

Questo numero

Quando la bioetica non ha pregiudizi

MAURIZIO MORI

La riflessione proposta in questa pagina oggi riguarda un tema nuovo della bioetica, affrontato da un importante documento che proponiamo in traduzione italiana. Elaborato nell'aprile scorso da una cinquantina di studiosi che si sono riuniti per due giorni a Hinxtton, 15 km da Cambridge, il documento è frutto di una discussione approfondita e mostra come procede la riflessione bioetica in campo mondiale. Mentre da noi il dibattito tende ad avvitarsi su questioni antiche che dovrebbero essere ormai risolte, al di là delle Alpi si prendono sul serio le sfide poste dalla ricerca scientifica e si riflette esaminando gli argomenti per dare risposte meditate. La nuova prospettiva aperta dalla ricerca è frutto di una recente scoperta, i cui aspetti tecnici sono chiariti da Giovanna Lazzari e Cesare Galli nell'altro articolo. Si tratta della possibilità di far regredire le cellule adulte allo stadio della pluripotenza (capaci di produrre tutti i tipi di cellule del corpo, ma non quelle della placenta). La scoperta sembrava poter portare un po' di calma e serenità nel turbolento dibattito sui problemi della ricerca, perché fornisce un "metodo etico" che rende disponibili cellule pluripotenti senza toccare l'embrione. Per questo i cattolici hanno subito acclamato alla scoperta ed in Italia è stata proposta una moratoria per sospendere la ricerca sulle cellule staminali embrionali, essendo ora disponibile un metodo alternativo col sigillo dell'etica. Eppure, lo stesso metodo solleva ora altri problemi etici. Infatti, se si prende ad esempio una cellula della pelle, è possibile farla regredire allo stadio della pluripotenza, e poi di lì farla andare avanti dirigendola in modo tale da ottenere dei gameti, da cui - grazie alla fecondazione in vitro - dar origine ad un nuovo organismo. In breve: in futuro, partendo da una cellula della pelle potrebbe diventare possibile generare un bambino. Di fronte a queste opportunità, si deve prendere atto che i processi vitali stanno sempre più diventando controllabili come la materia inorganica. Mentre in passato la vita era qualcosa che sembrava sfuggire alla conoscenza ed al controllo umano, qualcosa di avvolto da un mistero che emanava venerazione e sacralità, ora sta diventando un elemento plasmabile. Questo processo di secolarizzazione del biologico ci costringe a rivedere i parametri di accostamento alla riproduzione, che diventa sempre più oggetto di scelta umana: non solo se generare o no, ma anche come generare diventa frutto di responsabilità umana. Soprattutto l'effetto dirompente è che si mostra la vacuità dell'idea che ci siano dinamiche intrinseche alla vita che rivelano un disegno naturale ritenuto inviolabile. Questo diventa un mito analogo a quelli alimentati dall'ingenua conoscenza degli astri precedente la rivoluzione astronomica. Viene da chiedersi se, per quei paradossi che spesso si verificano nella storia, quel metodo Yamanaka acclamato dai cattolici come "etico" non si riveli un boomerang che, tornando al padrone, lo colpisce alla caviglia facendolo sgretolare.

Presidente della Consulta di Bioetica, Milano
Università di Torino

Se le cellule ritornano giovani

CELLULE somatiche adulte «riportate» allo stadio di cellule embrionali: così un nuovo filone di ricerca consente di superare i problemi etici che circondano le cellule staminali embrionali

■ di Giovanni Lazzari * e Cesare Galli **

La scoperta delle cellule pluripotenti indotte (iPS) risale al 2006 quando un

brillante gruppo di ricercatori dell'Università di Kyoto, guidati da Shinya Yamanaka, dimostrò che un piccolo gruppo di geni, normalmente espressi nell'embrione, potevano riprogrammare le cellule somatiche (quelle della pelle per esempio) invertendo il loro orologio biologico e facendole ritornare ad uno stato embrionale pluripotente cioè capace di dare origine a tutte le diverse cellule che compongono un organismo. La procedura prevede che quattro geni embrionali (Oct-4, Sox2, Klf4 e c-Myc) siano trasferiti, tramite tecniche standard di laboratorio, in cellule somatiche nelle quali innescano una lunga serie di modificazioni che nel giro di 2-3 settimane portano ad ottenere una progenie cellulare completamente diversa dalle cellule di partenza e del tutto simile alle cellule sta-

minali embrionali. Questa tecnica è stata successivamente riprodotta e confermata da altri ricercatori e nel 2007 due laboratori indipendenti, quello di Yamanaka (vedi bibliografia al punto 2) e quello di James Thomson (3), dell'università del Wisconsin, dimostrarono che anche le cellule somatiche umane potevano essere riprogrammate a cellule embrionali staminali con la stessa tecnica.

