

Cellule staminali: progressi scientifici, dialogo fra scienza e società e problematica etica

Giovanni Pellegrì

Fondazione «Science et Cité» (Berna)

Per “fare un uomo” occorrono circa 100 milioni di miliardi di cellule distribuite in diversi tessuti e con caratteristiche morfologiche e funzionali specifiche. Sulla base di una classificazione molto generale, si stima che il corpo umano contenga oltre 250 tipi di cellule differenti, ognuna delle quali specializzata a svolgere determinate funzioni. Una cellula nervosa, grazie alla presenza di determinate proteine e all'assenza di altre, esibisce strutture e funzioni uniche che la rendono adatta a generare e trasmettere gli impulsi nervosi. Una cellula dell'epidermide, proprio per le sue specifiche caratteristiche, si rivela particolarmente idonea alla formazione di una barriera protettiva tra il mondo interno e quello esterno. Tutte queste cellule derivano da una sola struttura biologica iniziale: lo zigote. Da questa unica cellula verranno quindi progressivamente plasmate tutte le cellule, i tessuti e gli organi che compongono un organismo vivente. Il passaggio dallo zigote all'organismo adulto avviene grazie ad una spettacolare cascata di reazioni biochimiche orchestrata dall'accurata attivazione di migliaia di geni che, attraverso un'alternanza di eventi di proliferazione e di differenziamento, modellano le cellule e i tessuti per farli divenire sempre più specializzati.

1. La biologia delle cellule staminali

Il corpo di un organismo vivente, una volta formato, è confrontato ad un problema strutturale e funzionale di notevole portata. Tutte le cellule che lo compongono con l'andare del tempo si usurano e devono essere periodicamente sostituite. Ogni giorno, per esempio, l'organismo umano deve sostituire un miliardo di nuovi globuli rossi e ogni due settimane gli strati protettivi della pelle sono interamente rinno-

vati. I “pezzi di ricambio” vengono forniti da specifici serbatoi di cellule indifferenziate presenti in ogni tessuto: le cellule staminali adulte. Esse si trovano ad uno stadio immaturo e conservano la capacità di moltiplicarsi, quando è necessario si attivano e possono sostituire all'interno di un tessuto le cellule invecchiate. L'attivazione di una cellula staminale adulta conduce alla produzione, per divisione cellulare, di due cellule figlie con destini completamente diversi (cfr. figura 1): una cellula figlia resterà di tipo staminale, conservando le caratteristiche della cellula madre e mantenendo così intatta la riserva all'interno del tessuto; la seconda cellula figlia va invece incontro ad un processo di differenziamento che la porterà ad assumere le caratteristiche richieste dal tessuto in cui risiede. Questo secondo tipo di cellula passa così da uno stato “immaturo”, tipico della cellula staminale, ad uno “specializzato” tipico della cellula adulta e perde la capacità di dividersi.

Gli scienziati sono oggi in grado di isolare e coltivare in laboratorio le cellule staminali e con opportuni trattamenti riescono a farle differenziare in cellule di diversi tessuti. Questa caratteristica può essere sfruttata per rigenerare tessuti lesi e offre prospettive terapeutiche per malattie attualmente incurabili come le patologie degenerative del sistema nervoso centrale (morbo di Parkinson, malattia di Alzheimer, degenerazione o lesione del midollo spinale) ma anche per la rigenerazione di tessuti lesi, come nell'infarto del miocardio o nel diabete. Gli interessi scientifici, clinici ed economici sono quindi considerevoli poiché le staminali potrebbero offrire nuove prospettive terapeutiche per patologie frequenti soprattutto nei paesi industrializzati.

1.1. Gli albori dello sviluppo: la totipotenza

Lo zigote è il primo stadio di sviluppo di un organismo vivente, il punto di partenza del ciclo vitale, esso racchiude il fascino e la fantasia della vita. Questa cellula nasce dall'incontro di due cellule sessuali – l'ovulo e lo spermatozoo – straordinariamente programmate e altamente specializzate. L'unione di queste due cellule dà origine ad un nuovo sistema che tuttavia non costituisce la semplice addizione delle due cellule genitrici. Lo zigote, fin da subito, si presenta come un'unità a sé stante con caratteristiche morfologiche, biochimiche e genetiche uniche. In altri termini, sebbene prodotto dall'unione di due cellule specializzate, esso si ritrova a fare un salto indietro nel tempo. I programmi genetici sono rimessi a zero e dallo sviluppo della nuova cellula emergeranno tutti i tipi di cellule che compongono un essere umano, dai globuli rossi, agli epatociti, dalle cellule della pelle fino a quelle dell'occhio. Addirittura questa unica cellula sarà in grado di dare origine ad un essere umano completo. Per questa estrema versatilità, lo zigote viene definito “cel-

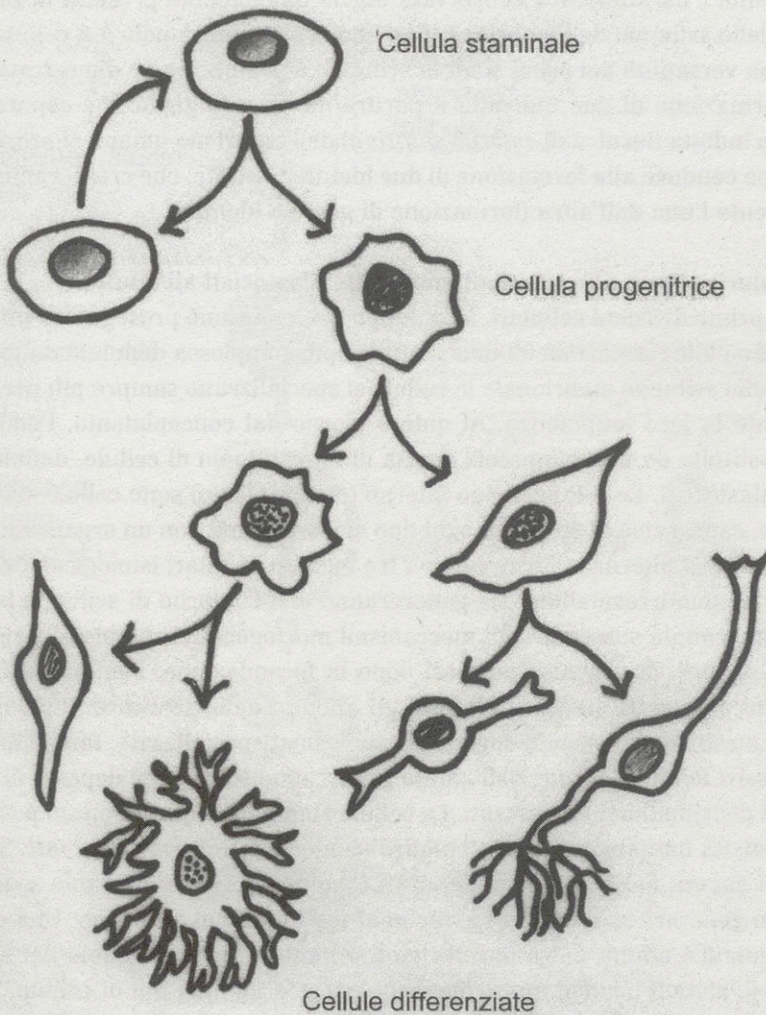


Figura 1: La divisione di una cellula staminale è asimmetrica. Una cellula figlia è identica a quelle madre e permette di mantenere intatta la riserva di staminali all'interno di un tessuto, l'altra cellula figlia inizia invece un processo di differenziamento che la porterà ad assumere le caratteristiche cellulari richieste dal tessuto in cui risiede.

lula totipotente”, caratteristica conservata anche dalle cellule presenti negli stadi successivi dello sviluppo dell’embrione (fino allo stadio embrionale a 8 cellule).

