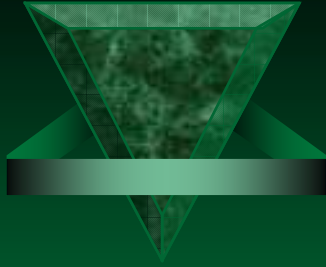


Le cellule staminali umane

*considerazioni etiche
sulla loro produzione e sul loro utilizzo*

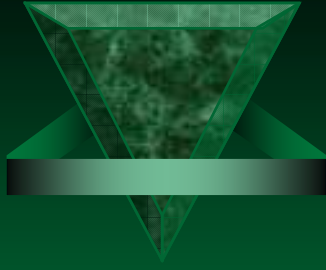
Prof. M. Calipari

*L-19
Facoltà di Scienze della Formazione
Università degli Studi di Macerata
a.a. 2011-12*



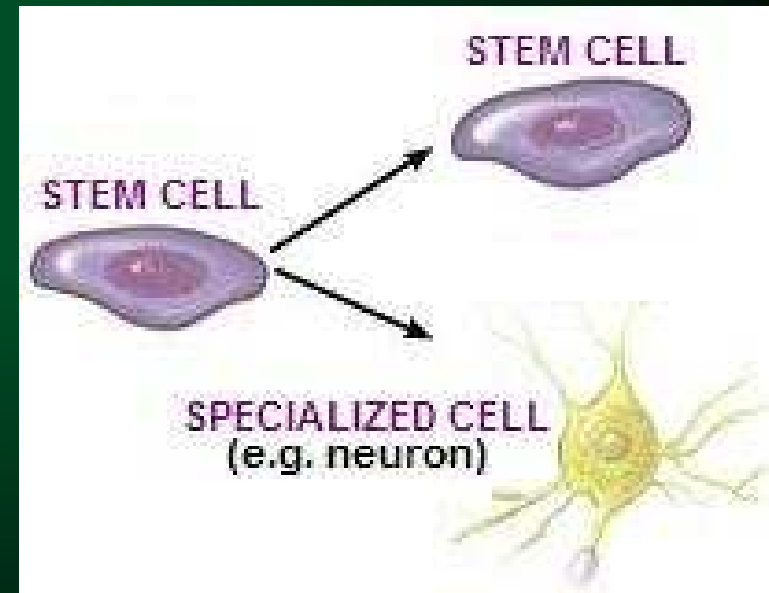
CHE COSA E' UNA CELLULA STAMINALE?

- sia in condizioni fisiologiche che a seguito di danni di varia natura, le cellule mature (differenziate) che compongono i tessuti dei vari organi degenerano e devono essere sostituite
- le cellule staminali svolgono questa funzione di sostituzione cellulare; nell'arco di tutta la vita, esse svolgono quindi una funzione vitale di mantenimento dell'integrità strutturale e funzionale dei tessuti
- le cellule staminali (dette *somatiche* o *adulte*) risiedono in specifiche "nicchie" negli strati profondi dei vari organi

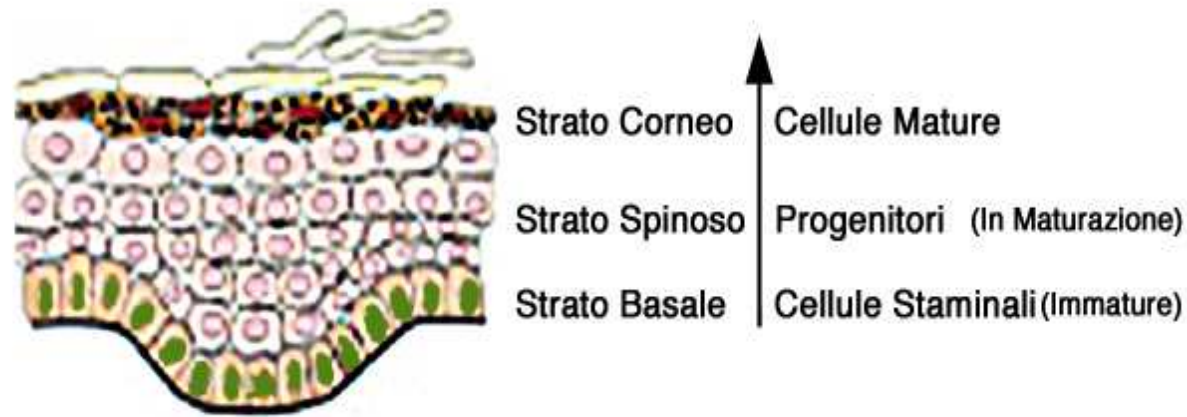


CHE COSA E' UNA CELLULA STAMINALE?

- ✓ sono cellule con caratteristiche primitive:
 - dotate di una elevata capacità di moltiplicarsi, producendo un numero enorme di cellule mature del tessuto in cui risiedono
 - allo stesso tempo riproducono copie fedeli di se stesse in modo che vi sia sempre una “scorta” di cellule staminali nel tessuto durante tutta la vita

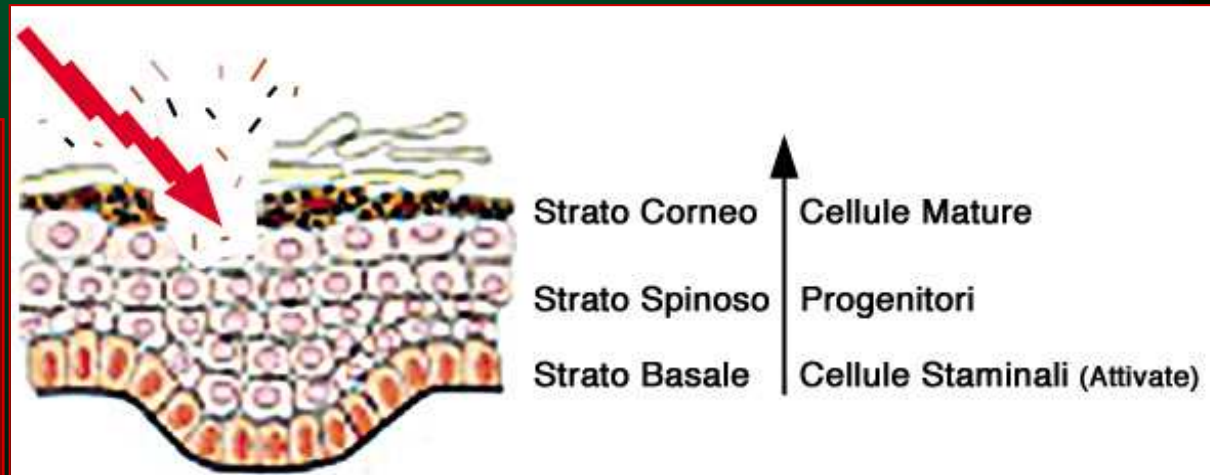


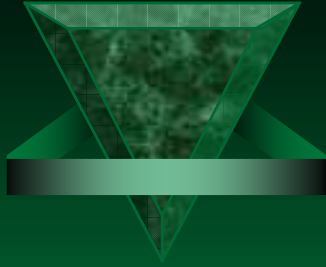
Es.: *l'epidermide*



In condizioni normali le CS generano tante cellule mature quante ne vengono distrutte nello *strato corneo*, mantenendo l'integrità tissutale

In seguito ad un danno le CS aumentano la produzione di cellule mature per riparare la lesione e ripristinare l'integrità tissutale





... in prospettiva terapeutica ...

