

COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA

**PARERE DEL COMITATO NAZIONALE
PER LA BIOETICA
SULL'IMPIEGO TERAPEUTICO
DELLE CELLULE STAMINALI**

27 ottobre 2000

**PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
DIPARTIMENTO PER L'INFORMAZIONE E L'EDITORIA**

SOMMARIO

Presentazione	5
PARERE DEL COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA SULL'IMPIEGO TERAPEUTICO DELLE CELLULE STAMINALI	17
Postilla	35
Allegati	41
STEM CELL RESEARCH: MEDICAL PROGRESS WITH RESPONSIBILITY - Executive Summary - Conclusions and Recommendations (Rapporto Donaldson - Department of Health del Regno Unito - 16 agosto 2000)	43
NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH GUIDELINES FOR RESEARCH USING HUMAN PLURIPOTENT STEM CELLS (National Institutes of Health degli U.S.A. - Department of Health and Human Services - Agosto 2000)	57
PROPOSTA DI RISOLUZIONE DEL PARLAMENTO EUROPEO SULLA CLONAZIONE DI EMBRIONI UMANI A FINI TERAPEUTICI (6 settembre 2000)	75
CLONAZIONE UMANA (Risoluzione sulla clonazione umana adottata dal Parlamento europeo il 7 settembre 2000)	79
ETHICAL ASPECTS OF HUMAN STEM CELL RESEARCH AND USE (Opinion of the European Group on Ethics in Science and New Technologies to the European Commission - 14 novembre 2000)	85
RELAZIONE DELLA COMMISSIONE DI STUDIO SULL'UTILIZZO DI CELLULE STAMINALI PER FINALITÀ TERAPEUTICHE (Commissione Dulbecco - 28 Dicembre 2000)	107

PRESENTAZIONE

1. Premesse

Il Comitato Nazionale per la Bioetica ha dedicato già dal 1997 un'approfondita riflessione alle questioni etiche connesse alla genetica umana, creando un gruppo di lavoro *ad hoc* che è stato coordinato dal prof. Alberto Piazza. Esso ha esaminato nella prima fase del suo lavoro gli aspetti etici dei test genetici, con un parere che è stato portato in discussione il 18 dicembre 1998 e ripreso nei mesi successivi, anche in relazione alla Convenzione europea di bioetica e agli ulteriori sviluppi del dibattito internazionale. Il documento, intitolato *Orientamenti bioetici per i test genetici*, è stato approvato all'unanimità nella seduta plenaria del 19 novembre 1999. Esso è stato presentato alla stampa e poi alla Camera dei deputati, per iniziativa del presidente on. Luciano Violante.

Successivamente il Comitato Nazionale per la Bioetica, in ragione dell'oggettiva urgenza derivante dal rilascio, da parte dell'European Patent Office di Monaco, del brevetto n. ER 695 351, riguardante l'isolamento, la coltura e l'eventuale modificazione genetica di cellule staminali da embrioni e da tessuti adulti «di animali, specialmente mammiferi, inclusa la specie umana», ha espresso un parere *ad hoc*, fortemente critico, che è stato approvato all'unanimità il 25 febbraio 2000. Il parere ha sottolineato che tale decisione «avviene in un contesto caratterizzato dall'allarmante tendenza a ridurre l'intera vita biologica, compresa quella umana, a mero oggetto di proprietà intellettuale brevettabile e a bene commerciale, e dal rischio di un progressivo cedimento delle strutture politiche e giuridiche predisposte alla regolamentazione della materia, alle pressioni esercitate dall'industria biotecnologica», e ha affermato che «proprio al fine di evitare un'ingiustificata critica della scienza è necessario che le sue applicazioni a fini industriali vengano valutate in ragione delle finalità perseguite e dei fondamentali valori umani implicati». Il Comitato ha poi esaminato il Progetto di protocollo sulla genetica umana proposto dal Comitato di Bioetica del Consiglio d'Europa (CDBI, documento CO-GT4) e ha formulato e trasmesso al CDBI le sue osservazioni.

2. L'elaborazione del parere

Nella letteratura scientifica internazionale, nel frattempo, venivano pubblicate interessanti ricerche volte a una possibile utilizzazione delle cellule staminali umane a fini terapeutici. Alcuni di tali materiali, subito dopo il parere espresso sul brevetto n. ER 695 351, sono stati trasmessi al

CNB nell'aprile 2000 per iniziativa dei proff. Alberto Piazza, Luigi De Carli e Demetrio Neri, insieme ad alcune loro riflessioni concernenti i problemi derivanti da tali ricerche. Di conseguenza il gruppo ha concentrato la sua attenzione su questo tema.

Le decisioni assunte in merito in Gran Bretagna e negli Stati Uniti nel mese di agosto hanno introdotto nuovi, clamorosi motivi di dibattito. Il riferimento è al documento *Stem Cell Research: Medical Progress with Responsibility*, pubblicato a Londra il 16 agosto, nel quale il Department of Health del Regno Unito proponeva di consentire le ricerche su embrioni umani e di autorizzare quella «su embrioni derivati dal trapianto cellulare»; e all'entrata in vigore, il 23 agosto, delle *Guidelines for Research Using Human Pluripotent Stem Cells* emanate dai National Institutes of Health degli Stati Uniti, nelle quali si autorizzavano finanziamenti federali per ricerche condotte su cellule staminali totipotenti derivanti da embrioni o da tessuti fetali umani, dichiarando invece «non finanziabile» la ricerca su embrioni derivanti da trapianto nucleare somatico. Le implicazioni bioetiche di questi orientamenti, e di analoghe proposte all'ordine del giorno in altre nazioni, hanno mostrato l'urgenza di una presa di posizione del Comitato.

Nell'Unione Europea, i problemi etici collegati alla ricerca e all'uso di cellule staminali è stato trattato in due sedi diverse. Una, di carattere etico-scientifico, è costituita dall'European Group on Ethics in Science and New Technologies della Commissione europea, il quale ha prodotto diverse versioni di un parere, fino a quella conclusiva del 14 novembre 2000, il cui testo è accluso a questa pubblicazione. L'altra sede, di carattere politico-legislativo, è il Parlamento europeo, il quale ha esaminato due distinte mozioni, approvando a maggioranza il primo dei due testi che presentiamo nell'allegata documentazione, per favorire una piena comprensione delle diverse opinioni formulate e degli orientamenti approvati.

Mentre il gruppo del Comitato nazionale per la bioetica procedeva nell'elaborazione del suo parere in merito, il Ministro della sanità prof. Umberto Veronesi ha ritenuto opportuno nominare una Commissione *ad hoc*, la cui presidenza è stata affidata al prof. Renato Dulbecco, per valutare gli aspetti scientifici ed etici delle fonti e dell'uso terapeutico delle cellule staminali. Già nel passato, per esempio sulla procreazione assistita, sulla brevettabilità del vivente, sull'AIDS e su altri temi, ministri della sanità e di altri dicasteri, come la giustizia e l'industria, avevano nominato, includendovi anche membri del CNB, commissioni aventi compiti simili. Tale decisione, legittima e per certi aspetti doverosa, non poteva esimersi il Comitato Nazionale per la Bioetica dal proseguire e dal concludere il suo lavoro sull'argomento.

Grazie alla puntuale ed equilibrata elaborazione della proposta di parere da parte del coordinatore, prof. Piazza, e alla sua rielaborazione con l'intenso contributo dei membri del gruppo (costituito all'origine da

Adriano Bompiani, Francesco Busnelli, Isabella Maria Coghi, Luigi De Carli, Angelo Fiori, Carlo Flamigni, Adriana Loreti Beghé, Demetrio Neri, Anna Oliverio Ferraris e Alberto Piazza e, per la segreteria scientifica del CNB, da Giovanni Incorvati) e di altri membri del CNB, che sono intervenuti alle riunioni del gruppo o hanno trasmesso osservazioni scritte, è stato possibile avviare la discussione nella seduta plenaria del 29 settembre e concluderla il 27 ottobre. La Commissione *ad hoc* nominata dal Ministro Umberto Veronesi e presieduta dal prof. Renato Dulbecco ha successivamente presentato le sue conclusioni, che sono anch'esse accluse a questo documento.

Il Presidente del Consiglio dei ministri e il Ministro della sanità sono stati costantemente tenuti al corrente del lavoro del Comitato Nazionale per la Bioetica e hanno mostrato di apprezzarlo, nell'ovvio rispetto della sua autonomia.