L'estrema versatilità dei primi stadi di sviluppo dell’embrione è dimostrata dalla possibile formazione di due individui a partire da un solo zigote. La separazione spontanea o indotta (tecnica di *embryo splitting*) dell’embrione umano ai primi giorni di sviluppo conduce alla formazione di due identità distinte, che cresceranno indipendentemente l’una dall’altra (formazione di gemelli identici).

1.2. Dalla pluripotenza alla multipotenza, dalla blastocisti all’adulto

Dopo le prime divisioni cellulari, lo sviluppo dell’embrione prosegue ad un ritmo incessante fino alla formazione di una struttura più complessa denominata morula. Nel corso dello sviluppo embrionale le cellule si specializzano sempre più perdendo gradualmente la loro totipotenza. Al quinto giorno dal concepimento, l’embrione umano è costituito da una minuscola massa di un centinaio di cellule, definita con il termine blastocisti. Le cellule al suo interno (embrioblasto) sono cellule staminali *pluripotenti*, capaci cioè di generare ogni tipo di tessuto, ma non un organismo completo. Dalla massa interna si formeranno i tre foglietti cellulari istologicamente differenti con destino irreversibile che genereranno al 14° giorno di sviluppo la stria primitiva che, con un susseguirsi di meccanismi morfogenetici complessi, originerà gli abbozzi di tutti gli organi. Due mesi dopo la fecondazione, l’embrione umano misura pochi millimetri ma possiede tutti gli abbozzi delle strutture fondamentali del corpo. Le cellule che lo compongono si sono ormai specializzate, tanto che negli stadi successivi fetali così come nell’adulto rimarranno solo scarsi depositi di cellule staminali distribuiti nei vari tessuti. Le cellule staminali a questo punto possiedono una plasticità limitata, per questo motivo vengono definite *multipotenti*. Si tratta di cellule ancora indifferenziate ma che hanno bene o male il destino segnato e che possono generare solo cellule identiche al tessuto in cui risiedono. Una cellula staminale ematica adulta potrà dare origine soltanto a tutte le cellule del sangue (globuli rossi, globuli bianchi, piastrine, ecc), ma non ad altri tipi di cellule. Il loro ruolo sarà di sostenere il ricambio delle cellule usurate o danneggiate all’interno di un tessuto.

Durante lo sviluppo dell’uomo, dalla fecondazione all’adulto, sono quindi presenti diversi tipi di cellule staminali che si distinguono per il loro grado di plasticità, cioè per la loro capacità di differenziarsi in altre cellule (cfr. figura 2). Le cellule staminali totipotenti possono generare un intero organismo e quindi tutti i tessuti in esso presenti e si trovano nell’embrione fino a due giorni e mezzo dopo la fecondazione; le cellule staminali pluripotenti – che possono generare tutti i tipi di cellule –

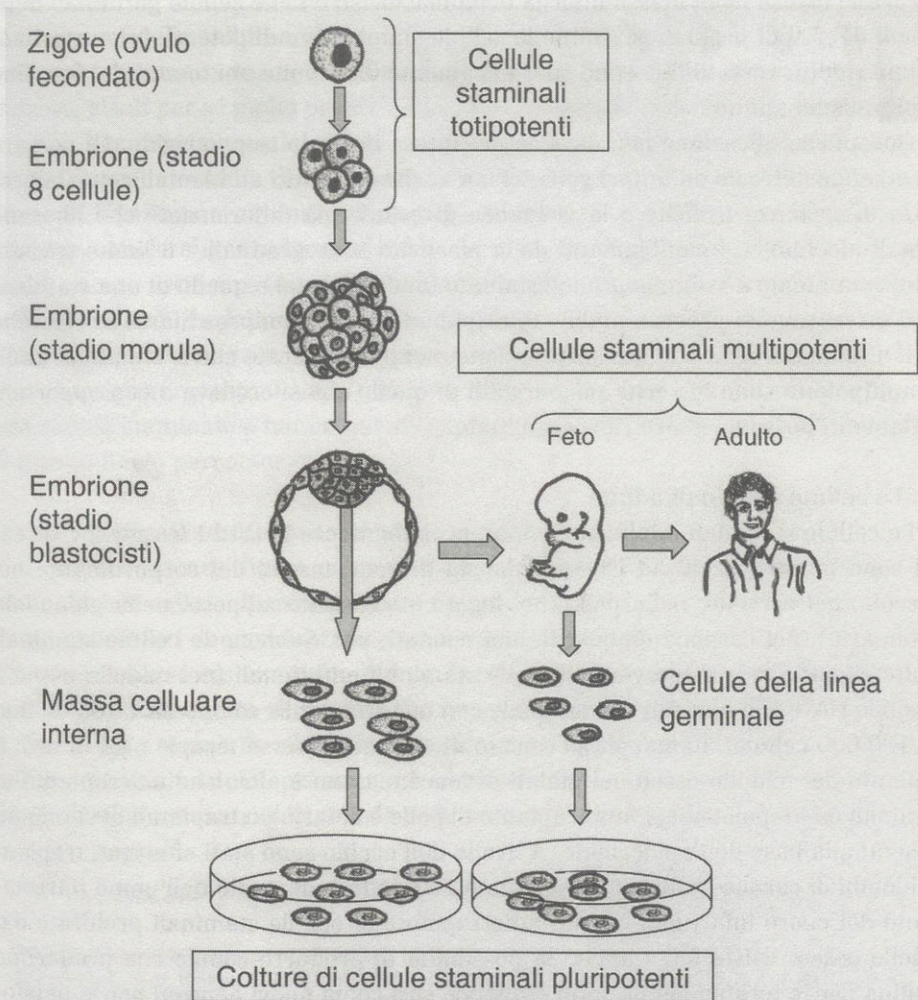


Figura 2: Le cellule staminali totipotenti sono presenti nei primissimi stadi di sviluppo dell'embrione (dallo zigote allo stadio a 8 cellule). Le cellule staminali pluripotenti si possono isolare dall'embrione allo stadio di blastocisti e dalle cellule germinali del feto di pochi mesi. Infine le cellule staminali multipotenti sono presenti nel feto e in tutti i tessuti dell'organismo adulto.

si trovano invece nella massa interna della blastocisti e nelle cellule germinali delle gonadi dei feti di pochi mesi. Infine le cellule staminali multipotenti – che esprimono una ridotta versatilità – sono sporadicamente distribuite nei tessuti del feto fino all'organismo adulto.

Questa classificazione non deve essere intesa in modo troppo rigido. La versatilità dipende non solo da fattori genetici ma anche da fattori ambientali come la presenza di sostanze trofiche o la vicinanza di cellule già differenziate che liberano segnali biochimici. I cambiamenti della plasticità sono gradualmente e il limite tra una cellula staminale a sviluppo predeterminato (multipotente) e quello di una staminale ad orientamento programmabile (pluripotente) non è sempre chiaro. Le ricerche degli ultimi anni hanno infatti sorprendentemente dimostrato che le staminali adulte multipotenti sono in verità più versatili di quello che si credeva e con opportuni trattamenti possono essere riprogrammate.