- il danno che avviene in un tessuto può essere troppo esteso perché possa essere riparato dalle cellule staminali adulte.
- perciò, il trapianto di nuove cellule derivate da cellule staminali di diverso tipo è una delle prospettive terapeutiche più promettenti per la cura di malattie non aggredibili con le terapie convenzionali.
 - dalla fine del 1998: evidenza sperimentale della possibilità che CS estratte da embrioni umani siano isolate, coltivate in laboratorio, indotte a differenziarsi in diversi tipi cellulari (ove le condizioni di coltura siano idonee)

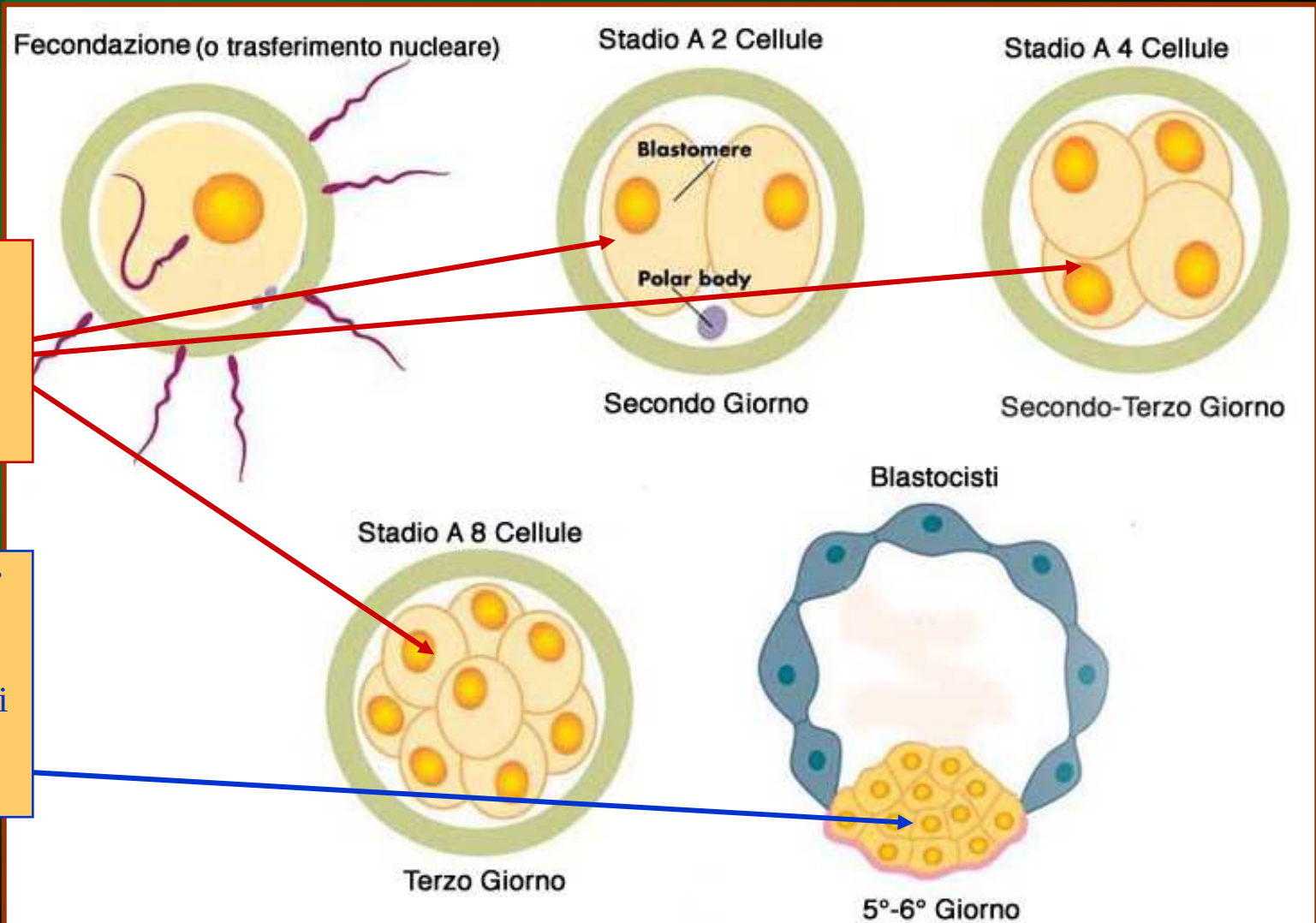
Diversa capacità di differenziazione (1)

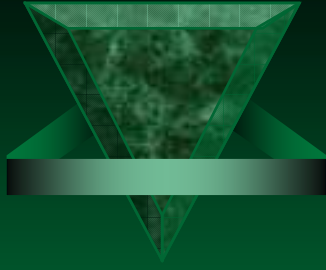
CS totipotenti

possono dare origine ad un nuovo embrione

CS pluripotenti

possono dare origine a tutti i tipi cellulari, ma non ad un embrione





Tipi di cellule staminali

- Le cellule staminali vengono classificate in quattro tipi, in base alla loro potenzialità:
 - **Totipotenti**
 - da queste cellule può svilupparsi un organismo completo (embrione fino a 8 cell.)
 - **Pluripotenti**
 - possono dare vita a tutti i tipi di cellule dei tessuti di un individuo adulto, ma non a cellule che compongono i tessuti extra-embionali (blastomeri e iPs)
 - **Multipotenti**
 - possono specializzarsi in diversi tipi di tessuto, ma non in tutti.
 - **Unipotenti**
 - possono specializzarsi in un solo tipo di cellula.

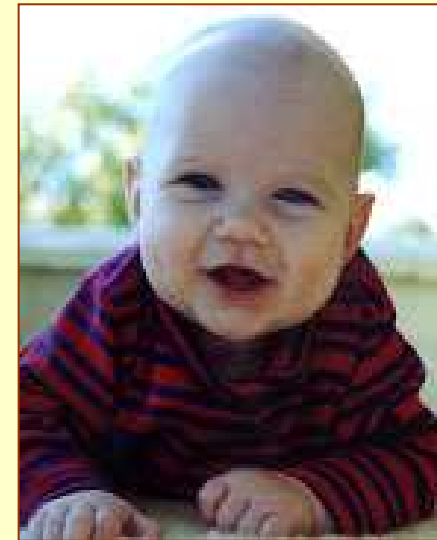
Diversa capacità di differenziazione (2)



CSEm
totipotenti

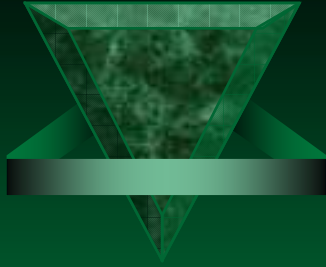


CS **fetali**
multipotenti
(multitessuto specifiche)