Uno studio ha dimostrato che un gruppo di geni può riprogrammare delle cellule

Da allora molti laboratori nel mondo lavorano sulle cellule iPS per le loro enormi potenzialità sia per la ricerca di base che applicata all'ottenimento di cellule differenziate con possibili applicazioni terapeutiche, come quelle che possono essere derivate dalle cellule staminali dell'embrione per la cura di patologie degenerative che necessitano una terapia cellulare sostitutiva. In linea teorica le cellule iPS potrebbero consentire anche di ottenere cellule germinali e da ultimo gameti, ovociti e spermatozoi, come è già stato dimostrato possibile a partire da cellule staminali prelevate dall'embrione (4). Quest'aspetto della ricerca è particolarmente interessante e sarà esaminato a parte. Tutte queste potenzialità hanno suggerito che la ricerca sulle cellule iPS possa rendere super-

flua quella sulle cellule staminali embrionali, ma allo stato attuale l'ipotesi è poco probabile almeno nel breve-medio termine (come mostrato da Cyranoski, *Nature* 452, 406-409, 2008). Aspetti come la tendenza tumorigenica, le caratteristiche cellulari non omogenee e la bassa efficienza di derivazione richiedono ancora molta ricerca. Inoltre, il grande limite, ad oggi, delle cellule iPS è la necessità di utilizzare dei retrovi-

I geni trasferiti nelle cellule innescano un processo che porta alle staminali

rus per veicolare i geni embrionali nelle cellule somatiche che quindi, anche quando diventano cellule iPS, rimangono cellule infettate e perciò non idonee ad applicazioni biomediche. Tuttavia, questo non rappresenta un problema laddove le cellule iPS siano usate per sviluppare dei modelli di malattie umane da studiare/curare in laboratorio, per esempio derivando cellule iPS da pazienti con patologie degenerative (patologie neurologiche, muscolari, ecc.). In questi casi esse sarebbero di grande aiuto per studiare la genesi delle malattie e sviluppare strategie preventive e terapeutiche direttamente sulle cellule del paziente.

* Ltr, Cremona
** Ltr, Cremona e Università di Bologna

BIBLIOGRAFIA

- 1. Bioetica Rivista interdisciplinare XVI (2008) no. 2** (in distribuzione a fine giugno dall'editore Vicolo del Pavone di Piacenza: 0523 322777)
- 2. Takahashi, K. & Yamanaka, S.** Cell 126, 663-676 (2006)
- 3. Takahashi, K. et al.** Cell 131, 861-872 (2007).
- 4. Yu, J. et al.** Science 318, 1917-1920 (2007).
- 5. Nayernia, K. et al. Dev.** Cell 11, 125-132 (2006).
- 6. Balistreri, Maurizio,** Etica e clonazione umana, Guerini, Milano, 2004



IL DOCUMENTO Cinquanta studiosi di tutto il mondo hanno definito gli aspetti scientifici, etici e legislativi legati alle cellule riprogrammate

Staminali create in laboratorio, ecco cosa cambia

Ripetiamo il documento elaborato ad aprile a Hinxtton (Inghilterra) da un gruppo di studio (Hinxtton Group) formato da 50 esperti di tutto il mondo che ha affrontato gli aspetti scientifici, etici e normativi sulla possibilità di coltivare in vitro cellule staminali pluripotenti

Per secoli, gli scienziati hanno studiato come nei mammiferi si sviluppano ovuli e spermatozoi (gameti). La maggior parte di questi studi è stata condotta su animali non umani, soprattutto nel topo. La capacità di coltivare in vitro Cellule Staminali Pluripotenti (Csp) umane faciliterà la ricerca sullo sviluppo di ovociti e di spermatozoi umani. Di conseguenza è verosimile intravedere il giorno in cui sarà possibile derivare ovociti e spermatozoi da Csp coltivate in laboratorio. Questa linea di ricerca solleva questioni morali e sociali che possono essere viste in modo diverso nelle diverse culture. Lo scopo di questo documento è informare la discussione pubblica circa lo stato della ricerca e le sue potenziali implicazioni sociali, e fornire indicazioni per la sua regolamentazione ed eventuali applicazioni.