1.3. Le cellule staminali adulte

Le cellule staminali adulte sussistono probabilmente in tutti i tessuti. I ricercatori sono infatti riusciti ad isolarne da più di venti tessuti del corpo umano: nel muscolo, nel cervello, nella pelle, nel fegato, nel tessuto adiposo, nella ghiandola mammaria¹, nel cordone ombelicale dei neonati, ecc. Sebbene le cellule staminali adulte siano rare e meno versatili delle staminali embrionali (nel midollo osseo è possibile rinvenire una cellula staminale con una frequenza compresa 1/10.000 fino a 1/100.000 cellule), hanno già permesso di ottenere diverse terapie oggi in uso: il trapianto del midollo osseo nei malati di leucemia non è altro che un trapianto di staminali ematopoietiche, l'autotrapianto di pelle è di fatto un trapianto di staminali presenti alla base dell'epidermide. A livello dell'occhio sono stati effettuati trapianti di lembi di cornea costituiti da staminali ed è in fase di studio nell'uomo il trattamento del cuore infartuato con un autotrapianto di cellule staminali prelevate dal midollo osseo. Esiste forse anche la possibilità di produrre cellule che producono insulina per la terapia dei pazienti diabetici, così come nuovi neuroni per le patologie neurodegenerative come la malattia di Alzheimer, il morbo di Parkinson, la sclerosi multipla, la Corea di Huntington e la sclerosi laterale amiotrofica. La via da percorrere è però ancora lunga e tortuosa, i ricercatori dovranno capire non solo come ottenere in coltura le differenti cellule ma essere certi della loro funzionalità ed essere sicuri che queste cellule non si trasformino in seguito in cellule tumorali.

¹ I. KUEHNLE, M. A. GOODELL, *The therapeutic potential of stem cells from adults*, in BMJ 2002 Aug 17; 325 (7360) 372-376.

Un esempio forse può chiarire la complessità del percorso ancora da realizzare: per ottenere delle cellule utili per il trattamento di una malattia neurodegenerativa occorre trasformare una cellula staminale in neurone (cellula nervosa). Questa operazione, già di per sé molto problematica, non sarà sufficiente per lo sviluppo di una terapia. Per rimpiazzare le cellule lese bisognerà produrre una precisa sottoclasse di cellula, per il morbo di Parkinson occorreranno neuroni dopaminergici, per la Corea di Huntington neuroni gabaergici, mentre per la sclerosi multipla occorrerà ottenere cellule oligodendrogliali. Una volta superati questi enormi ostacoli bisognerà ancora verificare la funzionalità e il comportamento di queste cellule nel cervello di animali da laboratorio. Solo allora, se tutti questi ostacoli saranno stati oltrepassati con successo, si potranno cominciare ad immaginare nuove terapie. Le ricerche si stanno attualmente concentrando sugli aspetti di differenziamento di una cellula staminale e hanno quindi appena appoggiato il piede sul primo gradino di questo lungo percorso.

1.4. Le staminali adulte: più versatili del previsto

I risultati ottenuti finora concernono soprattutto le cellule staminali adulte e in particolare le cellule staminali isolate dal midollo osseo. Esse sono infatti conosciute dai ricercatori da parecchi decenni e sono relativamente facili da isolare. Il dato più sorprendente emerso dalle ultime ricerche è l'inaspettata plasticità di queste cellule che ha costretto gli scienziati a riconsiderare la limitata versatilità assegnata fino a poco tempo fa alle cellule staminali adulte². In determinate condizioni le cellule staminali adulte possono infatti essere differenziate in tessuti diversi da quello di origine³ contraddicendo la definizione di "multipotente". Eva Mezey e i suo

² C. M. VERFAILLIE, *Adult stem cells: assessing the case for pluripotency*, in Trends Cell Biol. 2002 Nov. 12 (11), 502-508.

³ Esempi di transdifferenziamento di cellule staminali adulte possono essere trovati nei seguenti studi: B. E. PETERSEN, W. C. BOWEN, K. D. PATRENE, W. M. MARS, A. K. SULLIVAN, M. MURASE et al., *Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells*, in Science 284 (1999) 1168-1170; N. D. THEISE, M. NIMMAKAYALU, R. GARDNER, P. B. ILLEI, G. MORGAN, L. TEPPERMAN et al., *Liver from bone marrow in humans*, in Hepatology 32 (2000) 11-16; E. MEZEY, K. J. CHANDROSS, G. HARTA, R. A. MAKI, S. R. MCKERCHER, *Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow*, in Science 290 (2000) 1779-1782; T. R. BRAZELTON, F. M. ROSSI, G. I. KESHET, H. M. BLAU, *From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice*, in Science 290 (2000) 1775-1779; K. A. JACKSON, T. MI, M. A. GOODELL, *Hematopoietic potential of stem cells isolated from murine skeletal muscle*, in Proc Natl Acad Sci USA 96 (1999) 14482-14486; C. R. BJORNSON, R. L. RIETZE, B. A. REYNOLDS, M. C. MAGLI, A. L. VESCOVI, *Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo*, in Science 283 (1999) 534-537; R. GALLI, U. BORELLO, A. GRITTI, M. G. MINASI, C. BJORNSON, M. COLETTA et al., *Skeletal myogenic potential of human and mouse neural stem cells*, in Nat Neurosci 3 (2000) 986-991; D. L. CLARKE, C. B. JOHANSSON, J. WILBERTZ, B. VERESS, E. NILSSON, H. KARLSTROM et al., *Generalized potential of adult neural*

collaboratori⁴ hanno per esempio esaminato il tessuto cerebrale di quattro donne che avevano subito un trapianto di midollo osseo (che contiene cellule staminali adulte) donato da individui di sesso maschile. I ricercatori si sono accorti che nel cervello delle donne erano presenti cellule gliali e neuroni con cromosomi maschili (XY). L'unica spiegazione per questa curiosa presenza era l'infiltrazione e il successivo differenziamento delle cellule staminali midollari maschili nel cervello delle donne. Questo risultato mostra quindi che le staminali adulte del midollo osseo, che normalmente avrebbero la capacità di formare unicamente cellule del sangue o della linea mesenchimale (ossa, pelle, grasso), si sono trasformate spontaneamente in cellule cerebrali. Risultati analoghi sono stati ottenuti osservando la composizione cellulare del fegato e delle ossa di pazienti che avevano subito un trapianto di midollo osseo⁵. Altre evidenze sono state raccolte da un gruppo di ricercatori svedesi⁶ che hanno iniettato delle cellule staminali nervose adulte in blastocisti di topo. Tali cellule si sono integrate nel normale sviluppo dei tessuti del topo adulto trasformandosi in cellule pancreatiche, intestinali, renali e di altri organi. Il gruppo diretto a Gainesville da Edward Scott⁷, dell'Università della Florida, ha evidenziato la trasformazione di cellule staminali del midollo osseo in vasi sanguigni. Inserendo un gene che produce una sostanza fluorescente in una cellula staminale del midollo osseo, gli scienziati hanno notato che i nuovi capillari formatesi nella retina di

stem cells, in Science 288 (2000) 1660-1663; K. A. JACKSON, S. M. MAJKA, H. WANG, J. POCIUS, C. J. HARTLEY, M. W. MAJESKY et al., *Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells*, in J Clin Invest 107 (2001) 1395-1402; D. ORLIC, J. KAJSTURA, S. CHIMENTI, F. LIMANA, I. JAKONIUK, F. QUAINI et al., *Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival*, in Proc Natl Acad Sci USA 98 (2001) 10344-10349; D. ORLIC, J. KAJSTURA, S. CHIMENTI, I. JAKONIUK, S. M. ANDERSON, B. LI et al., *Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium*, in Nature 410 (2001) 701-705; E. LAGASSE, H. CONNORS, M. AL DHALIMY, M. REITSMA, M. DOHSE, L. OSBORNE et al., *Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo*, in Nat Med 6 (2000) 1229-1234; D. S. KRAUSE, N. D. THEISE, M. I. COLLECTOR, O. HENEGARIU, S. HWANG, R. GARDNER et al., *Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell*, in Cell 105 (2001) 369-377.