CS somatiche adulte
unipotenti
(tessuto specifiche)

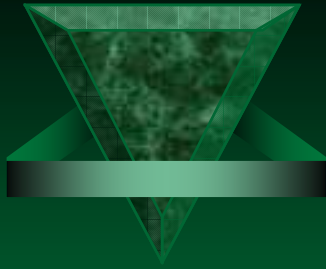
specificità



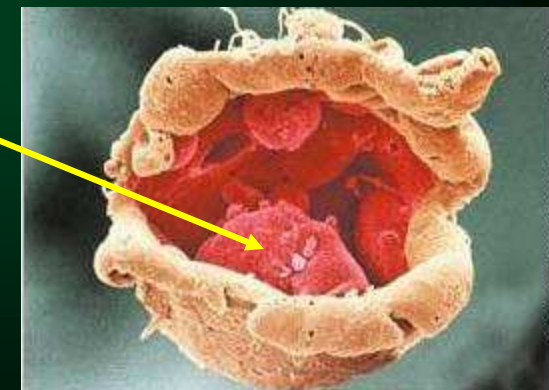
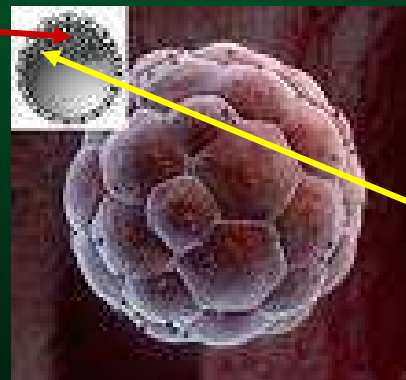
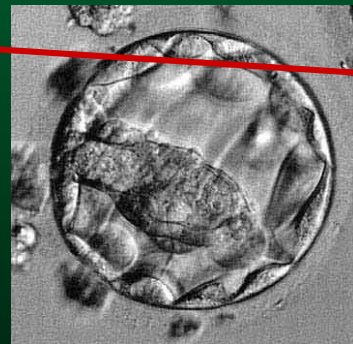
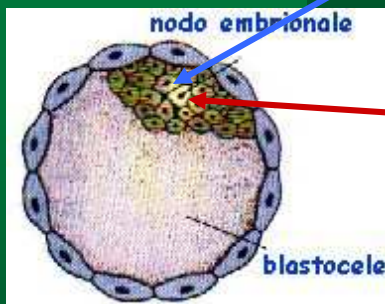
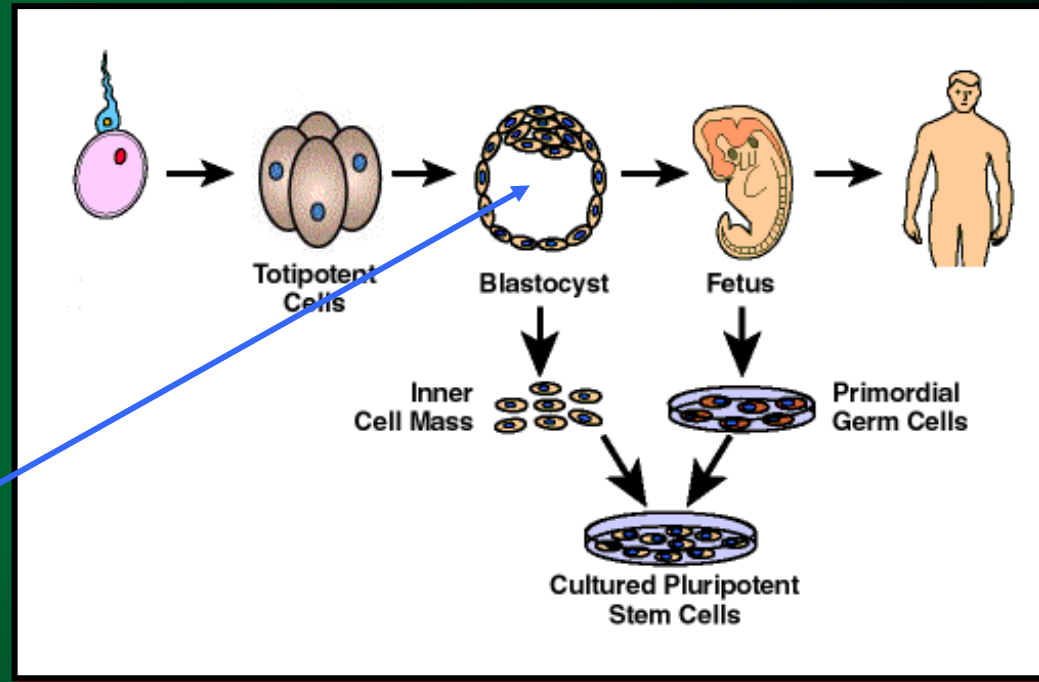
Sorgenti di cellule staminali sinora identificate

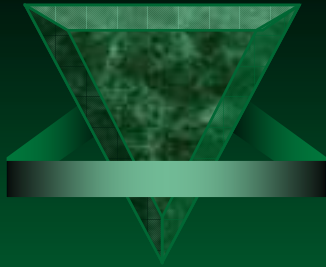
1. la **massa cellulare interna** dell'embrione allo stadio di blastocisti (5 giorni – 150/200 cell.)
2. i **tessuti embrionali** (dalla 4^a sett.) e **fetali** (fegato, midollo osseo e cervello)
3. il sangue del **cordone ombelicale** al parto
4. alcuni **tessuti nell'adulto** (es. sangue periferico)
5. fonti alternative (liquido amniotico, placenta, ecc.)

tutte queste sono cellule staminali “naturali”,
cioè soltanto prelevate e coltivate *in vitro*

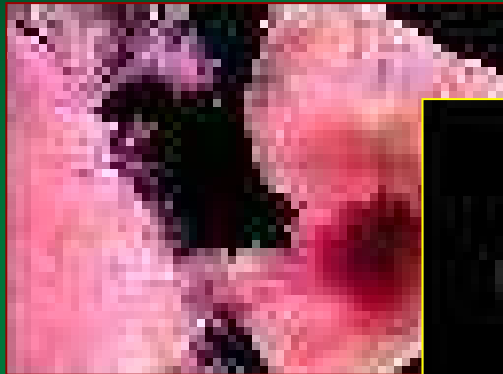


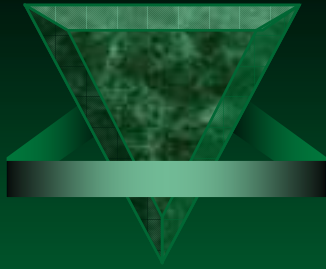
Dalla *blastocisti*
(Massa Cell. Interna)



