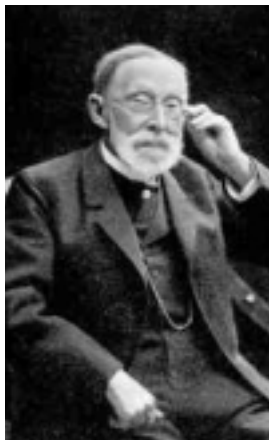


LE CELLULE STAMINALI

RICERCA, PROBLEMI, APPLICAZIONI

di Augusto Pessina

Un tema di attualità delicato e importante, una prospettiva terapeutica spesso presentata come la soluzione per le più drammatiche malattie della nostra epoca. Eppure, definire le cellule staminali e identificare i problemi legati al loro possibile utilizzo è una questione ancora irrisolta. L'autore sviluppa i termini scientifici della questione in modo rigoroso e chiaro e costruisce un giudizio motivato sugli aspetti più inquietanti della vicenda.



Rudolf Virchow
(1821-1902)

Theodor Schwann
(1810-1882)



La formula *omnis cellula e cellula*, coniata da Rudolf Virchow e Theodor Schwann verso la metà dell'Ottocento, ha sancito non solo che i tessuti animali sono costituiti da cellule, ma anche che una cellula può originare esclusivamente da una cellula preesistente. L'ovocita fertilizzato, cioè lo zigote, è in grado di originare, per successive tappe proliferative e differenziative, un organismo pluricellulare costituito da circa 10 000 miliardi di cellule; tali cellule sono in grado di organizzarsi in tessuti e organi secondo un disegno morfologico tridimensionale di notevole complessità e dei cui meccanismi si conosce assai poco. Dallo zigote vengono perfino generate cellule di organi che non saranno incorporati nel nuovo organismo (come per esempio la placenta e il cordone ombelicale) senza i quali non potrebbe avvenire l'impianto in utero e il successivo sviluppo dell'embrione.

L'embrione è in grado di generare non solo tutte le tipologie cellulari dell'intero organismo, ma un organismo completo dal punto di vista anatomico, fisiologico e psichico. Man mano che l'embrione cresce, le sue cellule perdono gradualmente il carattere di totipotenza, ma nei tessuti vengono mantenute alcune popolazioni cellulari capaci di rigenerare specifiche tipologie cellulari: «cellule staminali unipotenti» e «cellule staminali pluripotenti». La cellula staminale pluripotente non è più in grado di originare tutti i tessuti, ma mantiene una multifforme capacità differenziativa e può dare origine a più di una tipologia cellulare specializzata. Teoricamente, anche supponendo che la rigenerazione di un determinato tipo di cellule adulte sia regolata, in condizioni fisiologiche, da una staminale unipotente, è possibile ipotizzare che per riparare un tessuto danneggiato possano intervenire più tipi di cellule staminali totipotenti oppure un solo tipo di cellula staminale pluripotente, come avviene fisiologicamente per il sangue.

Nel contesto di quanto detto finora, è possibile definire con certezza totipotenti solo le cellule staminali denominate *Embryo Stem* (ES) o *Embryo Stem Cells* (ESC), ricavate da uno stadio molto iniziale dell'embrione e più precisamente dal cosiddetto bottone embrionale della blastocisti. Queste cellule hanno un carattere di totipotenza essendo in grado di originare cellule dei tre foglietti embrionali primitivi: entoderma, mesoderma ed ectoderma. In sintesi, la cellula staminale è definita da tre aspetti fondamentali: il mantenimento della capacità di dividersi (replicare) per un tempo indefinito; una non completa differenziazione o specializzazione; la sensibilità a stimoli in grado di differenziarla in un tipo di cellula specializzata.

Il fenomeno della totipotenza e il fatto che alcune cellule staminali dell'organismo adulto possano mantenere un certo grado di pluripotenzialità, hanno portato a denominare «plasticità» delle cellule staminali la loro flessibilità a differenziare per vie diverse o addirittura a passare da una linea differenziativa a una diversa (fenomeno di trans-differenziazione) in risposta a stimoli appropriati. In realtà il concetto di plasticità è più articolato e comprende almeno quattro diversi significati: capacità di bilanciare l'autorinnovamento della riserva staminale con la necessità differenziativa; flessibilità nel regolare la proliferazione e la differenziazione in risposta alle richieste funzionali; capacità di imboccare linee differenziative diverse; capacità di trans-differenziare.