- 4 E. MEZEY, S. KEY, G. VOGELSANG, I. SZALAYOVA, G. D. LANGE, B. CRAIN, *Transplanted bone marrow generates new neurons in human brains*, in Proc Natl Acad Sci USA 100 (2003) 1364-1369.
- 5 N. D. THEISE, M. NIMMAKAYALU, R. GARDNER, P.B. ILLEI, G. MORGAN, L. TEPERMAN et al., *Liver from bone marrow in humans*, in Hepatology 32 (2000) 11-16; E. M. HORWITZ, D. J. PROCKOP, L. A. FITZPATRICK, W. W. K. KOO, P. L. GORDON, M. NEEL et al., *Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta*, in Nat Med 5 (1999) 309-313.
- 6 D. L. CLARKE, C. B. JOHANSSON, J. WILBERTZ, B. VERESS, E. NILSSON, H. KARLSTROM, U. LENDAHN, J. FRISEN, *Generalized potential of adult neural stem cells*, in Science 288 (2000) 1660-1663.
- 7 M. B. GRANT, W. S. MAY, S. CABELLERO, G. A. BROWN, S. M. GUTHRIE, R. N. MAMES, B. J. BYRNE, T. VAUGHT, P. E. SPOERRI, A. B. PECK, E. W. SCOTT, *Adult hematopoietic stem cells provide functional hemangioblast activity during retinal neovascularization*, in Nat Med 8 (2002) 607-612.

topi presentavano la caratteristica emissione di luce. Questo significa che i nuovi vasi capillari della retina si sono differenziati a partire da una cellula staminale del midollo osseo che era migrata nell'occhio. Catherine Verfaillie e il suo gruppo dell'Università del Minnesota di Minneapolis⁸ ha isolato a partire dal midollo osseo umano e di topo delle cellule staminali mesenchimali, evidenziando la loro capacità pressoché illimitata di riprodursi in vitro, caratteristica che era riscontrata unicamente nelle staminali embrionali. Trapiantate in embrioni precoci di ratto, le cellule staminali adulte si sono trasformate in tutti i tipi cellulari dell'organismo, senza dare origine a tumori. Le cellule staminali mesenchimali hanno dimostrato di essere molto versatili anche se trapiantate in animali adulti. Questi e altri risultati mostrano quindi l'estrema versatilità delle cellule staminali adulte e la loro capacità, in presenza di opportuni stimoli ambientali, di trasformare la loro "multipotenzialità" in "pluripotenzialità", rendendo così la loro predeterminazione reversibile.

Utilizzando le peculiarità delle cellule staminali adulte si stanno aprendo nuove prospettive per il trattamento del tessuto cardiaco infartuato. Sono stati già realizzati autotrapianti di cellule staminali prelevate dal midollo osseo e iniettate nel cuore infartuato di alcuni pazienti. Finora non esistono prove certe dell'efficacia di tali trattamenti, anche se spesso i ricercatori hanno potuto constatare un miglioramento della funzione cardiaca⁹. Questo vorrebbe dire che le cellule staminali iniettate si sono posizionate nel cuore e trasformate in cellule cardiache, rigenerando il tessuto leso.

La capacità delle cellule staminali adulte di trasformarsi in cellule differenti dal tessuto di provenienza permette di immaginare anche altre terapie basate sull'autotrapianto. Sono per esempio in corso trattamenti sperimentali sull'animale per fronteggiare patologie come il diabete o alcune malattie neurodegenerative.

I vantaggi delle terapie con le cellule staminali adulte sono molteplici: dal profilo strettamente etico, le cellule utilizzate non provengono da embrioni e dal profilo clinico, dato che queste cellule sono autologhe – cioè appartengono al soggetto stesso – non sussistono problemi di incompatibilità e di rigetto.

Un'altra fonte di cellule staminali ematopoietiche è il sangue del cordone ombelicale ottenuto subito dopo il parto: le cellule staminali isolate dal cordone sembra-

⁸ Y. JIANG, B. N. JAHAGIRDAR, R. L. REINHARDT, R. E. SCHWARTZ, C. D. KEENE, X. R. ORTIZ-GONZALEZ, M. REYES, T. LENVIK, T. LUND, M. BLACKSTAD, J. DU, S. ALDRICH, A. LISBERG, W. C. LOW, D. A. LARGAESPADA, C. M. VERFAILLIE, *Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow*, in *Nature* 418 (2002) 41-49.

⁹ Due recenti studi sono per esempio stati pubblicati sulla rivista "The Lancet" dello scorso 4 gennaio 2003.

no essere ancora più immature delle staminali presenti nel midollo adulto e di più facile accesso. Un po' ovunque nel mondo sono così nate le banche pubbliche di sangue del cordone ombelicale. Un cordone ombelicale contiene mediamente 100 millilitri di sangue, dal quale vengono isolate le staminali e poi crioconservate in azoto liquido. Queste cellule potranno in seguito essere utilizzate per la cura di certe patologie come la leucemia¹⁰. Oltre alle banche pubbliche stanno fiorendo le banche private che offrono una sorta di assicurazione biologica a pagamento. Questi laboratori privati isolano e congelano le staminali del sangue del cordone ombelicale che potranno essere utilizzate a fini terapeutici (costo: alcune migliaia di dollari). È tuttavia doveroso sottolineare che la probabilità che un individuo abbia bisogno del proprio sangue del cordone ombelicale nel corso della vita è di un 1 caso su 200'000 secondo i dati del National Institutes of Health. Più interessanti sono quindi le soluzioni proposte dalle banche pubbliche che si basano sul principio della donazione libera e della messa a disposizione di cellule staminali per tutti.

1.5. Le cellule staminali embrionali umane

Le cellule staminali embrionali sono isolate dalla massa interna della blastocisti¹¹, il loro prelievo implica la distruzione dell'embrione. Le cellule staminali embrionali sono dette pluripotenti poiché possono dare origine in vivo o in vitro a qualsiasi tipo di cellula dell'organismo adulto o fetale¹². In presenza di opportune sostanze possono essere mantenute allo stadio pluripotente per un tempo indeterminato e con l'aggiunta di particolari fattori di crescita il loro processo di differenziamento può essere diretto verso un determinato tipo di cellula. Dopo la scoperta delle potenzialità delle cellule staminali embrionali del topo avvenuta nel 1981, il gruppo di ricerca diretto da James Thomson, dell'Università del Wisconsin ha dimostrato nel 1998 che è possibile coltivare in laboratorio le staminali pluripotenti prelevate da embrioni umani. Pochi giorni dopo un altro gruppo di ricercatori ha evidenziato che anche nelle gonadi di feti umani sussistono delle cellule pluripotenti. A

¹⁰ In Svizzera esistono attualmente due banche pubbliche a Basilea e Ginevra che hanno già raccolto circa 600 campioni di sangue. Verso la fine del 2003 dovrebbero aprire altri due centri di raccolta a Berna e Zurigo.

¹¹ G. R. MARTIN, *Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells*, in Proc Natl Acad Sci USA 78 (1981) 7634-7638.