3. Le caratteristiche e gli orientamenti del parere del CNB

Il documento è denso, seppur breve. Esso comprende, dopo un'introduzione e alcune definizioni, una parte relativa alle varie fonti da cui è possibile isolare le cellule staminali, una descrizione degli usi terapeutici di queste cellule e del «trapianto nucleare somatico». Segue l'esame dei problemi tecnici e dei rischi, e infine una parte sui problemi etici, che si conclude con le raccomandazioni espresse dal Comitato.

Sul notevole interesse della coltivazione *in vitro* e dell'uso delle cellule staminali, e in generale su gran parte del documento, si è giunti a un ampio consenso da parte dei membri del CNB. Esso è il risultato dell'accordo sullo scopo, quello di cercare nuove vie per la cura di malattie oggi difficilmente curabili e spesso inguaribili, e sul valore di una «etica procedurale» che consiste nel rispetto del pluralismo etico e nel reciproco rispetto delle posizioni, e che fa sì che le conclusioni non siano la pura sommatoria delle posizioni di partenza bensì, in moltissimi casi, un approdo comune.

Il Comitato è stato concorde nel riconoscere il carattere positivo dell'uso di cellule staminali tratte dal cordone ombelicale o da individui adulti, e nel sottolineare che l'obiettivo ottimale è quello di poter riprogrammare cellule mature del paziente di cui si intende rigenerare il tessuto, ciò che rappresenterebbe un vero e proprio trapianto cellulare o tissutale autogeno senza rischi di rigetto (punti 20 e 26).

Il Comitato è stato concorde nel ritenere eticamente lecita la derivazione di cellule staminali da feti risultanti da aborto spontaneo o volontario (ciò era stato già affermato in passato, riferendosi a fini esclusivi di studio, di ricerca e di terapia), purché sia assicurato il consenso libero e infor-

mato della donna, purché siano esclusi rapporti di causalità e forme di collaborazione fra gli operatori corrispondenti alle due fasi, quella dell'aborto e quella della ricerca e del prelievo, e purché non siano consentite la commerciabilità e la brevettabilità (punti 19 e 28).

Sono emerse invece posizioni diverse in merito al prelievo e all'uso di cellule staminali embrionali. Esse sono enunciate nel documento al punto 21, che ne «riconosce la rispettiva legittimità etica», e riguardano in parte la valutazione delle possibilità e delle priorità, sul piano scientifico, delle varie fonti di cellule staminali, ma hanno soprattutto alla base la divergenza sulla definizione ontologica dell'embrione e soprattutto sul suo essere o meno persona, e riguardano perciò la liceità morale dell'uso per fini di ricerca e, in prospettiva, terapeutici degli embrioni, un uso che comporterebbe oggi la loro soppressione. Una parte del Comitato nega questa possibilità, anche per gli embrioni crioconservati e destinati a non essere impiantati nell'utero. Un'altra parte la ritiene lecita, limitatamente agli embrioni non più destinati a essere impiantati e a condizione che siano consapevolmente donati a questo fine dalle donne o dalle coppie. Le motivazioni che legittimano i due orientamenti sono chiaramente esposte ai punti 21, 22, 29 e 31. E' invece unanime la valutazione dell'illiceità della tecnica del trapianto nucleare somatico a fini della riproduzione di esseri umani («clonazione riproduttiva», punto 30).

Il Comitato auspica infine (punto 32) che su questo tema, in base alle opinioni concordi e discordi espresse nel documento, si sviluppi un'ampia e approfondita discussione sia nella comunità scientifica, sia nella società civile, per consentire a ciascuno di orientarsi in piena consapevolezza e a tutti di prendere le necessarie decisioni.

4. Le posizioni nel Comitato

Il fatto che su molti punti sia stato espresso un parere da tutti condiviso, e su alcuni invece siano emerse due opinioni distinte, può avere un duplice risultato: da un lato può consentire maggiormente a ogni persona di orientarsi, di scegliere liberamente e responsabilmente tra le due opzioni, o anche al di fuori di queste, di fare le proprie scelte morali; dall'altro può rendere più problematico il compito di chi deve elaborare norme o codici di comportamento sulla materia. Ciò però è dovuto essenzialmente a una ragione oggettiva, all'esistenza non solo in seno al Comitato, ma nel dibattito biologico e filosofico internazionale, di diverse concezioni sullo statuto ontologico dell'embrione umano.

Essa si era già presentata quando il Comitato Nazionale per la Bioetica discusse il parere su *Identità e statuto dell'embrione umano* (22 giugno 1996). Rammento che la sua approvazione era stata accompagnata, nel

testo a stampa, da una «Dichiarazione suppletiva di alcuni membri del CNB», da distinte (anzi opposte) «Precisazioni di alcuni membri del CNB», e infine da una «Postilla» e da un'altra «Dichiarazione», ciascuna con una sola firma. Il presente parere sulla ricerca e sull'uso delle cellule staminali è accompagnato da una postilla che esclude il prelievo da embrioni, in quanto ne comporta inevitabilmente la soppressione, con gli argomenti addotti nel testo che viene stampato insieme al parere.

Successivamente alla presentazione della postilla, i membri del CNB Mauro Barni, Luisella Battaglia, Gilda Ferrando, Carlo Flamigni, Eugenio Lecaldano, Rita Levi Montalcini, Demetrio Neri, Anna Oliverio Ferraris, Pietro Rescigno, Michele Schiavone, Silvia Vegetti Finzi e Tullia Zevi hanno presentato una nota, chiedendo che se ne desse conto nella presentazione del parere, allo scopo di «rendere esplicite alcune ragioni etiche che ci portano a ritenere del tutto accettabile sul piano morale la derivazione di cellule staminali a scopi terapeutici dagli embrioni “soprannumerari” non più in grado di essere impiantati», quando tale derivazione sia «connessa al consenso, mosso da motivazioni del tutto altruistiche, da parte delle donne e delle coppie da cui originano tali embrioni». L'argomento fondamentale della nota è il seguente: «una scelta ispirata da responsabilità morale non può che valutare non solo come lecito, ma come doveroso, fare tutto ciò che è possibile per aiutare quanti oggi patiscono gravi sofferenze perché colpiti da malattie di grande impatto sociale e ancora difficilmente curabili». Sia il prof. Piazza che io abbiamo sostanzialmente condiviso, nel dibattito in seno al Comitato, questa posizione, non ritenendo però opportuno, quale relatore e quale presidente, di firmare la nota, e sottolineando comunque ciò che è esplicitamente affermato al punto 21 del parere – la legittimità etica delle diverse posizioni rappresentate nel Comitato. Il prof. Piazza ha successivamente indirizzato ai firmatari della postilla una lettera nella quale si interroga sull'opportunità di scrivere postille in calce a un parere collegialmente espresso e approvato, quando il loro contenuto non fa che ribadire o precisare concetti già espressi nel parere e che in questo, comunque, avrebbero potuto trovare il loro spazio più naturale.

Altri membri del Comitato hanno fatto pervenire le proprie ulteriori osservazioni. La prof. Isabella Maria Coghi ha scritto che il documento «rappresenta lo sforzo di una sintesi unitaria quale esito dello spirito di tolleranza che ha animato la sua stesura, anche a prezzo di rinunce da parte di ciascuno di noi. Come tale mi pare giusto che vada licenziato costituendo questo fatto già un messaggio. Mi sembrerebbe giusto ancora una volta sottolineare il parere concorde fondamentale di non formare embrioni al solo scopo di ricerca, anche tenendo conto del fatto che, come dice l'ultimo documento del Comitato etico dell'Unione europea, un vasto campo di studi può essere svolto con le fonti alternative di cellule staminali umane

(embrioni non impiantabili, tessuti fetali e cellule staminali adulte). Un accenno potrebbe anche essere fatto al travaglio che alcuni di noi hanno provato e provano nel pensare valida l'utilizzazione degli embrioni soprannumerari a scopi di ricerca. Penso che nell'introduzione saprai dar voce come sempre alle varie anime del Comitato». Il prof. Vittorio Mathieu ha motivato la sua posizione nei seguenti termini: «Premetto che sono contrario a ogni forma di procreazione artificiale extrauterina, quando non basti la procreazione assistita in sede naturale. Se, però, si ammette la riproduzione in provetta, e si producono embrioni in sovrannumero, destinati inevitabilmente prima o poi alla soppressione, la possibilità di utilizzarli a scopo sperimentale mi pare preferibile a una soppressione pura e semplice, che resterebbe pur sempre consapevole e volontaria. Certamente il principio di non trattare un essere umano come puro mezzo risulta violato, ma il consenso informato dei genitori può, sia pure formalmente, imputarsi all'embrione ancora incapace di intendere e di volere; che in questo modo, attraverso chi lo rappresenta accetterebbe il proprio sacrificio (come può accadere a un adulto, ad esempio in guerra) e, quindi, non sarebbe trattato come puro mezzo, ma anche come fine in sé (il principio kantiano, notiamo, esclude che si utilizzi un essere umano solo come mezzo, ma non anche come mezzo: altrimenti non potremmo servirci di un altro neppure per recapitare la posta). Rimane, naturalmente, il divieto di produrre embrioni allo scopo di utilizzarli».

