quella persa o danneggiata. Il che è vero. Ma lo è solo se si soddisfano tutti i criteri che assicurano l'igiene e il razionale della terapia. Non ci sono parole per l'igiene, ovviamente. Per il razionale della terapia cellulare a base di staminali è d'obbligo precisare, come sopra ricordato, che la funzione di staminalità è ancora del tutto da dissezionare in termini di riduzionista capacità di manipolazione da parte degli sperimentatori: nella Biologia delle cellule staminali siamo ancora in una fase di totale sperimentazione ove accanto ad innegabili successi terapeutici regna una profonda ignoranza dei meccanismi ultimi che regolano la staminalità e la sua ripresa in cellule differenziate (come l'insorgenza di neoplasie, di tumori che divengono cancro, è lì drammaticamente a dimostrare). È oggi acquisito un fatto di grande rilievo nella comprensione della staminalità: questa è determinata da fattori genetici, intrinseci al fenotipo cellulare, e da fattori estrinseci, ambientali in senso lato, alla cellula [fattori del microambiente in cui la cellula staminale viene a trovarsi e che ne determinano la nicchia (fisiologica) istologica]. E dunque ancora un altro elemento viene a sconsigliare l'impiego di staminali ematopoietiche per trattamenti non severamente limitati alle patologie del sangue. Ne consegue che non si può neppure invocare in questo contesto l'uso *compassionevole* (in analogia con l'uso *off-label* e *compassionevole* di farmaci basati su molecole) delle staminali mesenchimali ematopoietiche per una patologia del sistema nervoso; la funzione di staminalità ne restringe (con le conoscenze attuali) per la sicurezza dei pazienti l'applicazione allo specifico organo (tanto è che non esistono terapie con cellule staminali embrionali). In futuro sarà probabilmente possibile impiegare staminali di un organo per trattare patologie di un altro organo (evidenze di sperimentazione animale lasciano prevedere un

simile scenario) ma questa opportunità è chiaramente legata ad una manipolazione biotecnologica delle cellule staminali espianate per modificarne la prospettiva differenziazione verso il tipo cellulare che si intende «riparare». Non è questo il caso del protocollo STAMINA ove le cellule espianate vengono infuse senza alcuna modificazione biotecnologica, «fuori controllo» e «non autorizzate» dalla conoscenza biologica.

Un'ultima considerazione personale è poi legata da parte mia al principio di autodeterminazione del paziente in condizioni di fragilità decisionale, in questo caso rappresentato dai genitori in un contesto psicologico carico di emozioni che porta ad assumere decisioni in condizioni di incertezza, incapaci di realizzare lo sfasamento temporale tra il loro momento decisionale ed il momento in cui si realizza l'effetto della loro decisione. Prevale qui una distorsione di tipo cognitivo ed emozionale che riflette logiche e procedure di tipo intuitivo che identificano come «positive» le azioni mediche nel momento in cui se ne ha bisogno. La decisione dei genitori non risponde ad un calcolo basato su curve di indifferenza ma è soggetta ad illusioni ed errori di ogni tipo di strumento di previsione in condizioni di necessità.

Questa situazione si lega poi purtroppo al fatto che con sempre maggiore frequenza alcuni medici dimenticano che «scienza e coscienza» non sono un valido criterio per prendere decisioni se queste risultano più influenzate, basate su, da convinzioni personali (coscienza): scienza deve prevalere sempre, come Biologia insegna. La medicina è una applicazione tecnica che deve sempre basarsi sulle evidenze prodotte dalla Biologia, sarà poi la coscienza del medico ad applicarle nei modi più adatti alle situazioni contingenti.

6. *Conclusioni*

Il mondo della bioetica può essere attore unico ed indispensabile nella società civile per l'opera di mediazione tra giurisprudenza, progresso delle biotecnologie, delle tecniche biomediche e più in generale della libertà di ricerca. Cittadini bene informati sono garanzia di un forte sostegno all'investimento di risorse nella ricerca scientifica e di un autonomo formarsi di opinioni che si riflettono in democratiche decisioni su ciò che si ritiene lecito e su ciò che non si desidera venga applicato. Tutto ciò permette di realizzare un controllo democratico sull'elaborazione di principi e norme etiche rispettose della pluralità di valori che sempre più è presente nelle società multietniche. Lo sviluppo ed il sostegno della ricerca così come gli avanzamenti del sapere debbono essere patrimonio culturale di tutti, pena un declassamento generale dei livelli di confronto tra membri della stessa comunità. Declassamento