¹² A. G. SMITH, *Culture and differentiation of embryonic stem cells*, in J. Tiss. Cult. Methods 13 (1991) 89-94; G. M. KELLER, *In vitro differentiation of embryonic stem cells*, in Curr. Opin. Cell Biol. 7 (1995) 862-869; M. V. WILES & B. M. JOHANSSON, *Embryonic stem cell development in chemically defined medium*, in Exp. Cell Res. 247 (1999) 241-248.

partire dai primi protocolli di ricerca sviluppati da questi laboratori sono state create un po' ovunque nel mondo numerose linee di cellule staminali pluripotenti a partire da embrioni umani¹³. Le applicazioni terapeutiche per l'uomo sono potenzialmente interessanti, ma prima occorre risolvere innumerevoli problemi tecnici senza eludere la problematica etica. Dal profilo tecnico occorre trovare il modo di dirigere i processi di differenziamento della cellula staminale per ottenere un tipo di cellula desiderato. I dati raccolti in questi ultimi anni hanno dimostrato che in presenza di opportune sostanze è possibile indirizzare il loro sviluppo, infatti i ricercatori hanno trasformato in vitro delle cellule staminali embrionali in diverse tipi di cellule dimostrando, in alcuni casi, anche la loro funzionalità¹⁴. Per le cellule staminali embrionali esiste anche il problema della compatibilità tra donatore (blastocisti) e ricevente (paziente). Essendo due individui geneticamente distinti potrebbero insorgere problemi di rigetto analogamente a quanto avviene nei trapianti di organo. Infine non bisogna sottovalutare la possibilità che una cellula staminale possa trasformarsi in cellula tumorale (teratomi), manifestando così gli aspetti nefasti della sua grande versatilità.

I vantaggi dell'uso delle cellule staminali embrionali risiedono sia nella loro estrema versatilità, sia nella possibilità di mantenerle in coltura ad uno stadio pluripotente per un tempo indeterminato, contrariamente alla maggior parte di cellule staminali adulte che dopo alcune divisioni perdono la loro capacità proliferativa.

Tuttavia, il problema centrale sull'uso di cellule embrionali umane è primariamente di natura etica. L'unica fonte di cellule staminali pluripotenti sono infatti gli

¹³ Il National Institutes of Health americano (NIH) ha creato il registro "NIH Human Embryonic Stem Cell Registry" che cataloga le linee cellulari ottenute da staminali embrionali umane. Il catalogo, che contiene 78 linee di cellule staminali embrionali umane, può essere consultato al sito <http://escr.nih.gov/>. In Asia, e in particolare in Cina, esistono molte altre linee di cellule embrionali umane che non sono catalogate dal registro americano.

¹⁴ B. E. REUBINOFF, M. F. PERA, C. Y. FONG, A. TROUSON, A. BONGSO, *Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro*, in *Nature Biotechnol* 18 (2000) 399-404; J. S. ODORICO, D. S. KAUFMAN, J. A. THOMSON, *Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines*, in *Stem Cells* 19 (2001) 193-204; S. ASSADY, G. MAOR, M. AMIT, J. ITS KOVITZ-ELDOR, K. L. SKORECKI, M. TZUKERMAN, *Insulin production by human embryonic stem cells*, in *Diabetes* 50 (2001) 1691-1697; M. SCHULDINER, O. YANUKA, J. ITS KOVITZ-ELDOR, D. A. MELTON, N. BENEVENISTY, *Effects of eight growth factors on the differentiation of cells derived from human embryonic stem cells*, in *Proc Natl Acad Sci USA* 97 (2000) 11307-11312; B. E. REUBINOFF, P. ITS YKSON, T. TURETSKY et al., *Neural progenitors from human embryonic stem cells*, in *Nature Biotechnol* 19 (2001) 1134-1140; S. C. ZHANG, M. WERNIG, I. D. DUNCAN, O. BRUSTLE, J. A. THOMSON, *In vitro differentiation of transplantable neural precursors from human embryonic stem cells*, in *Nature Biotechnol* 19 (2001) 1129-1133; D. S. KAUFMAN, E. T. HANSON, R. L. LEWIS, R. AUERBACH, J. A. THOMSON, *Hematopoietic colony-forming cells derived from human embryonic stem cells*, in *Proc Natl Acad Sci USA* 98 (2001) 10716-10721.

embrioni umani (o le gonadi dei feti di pochi mesi di vita). Attualmente nelle differenti nazioni non esiste una visione concorde sia a livello etico sia a livello di legislazioni. In alcuni Stati è possibile utilizzare gli embrioni umani soprannumerari per la ricerca scientifica, in certi Stati è persino possibile la loro produzione e il loro sviluppo fino al 14° giorno. Invece in altri Stati l'uso e la produzione di embrioni per la ricerca scientifica non è autorizzato¹⁵.

1.6. La clonazione terapeutica

Per ovviare al problema della compatibilità tra le cellule staminali embrionali e quelle del paziente alcuni scienziati hanno proposto una via alternativa al prelievo di staminali da embrioni umani: la clonazione terapeutica, detta anche tecnica del trasferimento di nucleo. Questo procedimento consiste nel prelievo di un ovocita, al quale viene estratto il nucleo, che viene in seguito sostituito con un altro nucleo prelevato da una cellula della persona ricevente (cfr. figura 3). La cellula così formata darà origine a un embrione dotato di un patrimonio genetico identico a quello del paziente, una sorta di serbatoio su misura di cellule staminali pluripotenti. Lo sviluppo di questo embrione verrà poi interrotto allo stato di blastocisti e le cellule staminali della sua massa interna messe in coltura e utilizzate per creare cellule di ricambio per i tessuti malati del paziente.

Occorre a questo punto mettere in evidenza che finora questa tecnica non ha permesso di sviluppare nessuna terapia, i problemi legati alla tecnica della clonazione sono infatti innumerevoli – non da ultimo il suo alto tasso di insuccesso – e i problemi etici senza soluzioni.

¹⁵ Germania e Austria possiedono le legislazioni più severe. In Austria per esempio gli ovuli e gli embrioni umani sono utilizzati esclusivamente a favore della donna dalla quale provengono e qualsiasi forma di ricerca sugli embrioni è vietata. Il Bundestag tedesco ha invece accettato una legge che prevede il divieto d'ottenere o di importare delle cellule staminali embrionali per la ricerca scientifica. L'unica eccezione concerne le cellule staminali embrionali ottenute prima dell'1.01.2002. In Spagna il dibattito è molto acceso, il Congresso spagnolo ha approvato una risoluzione che «invita il Governo ad incentivare e a dare priorità alle ricerche sulle cellule staminali adulte». Dal suo canto il Governo spagnolo si era già espresso contrario alla ricerca sugli embrioni umani. In Svizzera il 20 novembre 2002 il Consiglio Federale ha presentato il disegno di legge che disciplina la ricerca su cellule staminali embrionali e la ricerca su embrioni soprannumerari. Secondo il progetto di legge l'impiego di embrioni soprannumerari e di cellule staminali a fini di ricerca sarà consentito a severe condizioni.

Informazioni: <http://www.bag.admin.ch/embryonen/bundesgesetz/1/index.htm>. In Francia si sta dibattendo su un disegno di legge che intende proibire qualsiasi forma di clonazione umana a scopi riproduttivi e terapeutici. La ricerca sugli embrioni soprannumerari e sulle cellule staminali embrionali da essi derivati sarà invece autorizzata ma a condizioni severe, mentre la creazione di embrioni umani per la ricerca scientifica resterà proibita. In altri Stati regnano invece norme più liberali: La Gran Bretagna permette dal 1990 la ricerca su embrioni umani fino al 14° giorno, e ora anche la clonazione terapeutica, resta proibita quella riproduttiva. Una situazione analoga è presente in Svezia e nei Paesi Bassi.