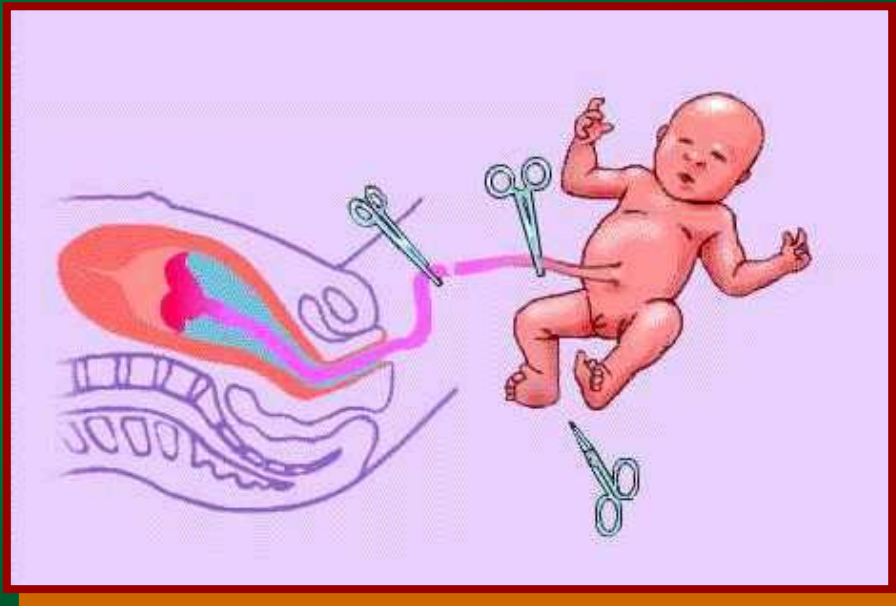


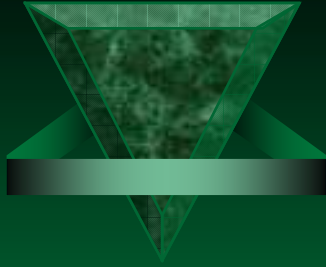
Dai *tessuti fetali*
(vari stadi di sviluppo)





Dal *cordone ombelicale*

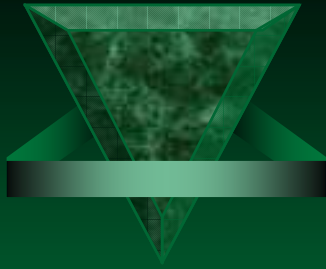




Dal *soggetto adulto*
(*diversi distretti tissutali*)

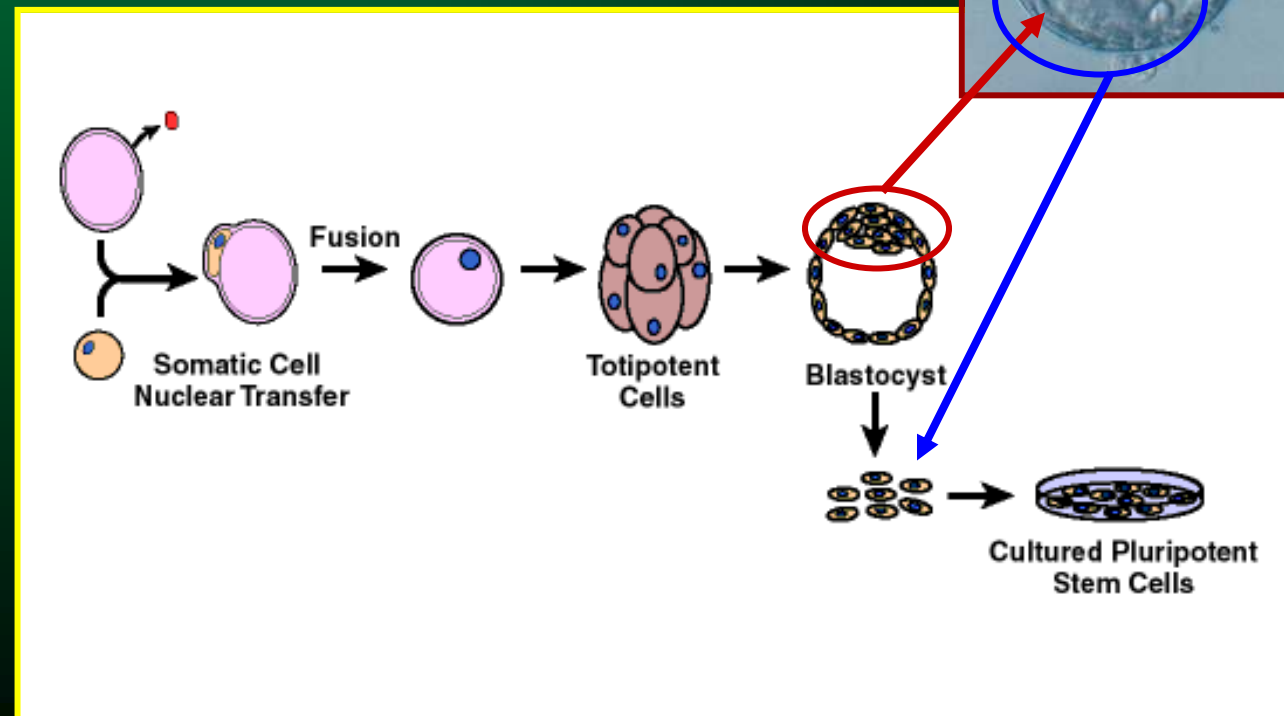
- midollo osseo, tessuti epiteliali, sistema nervoso, fegato, pancreas.

le cellule staminali provenienti da tessuti di adulti sono più *facili* e *sicure* da manipolare e innestare, poiché non tendono a differenziarsi spontaneamente e incontrollatamente come quelle embrionali, che potrebbero anche sviluppare *in vivo* dei teratomi (focolai tumorali costituiti da cellule eterogenee)