che inevitabilmente produce l'elaborazione di norme legislative non laiche e restrittive delle libertà individuali di alcuni cittadini a favore di imposizioni legislative frutto delle posizioni ideologiche preconcepite di decisori politici e dei loro ispiratori con un declassamento del dibattito sociale sulle applicazioni più rilevanti del sapere biologico. Pietro Greco chiama «democrazia cognitiva» il processo di organizzazione del nuovo sapere e lo sviluppo di nuovi modelli di rappresentanza, in cui le nuove conoscenze non siano viste come un pericolo, ma come un'opportunità, non siano fonte cioè di nuove disuguaglianze, ma servano a promuovere, come proponeva Francis Bacon già quattrocento anni fa, il benessere dell'intera umanità. Prerequisiti necessari per raggiungere questi scopi sono lo sviluppo di strumenti di analisi della rivoluzione operata dalle biotecnologie e lo sviluppo di strumenti capaci di esplicitare al grande pubblico le opportunità offerte dalle bioscienze e dalla «rivoluzione biologica». Rivoluzione che, come è accaduto per tutte le rivoluzioni, non può non destare accanto ad entusiasmi anche timori. L'enorme quantità di conoscenze che in modo rapidissimo la ricerca biologica va accumulando sta cambiando profondamente persino la nostra concezione di cosa sia l'essere umano, della salute e della malattia con accesi dibattiti in merito a se, come e quanto utilizzare questo patrimonio di conoscenze per modificare aspetti della vita umana che potrebbero contribuire ad un miglioramento della qualità della vita stessa, in particolare dei senescenti (stante l'attuale tasso demografico occidentale), delle nuove generazioni (grazie alle tecniche di diagnosi prenatale) e dell'ambiente (grazie alle biotecnologie ambientali ed alimentari).

Solo con l'aiuto della riflessione bioetica, di una bioetica delle responsabilità che l'Uomo ha dinnanzi alla condizione umana ed al pianeta Terra sia possibile trovare un saggio compromesso, ricordando che come suggerisce il seguente aforisma di Ippocrate: *Vita brevis, ars longa, occasio praeceps, experimentum periculosum, iudicium difficile* (Ippocrate, Aforismi, I, 1).

Bibliografia

1. V. DE LORENZO, A. DANCHIN, *Synthetic biology: discovering new worlds and new words. The new and not so new aspects of this emerging research field*. EMBO reports, 9:822-827, 2008.
2. J.W. SZOSTAK, D.P. BARTEL, P.L. LUISI, *Synthesizing life*. Nature 409:387-390, 2001.
3. J.R. Thonhoff , L. Ojeda, P. Wu, *Stem Cell-Derived Motor Neurons: Applications and Challenges in Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Curr Stem Cell Res Ther. 4:178-199, 2009.

4. L. DE FRANCESCO, *Adult stem cell therapies walk the line*. Nature Biotechnology 30:739-741, 2012.
5. C.G. JANSON, T.M. RAMESH, M.J. DURING, P. LEONE, J. HEYWOOD, *Human intrathecal transplantation of peripheral blood stem cells in amyotrophic lateral sclerosis*. J Hematother Stem Cell Res 2001;10:913-915. [PubMed: 11798518].
6. L. MAZZINI, F. FAGIOLI, R. BOCCALETTI *ET AL.*, *Stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a methodological approach in humans*. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2003;4:158-161. [PubMed: 13129802].
7. N. CASHMAN, L.Y. TAN, C. KRIEGER *ET AL.*, *Pilot study of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)-mobilized peripheral blood stem cells in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)*. Muscle Nerve 2008;37:620-625. [PubMed: 18335482].
8. S.H. APPEL, J.I. ENGELHARDT, J.S. HENKEL *ET AL.*, *Hematopoietic stem cell transplantation in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis*. Neurology 2008;71:1326-1334. [PubMed: 18936424].
9. L. MAZZINI, K. MARESCHI, I. FERRERO *ET AL.*, *Stem cell treatment in Amyotrophic Lateral Sclerosis*. J Neurol Sci 2008;265:78-83. [PubMed: 17582439].