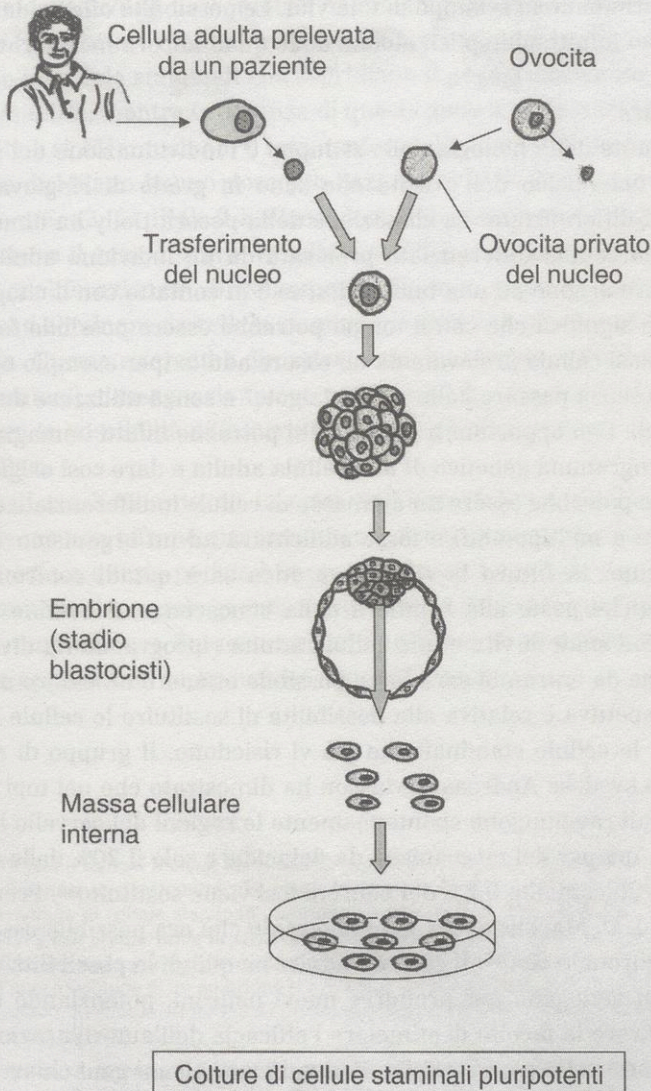


Figura 3: La clonazione terapeutica, detta anche tecnica del trasferimento del nucleo, permette la produzione di cellule staminali embrionali pluripotenti con caratteristiche genetiche identiche a quelle di un potenziale paziente.

I ricercatori tuttavia sperano da questi studi di ottenere nuove informazioni sui meccanismi che determinano lo sviluppo di una vita. Le possibilità offerte dalla biologia dello zigote sono infatti molteplici, alcune delle quali ancora inesplorate.

1.7. Prospettive future

Un fronte importante della biologia dello sviluppo è l'individuazione dei segnali biochimici presenti nel nucleo dell'ovocita che sono in grado di ringiovanire il nucleo di una cellula differenziata. La clonazione della pecora Dolly ha dimostrato che un nucleo di una cellula differenziata prelevata da un individuo adulto, può riprogrammarsi e dare origine ad una nuova vita, se è in contatto con il citoplasma di un ovocita. Questo significa che con il tempo potrebbe essere possibile far "ringiovanire" una qualsiasi cellula prelevata da un essere adulto (per esempio una cellula dell'epidermide) senza passare dallo stadio "zigote" e senza utilizzare delle cellule sessuali femminili. Con opportuni trattamenti si potrebbe infatti immaginare di rimettere a zero il programma genetico di una cellula adulta e dare così origine allo sviluppo di quello che potrebbe essere un ammasso di cellule indifferenziate (di tipo staminali pluripotenti o multipotenti) e forse addirittura ad un organismo vivente ottenuto asessualmente. In futuro la riflessione etica sarà quindi confrontata a nuove identità biologiche poste alla frontiera della conoscenza, il confine tra un embrione ai primissimi stadi di vita e una cellula adulta riprogrammata diventerà meno chiaro tanto che da entrambi sarà forse possibile ottenere un essere umano.

Una seconda prospettiva è relativa alla possibilità di sostituire le cellule lese di un organo attivando le cellule staminali che già vi risiedono. Il gruppo di ricerca diretto dal neurologo svedese Andreas Arvidsson ha dimostrato che nei topi le cellule staminali cerebrali raggiungono spontaneamente le regioni del cervello lese da un evento ischemico, ma per dei meccanismi da delucidare solo il 20% delle cellule migrate sopravvive e unicamente 0,2% dei neuroni lesi viene sostituito¹⁶. Precedentemente il gruppo di J. D. Macklis aveva già dimostrato che era possibile osservare la nascita di nuovi neuroni in vivo¹⁷. Il cervello adulto ha quindi la possibilità di attivare cellule staminali endogene per produrre nuovi neuroni, potenziando questo processo potremmo avere la facoltà di stimolare l'efficacia dell'autoriparazione.

Infine, una terza prospettiva sarà quella di identificare alcuni geni chiave per il

¹⁶ A. ARVIDSSON, T. COLLIN, D. KIRIK, Z. KOKAIA, O. LINDVALL, *Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke*, in Nat Med. 8 (2002) 963-970.

¹⁷ S. S. MAGAVI, B. R. LEAVITT, J. D. MACKLIS, *Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice*, in Nature 405 (2000) 951-955.

differenziamento delle staminali e di intervenire sulla loro espressione pilotando lo sviluppo della cellula. I ricercatori hanno già identificato alcuni geni che svolgono il ruolo di interruttore molecolare per il differenziamento delle cellule staminali¹⁸. Per esempio le cellule staminali che esprimono il gene denominato Sox2, conservano la loro versatilità, mentre in assenza di questo gene le cellule staminali perdono la loro plasticità e si differenziano¹⁹. I ricercatori dello Stem Cell Research Institute del San Raffaele di Milano hanno descritto l'azione di EMX-2 un gene dal comportamento opposto a Sox2. Se EMX-2 è silente le cellule staminali possono moltiplicarsi rapidamente; se il gene è attivo, le cellule si differenziano, riducendo così la loro capacità di proliferazione²⁰. Recentemente Thomas Zwaka e James Thomson²¹, sono riusciti ad eliminare da cellule staminali embrionali umane un gene portatore d'una malattia. Questa ricerca ha dimostrato che è possibile modificare il DNA di una cellula staminali e assegnarle nuove caratteristiche. Questo studio pionieristico inaugura così la possibilità di intervenire anche su altri geni per ulteriori trasformazioni cellulari.

Questi risultati sono da inserire nell'importante capitolo della ricerca fondamentale ma non offrono, per intanto, applicazioni concrete. Purtroppo l'eco dato dai mass media a queste notizie è spesso travisato. Le notizie parlano di terapie efficaci ed imminenti creando grandi aspettative nell'opinione pubblica. In realtà i tempi per la comprensione dei meccanismi di differenziamento delle staminali sono lunghi e le applicazioni terapeutiche ancora lontane.

¹⁸ Robert Tsai e Ronald McKay, del National Institutes of Health, hanno per esempio identificato una proteina chiamata nucleostemina, che possiede un ruolo fondamentale nel mantenimento delle capacità di proliferazione di cellule staminali embrionali e adulte: R. Y. TSAI, R. D. MCKAY, *A nucleolar mechanism controlling cell proliferation in stem cells and cancer cells*, in *Genes Dev.* 16 (2002) 2991-3003. Un altro gene fondamentale per il differenziamento delle cellule staminali è Foxd3. Senza l'espressione di quel gene l'intero sviluppo di un embrione si arresta. L. A. HANNA, R. K. FOREMAN, I. A. TARASENKO, D. S. KESSLER, P. A. LABOSKY, *Requirement for Foxd3 in maintaining pluripotent cells of the early mouse embryo*, in *Genes Dev.* 16 (2002) 2650-2661.