Alcune tappe importanti

Già all'inizio del 1900 era riconosciuto tra i biologi che cellule tissutali indifferenziate erano in grado di rigenerare non solo tessuti danneggiati, ma anche tessuti sottoposti a perdita fisiologica. Gli istologi classificarono i tessuti in «tessuti a rinnovo» per indicare quelli continuamente rigenerati nel corso della vita dell'organismo come l'epitelio intestinale o il sangue e «tessuti perenni» per i quali era impensabile una rigenerazione. Tra i tessuti considerati perenni era compreso il tessuto nervoso in cui, oggi, si ritiene esistano almeno tre tipi di cellule staminali in grado di dare origine a neuroni, astrociti e oligodendrociti. L'idea dell'esistenza delle cellule staminali, e poi la loro scoperta, si sono sviluppate entro due grandi strade maestre, non uniche ma decisive: l'ematologia e l'embriologia.

Già nel 1917 lo scienziato tedesco Artur Pappenheim (1870-1916) postulò l'esistenza, nel midollo osseo, di una cellula staminale indifferenziata, che egli chiamò *retikuloendothelzelle*, capace di dare origine alle varie cellule del sangue. In Italia la grande scuola di Adolfo Ferrata (1880-1946), poi rappresentata dai suoi allievi, tra i quali voglio ricordare qui, con stima e affetto l'amico Giovanni Astaldi scomparso di recente, ammetteva l'esistenza di una sola cellula staminale pluripotente chiamata «emocitoblasto».

Giovanni Astaldi
(1914-2002)





Donald Metcalf
(1929-.....)



Milze murine di topo irradiato (a destra) di topo normale (al centro) di topo irradiato e ricostituito con cellule di midollo osseo (a sinistra). In quest'ultima, le bozze bianche sono colonie di cellule staminali che si sono differenziate (CFU-S).

All'inizio degli anni Sessanta si dimostrò sperimentalmente che gli elementi del sangue di animali irradiati letalmente potevano essere rigenerati in seguito al trapianto di midollo osseo che conteneva cellule staminali emopoietiche pluripotenti, chiamate *Colony Forming Unit-Spleen* (CFU-S) perché colonizzano la milza. Negli anni Settanta, grazie ai lavori di ricercatori assai noti a chi si occupa di questa materia (come Metcalf, Sachs, Pluznick, Dexter, Lajtha, Bradley, Moore per citarne solo alcuni) si giunse a coltivare in vitro questi progenitori permettendo di studiare i fattori necessari alla loro differenziazione e giungendo alla definizione dei primi fattori di crescita emopoietici e delle prime citochine. Grazie a questi studi è stata possibile la realizzazione dei primi trapianti di midollo osseo in pazienti con leucemie.

Nel frattempo, osservando i primi stadi di proliferazione durante l'embrionogenesi, si era scoperto che questa avveniva attraverso la formazione di tre foglietti embrionali fondamentali (mesoderma, ectoderma ed endoderma) e già negli anni Trenta alcuni embriologi avevano indicato l'esistenza nell'embrione di cellule staminali totipotenti (ES). Esse vennero isolate solo nel 1968, ma lo sviluppo tecnologico successivo (compreso quello degli ultimi anni) si è basato molto sulle geniali intuizioni e sperimentazioni dei ricercatori di quel periodo. Negli anni Cinquanta e Sessanta, una serie di esperimenti sugli anfibi (in particolare su *Rana pipiens* e *Xenopus laevis*) ha permesso di comprendere che in una cellula adulta il nucleo cellulare poteva essere rigenerato e riprogrammato. Questo ha aperto la strada alle tecniche di clonazione dei mammiferi (la pecora Dolly nel 1997) basate sull'utilizzo del nucleo di cellule adulte e alla cosiddetta clonazione terapeutica (che utilizza la tecnica di *nuclear transfer*) per la produzione industriale di cellule staminali in vitro delle quali sfruttare adeguatamente la plasticità.