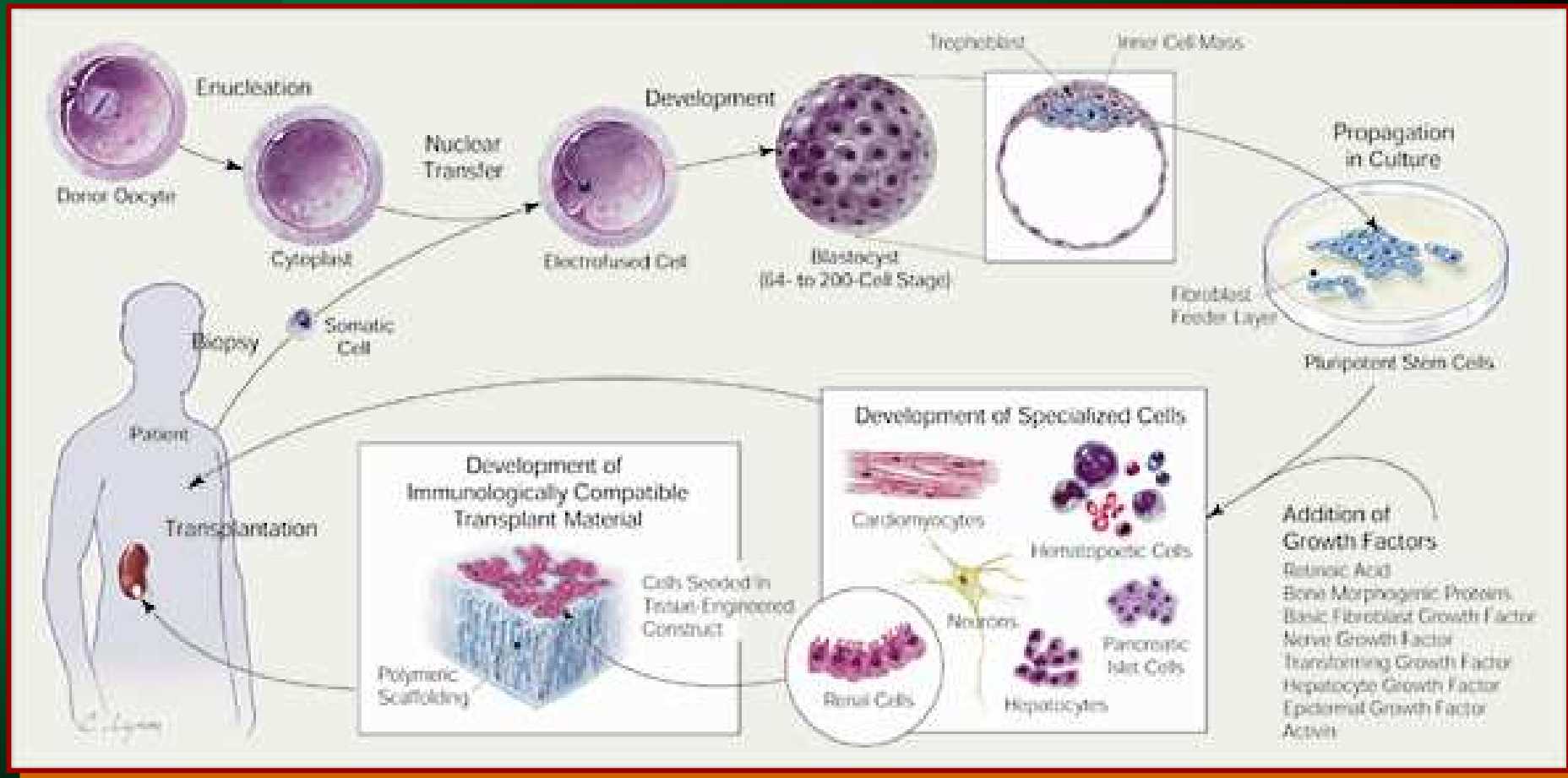


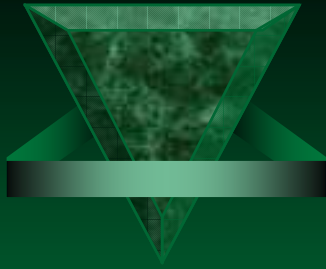
Ottenimento di SC con patrimonio genetico preordinato o modificato

- ▼ **Tecnica del *Nuclear Transfer***
per superare il problema del rigetto negli
alloinnesti



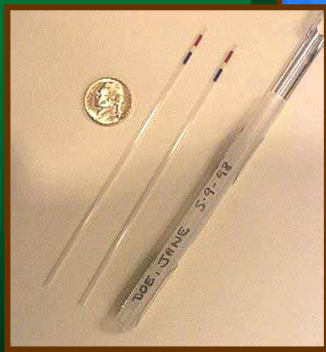
Processo completo di *Nuclear Transfer*

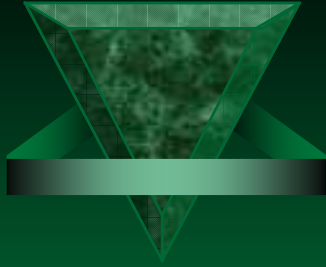




...altre prospettive per il prelievo delle cellule staminali...

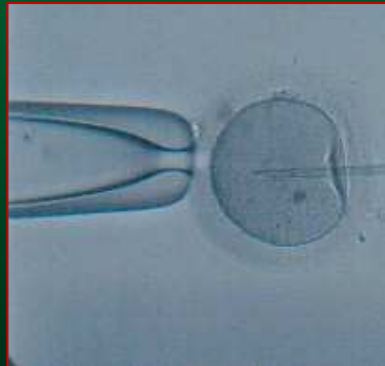
Non manca chi auspica l'utilizzo degli
embrioni congelati (residui dalle FIVET)

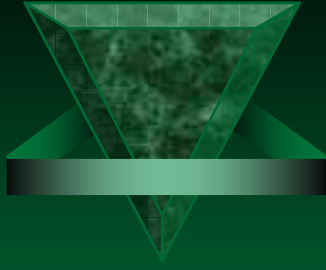




...altre prospettive per il prelievo
delle cellule staminali...

C'è anche chi pensa di produrre
appositamente degli embrioni
umani per tale scopo...