Lo stato della scienza
1) La ricerca sui gameti derivati da Csp ha un notevole valore scientifico e un notevole potenziale per sia per la comprensione dei meccanismi fondamentali della biologia dei gameti, sia per le applicazioni cliniche. a. Le Csp umane hanno mostrato di dare origine in vitro a cellule con le caratteristiche dei primissimi stadi di sviluppo delle cellule germinali (progenitrici di ovuli e spermatozoi). b. Attualmente queste cellule vengono utilizzate per esplorare importanti aspetti di ricerca di base, in particolare i geni che regolano lo sviluppo iniziale delle cel-

lule germinali c. Non è ancora stato descritto alcun metodo che possa produrre gameti umani derivati da Csp capaci di fecondare in vitro. d. Alcuni aspetti dello sviluppo di gameti derivati da CPS sono stati riprodotti in vitro in altre specie. e. Alcuni aspetti dello sviluppo in vivo delle cellule germinali umane sono stati riprodotti in vitro. Queste informazioni vengono sfruttate per chiarire importanti aspetti scientifici che riguardano in particolare l'interazione delle cellule germinali con le cellule somatiche di supporto. 2) Sulla scorta dei dati pubblicati e di considerazioni teoriche, è probabile che ovociti e spermatozoi umani saranno derivati in parte o interamente in vitro da Csp. È difficile prevedere i tempi del progresso scientifico. Scoperte impreviste possono sia accelerare sia rallentare il passo del progresso. Fatta questa premessa, la derivazione di ovociti e di spermatozoi umani in vitro da Csp, completamente o almeno in parte, è prevista in un periodo che va da 5 a 15 anni. Comunque, si deve notare che: a. È probabile sia difficile derivare ovociti da cellule XY (cromosomicamente maschili) per usarli a fini riproduttivi. b. Ci sono ragioni che potrebbero rendere ancora più difficile derivare spermatozoi da cellule XX (cromosomicamente femminili) per usarli a fini riproduttivi. 3. Esistono test per misurare aspetti della vitalità e della funzionalità dei gameti. Si possono applicare questi test alle cellule derivate da Csp. Al fine di determinare se un metodo di derivazione produce gameti funzionali, comunque, è necessario determinare la capacità che quelle cellule hanno di portare a termine la fecondazione ed iniziare lo sviluppo embrionale. 4. Sono in corso ricerche si-

mili su mammiferi di altre specie. I risultati di queste ricerche agiranno in reciproca sinergia. **Le potenziali implicazioni sociali**
1. La ricerca sui gameti derivati da Csp può portare allo sviluppo di nuove opportunità per la fecondazione assistita umana. 2. È probabile che le nuove acquisizioni della ricerca sui gameti derivati da Csp porti ad applicazioni dirette a scopi su cui ci sarà un sostanziale accordo sociale. Per esempio, la ricerca sui gameti derivati da Csp produrrà conoscenza che dovrebbe facilitare lo sviluppo di nuove approssimi per prevenire e trattare l'infertilità, le malattie genetiche e alcuni tipi di cancro, tra cui il cancro delle cellule germinali. 3. Fino a quando non sarà dimostrata la validità e la affidabilità delle tecniche per derivare gameti da Csp, sarà necessario verificare la loro capacità di completare la fecondazione e gli embrioni che ne risultano siano in grado di raggiungere lo stadio di blastocisti (costituito da circa 100 cellule) che è lo stadio più precoce in cui si può valutare la vitalità. Questo tipo di ricerca comporterà l'intenzionale generazione di embrioni in vitro per soli fini di ricerca. 4. Attualmente, la disponibilità di ovociti e di embrioni per la ricerca e per la fecondazione assistita richiede che gli ovociti provengano da donne, con i relativi oneri e i rischi per le donne stesse da cui vengono prelevati gli ovociti. Una volta che i gameti derivati da Csp saranno in grado di portare a termine la fecondazione, si potrà ridurre l'esigenza di ottenere gli ovociti dalle donne. Inoltre, un maggior numero di embrioni potrà essere prodotto per la ricerca e, potenzialmente, anche per la riproduzione umana. 5. Il progresso della ricerca sui gameti derivati da Csp può darsi faciliti anche applicazioni dirette a scopi che saranno socialmente controversi, come ad esempio la modificazione della linea germinale per correggere mutazioni, per aumentare la resistenza alle malattie, o per attuare altre forme di miglioramento biologico, o per aumentare le possibilità di selezionare embrioni, o consentire la nascita di figli da genitori dello stesso sesso (ma su questo punto, cfr. Lo stato della scienza: 2a e 2b). 6. La maggior parte del progresso scientifico che ci si aspetta dai gameti derivati dalle Csp saranno ottenuti non dalla ricerca sugli embrioni, ma dalla ricerca sui gameti sviluppati in vitro. Per esempio il ruolo di specifici geni nello sviluppo delle cellule germinali, l'origine di anomalie