Molti esperimenti oggi possibili sono dunque stati pensati o tentati oltre settant'anni fa in un contesto scientifico ricchissimo di intuizione e di metodo, ma carente di strumenti e di tecnologie. L'accelerazione cui abbiamo assistito negli ultimi anni è legata al verificarsi di alcune condizioni che hanno permesso di utilizzare anche le numerosissime conoscenze e informazioni accumulate per molti anni. Anzitutto la scoperta (già citata) che le cellule, nei processi replicativi e differenziativi, si regolano non solo grazie a segnali endogeni, ma anche mediante specifici segnali esterni rappresentati da molecole particolari, oggi genericamente chiamate fattori di crescita o citochine. Queste molecole, attraverso complicati meccanismi, sono in grado di modulare l'espressione di particolari geni e di indirizzare così la differenziazione (che altro non è che la programmazione del DNA genomico). Tutti questi passi sono stati possibili grazie all'affinamento delle tecniche di coltura di cellule in vitro, alle sofisticate tecnologie di manipolazione di cellule, alle tecnologie informatiche e alle tecniche di biologia molecolare che hanno permesso di comprendere meglio quale sia il ruolo dei geni nei processi differenziativi cellulari.

Le fonti di cellule staminali: organi adulti, embrioni, cordone ombelicale

A grandi linee, le fonti di cellule staminali possono essere ricondotte a tre gruppi: i tessuti e gli organi adulti, gli embrioni, il sangue del cordone ombelicale.

Circa le staminali presenti nei tessuti adulti, uno degli aspetti più interessanti e affascinanti (al di là dell'aspetto quantitativo), riguarda la valutazione delle loro capacità plastiche e cioè di trasformarsi in uno o più tipi istologici di cellula adulta. I dati sperimentali sono ancora alquanto contraddittori e se, a tutti, appare logico supporre che ogni tessuto disponga di una sua specifica componente staminale (anche se non sono ancora state trovate per tutti i tessuti), più difficile sembra accertarne la capacità plastica. Prendiamo un esempio semplice come l'epidermide: vi sono cellule staminali in grado di rigenerare i cheratinociti che vengono perduti, ma non è ancora provato che queste cellule possano (con adeguati stimoli) trans-differenziare, ossia dare origine anche a cellule istologicamente diverse. Oggi conosciamo l'esistenza di cellule staminali di molti organi come cute, ossa, muscolatura, sangue, miocardio, retina, cornea, tessuto adiposo, polpa dentale, fegato, pancreas, intestino, mesenchima neuronale e altre ancora.¹ Le cellule staminali embrionali, chiamate appunto ES, derivano dalla cosiddetta *inner cell mass* (massa cellulare interna o corpo embrionale) dello stadio blastocistico il cui utilizzo comporta la distruzione totale dell'embrione stesso. Queste cellule sono da considerare totipotenti e possono teoricamente differenziare in tutti i tipi cellulari. Da tempo, per esempio, è stato proposto di studiare l'embriotesicità di farmaci *in vitro* valutandone l'effetto sulla differenziazione muscolare miocardica di cellule di embrione e su questo la comunità europea ha finanziato un importante progetto.

L'uso di staminali del sangue risale a oltre vent'anni fa e solo in Italia, dal 1998 a oggi, il midollo osseo è stato utilizzato in oltre 20 000 trapianti in malati di leucemia. Le cellule di midollo osseo sono state e sono molto usate nella sperimentazione *in vitro* perché sono facili da manipolare soprattutto per le tecniche di trasferimento genico. Anche il sangue di cordone ombelicale è stato usato per trapianti di leucemici ed è divenuto sempre più importante perché si spera che le cellule staminali presenti abbiano una plasticità almeno simile (se non superiore) a quella delle cellule di midollo osseo.

La riserva delle cellule staminali

Uno degli aspetti più «intriganti» della fisiologia delle cellule staminali concerne la regolazione dinamica del compartimento staminale, cioè i meccanismi che permettono il mantenimento del *pool* di cellule staminali continuamente depauperato della quota di cellule chiamate a differenziare. Sono state formulate ipotesi riconducibili a due meccanismi.

Un primo meccanismo, detto «asimmetrico» e controllato a livello cellulare, in cui si suppone che ogni cellula staminale, dividendosi, dia origine a una cellula figlia determinata a differenziare e a una cellula in grado di ricostituire il *pool* di cellule staminali. Questo meccanismo sarebbe prerogativa degli invertebrati.