Ho insistito nel porre in chiaro le varie posizioni emerse nel dibattito perché sono convinto che un Comitato etico, per la delicata funzione che assolve, pur non avendo alcun potere legale può tuttavia influenzare le opinioni, i comportamenti e anche le decisioni assunte dalle istituzioni pubbliche. Esso può avere qualche autorevolezza soltanto se i suoi pareri sono basati sulla sua autonomia e sulla totale trasparenza dei suoi atti.

5. Problemi aperti

In Italia, vi sono validi gruppi di ricercatori che lavorano su questi temi, con diversi orientamenti. E' necessario che essi vengano incoraggiati, vista la rilevanza conoscitiva e pratica di tali ricerche, nel quadro di un impulso generale allo sviluppo delle scienze biomediche che consenta all'Italia di evitare una collocazione subalterna e di acquisire una posizione di rilievo sul piano internazionale. Ciò implica maggiori investimenti e insieme una verifica più attenta, sul piano scientifico, della loro utilizzazione, come pure della gestione dei «materiali umani» collegati alla ricerca e all'uso delle cellule staminali. In diversi paesi sono state istituite (Gran Bretagna) oppure suggerite (Francia e Italia) agenzie pubbliche incaricate – a differenza dei Comitati bioetici nazionali il cui compito è di esprimere

pareri generali e non di esaminare le singole ricerche – di valutare e di autorizzare i diversi progetti in questo campo e in altri affini. Il CNB si riserva di esprimere il proprio parere in proposito.

Esiste tuttavia una condizione peculiare dell'Italia, evidenziata una volta di più dal fatto che, quando si è cominciato a parlare del ricorso eventuale agli embrioni soprannumerari, non è stato in alcun modo possibile stabilire quanti fossero, come e dove venissero conservati, e chi ne fosse responsabile. Ciò aggiunge un nuovo motivo all'urgenza, da più parti prospettata anche a garanzia delle donne, delle coppie e dei nascituri, che l'autorità sanitaria colmi il vuoto pratico, che per certi aspetti è anche un vuoto morale, delle nostre conoscenze sulle attività dei centri che praticano la procreazione assistita; e che stabilisca le caratteristiche basilari di rispetto dei diritti, gli standard di qualità e il monitoraggio di tali servizi. Ciò può essere realizzato con atti amministrativi basati sul parere degli esperti, senza pregiudizio delle decisioni di rilevanza morale e giuridica che spettano ovviamente al Parlamento.

Altri approfondimenti sono necessari su piani che travalicano la dimensione nazionale. Anche se è difficile fare una distinzione fra il livello scientifico, sociale e giuridico-morale, alcuni temi sono di maggiore pertinenza dell'uno o dell'altro. Dal punto di vista scientifico, una nota pervenuta al CNB da Rita Levi Montalcini e Vittorio Sgaramella mette in guardia dall'eccesso di ottimismo (*cellule della speranza*, hanno scritto i giornali) che circonda l'uso delle cellule staminali: «Una simile enfasi richiama alla memoria le attese associate tanto alla terapia genica negli anni 80, come pure, nel giro di neppure un decennio, alla clonazione... In tutti e tre questi casi (cellule staminali, clonazione e terapia genica) si è assistito ad andamenti ricorrenti: l'enunciazione di una possibilità tecnica presentata non solo come realistica, ma anche a portata di mano, accompagnata da iperboliche esaltazioni»; e poi, dalla caduta di molte speranze.

Fra i problemi aperti sul piano sociale, il principale è costituito dalla necessità che i vantaggi terapeutici di queste scoperte (come di ogni altra) siano resi accessibili senza alcuna discriminazione basata sul censo, sull'istruzione, sul genere, o su altri criteri comunque estranei alle valutazioni cliniche riguardanti i soggetti. Questa preoccupazione nasce anche dal fatto che mentre per quasi tutto il Novecento i maggiori progressi medici hanno avuto, più o meno rapidamente, una diffusione quasi universale (per esempio i vaccini e gli antibiotici), per i progressi più recenti (per esempio i farmaci anti-AIDS, la prevenzione delle malattie genetiche, i trapianti d'organo) l'accesso è divenuto più selettivo. Altrettanto rischia di accadere per l'uso delle cellule staminali, se i meccanismi «spontanei» di selezione non saranno corretti da azioni conseguenti, allo scopo di raggiungere una maggiore equità nella salute.

A ciò è collegata, fra i problemi giuridico-morali, la tendenza alla commercializzazione e alla brevettazione, oltre che delle sequenze del DNA, anche delle cellule staminali umane. La rivista *Science* ha già ospitato avvisi pubblicitari che ne propongono la vendita. D'altra parte, negli USA esiste una legge federale che vieta la compravendita degli organi per trapianto, ma è lecito l'affitto dell'utero (madri sostitutive) perché non è una vendita, e la vendita di gameti maschili e femminili o di cellule staminali (e forse degli embrioni) perché non sono organi. Ricordo, a questo proposito, che la *Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea* prevede in modo esplicito nell'articolo 3 «il divieto di fare del corpo umano e delle sue parti in quanto tali una fonte di lucro». Su questo punto, come su altri, è auspicabile che si giunga a regole comuni sul piano internazionale.

In conclusione, è opportuno ribadire che vi è stato nel Comitato un accordo sostanziale sull'esigenza di favorire le ricerche sull'uso di cellule staminali a scopo terapeutico. Pur senza enfaticizzare le speranze, è possibile che questa sia una delle vie per approfondire le conoscenze biologiche di base, per curare malattie gravi e diffuse, e anche per raggiungere altri fini: per esempio quello di compiere le ricerche farmacologiche sulle cellule umane, anziché sulle persone. Oggi, anche se le regole hanno ridotto i rischi e gli abusi, sperimentare sulle persone comporta ancora problemi morali complessi. Il fatto di sperimentare i farmaci su cellule, oltre ai vantaggi concreti, potrebbe mostrare in modo esemplare che il progredire della ricerca scientifica crea a volte nuovi problemi morali, ma può anche contribuire a risolverne altri.

L'emergere di posizioni diverse nel Comitato Nazionale per la Bioetica, che sono state lealmente registrate nel testo del parere, nella postilla e in questa presentazione, conferma che tutto ciò che riguarda le fasi iniziali della vita, come pure quelle conclusive, è oggetto di gravi dilemmi. Essi riguardano chi fa ricerca, chi è chiamato a esprimere pareri e chi deve decidere; potrebbero anche riguardare coloro che saranno curati. Credo che essi abbiano il diritto di sapere quale sia l'origine delle cellule che saranno usate nella terapia, ed eventualmente di rifiutarla, come coloro che non accettano le trasfusioni.

Questi dilemmi si presentano in forme sempre nuove, nel quadro di una comune coscienza del fatto che l'embrione umano non può essere considerato soltanto come un grumo di cellule. Il fatto stesso che la Convenzione di Oviedo, punto di convergenza della bioetica europea, ne stabilisca una tutela, dimostra la peculiarità del suo valore. Sia esso interpretato come persona o come progetto di vita, penso che sia comune l'auspicio che gli sviluppi scientifici rendano transitorio, come è possibile, il ricorso a cellule staminali di origine embrionaria, per concentrarsi sulle cellule di altra origine e soprattutto su cellule somatiche mature di adulto; e che inoltre le

linee guida e le conoscenze nel campo della fecondazione assistita riducano sostanzialmente la creazione di embrioni destinati a non essere impiantati e quindi alla distruzione.

Roma, 27 ottobre 2000

Il Presidente
Giovanni Berlinguer



Vasilij Kandinskij, Improvisation 7 (1910).
Galleria Statale Tret'jakov, Mosca.

Kandinskij fu il primo pittore, inizialmente figurativo, a eliminare, nei suoi quadri, le immagini.

Nel 1910 l'artista realizza la sua prima opera astratta «senza titolo»: un acquerello policromo, ora al Musée National d'Art Moderne di Parigi. Nel 1913, nella sua autobiografia, dice: «Mi resi conto... che gli oggetti nuocevano alla mia pittura... e mi si offriva... ogni sorta di domande... e la più importante di tutte: che cosa deve sostituire l'oggetto?».