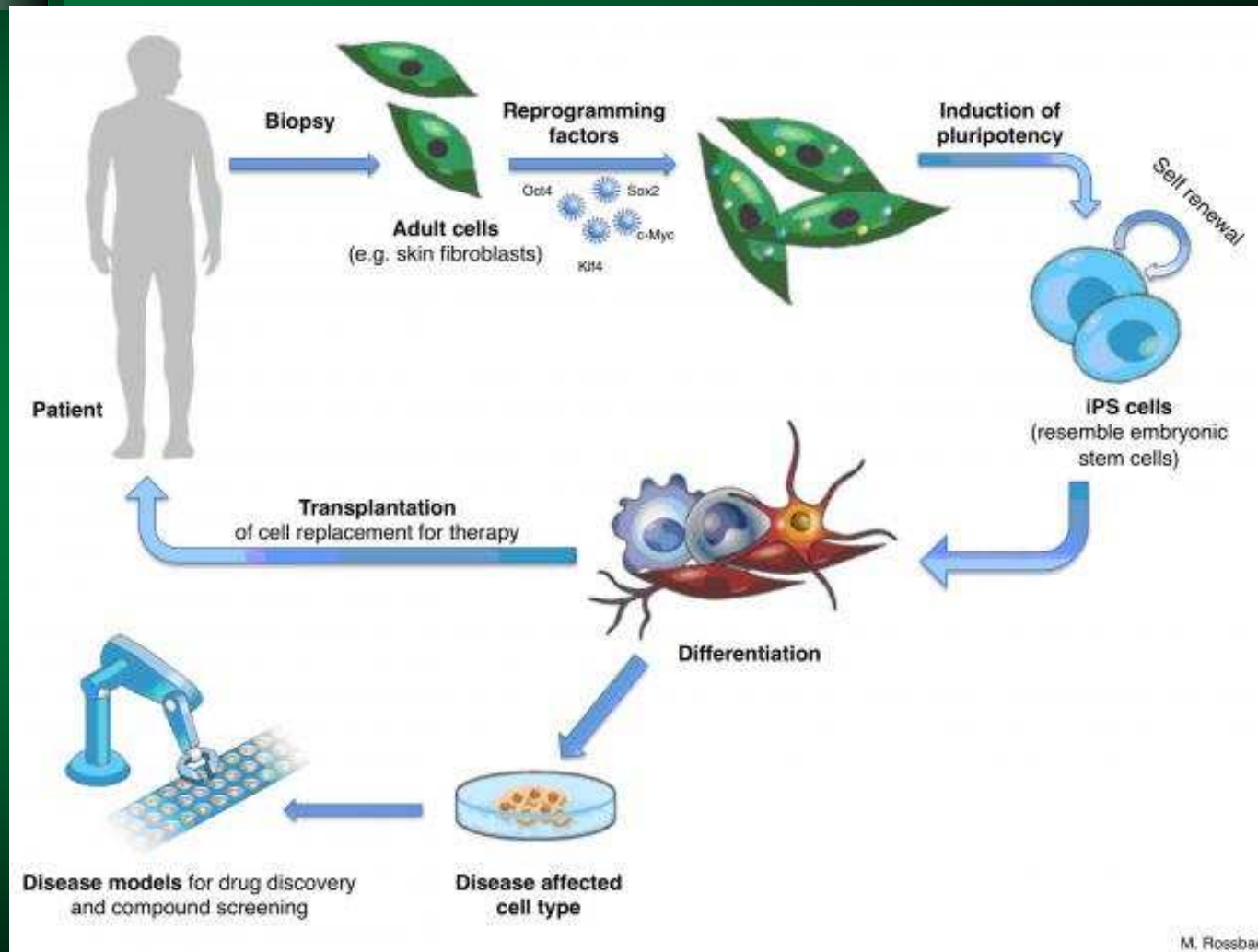


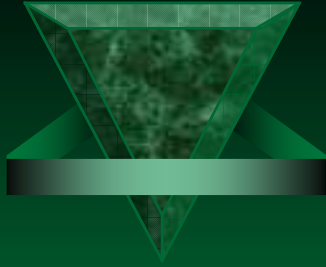


Ipotesi alternative?

- ✓ ipotesi recenti, con l'uso di varie tecniche, per ottenere ESc senza distruggere embrioni:
 - separazione di blastomeri
 - induzione del processo di partenogenesi
 - **iPS (Inducted Pluripotent Stemcells):**
riprogrammazione nucleare (la più recente ed interessante)

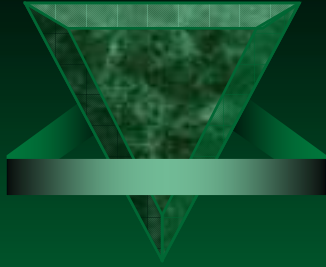
iPS (Inducted Pluripotent Stemcells)





Aspetti etici: le ESC umane

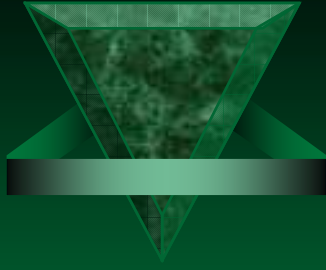
- ✓ inquadramento del problema etico:
 - scienze sperimentali ed antropologia: *autonomia* ma non *autosufficienza*
 - l'essere umano concreto, misura e riferimento del valore della scienza
 - sostegno e valorizzazione della scienza a servizio dell'uomo, con gratitudine
 - nessun limite di principio all'acquisizione di nuove conoscenze umane
 - attenzione e solidarietà fattiva alla sofferenza dei malati
 - nessuna difficoltà a riconoscere l'utilità scientifica (presente o futura) di sperimentare sulle ESC
 - **dunque**, in linea di principio, nella misura della loro utilità, sostegno alla ricerca sulle cellule staminali, anche umane, ma necessità di valutare le circostanze concrete in cui essa si realizza
- ✓ valutazione etica delle circostanze specifiche della produzione e impiego delle ESC umane (*su quelle animali non sorgono particolari problemi etici se non quelli generici relativi all'uso degli animali per la ricerca*)
 - raccolta e produzione
 - uso per fini di ricerca e/o "terapeutici"



Aspetti etici: le ESC umane

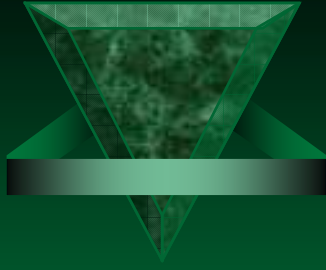
✓ circa la raccolta:

- premessa: l'embrione è un essere umano e come tale va rispettato; mai può essere offeso nella sua integrità e dignità; è moralmente accettabile solo un'azione che miri al suo bene proprio (poiché non può dare alcun consenso)
- non sono accettabili le tecniche di raccolta di ESC che comportino la distruzione (o danni significativi) di embrioni umani già esistenti
- non è eticamente accettabile produrre embrioni allo scopo di usarli come fonte di raccolta di ESC
- non è moralmente lecito usare embrioni cosiddetti soprannumerari (freschi o crioconservati) per le medesime finalità
- uso di linee cellulari già esistenti in commercio: problema della cooperazione al male



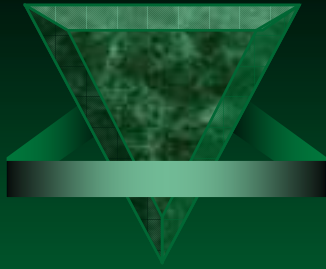
Aspetti etici: SC *adulte*

- ✓ nessuna obiezione etica particolare alla ricerca ed all'uso delle ***cellule staminali "somatiche o adulte"***
 - poiché il loro prelievo non reca danno al soggetto donatore
 - sono maggiormente controllabili nella induzione differenziativa e nella moltiplicazione
 - al momento, sono le uniche che hanno dato risultati concreti in applicazioni terapeutiche



Aspetti etici

- ✓ E' moralmente lecito utilizzare le ESc, e le cellule differenziate da queste ottenute, eventualmente fornite da altri ricercatori o reperibili in commercio?
 - al di là della condivisione formale o meno dell'intenzione moralmente negativa dell'agente principale, c'è comunque una cooperazione materiale prossima (moralmente illecita) da parte del produttore o fornitore



Comitato Nazionale per la Bioetica

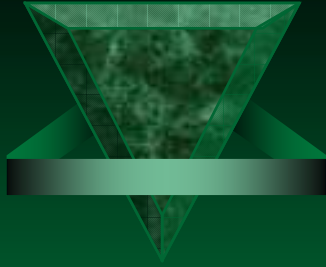
✓ Parere sull'impiego terapeutico delle CS (27/10/2000)

- impiego CS coltivate in laboratorio: linea di ricerca di notevole interesse terapeutico
- obiettivo ottimale della ricerca: giungere a *riprogrammare* cellule somatiche adulte
- CSE: attualmente quelle con maggiori potenzialità di riproduzione e differenziazione
- eticamente lecita la derivazione di CS da feti abortiti (spontaneamente o volontariamente, a determinate condizioni)
- (una parte dei componenti): divieto di creare embrioni umani al solo scopo di utilizzarli per la ricerca scientifica (CDUBM art. 18, c. 2)
- (una parte dei componenti): lecita derivazione di CS dagli embrioni soprannumerari non più in grado di essere impiantati
- auspicio per un dialogo sociale più ampio ed una corretta informazione
- **POSTILLA**: illecita l'estrazione delle CS da embrioni umani, poiché così si causa la loro distruzione