Un secondo meccanismo, «simmetrico», prevede che per ogni cellula staminale che origina due figlie in grado di differenziare ve ne sia una che origina due nuove cellule staminali. Questo meccanismo, regolato a livello della popolazione cellulare, è più adattabile del precedente e si osserva nei vertebrati.

Tali meccanismi sono essenziali sia per l'automantenimento della riserva di cellule staminali che per rispondere alle esigenze di amplificare o ridurre la differenziazione cellulare in risposta a richieste fisiologiche o anche patologiche.

Tutti i fenomeni differenziativi e replicativi sono controllati geneticamente, perciò essi dipendono da meccanismi molecolari in grado di accendere e spegnere gruppi di geni secondo complicate sequenze e interferenze. Solo alcuni di questi geni (chiamati *Housekeeping genes*) restano sempre accesi per mantenere la vitalità cellulare.

Di questi aspetti si conosce ancora poco, e soprattutto non si conosce quale influenza abbia realmente l'ambiente esterno. Le conoscenze che, su questi meccanismi, si accumulano di ora in ora saranno determinanti in futuro per mettere a punto le tecniche di «programmazione» o «riprogrammazione» del nucleo volte a ottenere i tipi cellulari desiderati.

Finora si era pensato che il carattere distintivo tra le cellule staminali di origine embrionale e da tessuti adulti fosse la diversa plasticità: le prime totipotenti, le seconde unipotenti in grado cioè di rigenerare solo il loro specifico tessuto. Questo punto di vista ha cominciato a essere messo in discussione a partire dal 1998, quando si è osservato che cellule di cervello e muscolo potevano trasformarsi in cellule del sangue. I primi dati furono considerati poco attendibili a causa del rischio di contaminazione da parte di precursori emopoietici presenti nei capillari sanguigni dei tessuti utilizzati ma, successivamente, si sono avute delle conferme.

Affascinanti esperimenti hanno evidenziato che il muscolo scheletrico contiene precursori emopoietici e (anche se non accettato da tutti i ricercatori) che anche le cellule nervose sono in grado di ricostituire il sistema emopoietico. Recentemente è stato anche riportato che cellule emopoietiche possono convertirsi in altri tipi cellulari come cellule epiteliali e forse anche muscolari endoteliali e neuronali.²

Sulla base dei recenti risultati qualche ricercatore ha suggerito l'esistenza di una cellula staminale «universale» presente (con caratteristiche diverse) in vari tessuti adulti come midollo osseo, cervello, cuore e muscolo. Attraverso un meccanismo di ricircolazione, la loro funzione verrebbe determinata dal microambiente in cui vengono a trovarsi. Questa teoria, recentemente battezzata come «principio di Heisenberg della biologia staminale», prevede che una cellula già differenziata possa regredire alle funzioni staminali e quindi transdifferenziare in un altro tipo di cellula.³

Bisogna, comunque, tenere presente che questi risultati riguardano condizioni sperimentali piuttosto forzate, ottenute *in vitro* o in animali manipolati, e che sarà perciò essenziale dimostrare che tali conversioni possono avvenire anche spontaneamente in condizioni fisiologiche. Solo questo permetterà di usare utilmente cellule staminali somatiche nelle terapie ricostruttive di organi o tessuti anche diversi dalla loro provenienza. Su questo punto si possono azzardare due ipotesi.

La plasticità intrinseca di cellule emopoietiche è provata con pochi dubbi. Queste cellule sembrano in grado di transdifferenziare all'interno delle varie tipologie di cellule del sangue. La loro riprogrammazione sembra essere innescata da fattori, interni o esterni, in grado di modificare i fattori di trascrizione attivi nel reclutamento e nel mantenimento del programma di espressione dei geni linea-specifici. I fattori di trascrizione nel reclutamento hanno un duplice ruolo: innescare un nuovo programma di espressione genica ed estinguere i vecchi programmi mediante fattori di trascrizione antagonisti.