Dal 1922, Kandinskij dirige il laboratorio di pittura parietale e insegna disegno analitico nel «Bauhaus», la libera scuola di arte e mestieri, fondata da Gropius, che con lo studio teorico-pratico dell'arte applicata ai prodotti industriali abolisce l'atavica cesura tra arte e artigianato. Come docente sentì la necessità di chiarire teoricamente i risultati delle sue ricerche e dalle sue lezioni scaturì un testo sulla natura e la proprietà dei due elementi grafico-geometrici fondamentali: la linea e il punto.

Nelle sue «Riflessioni sull'arte astratta», del 1931, scrive «Oggi un punto in pittura può dire di più di una figura umana... e il contatto dell'angolo acuto di un triangolo col cerchio non ha un effetto minore di quello dell'indice di Dio con quello di Adamo in Michelangelo».

Nel 1934, dopo la chiusura del Bauhaus da parte dei nazisti, si trasferisce da Berlino a Parigi e nell'ultimo decennio della sua produzione artistica, sempre sotto il segno del più radicale sperimentalismo, guarda con interesse a motivi specifici e originali del mondo biologico ed in particolare della zoologia e dell'embriologia; e concludendo un iter sperimentale che nel campo artistico, teorico e letterario, lo aveva posto in un rapporto dialettico e talvolta critico con la realtà culturale contemporanea, Kandinskij muore il 13 dicembre 1944.

Ma già nel 1925, della sua pittura, il grande artista russo aveva scritto:

«È come un pezzo di ghiaccio entro cui arde una fiamma».

PARERE DEL COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA SULL'IMPIEGO TERAPEUTICO DELLE CELLULE STAMINALI

Introduzione e definizioni

1. La ricerca sulle cellule staminali e sulle applicazioni terapeutiche che ne possono derivare non nasce oggi. Di questi giorni però è l'allargarsi dell'interesse per essa, suscitato tra l'altro dal rapporto del Comitato di consulenza istituito sull'argomento dal governo britannico, dalle linee-guida diffuse dai National Institutes of Health degli Stati Uniti, e dalle risoluzioni del Parlamento Europeo. In varie occasioni, su diversi problemi che riguardano la genetica umana, il Comitato Nazionale per la Bioetica è intervenuto con documenti specifici: *Identità e statuto dell'embrione umano* del 21 giugno 1996, *La clonazione* del 17 ottobre 1997, la *Dichiarazione sulla possibilità di brevettare cellule di origine embrionale umana* del 25 febbraio 2000 e il *Parere sul progetto di protocollo europeo sulla protezione dell'embrione e del feto umani* del 31 marzo 2000. In seno al Comitato Nazionale per la Bioetica, inoltre, già da parecchi mesi si è costituito un gruppo di lavoro che ha raccolto molta documentazione e discusso in modo approfondito il problema nei suoi vari aspetti. Il documento che segue è l'espressione collegiale di tale lavoro: esso intende contribuire tempestivamente alla discussione sugli interrogativi scientifici, etici e politici che l'impiego a fini terapeutici delle cellule staminali pone alla società e al suo governo. Per comodità del lettore vengono premesse alcune definizioni, anche per correggere le ambiguità e le distorsioni introdotte nel dibattito dall'uso di associare l'espressione «linee staminali» alla parola «clonazione», che si riferisce a una delle tecniche con cui è possibile produrle.

2. Per «cellula staminale» s'intende una cellula capace, nel suo processo continuo di duplicazioni successive, sia di differenziarsi fino a diventare una cellula «matura» di un particolare tessuto, sia di generare altre cellule staminali. Da tempo era noto per esempio che alcune cellule del midollo osseo sono cellule «progenitrici», ovvero cellule capaci di differenziarsi in cellule del sangue, che vengono così continuamente rinnovate. Soltanto dalla fine del 1998 si è provato sperimentalmente che le cellule staminali estratte da un embrione umano possono essere isolate, coltivate in laboratorio e indotte non solo a differenziarsi in una ed una sola cellula specifica (quale può essere quella del sangue, o del muscolo, o del cuore, ecc.) ma a differenziarsi in qualsivoglia tipo di cellule, ove esistano condi-

zioni di coltura idonee. Le cellule staminali possono moltiplicarsi indefinitamente e dare così origine a linee sia di nuove cellule staminali, sia di cellule «figlie» specializzate. Questa proprietà potrebbe in futuro consentire forme di terapia cellulare o tissutale completamente nuove, con la creazione di banche sia di cellule indifferenziate o differenziate, sia di tessuti. La terapia di una cellula ovvero di un tessuto malato o danneggiato potrebbe infatti consistere nel trapiantare nuove cellule o tessuti, che si aggiungono a quelli malati o danneggiati ed in prospettiva potrebbero forse sostituirli. In una ricerca recente condotta sui topi, per esempio, si è osservato che cellule staminali di embrione, iniettate nel cuore di un topo adulto, sono state perfettamente incorporate dal muscolo cardiaco del topo, cioè si sono differenziate in cellule del muscolo cardiaco e si sono sincronizzate perfettamente col battito cardiaco del cuore ospite¹⁾.

3. La capacità delle cellule staminali di differenziarsi in tessuti specifici cambia a seconda dell'origine delle cellule e dello stadio di sviluppo dell'organismo dal quale si estraggono. Cellule cosiddette *multipotenti*, definite dalla loro proprietà di moltiplicarsi e mantenersi in coltura, ma prive della capacità di rinnovarsi in modo illimitato, sono state identificate nei feti e anche nell'uomo adulto, ma in numero limitato.

4. Dalla formazione dello zigote (fecondazione) fino ai 4-5 giorni successivi, un embrione consiste di cellule identiche (in numero di 2 dopo circa 30 ore, di 4 dopo circa 40 ore, di 12-16 dopo circa 3 giorni, ecc.). Queste cellule vengono definite *totipotenti*, in quanto non sono specializzate. Esse hanno quindi la capacità di differenziarsi in tutte le linee cellulari necessarie a formare l'embrione, comprese quelle linee che daranno luogo alla placenta e alle membrane che lo circondano. Al quarto o quinto giorno dopo la fecondazione (stadio di *morula*) l'embrione è ancora formato da cellule embrionali identiche, ma tali cellule non possono più formare un embrione. Dal quinto al sesto giorno dopo la fecondazione (stadio di *blastocisti*, con presenza di un centinaio di cellule o più) nella morula si forma una cavità sferica, dalla cui massa cellulare esterna incominciano a differenziarsi le cellule che costituiranno la placenta e le membrane intorno all'embrione, mentre dalla massa interna (composta di 20-30 cellule) incominciano a differenziarsi le cellule che formeranno l'embrione vero e proprio. Queste ultime cellule, isolate dalla massa cellulare della cavità interna, sono cellule staminali *pluripotenti*, nel senso che hanno la potenzialità di differenziarsi in qualsivoglia cellula di un animale adulto, ma non quella propria delle cellule totipotenti di dare origine ad un embrione. Se si trasferissero infatti queste cellule in un utero, esse non avrebbero la capacità di impiantarsi e di svilupparsi, perché lo sviluppo dell'embrione

¹⁾ Reinlib L., Field L., *Circulation* 2000, 101: e182-e187.

non può avvenire se non sincronizzato con quello della placenta da cui trae nutrimento. Infine vengono chiamate «germinali» le cellule staminali pluripotenti che sono state isolate dalle cellule riproduttive progenitrici, quelle che svilupperanno in seguito spermatozoi e uova.