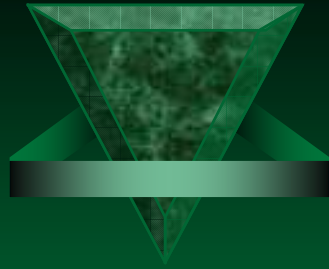
La clonazione

*elementi scientifici
e
riflessioni etiche*

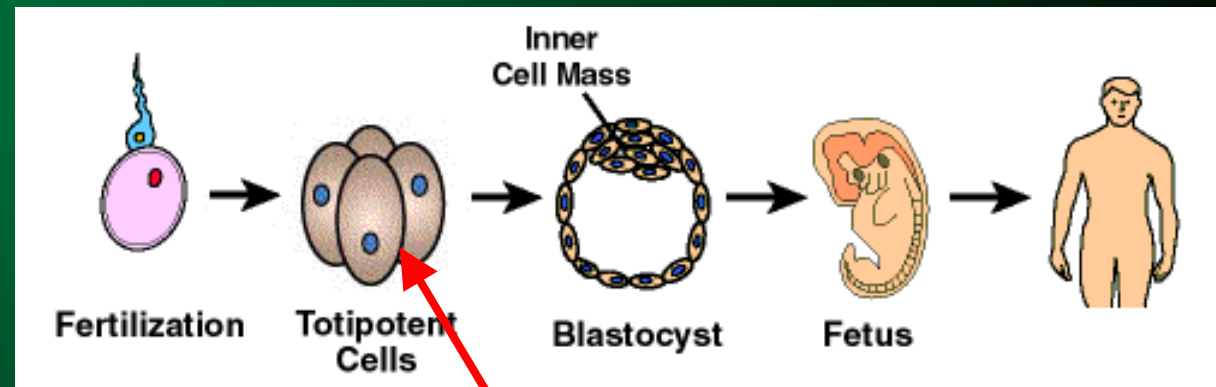


Cosa è la clonazione?

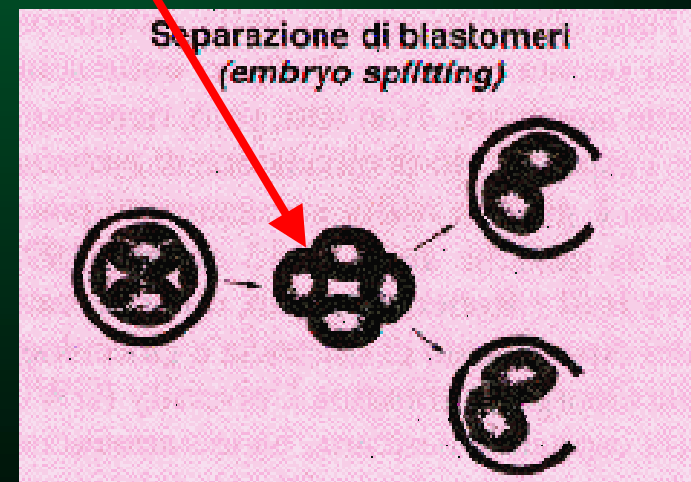
- ✓ Il termine “clonazione” significa:
"riproduzione di individui geneticamente uguali all'individuo adulto fornitore del patrimonio genetico nucleare".
 - Deriva dal greco ‘*Klon*’ (germoglio)
- ✓ si tratta di una forma di riproduzione *a-sessuale* e *a-gamica*
- ✓ **2 sono le tecniche utilizzate:**
 1. *embryo-splitting* (scissione gemellare)
 2. *nuclear transfer* (trasferimento di nucleo)



‘Embryo - splitting’

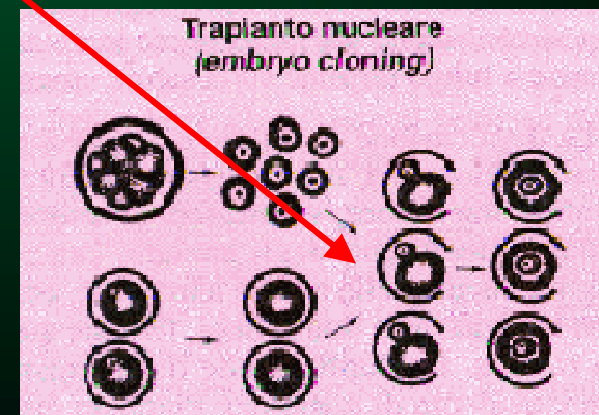


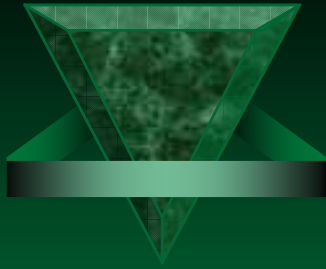
E' il tipico processo
di formazione dei
gemelli monozigoti !





E' la tecnica utilizzata per la pecora Dolly !





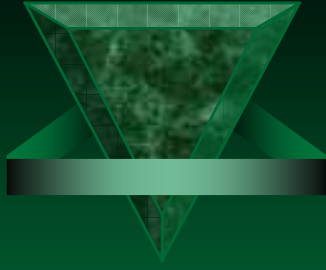
... nella realtà !



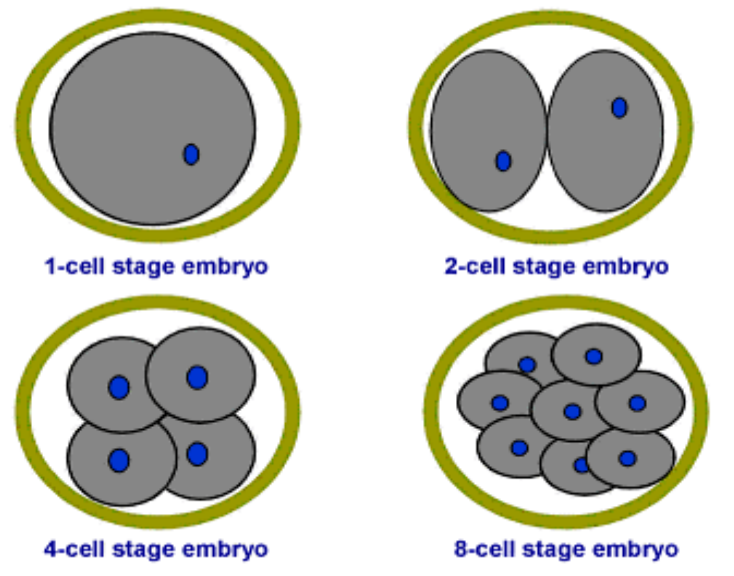
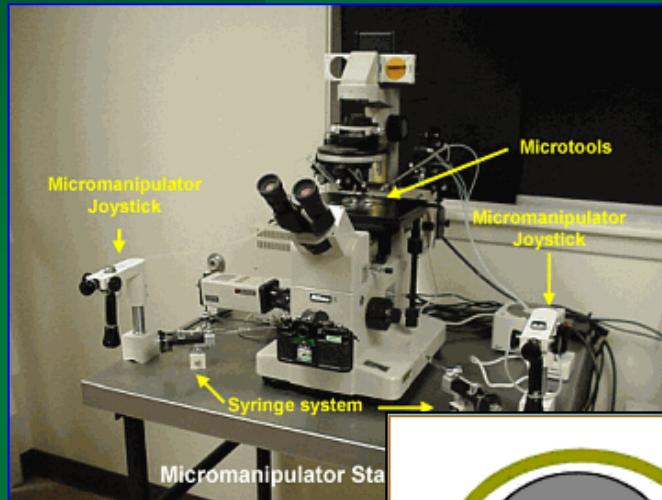
Denucleizzazione
dell'ovocita