La conversione di cellule emopoietiche in cellule «non emopoietiche» non è completamente provata in quanto nella cavità midollare ossea vi è sempre una contaminazione di cellule non emopoietiche con potenziale attività staminale. Mentre sembra provata la possibile

²Un esperimento particolarmente affascinante è quello riportato da Donald Orlic che ha ottenuto la riparazione di una zona infartuata di miocardio iniettando in un topo cellule di midollo osseo. Si suppone che queste cellule staminali possano originare dal compartimento mesenchimale e dai precursori angiogenici presenti nel midollo osseo.

³A conferma di questa teoria, con esperimenti in anfibio si è osservato che cellule muscolari possono trasformarsi in cellule staminali proliferanti durante fenomeni di rigenerazione o a seguito dell'espressione di particolari geni. Oligodendrociti potrebbero regredire a cellule staminali e poi transdifferenziare e divenire astrociti o neuroni maturi. Così è stato riportato che cellule pancreatiche sarebbero in grado di transdifferenziare in cellule epatiche o che cellule staminali derivate da aorta embrionale sarebbero capaci di originare vasi, sangue, cartilagine, ossa, muscolatura liscia e cardiaca.

conversione in cellule epiteliali ed epatociti appare più discussa la conversione in cellule muscolari e neuronali che alcuni ricercatori attribuiscono appunto all'attività di precursori mesenchimali angiogenici presenti nel midollo osseo.

Sarà necessario stabilire l'esistenza o meno di queste eventuali nicchie di cellule staminali, ma appare già estremamente interessante notare che il sistema emopoietico, e probabilmente anche il sangue di cordone ombelicale, rappresentano un'alternativa molto valida (se non addirittura migliore) all'uso di cellule embrionali (ESC) per sperimentare la possibile applicazione delle cellule staminali in varie patologie come infarti, parkinson, fibrosi cistica, distrofia muscolare, sclerosi multipla, malattie epatiche e molte altre. Questo ha favorito la nascita di banche di cellule staminali cordonali in diverse parti del mondo non solo per i trapianti nei casi di leucemia, ma anche in previsione del loro utilizzo per altre situazioni patologiche. Da poco è nata la prima banca privata anche in Sudafrica con la promessa che dovrebbe servire ad abbassare i costi di accesso al registro internazionale dei donatori di midollo, che oggi si aggirano sui 24 000 euro.

L'applicazione clinica delle cellule embrionali

L'applicazione clinica delle cellule embrionali è considerata di grande interesse e, da alcuni, addirittura enfatizzata come la soluzione di tutti i problemi sanitari ma, al di là delle gravi considerazioni etiche, bisogna realisticamente dire che non è una strada breve da percorrere anche per una serie di ragioni di carattere scientifico e tecnico.

La prima riguarda la necessità di investigare a fondo la potenziale malignità di queste cellule perché è noto che alcuni tumori come i teratomi sviluppano dal corpo embrionale (ricco appunto di cellule staminali). A questo proposito c'è una questione un po' tecnica ma di grande importanza collegata all'aspetto della plasticità di queste cellule. Recentemente, per dimostrare la plasticità delle cellule staminali adulte qualche autore ha riportato entusiasticamente un dato che dimostra che queste cellule iniettate in embrioni ai primissimi stadi di sviluppo sono in grado di contribuire alla formazione di inaspettate tipologie cellulari. In realtà questo comportamento è molto simile a quanto già descritto da alcuni ricercatori molti anni fa sulla rivista PNAS (Mintz e Illmensee PNAS 72:3585,1975) e cioè che cellule tumorali di teratocarcinoma (sicuramente tumorigeniche ed anormali) possono contribuire a formare tessuti apparentemente normali. Appare quindi evidente che la manipolazione a fine clinico di cellule con così elevata plasticità e potenzialità pone dei seri problemi di verifica del rischio neoplastico correlato al loro uso.

La seconda ragione si riconduce al problema del rigetto immunologico poiché l'impianto di cellule staminali embrionali equivale a un trapianto d'organo eterologo. Alcuni pensano che questo problema potrà essere superato, almeno in parte, con le tecniche di *nuclear transfer*.

La terza è correlata alle quantità di tessuto necessario. Se prendiamo i tentativi, finora riportati, di cura del morbo di Parkinson vediamo che sono stati usati in media due embrioni per ogni paziente trattato. Se pensiamo che solo negli USA si calcola che i pazienti di Parkinson siano tra 700 000 e 1 000 000 è facile immaginare l'entità dell'ecatombe.