¹⁹ A. A. AVILION, S. K. NICOLIS, L. H. PEVNY, L. PEREZ, N. VIVIAN, R. LOVELL-BADGE, *Multipotent cell lineages in early mouse development depend on SOX2 function*, in *Genes Dev.* 17 (2003) 126-140.

²⁰ R. GALLI, R. FIOCCO, L. DE FILIPPIS, L. MUZIO, A. GRITTI, S. MERCURIO, V. BROCCOLI, M. PELLEGRINI, A. MALLAMACI, A.L. VESCOVI, *Emx2 regulates the proliferation of stem cells of the adult mammalian central nervous system*, in *Development* 129 (2002) 1633-1644.

²¹ T. P. ZWAKA, J. A. THOMSON, *Homologous recombination in human embryonic stem cells*, in *Nat Biotechnol.* 21 (2003) 319-321.

2. Cellule staminali embrionali e dialogo tra scienza e società

L'attuale dibattito sull'uso di embrioni umani per la ricerca scientifica è attualmente molto acceso in diversi Paesi. L'estensione e la trasversalità delle aspettative, delle paure e degli interessi sono testimoniati dalle innumerevoli prese di posizione da parte di gruppi politici, chiese, associazioni di malati e di consumatori, gruppi di rappresentanza di industrie farmaceutiche e di accademie scientifiche. In questo complesso rapporto tra istanze scientifiche e cittadini è emerso un denominatore comune: la scienza e il progresso necessitano un consenso comune. In modo semplicistico, si riduce l'ampio rapporto tra scienza e società ad una questione di incapacità comunicativa tra due mondi che utilizzano linguaggi differenti. Quello che di fatto emerge, soprattutto su tematiche complesse come quella delle cellule staminali, è invece una nuova procedura di scambio e di intesa che condurrà a nuove forme di rapporto tra i cittadini e il progresso scientifico. La ricerca scientifica dovrà progredire solo attraverso un consenso comune con soluzioni negoziate e condivise da parte della società. Lo scienziato e l'orientamento delle sue ricerche, non godranno più di un ruolo al di sopra della parti. I ricercatori, quali attori dello sviluppo della società, dovranno rinegoziare un proprio ruolo attraverso un confronto continuo con le varie istanze presenti nella società (i cittadini, i consumatori, le chiese, i politici, gli imprenditori, i sindacati, ecc.). Questa svolta è riconosciuta da molti Stati²² che hanno percepito l'esigenza di sostenere politicamente i rapporti fra cittadini e la comunità scientifica. La questione delle cellule staminali è diventata in molti Stati, oltre che l'oggetto di ampi dibattiti, anche un laboratorio di ricerca sulle nuove modalità di confronto e di dialogo tra istituzioni scientifiche, politica e cittadini. Non tanto per un mero esercizio di comunicazione ma soprattutto per una questione di democrazia.

²² In Svizzera il dibattito sulle staminali è stato promosso dalla fondazione Science et Cité (<http://www.science-et-cite.ch/>) In Francia il governo finanzia la "Fête de la science" allo scopo di creare una piattaforma di scambio tra scienza e cittadini. In questo contesto va segnalata anche le iniziative che ruotano attorno alle "Conferenze dei cittadini", luogo di espressione e confronto dei cittadini su una questione scottante (OGM, clima, staminali, ecc). Esperienze positive in questo senso sono state fatte in Danimarca, Svizzera, Olanda, Francia, Nuova Zelanda, Gran Bretagna. Altre iniziative, sono promosse sia da Stati europei sia dai centri di ricerca, università o musei. In Gran Bretagna, si è ricorso di recente alla formula dei "science pubs", un tentativo di dialogo paritetico, per affrontare la complessità dei tanti interrogativi posti dai cittadini, lo stesso avviene nella Svizzera Romanda con i "Cafés scientifiques". Anche l'Unione Europea ha ritenuto prioritaria la problematica "Scienza e società" tanto che finanzia iniziative e studi capaci di promuovere questo importante dialogo. L'UE promuove inoltre la "Settimana della scienza" che propone in molti paesi europei iniziative con a tema l'incontro della scienza con i cittadini.

3. L'embrione umano alla luce di un'etica razionale

Le staminali non hanno solamente evidenziato il difficile rapporto tra scienza e società ma hanno soprattutto interrogato la nostra società su una spinosa questione etica: una blastocisti è degna del rispetto che attribuiamo ad un essere umano adulto oppure un suo uso controllato è motivabile sulla base delle eventuali prospettive terapeutiche che potrebbero salvare e guarire un numero considerevole di vite umane? Il problema etico sussiste quindi solo per le cellule embrionali umane che richiedono la distruzione di embrioni ai primi stadi di sviluppo. La questione si fa paradossale se gli embrioni sono quelli soprannumerari ottenuti in seguito a tecniche di fecondazione in vitro e non più richiesti dai genitori. Tali embrioni sono attualmente depositati nei congelatori di alcuni ospedali e dovranno essere distrutti²³.

L'analisi dei meccanismi biologici sull'inizio e sullo sviluppo della vita umana offre alcuni spunti per una riflessione etica razionale. L'essere umano è un paradosso, siamo innalzati sulla base di una stessa anonima vita biologica, ma ciascuno è personalizzato nei tratti che lo definiscono come individuo. Una cellula staminale embrionale è di insignificanti dimensioni (in un millimetro ce ne stanno 20), è costituita essenzialmente da acqua, proteine, zuccheri e lipidi, ma racchiude in sé le potenzialità di un essere umano unico e completo. Un embrione umano non mostra né gambe, né testa, né mani e sarebbe difficilmente distinguibile da un embrione di scimmia, di topo o di un altro mammifero. Ai primissimi stadi di sviluppo non ha una coscienza e non percepisce nessuno stimolo proveniente dal mondo esterno. Dove inizia l'uomo, dov'è il suo specifico che lo differenzia dall'animale o dalla materia? Se paragoniamo una qualsiasi cellula umana con quella di un organismo semplice – un paramecio, un'alga oppure un verme – non saremmo in grado di scorgervi lo specifico umano: l'analisi dei costituenti biologici non rivelerebbe grosse differenze. Nemmeno il DNA contiene il segreto del fenomeno umano, lo scimpanzé possiede infatti un'informazione genetica al 98,5% identica alla nostra. Dov'è l'uomo, da quale meccanismo biologico scaturisce? «Abbiamo appreso solo di cose che sono qualcosa – diceva il medico tedesco Viktor von Weizsäcker – non abbiamo appreso nulla di cose che sono qualcuno». E aggiungeva: «Il corpo umano è fatto di tessuti, i tessuti sono fatti di sostanze chimiche, nelle malattie questi tessuti posso-

²³ In Svizzera si parla di circa mille embrioni attualmente a disposizione nelle celle frigorifere e che dovranno essere distrutti entro la fine del 2003.

no essere alterati. E noi medici guardando le cellule possiamo dire questo è malato. Il malato però dice: io sono malato. Una cellula può dire "io"? Chi è colui che dice "io"?».