5. Nell'ambito delle ricerche sulle cellule staminali, il termine clonazione viene spesso applicato in modo ambiguo. In primo luogo occorre distinguere tra clonazione per scissione e clonazione per trapianto nucleare. La prima consiste nella produzione di più embrioni per separazione delle cellule ai primi stadi di divisione: è stata effettuata con successo su embrioni umani allo scopo di aumentare l'efficacia dei metodi di fecondazione in vitro e della diagnosi pre-impiantatoria. La seconda, associata alla famosa generazione della pecora Dolly, consiste nel rimuovere il nucleo da un uovo (che prende il nome di «ovocita enucleato») e nel sostituirlo, per «trapianto nucleare», con il nucleo di una cellula somatica di un paziente (operazione denominata «trapianto nucleare somatico»). Ammettiamo che si dimostrasse possibile applicare questa tecnica all'uomo: l'embrione che si è formato col trasferimento del nucleo di una cellula qualsiasi (per esempio del sangue) di un paziente affetto da una qualsivoglia patologia (per esempio del muscolo cardiaco) avrebbe cellule staminali pluripotenti che sarebbero tutte geneticamente identiche a quelle del paziente e che quindi, se iniettate nel suo muscolo cardiaco, non dovrebbero produrre alcuna reazione di rigetto. La creazione di cellule staminali mediante questa tecnica renderebbe necessaria la formazione di un embrione il cui sviluppo verrebbe arrestato allo stadio di blastocisti e dal quale si isolerebbero le cellule staminali per poterle coltivare indefinitamente *in vitro*. Pertanto non si tratta dello sviluppo completo di un embrione dal quale poi si preleverebbero tessuti o organi di ricambio. Se questa tecnica venisse impiegata in un programma terapeutico, lo scopo sarebbe di costituire una fonte adeguata di rifornimento cellulare al paziente. Per ora non si sa come il materiale contenuto nella cellula uovo enucleata riesca a riprogrammare l'attività del nucleo adulto trapiantato. È stata però prospettata²⁾ la possibilità di creare linee cellulari pluripotenti direttamente dalle cellule trapiantate dei pazienti. Ciò eviterebbe un passaggio, ossia la formazione di un embrione mediante un vero e proprio autotrapianto: comunque si tratta di un'opzione al momento non attuabile. Il trapianto nucleare somatico che qui è stato descritto viene anche chiamato «clonazione terapeutica»: tale denominazione è ambigua perché evoca la duplicazione di individui completamente formati dai quali trarre tessuti o addirittura organi di ricambio. Sono invece le cellule staminali derivate dall'embrione che, coltivate in laboratorio, vengono indotte a differenziarsi in cellule ed eventualmente in tessuti di interesse terapeutico.

²⁾ McKay R., *Nature* 2000, 406: 361-364.

6. La pecora Dolly è geneticamente identica alla pecora adulta dalla cui ghiandola mammaria è stata estratta la cellula il cui nucleo è stato trapiantato nella cellula uovo enucleata, dalla quale poi Dolly stessa è nata. In questo caso si tratta della clonazione di un intero organismo, non di una cellula. Ad essa ci si riferisce con l'espressione «clonazione riproduttiva» per distinguere tale processo di sviluppo completo dal precedente. Questo è solo parziale e non finalizzato alla riproduzione di un organismo umano o animale che, inserito in un utero ospite, si possa sviluppare fino alla nascita, e poi evolvere fino a divenire un organismo adulto. La clonazione riproduttiva applicata all'uomo è esplicitamente proibita dall'art. 1 del Protocollo aggiuntivo alla *Convenzione su diritti umani e biomedicina* del Consiglio di Europa, cui il Comitato Nazionale per la Bioetica, nel condividere tale proibizione, si è spesso richiamato. Pertanto essa non verrà presa in considerazione in questo documento.

Come isolare le cellule staminali

7. Le cellule staminali possono provenire da tessuti di origine diversa. Allo stato attuale delle conoscenze, esse si distinguono per la maggiore o minore facilità con cui possono essere isolate, moltiplicate e coltivate in laboratorio; e inoltre per la varietà e i tipi di cellule tissutali mature che possono essere indotte a produrre. A tutt'oggi sono state isolate cellule staminali in tessuti dell'individuo adulto, in tessuti del feto, nel sangue del cordone ombelicale, negli embrioni ai primi stadi di sviluppo. Esiste poi, per il momento la possibilità solo teorica, di «riprogrammare» cellule adulte e, perciò già differenziate, in modo che si specializzino nel tipo cellulare desiderato.

8. È per ora possibile isolare e far crescere in laboratorio cellule staminali derivate dalle cellule di individui adulti dei seguenti tipi di tessuto: midollo osseo, sangue, endotelio, sistema nervoso, muscolo. Nella Tavola I sono classificati i risultati più recenti, dai quali si evince che fino ad oggi non sono state trovate cellule staminali in altri tessuti dell'individuo adulto. L'utilizzazione di cellule staminali derivate dai tessuti citati incontra due limiti principali: da una parte la difficoltà di isolarle, di espanderle e di mantenerle in laboratorio nel loro stato indifferenziato (difficoltà che al momento sembra superabile nel solo caso del midollo osseo³⁾); d'altra parte, una volta isolate, la difficoltà di fare in modo che si specializzino in un ampio spettro di tessuti, diversi da quello da cui sono state isolate. Nell'uomo finora solo per le cellule staminali del midollo

³⁾ Weissman I.L., *Science* 2000, 287: 1442-1446.

osseo è stato possibile ottenere con successo una differenziazione in cellule di altri tipi (vedi Tavola I). Nel topo un gruppo di ricerca è riuscito a far differenziare cellule staminali del sistema nervoso in cellule del sangue⁴⁾. Le prospettive lungo le quali si muovono queste ricerche, di preminente interesse perché permetterebbero trapianti cellulari geneticamente compatibili, sono certamente di lungo periodo: questo spiega perché la ricerca sulle cellule staminali embrionali, assai più facili da isolare, espandere, mantenere e differenziare, sia ritenuta da molti ricercatori preliminare e necessaria per identificare le potenzialità delle cellule staminali derivate dai tessuti degli individui adulti, quelle verosimilmente destinate all'applicazione terapeutica.

9. Cellule staminali si possono isolare anche da tessuto fetale umano, derivato dalle cellule riproduttive di feti risultanti da aborto o spontaneo o causato da interruzione volontaria di gravidanza; oppure si possono ottenere dal sangue del cordone ombelicale prelevato alla nascita. Al momento non è noto quale sia la loro capacità di differenziarsi in cellule di tessuti diversi. Per esempio le cellule staminali isolate dal sangue del cordone ombelicale hanno al momento la capacità di sviluppare certi tessuti (midollo osseo e sangue) ma non altri. Ciò indica che la differenziazione di tali cellule in cellule di tessuti diversi da quelli in cui sono state isolate ha luogo attualmente ancora in settori limitati, anche se recentemente sono state identificate nel sangue del cordone ombelicale cellule progenitrici mesenchimali⁵⁾. In Italia la ricerca su questo fronte è piuttosto avanzata, ma l'accertamento del grado di multipotenzialità delle cellule staminali ottenute in questo modo, al fine di un loro eventuale impiego alternativo alle cellule embrionali, richiede ancora molte verifiche.

10. Cellule staminali pluripotenti oggi vengono facilmente isolate e coltivate *in vitro* nei laboratori, a partire da embrioni nello stadio di blastocisti, dopo cinque o sei giorni dalla fecondazione. Una verifica empirica di tale affermazione la si trova nei risultati di molti esperimenti condotti su animali, in primo luogo il topo⁶⁾, ma anche su cavia, polli, maiali, primati, ecc. Alla fine del 1998 un gruppo di ricercatori statunitensi ha pubblicato un primo lavoro in cui si dà conto della coltura di cellule staminali umane derivate da 14 blastocisti sviluppati con successo da 36 embrioni donati da donne che hanno fatto ricorso alla procreazione assistita⁷⁾. Le linee cellulari così formate erano state coltivate per 4 o 5 mesi senza che perdessero la capacità di formare tutte le cellule differenziate necessarie allo sviluppo di un embrione. Questo risultato è stato confermato da altre ricerche, in cui

⁴⁾ Bjornson C. et al., *Science* 1999, 283: 534-547.

⁵⁾ Erices A. et al., *Br. J. Haematol.* 2000, 109: 235-42.

⁶⁾ Brook F.A. e Gardner R.L., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94: 5709-5712.

⁷⁾ Thomson J.A. et al., *Science* 1998, 282: 1145-1147.

si è riusciti a isolare e mantenere in coltura cellule staminali umane derivate da quattro blastocisti, in modo da ottenerne poi la differenziazione nelle cellule progenitrici di molti tipi tissutali. Tuttavia solo nei topi si è riusciti per il momento a trapiantare tali cellule progenitrici in tessuti di topi ospiti e a indurne la differenziazione e l'integrazione. Per esempio, recentemente, cellule staminali ematopoietiche del midollo osseo di topo sono state trapiantate in topi affetti dall'equivalente umano della tirosinemia ereditaria di tipo I, una malattia metabolica mortale che ha come bersaglio soprattutto gli epatociti del fegato: le cellule staminali trapiantate hanno indotto una rigenerazione delle cellule epatiche dei topi affetti, fino a ripararne il difetto genetico⁸⁾.