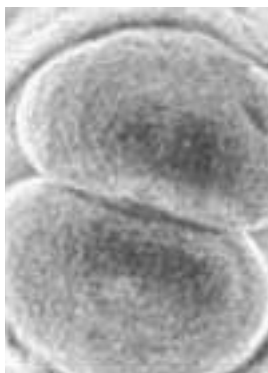
Un ultimo, ma non meno drammatico, elemento da considerare è il risultato deludente ottenuto finora con questi esperimenti con embrioni. A tutt'oggi i risultati hanno dimostrato la possibilità di sopravvivenza delle cellule iniettate, ma hanno documentato miglioramenti clinici di breve durata e solo in un ristretto numero di pazienti giovani. Al contrario, gravi effetti collaterali sono stati registrati in oltre il 15 % dei pazienti.

In questo particolare campo della applicazione neurologica occorre ricordare che sono state fatte delle proposte alternative molto interessanti proprio da ricercatori italiani (come Angelo Vescevi) che hanno dimostrato che da poche cellule staminali cerebrali di feto (ottenute da aborto spontaneo e quindi equiparabile a una donazione da cadavere) si possono ottenere, attraverso adeguati metodi di espansione in vitro, molti milioni di cellule da impiantare.

La ricerca sulle cellule staminali: il metodo e le regole

A prescindere da considerazioni etiche, restano ancora molti problemi da risolvere per un'applicazione clinica delle cellule staminali adeguata alle promesse. I problemi relativi all'isolamento e al mantenimento *in vitro* delle cellule staminali e le metodiche per stabilizzare i tipi cellulari specifici saranno probabilmente risolti in tempi medio-brevi. Invece sembra essere più lunga e tortuosa la strada per verificare la funzionalità di queste cellule, la loro trasferibilità *in vivo*, la permanenza della loro funzionalità nel tempo; l'integrazione funzionale con i tessuti specifici del ricevente. Né si possono trascurare i problemi legati al controllo del rigetto e l'accertamento della non nocività dell'uso delle cellule staminali che deve essere visto in riferimento sia alla possibile tumorigenicità, sia alla possibilità di veicolare agenti potenzialmente infettivi: si pensi all'uso dei vettori virali nel trasferimento genico, ai virus di provenienza animale nell'uso di materiale biologico eterologo ma anche ad agenti poco noti come i prioni o ad altri non ancora noti. In tale direzione è fondamentale che la Comunità Europea promuova e sostenga ricerche atte a stabilire i criteri di qualità e sicurezza nell'uso di cellule staminali come è stato proposto in tal senso da vari centri di ricerca europei e dall'*Institute for Health and Consumer Protection* (IHCP) di Ispra con il quale anche il mio laboratorio ha in atto una efficace collaborazione. Circa le prospettive future, vorrei sottolineare un approccio interessante al quale io personalmente credo e per il quale varrebbe la pena di investire risorse. Questo approccio, già presente in alcuni programmi, potrebbe essere la vera e utile rivoluzione dell'uso clinico delle cellule staminali. Mi riferisco alla possibilità di riattivare direttamente le cellule staminali già presenti nei vari organi e tessuti indirizzandole anche con mezzi farmacologici a riparare i tessuti danneggiati. Questo progetto, che potremmo chiamare «coda di lucertola», richiede però ancora l'approfondimento di molti aspetti della biologia cellulare e soprattutto dei meccanismi della regolazione genetica della differenziazione.

Cellule staminali embrionali (ESC)

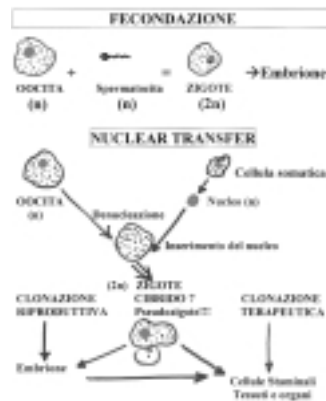


Le scienze biologiche continuano legittimamente e inesorabilmente a cercare risposte alle domande che riguardano la realtà biologica. Esse, utilizzando metodologie sempre più sofisticate si spingono a sperimentazioni anche spericolate, molte delle quali, soprattutto quelle che non vengono riportate nella letteratura, hanno come esito clamorosi insuccessi. Occorre ribadire che tutti questi tentativi devono essere rispettosi del substrato biologico manipolato e valutare i possibili danni che possono arrecare alle specie e all'ambiente. Se ogni domanda è infatti legittima, non necessariamente lo è il metodo che si può usare per ottenere la risposta.