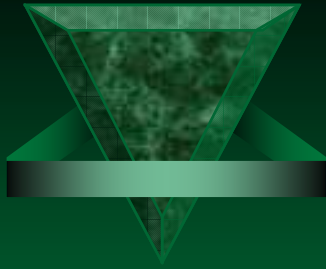


Introduzione della
cellula somatica
nell'ovocita



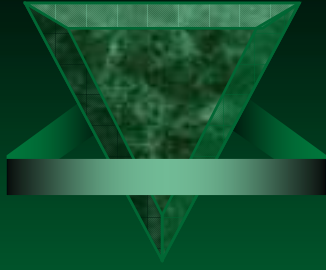
Procedura tecnica della clonazione





Alcune considerazioni generali sulla clonazione

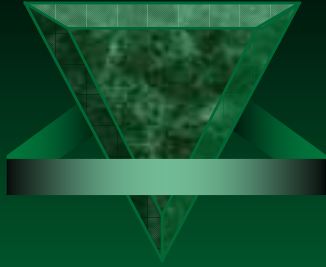
- si ottengono individui la cui struttura genetica è quasi identica (possibili mutazioni genetiche e influsso fattori epigenetici); nel caso del NT, la somiglianza è col donatore del DNA nucleare
- nell'ipotesi di clonazione della specie umana:
 - struttura corporea molto simile
 - ma non “identità” della persona (né ontologica, né psicologica)
 - esempio dei gemelli monozigoti
- scenari di clonazione ‘fantascientifici’
 - es. *esercito di copie conformi*
- proposte di clonazione ritenute *realistiche* e ‘ragionevoli’
 - clonaz. a fini “riproduttivi” (patologie, vedovanza, ecc.)
 - clonaz. a fini “terapeutici” (tessuti o organi di *ricambio*)



Problemi etici ⁽¹⁾

➤ nel caso della clonaz. “riproduttiva”

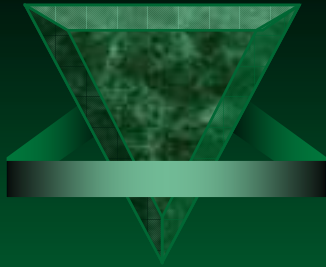
- sostituzione totale della procreazione umana
 - violazione della relazionalità e complementarità costitutive della sessualità umana
- logica di ‘produzione’ e conseguente ‘controllo’ della qualità del *prodotto*
- imposizione di una “schiavitù” biologica, dalla quale è impossibile affrancarsi
 - inevitabile arbitrarietà dei criteri di selezione
- si può immaginare la radicale *sofferenza psicologica* di chi sapesse di dovere le sue caratteristiche solo alle ‘buone’ qualità di un altro
- stravolgimento delle relazioni fondamentali della persona (filiazione, consanguineità, parentela, genitorialità)
 - una donna potrebbe essere contemporaneamente gemella di sua madre, non avere il padre biologico ed essere figlia di suo nonno !



Problemi etici (2)

✓ nel caso della clonaz. “terapeutica”

- offesa della dignità della persona clonata
 - è generata per essere ‘copia’ di un altro; è voluta non per se stessa, ma come mezzo per il raggiungimento di un altro fine
- si passa necessariamente dalla clonaz. “riproduttiva” (con i problemi già esposti), in più pianificando la distruzione dell’essere umano che inizia ad esistere, per utilizzare le sue SC
 - sperimentazione su embrioni e feti (trattati come *cavie*)
 - la loro soppressione = uccisione di una vita umana innocente ed indifesa



Comitato Nazionale per la Bioetica

✓ Parere del 21/3/1997

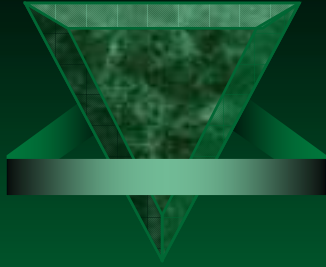
- la clonazione di individui umani è da condannare
 - per le finalità per cui venga posta in essere, e cioè:
 - in quanto costituisce un attentato alla unicità biologica del soggetto umano generato tramite clonazione.
 - in quanto lede il diritto di ciascun essere umano alla propria dignità, nella misura in cui può essere messo in crisi il diritto di autodeterminazione.
 - per le modalità con cui può manifestarsi, qualora queste modalità implicino manipolazione e/o commercializzazione del corpo umano o di sue parti, o commistione di geni di specie diverse ...
 - per il rischio che tale pratica possa mettere in crisi gli equilibri fondati sulla diversità biologica

✓ Condanna clonaz. “riproduttiva”

- (Parere su Impiego Cell. Stam. 27/10/2000, n.30)

✓ Docum. Gennaio 2003 (su richiesta del Min. Salute)

- condanna per tutte le forme di clonazione di individui umani
 - un gruppo (minoritario) di componenti ha firmato una nota in cui si limita la condanna alla sola clonazione per fini riproduttivi



Organismi Internazionali

✓ Parlamento europeo

- *Risoluzione del 12/3/1997*
 - violazione dei principi di parità e di non discriminazione
- *Risoluzione del 7/9/2000*
 - no alla “clonazione terapeutica” e richiesta di norme che “vietino tutte le forme di ricerca su qualsiasi tipo di clonazione umana”
 - impulso alla ricerca sulle cell. staminali somatiche (da adulto)
 - no alla produzione di embrioni sovranumerari nelle tecniche di fecondazione artificiale

✓ Consiglio d'Europa

- *Protocollo aggiuntivo (n. 168) alla Convenzione di Oviedo sul divieto di clonazione di esseri umani del 12/1/1998*
 - “la deliberata creazione di esseri umani geneticamente identici è contraria alla dignità umana e costituisce un abuso della biologia e della medicina”(prem.)
 - “sono vietati tutti gli interventi che mirano a creare un essere umano geneticamente identico ad un altro essere umano vivente o morto”(art.1,1)
 - l'Italia lo ha già ratificato ma non ha ancora depositato lo strumento giuridico