11. La tecnica del trapianto nucleare somatico descritta nel paragrafo 5 e sperimentata in pecore, bovini, capre, maiali e topi, ha dimostrato che è possibile generare embrioni senza usare spermatozoi. Nel caso di certi animali (la pecora Dolly per esempio) il processo è stato portato avanti fino alla nascita. Se tuttavia nel caso degli esseri umani il processo viene fermato allo stadio di blastocisti (dopo cinque o sei giorni), le cellule staminali derivate dalla blastocisti si comportano nello stesso modo delle cellule staminali derivate da un embrione generato dall'unione di spermatozoi e uova. Oltre a questo, nel caso in cui il donatore del nucleo sia un paziente e il trapianto cellulare miri a riparare i danni di un suo tessuto malato (autotrapianto), le cellule staminali potrebbero avere anche un notevole vantaggio: sono geneticamente identiche alle cellule della persona da cui è stato estratto il nucleo ed escludono quindi ogni problema di rigetto del trapianto cellulare. Si noti tuttavia che gli animali nati con la tecnica del trapianto nucleare non sono esattamente identici agli animali il cui nucleo cellulare è stato usato per generarli. Infatti essi ereditano il DNA mitocondriale contenuto nel citoplasma della cellula uovo enucleata e gli effetti di tale eredità mitocondriale sulla compatibilità immunologica tra cellula donatrice e cellula uovo ricevente non sono ancora noti. Un altro problema che rende il trapianto nucleare una opzione terapeutica difficile da generalizzare sul piano clinico è il numero finito, non estensibile a volontà, delle cellule uovo umane disponibili. Comunque il trapianto nucleare somatico si presenta come una linea di ricerca (ma al momento non certo di terapia) assai promettente, nell'ambito delle sperimentazioni sulla possibilità di «riprogrammare» cellule umane di adulto (si veda il paragrafo successivo), il progetto più ambizioso di terapia mediante trapianto cellulare.

12. Non vi è dubbio che lo scopo a lungo termine delle ricerche sulle cellule staminali a fini terapeutici è quello di «riprogrammare» cellule mature di un individuo adulto, in modo tale da riportarle al loro stato indif-

⁸⁾ Lagasse E. et al., *Nature Medicine* 2000, 6: 1229-1234.

ferenziato e poi ottenerne la differenziazione in cellule di un tipo specifico di tessuto, diverso da quello di cui esse facevano parte prima della «riprogrammazione». Una volta conosciuto il modo con cui una cellula uovo umana priva del suo nucleo riesce a riportare una cellula differenziata allo stato di cellula staminale, non sarebbe più necessario formare un embrione. Inoltre il trapianto nucleare non porrebbe verosimilmente il problema di una possibile incompatibilità tissutale e di un conseguente rigetto dei tessuti introdotti nell'individuo ospite del trapianto. Tale prospettiva di ricerca a lungo termine richiede tuttavia la sperimentazione sulle cellule staminali dell'embrione, le uniche che possono essere oggi disponibili nello stato di pluripotenza. È ovvio che in una prima fase tale sperimentazione deve essere condotta su animali.

Possibili usi terapeutici delle cellule staminali e del trapianto nucleare

13. I tessuti e gli organi danneggiati da traumi o malattie possono avere un recupero senza interventi esterni. In alcuni casi tuttavia richiedono un'azione terapeutica, consistente nella loro riparazione o addirittura sostituzione. Il trapianto delle cellule del midollo osseo, per esempio, è stato usato con vario successo nella terapia di alcune forme di leucemia ed in certe malattie genetiche. Tuttavia i meccanismi biologici che provvedono alla loro riparazione agirebbero con efficacia molto maggiore se fosse disponibile una quantità adeguata di cellule non danneggiate, che investissero l'organo o il tessuto danneggiato in modo da accelerare i meccanismi fisiologici e l'azione di riparazione. È in questa direzione che oggi si indirizza la ricerca sull'uso terapeutico delle linee staminali. La ricostruzione in laboratorio di organi interi, quali per esempio i reni o il cuore, con i loro sistemi linfatici o sanguigni, e con la loro complessa architettura di tessuti o parti, è considerata una meta ancora troppo lontana per pensare ad applicazioni terapeutiche in modi e tempi realistici. I dati scientifici disponibili prospettano invece, la possibilità che la coltura in laboratorio di cellule capaci di riparare il danno a determinati organi possa avvenire rapidamente. Nella tabella che segue⁹⁾ sono elencate le malattie che potrebbero essere bersaglio di cellule specializzate, generate grazie alla differenziazione di cellule staminali.

⁹⁾ Tratta dal cosiddetto "rapporto Donaldson" (cfr. qui in appendice) *Stem Cell Research: Medical Progress with Responsibility*, Department of Health, United Kingdom, 16 August 2000, pag. 18, consultabile al sito web <http://www.doh.gov.uk/cegc/>.

Tipo di cellula	Malattia
Cellule del sistema nervoso	Infarto cerebrale, Parkinson, Alzheimer, Lesioni del midollo spinale, Sclerosi multipla
Cellule del muscolo cardiaco	Infarto del miocardio
Cellule che sintetizzano insulina	Diabete
Cellule della cartilagine	Osteoartrite
Cellule del sangue	Cancro, Immunodeficienze, Malattie del sistema emopoietico, Leucemia
Cellule del fegato	Epatite, Cirrosi
Cellule epiteliali	Ustioni, Ferite
Cellule del muscolo scheletrico	Distrofia muscolare
Cellule ossee	Traumi, Osteoporosi

Una delle applicazioni socialmente più rilevanti di questa tecnologia terapeutica innovativa potrebbe essere verosimilmente la cura del diabete, una malattia multifattoriale a base genetica di cui soffre circa il 3% degli italiani¹⁰⁾. Tale prospettiva, rispetto alla prassi attuale che consiste nel somministrare per via esterna ai pazienti diabetici una grande quantità di insulina purificata, renderebbe possibile iniettare loro cellule staminali. Allo stesso scopo si potrebbe anche pensare ad allestire, in laboratorio questa volta, linee di cellule staminali che forniscano insulina umana in modo permanente.

14. La tecnica del trapianto nucleare può essere finalizzata a fini terapeutici diversi dalla produzione di cellule staminali, quali per esempio la correzione di difetti genetici nelle prime fasi dello sviluppo embrionale o la terapia delle malattie causate dall'alterazione del DNA mitocondriale. Inoltre il progresso delle conoscenze sulla differenziazione delle cellule umane potrebbe permettere di ridurre sempre più la sperimentazione animale. Tali argomenti esulano tuttavia dai limiti imposti a questo documento e saranno ulteriormente approfonditi dal Comitato.

¹⁰⁾ Fonte ISTAT 1998.

Problemi tecnici e rischi

15. L'impiego delle cellule staminali per generare tessuti ad uso terapeutico solleva sul piano tecnico molti interrogativi tra cui:

- quanto «normale» sia il tessuto che ne risulta in termini di velocità di invecchiamento, di effetti da mutazioni dannose, di contaminazione di tessuti diversi, di tolleranza immunologica;

- se le cellule staminali prodotte mediante trapianto nucleare da tessuti adulti diano luogo ad uno spettro di tessuti differenziati così ampio quale quello derivato dalle cellule staminali di un embrione prodotto dalla fusione di sperma e uova;

- se sia possibile generare il numero di cellule necessario per un impiego terapeutico;

- quanto e in che dosi sia efficace l'incorporazione di tessuto sano derivato dalle cellule staminali per riparare un tessuto danneggiato.

È ovvio che a queste fondamentali domande la ricerca sarà in grado di rispondere solo dopo molto lavoro sperimentale e l'adozione preliminare di modelli animali, com'è consuetudine in tutte le sperimentazioni a fini terapeutici.

16. Si possono anticipare i due rischi maggiori che l'uso delle cellule staminali può comportare. Il primo è quello del rigetto immunologico del trapianto nucleare (cui già si è accennato), che è comune a tutti i trapianti: qui la soluzione teorica più semplice sarebbe la derivazione di cellule staminali da cellule del paziente stesso, un processo che potrebbe definirsi di autotrapianto cellulare. Il secondo rischio è quello della formazione di tumori provocati da trapianti di cellule staminali che si sono differenziate in modo incompleto o anomalo. Anche in quest'ultimo caso soltanto la sperimentazione, in primo luogo su modelli animali, potrà farci conoscere il comportamento probabile di cellule coltivate in laboratorio, quando siano trapiantate in un organismo; oppure la loro capacità di svolgere funzioni normali, di integrarsi con le cellule esistenti; o infine i fattori che eventualmente le inducano a sviluppare tumori.