L'articolo 5 della *Dichiarazione di Helsinki* afferma che «l'interesse della scienza e della società non può prevalere su quello del singolo individuo». La sua interpretazione letterale è chiara ma, a mio parere,

questo articolo indica anche che la scienza, e la biologia nella fattispecie, non possono definire l'uomo e il valore della persona umana. La biologia può dare certamente informazioni utili sull'uomo, ma non può rispondere alla domanda sul significato della vita. Spaccare il capello in quattro per definire gli stadi di sviluppo dell'embrione, per decidere quando si può e quando non si può usarlo per sperimentare, e permettere che sia qualche scienziato o lo Stato a deciderlo, significa rinunciare alla propria dignità e integrità di uomini e lo ritengo inaccettabile! Per formulare un giudizio non si può prescindere da una posizione antropologica-culturale: i temi di cui abbiamo parlato finora non riguardano solo la scienza o lo Stato, ma riguardano direttamente ciascuno di noi in quanto persona impegnata con la propria umanità.

Oggi non si può non avvertire il fascino tremendo che le recenti scoperte della biologia comunicano. Come dice Giovanni Paolo II nella *Fides et Ratio* (n. 4): «Le conoscenze fondamentali scaturiscono dalla meraviglia suscitata nell'uomo dalla contemplazione del creato [...]. Senza meraviglia l'uomo cadrebbe nella ripetitività e, poco alla volta, diventerebbe incapace di un'esistenza veramente personale». Ma nel paragrafo successivo il Papa fa una constatazione amara: «la ragione, sotto il peso di tanto sapere si è curvata su se stessa, diventando, giorno dopo giorno, incapace di sollevare lo sguardo verso l'alto per osare di raggiungere la verità dell'essere». Questa mi pare la descrizione più eloquente dell'involutione autoreferenziale di tanta scienza e scienziati divenuti incapaci di riconoscere qualcosa oltre ciò che la loro scienza vede o qualche volta semplicemente vuole vedere.



Nuclear transfer

La tecnica di trasferimento nucleare (*nuclear transfer*) proposta in differenti versioni nel 1998 da due ricercatori (Asashima e Yanagimachi) consiste nel togliere il nucleo (denucleare) a una cellula (che può essere uno zigote, un oocita o una qualsiasi cellula somatica) e introdurre questo nucleo in una cellula uovo che a sua volta è stata precedentemente denucleata. In questo modo si ottiene una cellula completa con un corredo cromosomico 2n.

Al di là dei problemi tecnici ancora notevoli per garantire un successo a questa metodologia occorre fare alcune considerazioni sulla natura del processo. Di fatto la cellula ottenuta con il *nuclear transfer* è, dal punto di vista funzionale, un nuovo zigote se con tale termine si intende non solo una cellula nata dalla fusione di uno spermatozoo e di una cellula uovo, ma ogni cellula uovo in cui si ricostituisce un corredo 2n che sia in grado di originare un individuo completo di quella specie. Alcuni ricercatori anglosassoni hanno denominato questa cellula con termine *cybrid* utile per confondere e cancellare ogni riferimento alla sua origine e potenzialità. Più onestamente Edoardo Boncinelli (*La biologia dello sviluppo*, Carocci, Roma 2001) lo definisce «pseudozigote». C'è però da chiedersi: se da uno zigote umano deriva un essere umano completo, cosa viene originato da uno pseudozigote? Uno pseudo-essere-umano?

Il trasferimento nucleare è in realtà una tecnica di clonazione che, si promette, sarà controllata adeguatamente così da non sfociare nella produzione di un nuovo individuo (clonazione riproduttiva), ma solo in una certa quantità di tessuti o organi utilizzabili per il trapianto o altro (clonazione terapeutica). In realtà, per ottenere un differenziamento «mirato» alla produzione di una certa tipologia di cellule il nucleo da inserire dovrebbe essere stato in precedenza riprogrammato in vitro mediante particolari trattamenti ancora del tutto empirici e complicati.