In ambito scientifico, nel sempre fervente dibattito sullo statuto dell'embrione umano, si ricorre spesso ad una eccessiva semplificazione della problematica. Un noto ricercatore, direttore di uno dei più importanti centri di ricerca sulle cellule staminali negli USA, per dimostrare come l'attuale dibattito sull'uso di embrioni umani fosse falsato dall'ignoranza delle persone, ha chiesto a dei passanti incontrati sulla strada di disegnare un embrione umano su un foglio di carta. Tutti disegnarono un piccolo uomo, dotato di testa, gambe, braccia e mani, rappresentando così un feto, non un embrione. Per lo scienziato questo fu la dimostrazione che il pubblico non conosce i reali contenuti del dibattito, non sapendo che per isolare cellule staminali umane non si disgrega un uomo in miniatura ma solo informe materiale biologico. Questo atteggiamento, molto frequente in ambito scientifico, si basa sull'idea che la dignità dell'uomo sia un parametro quantificabile dalla scienza, ad esempio in termini legati all'apparizione di una particolare struttura biologica. Effettivamente se un essere umano adulto è distinguibile da una blastocisti sulla base di parametri quali la presenza di strutture biologiche o le capacità intellettuali, riesce difficile motivare il rispetto di embrioni umani costituiti da poche cellule. Ma la dignità dell'essere umano è un fatto biologico?

Il fatto che l'uomo abbia la capacità di finalizzare, manipolare, progettare la sua vita impone perlomeno un ampliamento del dibattito e una riflessione sul fenomeno umano, poiché la possibilità di usare una blastocisti umana per l'ottenimento delle cellule staminali afferma, più che la potenzialità terapeutica di cellule estremamente versatili, una visione antropologica dell'uomo. Disgregare e utilizzare una vita umana, anche nelle fasi iniziali, ha innanzitutto un preciso significato culturale, diviene sguardo e giudizio sulla vita dell'uomo, è gesto depositario di una nuova antropologia che coinvolge non solo l'embrione ma anche il feto, il neonato e in ultima analisi la vita adulta. In altre parole la scienza riduzionistica – che guarda al fenomeno umano come semplice espressione di una somma di reazioni biochimiche – è divenuta il substrato per l'affermazione di una nuova antropologia e «lungo l'itinerario verso la nuova scienza gli uomini rinunciano al significato. Essi sostituiscono il concetto con la formula, la causa con la regola e la probabilità»²⁴. Il principio di riduzione proprio della scienza del XX secolo ha ridotto la complessità del-

²⁴ M. HORKHEIMER, Th. W. ADORNO, *La dialettica dell'illuminismo*, Torino 1974, 13

l'essere umano ad una logica meccanica che «può anche accecare e portare ad eliminare tutto ciò che non è quantificabile e misurabile, eliminando così l'umano dall'umano (...). I grandi problemi umani scompaiono a vantaggio dei problemi tecnici particolari»²⁵. Le odierne possibilità di accesso alla vita embrionale e le nuove opportunità emerse dalle cellule staminali embrionali reclamano quindi una lunga riflessione interdisciplinare che purtroppo è stata subito ridotta al silenzio dai notevoli interessi economici e dalla paura di alcuni Stati di vedere emigrare promettenti settori di ricerca verso altri paesi più liberali.

Occorre infine sottolineare, che la riflessione centrale non è di natura teologica o confessionale²⁶, ma è squisitamente antropologica e razionale. La questione, in ultima analisi, è una sola: l'embrione umano mi riguarda, parla cioè della mia stessa definizione di uomo, o riguarda solo l'organismo biologico e la materia? Concerne quel che *siamo* o solo *quello di cui siamo fatti*? Porta con sé un significato oppure è solo la materiale espressione di una combinazione di atomi e molecole?

Piccolo glossario

Cellule totipotenti

Le cellule staminali totipotenti sono in grado di generare un essere vivente completo. Queste cellule si trovano nell'embrione umano, dallo zigote fino allo stadio di 8 cellule.

Cellule pluripotenti

Le cellule staminali pluripotenti possono generare cellule di numerosi tessuti, ma non un intero essere vivente. Esistono diversi gradi di pluripotenza, a seconda

²⁵ E. MORIN, *I sette saperi necessari all'educazione del futuro*, Milano 2001, 42-43

²⁶ La Chiesa Cattolica si è ripetutamente espressa contro l'uso di embrioni umani per la ricerca scientifica. Forse per questo nell'opinione pubblica si è creata un'immagine di difesa dell'embrione che coinvolge solo il mondo cattolico. È interessante invece notare come nell'attuale dibattito svizzero, tre partiti di governo (democratici, socialisti e verdi) si siano espressi, durante la consultazione sulla proposta di legge del Governo, contro l'uso di embrioni umani per la ricerca scientifica. Per quanto riguarda la Chiesa cattolica i documenti essenziali sono i seguenti: Istruzione della CONGREGAZIONE PER LA DOTTRINA DELLA FEDE, *Il rispetto della vita umana nascente e la dignità della procreazione*, «*Donum vitae*», 22 febbraio 1987; GIOVANNI PAOLO II, Lettera Enciclica *Evangelium Vitae* (25 marzo 1995), in AAS 87 (1995) 401-522; PONTIFICIA ACCADEMIA PRO VITA, *Riflessioni sulla clonazione*, in L'Osservatore Romano del 25 giugno 1997, 7; PONTIFICIA ACCADEMIA PRO VITA, *Dichiarazione sulla produzione e sull'uso scientifico e terapeutico delle cellule staminali embrionali umane*, in L'Osservatore Romano del 25 agosto 2000, 6.

di quanto sia differenziata e specializzata la direzione di sviluppo di una cellula. Nell'uomo, quelle prelevate dalla massa interna della blastocisti, con opportuni trattamenti sono probabilmente in grado di generare tutti i tessuti del corpo umano.

Cellule multipotenti

Le cellule staminali multipotenti possono generare solo le cellule del tessuto a cui appartengono. Sono isolate da tessuti differenziati (dal feto all'individuo adulto). Con opportuni stimoli è possibile riprogrammare le cellule staminali multipotenti e renderle capaci di differenziarsi in cellule differenti dal tessuto a cui appartengono.

Blastocisti

La blastocisti è lo stadio di un embrione che si osserva dal 5° al 6° giorno di sviluppo. Essa ha la struttura di una sfera cava. Dalla massa cellulare all'interno della blastocisti si svilupperà il feto. Le cellule staminali embrionali vengono ricavate da questa massa cellulare interna. Effettuando questo prelievo, l'embrione viene distrutto.

Clonazione terapeutica (trasferimento del nucleo cellulare)

Ad una cellula adulta viene tolto il nucleo, con il patrimonio genetico. Il nucleo così ottenuto viene inserito in un ovocita al quale era stato tolto precedentemente il suo nucleo. Aggiungendo particolari sostanze è possibile dare avvio allo sviluppo di un embrione fino allo stadio di blastocisti. A questo punto si potranno ricavare le cellule staminali con caratteristiche genetiche identiche alla cellula utilizzata per il prelievo del nucleo. L'estrazione delle cellule staminali provoca la morte dell'embrione.

Clonazione riproduttiva

Ad una cellula adulta viene tolto il nucleo che contiene il patrimonio genetico. Questo nucleo viene in seguito introdotto in un ovulo che è stato precedentemente privato del suo nucleo. Si sviluppa così un embrione. A differenza della clonazione terapeutica, questo embrione viene in seguito impiantato nell'utero di un essere vivente fino alla nascita di un individuo che avrà caratteristiche genetiche identiche alla cellula utilizzata per il prelievo del nucleo. La pecora Dolly è stata creata con questa tecnica.