Problemi etici

17. L'impiego delle cellule staminali umane solleva importanti problemi di natura etica che riguardano essenzialmente l'origine delle cellule ed il modo con cui esse sono derivate. Il fatto che tali cellule vengano oggi isolate da embrioni umani allo stadio di blastocisti (che hanno circa 5 o 6 giorni), oppure da tessuti prelevati da aborti spontanei o causati da interruzioni volontarie di gravidanza, implica che i problemi etici vanno considerati con

molta attenzione. Ciò deve avvenire preliminarmente ad ogni discussione scientifica sulle potenzialità terapeutiche della ricerca in questo settore. Se si considera la questione in relazione all'origine delle cellule staminali, è opportuno articolare le argomentazioni a seconda che tali cellule derivino:

- da embrioni creati specificamente a fini di ricerca scientifica;
- da tessuti di feti risultanti da aborto spontaneo o per interruzione volontaria della gravidanza;
- da tessuti ottenuti mediante trapianto nucleare somatico;
- da embrioni non utilizzati nei trattamenti di fecondazione assistita.

18. L'illiceità di creare un embrione *in vivo* o *in vitro* per esclusivi fini di ricerca è principio su cui esiste un'ampia convergenza a livello nazionale ed europeo. Più in particolare, il Consiglio d'Europa ha formulato un esplicito divieto in tal senso all'art. 18, comma 2 della *Convenzione su diritti umani e biomedicina*. Anche il Comitato Nazionale per la Bioetica si è espresso in questo senso¹¹⁾ e ribadisce tale posizione con le motivazioni precedentemente formulate. Rimangono quindi da argomentare le differenti questioni etiche poste dalle altre procedure per derivare le cellule staminali.

19. Sull'impiego di cellule, tessuti e organi del feto non esistono in Italia specifici testi normativi, ma è ben possibile desumere norme in materia da convenzioni internazionali e da altre leggi o regolamenti. Sotto il profilo etico, l'impiego di tessuti di feti abortiti è stato già preso in considerazione dal Comitato Nazionale per la Bioetica in un precedente documento¹²⁾ e, in linea di principio, ritenuto lecito, quando sia giustificato da esclusivi fini di studio, di ricerca e di terapia. Peraltro l'opinione del Comitato Nazionale per la Bioetica è che la decisione di interrompere la gravidanza non può essere condizionata dall'aspettativa di possibili benefici economici e terapeutici derivanti dall'impiego di cellule, tessuti e organi del feto. Egualmente deve essere esclusa la loro commerciabilità e brevettabilità. Il Comitato Nazionale per la Bioetica ritiene:

- che l'utilizzo a fini terapeutici di cellule staminali provenienti da tessuti fetali debba avvenire sulla base del consenso informato della donna che ha abortito;
- che si debba trattare di un atto di disposizione libero, gratuito e privo di condizionamenti;
- che i medici che effettuano l'aborto debbano essere distinti da quelli che effettuano i prelievi.

¹¹⁾ *Pareri del Comitato Nazionale per la Bioetica su «Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e la biomedicina» (Consiglio d'Europa) e «Bozza preliminare di dichiarazione universale sul genoma umano e i diritti umani» (UNESCO) (21 febbraio 1997).*

¹²⁾ *Identità e statuto dell'embrione umano* (22 giugno 1996).

20. Si ritiene che la possibilità di derivare cellule staminali pluripotenti dalle cellule somatiche di un paziente con un tessuto o un organo danneggiato non solleverebbe alcun problema etico particolare, se non quelli comunemente associati alla sperimentazione sull'uomo, tra i quali la necessità di una adeguata e preliminare sperimentazione sul modello animale. Se queste cellule staminali avessero la potenzialità di differenziarsi nel tessuto danneggiato e di integrarsi ad esso, potrebbero essere in grado di iniziare o accelerare il processo di riparazione. Si tratterebbe di un vero e proprio trapianto cellulare o tissutale autologo, o autotrapianto, che dal punto di vista terapeutico avrebbe il fondamentale vantaggio di non causare alcuna reazione di rigetto. Il problema è che, allo stato attuale delle ricerche, cellule staminali umane in condizioni ottimali di pluripotenza, di stabilità (quando coltivate in laboratorio) e di crescita indefinita, si possono derivare solo da embrioni nei loro primi stadi di sviluppo.

21. In quali condizioni ed entro quali limiti è proponibile la formazione di embrioni specificamente destinati ad essere fonte di materiale per l'allestimento di linee cellulari pluripotenti per fini terapeutici? In proposito nel Comitato Nazionale per la Bioetica sono rappresentate diverse posizioni.

- Alcuni componenti individuano la formazione dello zigote come momento di inizio di un essere umano individuale, al quale assicurare una protezione pari a quella di una persona.

- Altri componenti del Comitato Nazionale per la Bioetica ritengono che il valore di persona venga acquisito in una fase successiva, e che il grado di tutela dovuto all'embrione possa essere bilanciato con l'interesse almeno equivalente per la cura del malato. Tale interesse, e unitamente ad esso quello per il progresso delle conoscenze scientifiche, giustificerebbero, con accertamenti e controlli rigorosi, la formazione di embrioni a fini terapeutici. Come già ricordato, è rilevante in proposito l'art. 18 comma 2 della *Convenzione su diritti umani e biomedicina*, in corso di ratifica dal nostro Parlamento.

- Vi è infine chi ritiene compatibile con i propri valori etici esclusivamente l'uso di cellule embrionali a fini terapeutici, ma non la loro formazione.

Queste diverse posizioni sono rappresentate entro il Comitato che ne riconosce la rispettiva legittimità etica.

22. Vi è comunque una situazione di fatto con la quale il Comitato non può non confrontarsi: l'esistenza in Italia di embrioni non utilizzati per l'impianto e crioconservati presso i vari centri dove viene praticata la fecondazione assistita. La sostanziale mancanza di controllo su questi centri non permette di valutare il numero di tali embrioni, cosiddetti «sopran-

numerari»; ma se si estrapolano dati di altre nazioni e conoscenze personali, si può stimare che esso sia molto alto. In questa sede non si vogliono discutere le ragioni di tale considerevole entità, e nemmeno l'ovvio auspicio che essa diminuisca o scompaia, ma evidenziare come tali embrioni, per il fatto di non essere stati impiantati entro un intervallo di tempo compatibile con un rischio biologico accettabile, siano oggi destinati alla distruzione. La possibilità che alcuni di questi vengano donati da coppie di coniugi ad altre coppie riguarderebbe comunque, al momento attuale, un numero esiguo di casi.

– Una parte del Comitato ritiene che la rimozione e la coltura in laboratorio di cellule staminali da un embrione che non può essere impiantato non significhino una mancanza di rispetto nei suoi confronti, ma se mai possano considerarsi un contributo, da parte della coppia donatrice, alla ricerca di terapie per malattie difficilmente curabili e spesso inguaribili, che deriva da un atto di solidarietà. Questa stessa parte del Comitato Nazionale per la Bioetica è consapevole che l'eventuale utilizzo a fini di ricerca di cellule derivate dagli embrioni in soprannumero deve confrontarsi con i principi costituzionali, che comprendono la tutela della vita del concepito, il diritto alla salute e la libertà della ricerca scientifica. Essa auspica comunque una disciplina normativa coordinata con la più generale, e ormai indifferibile, regolamentazione delle tecniche di fecondazione assistita. Una disciplina che dovrebbe avere comunque carattere transitorio.

– Un'altra parte del Comitato ha espresso l'opinione che il rispetto dovuto all'essere umano impedisca l'uso strumentale di embrioni con esito distruttivo che – al momento dello scongelamento per il prelievo di cellule staminali pluripotenti – debbono essere necessariamente ancora vivi per poter essere utilizzati come fonte di cellule staminali. Tale soppressione diretta e intenzionale degli embrioni «sovrannumerari», anche se operata per finalità di ricerca o terapia, contrasta con il dovere di rispettare la vita umana sin dal concepimento. Coloro che sostengono tale opinione criticano inoltre la pratica di congelare e custodire embrioni umani nelle cosiddette banche di embrioni, in quanto può incentivare anche altri usi strumentali dei medesimi.

23. Il Comitato Nazionale per la Bioetica non ha trascurato di riflettere sulla rilevanza etica che nelle ricerche sulle cellule staminali acquisiscono non solo lo statuto ontologico dell'embrione, non solo la salute che in prospettiva si intende restituire alle persone malate con l'applicazione di tali ricerche, ma anche l'autonomia della donna nel decidere la donazione delle sue cellule uovo per consentire il trapianto nucleare somatico (la cosiddetta «clonazione terapeutica») e l'autonomia della donna e della coppia nel decidere la destinazione degli embrioni non impiantati. Per

quella parte del Comitato che ritiene accettabile la rimozione e la coltura in laboratorio di cellule staminali da un embrione che non può essere impiantato, assumono quindi particolare importanza due elementi:

- la qualità dell'informazione che viene data alla donna e alla coppia in merito all'uso della loro donazione, che può riguardare la ricerca nell'ambito della procreazione assistita o per scopi terapeutici;

- la necessità inderogabile del consenso a tale donazione, nel rispetto della *privacy* e dei principi che regolano il trattamento dei dati sensibili, come del resto è previsto dalle norme di quei paesi europei che hanno legiferato in merito alla ricerca sull'embrione.