Resta il fatto che, con questa tecnica, si ottiene, in un certo istante, una cellula totipotente con tutte le caratteristiche di uno zigote. Inoltre, non si è in grado di garantire una differenziazione mirata, e nemmeno di selezionare i cloni che possono dare sviluppo normale da quelli che potrebbero portare a gravi anomalie. Dal punto di vista puramente tecnico certe manipolazioni sono possibili, ma molti interrogativi restano aperti circa il destino delle cellule il cui nucleo sia stato «riprogrammato». Anche la clonazione della «pecora Dolly» avvenuta nel 1997 e recentemente conclusasi con l'abbattimento dell'animale, ha riaperto molti problemi che alcuni scienziati ritenevano risolti. Secondo i dati pubblicati da *Science* nel 2001, tutti gli animali clonati da nuclei di cellule somatiche soffrirebbero di difetti di varia natura.

Accade qui il rovesciamento della posizione antropologica di San Tommaso, per cui «non è il pensare a decidere dell'essere, ma l'essere a decidere del pensare».

Oggi si parla molto di etica applicata, applicata ai *mass-media*, all'economia, anche alla biologia: la bioetica appunto.

Abbiamo garanti per tutto. Non è sbagliato, ma è fuorviante e in buona parte anche un'ipocrisia: è come se si volesse scrivere un manuale d'uso della realtà, rifiutandosi di conoscerla, o riconoscerla, per ciò che essa veramente è. Se la realtà «è» quello che «io» decido debba essere, il manuale di etica diventa perfetto.

Questa forma di ipocrisia ha invaso e pervaso tutto e il linguaggio è l'elemento che la esprime e la comunica meglio. Anche semplici espressioni come «non-vedente» invece di «cieco», «malattia incurabile» invece di «tumore», «ha lasciato i suoi cari» invece di «è morto», fanno parte di questo gioco. Allo stesso modo, ma assai più gravemente, non si dice più «zigote», ma «cibrido» o «pseudozigote» e si inventano termini come «pre-embrione» o «pro-embrione».

Perciò ritengo importante ricordare la definizione di embrione umano data dal gruppo di minoranza della famosa *Commissione Dulbecco*: «essere umano con potenzialità di sviluppo» in contrapposizione con l'ambigua formulazione usata nella relazione ufficiale di maggioranza che lo definisce «essere umano in potenza», quasi lasciasse supporre che si potrebbe anche sviluppare un essere non umano. Per costruire un manuale di etica bisogna almeno applicare la prima regola elementare che è quella di chiamare la realtà con il suo vero nome.

Per concludere, occorre riprendere posizione a partire dalla persona: una posizione realista non può lasciarsi ingannare dall'ennesima forma con cui si presenta l'utopia. Oggi sono le cellule staminali, domani sarà la clonazione o qualche altra novità a prometterci qualcosa che sentiremo interessante per la nostra vita perché ci dirà: ti curemo meglio, guariremo certe patologie, eccetera.

Se dobbiamo parlare del senso della vita, della morte e del dolore mettendo la nostra speranza nelle cellule staminali o nella biomedicina o comunque nella scienza, allora che cosa sarà della nostra vita? Dobbiamo forse sperare nella vita eterna che ci darà la scienza domani? Quando le utopie muiono, spesso resta un'unica strada chiamata disperazione. Per sperare occorre fare un'esperienza di positività oggi e questa è possibile solo se si guarda la realtà per quello che è.

Al dibattito sulla clonazione organizzato dalla *New York Academy of Science* Marc Gellman ha detto «C'è una sapienza delle persone comuni che è stata ingiustamente oltraggiata da coloro che ritengono che non conoscere termini come aploide, diploide ed embrione totipotente sia moralmente disdicevole. C'è invece una forte e reale conoscenza che noi non siamo i creatori di noi stessi. Le nuove tecnologie minacciano questa fondamentale verità in modo potente e doloroso.» (*The Sciences*, 37:11.1997). Dobbiamo ripartire da qui. ❖