Bioetica e mondo laico



Questa pagina è stata realizzata in collaborazione con la Consulta di Bioetica Onlus, associazione culturale che promuove la bioetica in prospettiva laica. Per info: www.consultadibioetica.org o chiamare il numero 0258300423. Come onlus può ricevere donazioni ed essere destinataria del 5 per mille: nella dichiarazione dei redditi basta mettere la firma nello spazio riservato alle onlus e indicare il codice fiscale: 97362610152

cromosomiche, e lo sviluppo di terapie della fertilità per persone con danni alle gonadi. **Raccomandazioni**
1. La ricerca sui gameti derivati da Csp deve conformarsi ai principi e alle norme etiche della pratica clinica, ed essere sottoposta ai meccanismi di controllo oggi esistenti. Con il progredire di questa ricerca, i ricercatori, le istituzioni di ricerca e gli sponsor dovranno considerare se questi attuali meccanismi saranno ancora sufficientemente robusti per garantire i più alti standard di integrità etica. Attenzione specifica deve essere posta per proteggere i diritti e gli interessi di tutte le fonti umane di cellule da cui si ottengono i gameti, tra cui la richiesta per ottenere uno specifico consenso prima che un qualche gamete derivato da Csp sia usato per la riproduzione. 2. Anche i direttori di riviste scientifiche devono sostenere e promuovere alti standard di integrità etica per la ricerca sui gameti derivati da Csp. Per esempio, su richiesta dei direttori, gli autori devono fornire l'assicurazione di aver seguito le linee guida locali, tra cui l'approvazione apposita del comitato etico. 3. Organismi di controllo dovranno essere attivi prima di qualsiasi tentativo di utilizzare gameti derivati da Csp per la riproduzione umana. Il controllo dovrebbe comprendere anche lo sviluppo di appropriati standard per la ricerca preclinica. I tentativi iniziali devono essere condotti solo nel contesto della ricerca. Inoltre, la salute e il benessere delle donne che vi partecipano, lo sviluppo dei loro feti, e l'evoluzione della gravidanza devono essere monitorati scrupolosamente. Anche la salute e il benessere dei bambini nati devono essere monitorati con studi di follow-up a lungo termine. 4. Le

preoccupazioni di carattere tecnico e circa la sicurezza possono essere risolte nel tempo grazie alla ricerca e ai miglioramenti, mentre può darsi che le altre considerazioni morali continuano ad essere al centro del dibattito pubblico. 5. Le scelte pubbliche hanno un grande potere di facilitare o di ostacolare la ricerca scientifica sui gameti derivati da Csp. Chi opera le scelte pubbliche deve essere circospetto quando regola la scienza. Una volta promulgata, le politiche pubbliche - nazionali o internazionali - che governano la scienza devono essere flessibili, così da adeguarsi sia alla rapidità del progresso scientifico sia ai cambiamenti dei valori sociali. 6. Le società hanno l'autorità di regolare la scienza, e gli scienziati hanno la responsabilità di ubbidire alla legge. Tuttavia i politici devono astenersi dall'interferire con la ricerca scientifica, a meno che ci sia una grave giustificazione per farlo. Qualsiasi interferenza con la ricerca scientifica deve essere basata su ragionevoli preoccupazioni concernenti rischi dimostrabili di danni alle persone, alle istituzioni sociali, o alla società nel complesso. Nel caso di gameti derivati da Csp, è importante dimensionare le scelte pubbliche specificamente a quelle dimensioni della ricerca o alle sue applicazioni che sono state dimostrate essere inaccettabili, e che quelle scelte pubbliche siano proporzionate alla grandezza di ciò che è moralmente in questione. 7. Incoraggiamo il dibattito pubblico e informato tra gli scienziati, i politici e il pubblico per garantire che i dati scientifici ed i valori sociali siano adeguatamente e accuratamente considerati nelle scelte per le controversie applicazioni dei gameti derivati da Csp. (Traduzione dall'inglese di Maurizio Mori)