24. Alcuni componenti del Comitato hanno espresso l'opinione che al momento attuale non vi siano le condizioni per iniziare la sperimentazione in campo umano e che molte informazioni debbano essere ancora acquisite in sede di sperimentazione sugli animali.

Conclusioni e raccomandazioni

Il Comitato Nazionale per la Bioetica:

25. *Ritiene* che la possibilità di coltivare in laboratorio cellule staminali che abbiano la capacità di riprodursi indefinitamente e di specializzarsi nella formazione di qualsivoglia tessuto del corpo umano, costituisca una linea di ricerca di notevole interesse per le applicazioni terapeutiche. L'impiego di tali cellule per riparare tessuti ed in prospettiva organi lesi mediante un trapianto cellulare, apre nuove prospettive per la terapia di un ampio spettro di malattie frequenti tra gli esseri umani, oggi difficilmente curabili e spesso inguaribili.

26. *Auspica* che tale linea di ricerca persegua l'obiettivo ottimale di «riprogrammare» cellule mature, cioè di poter derivare le cellule staminali capaci di differenziarsi nelle cellule dei tessuti desiderati, direttamente dalle cellule ormai differenziate del paziente di cui si intenda rigenerare il tessuto. Si tratterebbe di un autotrapianto cellulare che avrebbe il notevole vantaggio della compatibilità tissutale e perciò destinato verosimilmente a importanti applicazioni terapeutiche.

27. *È ben cosciente* del fatto che attualmente le cellule staminali pluripotenti con maggiori potenzialità di differenziarsi nel più ampio spettro di tessuti (nei modelli animali e nei casi osservati anche nell'uomo) sono le cellule staminali derivate dall'embrione allo stadio di blastocisti, anche quando sono derivate dal processo di trapianto nucleare somatico. Ancora in una fase iniziale di sperimentazione sono i tentativi alternativi di deri-

vare, dal sangue del cordone ombelicale o da altri tessuti, delle cellule staminali in grado di espandersi e differenziarsi in cellule di tessuti diversi da quelli di origine.

28. *Ritiene* eticamente lecita la derivazione di cellule staminali dalle cellule di feti abortiti spontaneamente o per interruzione volontaria della gravidanza, purché siano attivate procedure atte ad escludere sia rapporti di causalità tra aborto e derivazione delle cellule staminali, sia la collaborazione tra gli operatori corrispondenti e la commerciabilità. Da parte di alcuni, tuttavia, sono state espresse riserve sulla possibilità di distinguere la collaborazione di fatto fra chi esegue l'aborto e l'équipe utilizzatrice dei feti derivati da interruzione volontaria di gravidanza, anche quando vengano attivate procedure formali idonee a distinguere il rapporto di causalità fra aborto e derivazione delle cellule staminali.

29. *Fa presente* che alcuni dei propri componenti prendono atto e condividono il divieto di creare embrioni umani all'esclusivo scopo di farne oggetto di ricerca scientifica, previsto dall'art. 18, comma 2 della *Convenzione su diritti umani e biomedicina*. Un'attenta valutazione dei risultati sperimentali del trapianto nucleare somatico suggerisce, secondo altri componenti del Comitato, che questa nuova linea di ricerca potrebbe mettere in gioco risultati terapeutici di tale rilevanza e al momento privi di alternative, da suggerire una valutazione etica caso per caso di future applicazioni.

30. *Ribadisce* l'illiceità dell'impiego della tecnica del trapianto nucleare somatico a fini riproduttivi («clonazione riproduttiva»).

31. *Fa presente* che una parte del Comitato ritiene eticamente lecita la derivazione di cellule staminali a fini terapeutici dagli embrioni non più in grado di essere impiantati, sempre a condizione che siano consapevolmente donati dalle donne o dalle coppie. Raccomanda tuttavia l'attivazione di accertamenti e verifiche rigorose caso per caso sull'idoneità all'impianto, sul consenso alla donazione e sul fine terapeutico della sperimentazione. Essi dovrebbero aver luogo mediante la formulazione di appositi indici presuntivi di una ragionevole impossibilità di impianto, oltre che di relative linee-guida, in modo da assicurare la valutazione preventiva da parte di comitati etici. Altri sono contrari in ogni caso all'utilizzazione di embrioni «sopranumerari», anche quando siano congelati e non richiesti per il trasferimento in utero, in quanto ritengono che tali pratiche comportino la soppressione diretta e intenzionale degli embrioni, e quindi un uso strumentale di esseri umani, con un'offesa alla loro dignità.

32. *Auspica* che un argomento così importante per la ricerca biologica e medica, e così rilevante per le possibilità terapeutiche di malattie con grande impatto sociale ma oggi difficilmente curabili, sia materia di accurata informazione e di ampio dibattito. Informazione e dibattito dovrebbero

investire non solo la comunità scientifica, ma anche la società civile, così che questa possa prendere coscienza ed affrontare responsabilmente i problemi di un capitolo certo nuovo, ma si spera anche efficace, della medicina: capitolo a cui si è voluto già dare il titolo di «medicina rigenerativa».

TAVOLA I: **Cellule staminali non embrionali umane**

Adulto	Tessuto/cellule originarie	Tessuto/cellule finali	Autori	Anno
da cadavere	cellule progenitrici di neuroni dell'ippocampo	neuroni	Eriksson P. S et al., Nature Medicine 1998, 4:1313-1317	1998
	cellule mesenchimali del midollo osseo	adipociti, condrociti, osteociti	Pittinger M. F. et al., Science 1999, 284: 143-147	1999
cordone ombelicale	cellule ematopoietiche progenitrici	eritrociti, granulociti, megacariociti, monociti	Fasouliotis S. J., Schenker J. G., Obstetrics & Gynecology 2000, 90: 13-25	2000
	midollo osseo	cellule che esprimono proteine neurali (similneuroni e cellule gliali)	Sanchez-Ramos J. et al., Exp.Neur. 2000, 164: 247-256	2000
pool di progenitori neuronali	cellule progenitrici di neuroni dell'ippocampo	neuroni	Neeta Singh Roy et. al., Nature Medicine 2000, 6: 271-277	2000
	bulbo olfattivo	neuroni, astrociti, oligodendrociti	Pagano S.F. et al., Stem Cells 2000, 18:295-300	2000
adulti volontari sani	cellule stromali del midollo osseo (derivazione mesenchimale)	cellule neuronali (non mesenchimali)	Woodbury D. et al., Journal of neuroscience research 2000, 61:364-370	2000
	cellule staminali da midollo osseo	epatociti	Alison M. R. et al., Nature 2000, 406: 257	2000
tessuti da autopsie e biopsie	cellule staminali da midollo osseo	epatociti e colangiociti	Theise N. D. et al., Hepatology 2000, 32: 11-16	2000
Case report e review	cellule progenitrici da cordone ombelicale	«ricostituzione ematopoietica e immunologica» in paziente affetto da leucemia acuta	Elhasid R. et al., Leukemia 2000, 14:931-934	2000



Vasilij Kandinskij, "Improvisation 19" (1911), particolare.
Städtische Galerie im Lenbachhaus, Monaco.

I firmatari di questa postilla ritengono opportuno fornire motivazioni specifiche della loro differenziata posizione, menzionata nel documento, circa il prospettato utilizzo di embrioni umani viventi per produrre linee cellulari di cellule staminali. Il loro personale convincimento bioetico, contrario a questa ipotesi, e favorevole invece all'uso di cellule staminali da individuo adulto (o da cordone ombelicale o da tessuto fetale proveniente da aborto spontaneo) è in piena consonanza con i principi contenuti nella «Convenzione per la tutela dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti della biologia e della medicina» adottata dal Consiglio dei Ministri d'Europa il 19 novembre 1996. L'art. 2 di tale Convenzione ('Priorità dell'essere umano') afferma che «L'interesse e il bene dell'essere umano devono prevalere sull'interesse della società e della scienza». L'art. 18 del capitolo 5, dedicato alla ricerca scientifica, stabilisce che (1) «Qualora la ricerca su embrioni in vitro sia ammessa dalla legge, questa deve assicurare un'adeguata protezione dell'embrione» e che (2) «La produzione di embrioni umani ai fini di ricerca è vietata». L'art. 16 stabilisce a sua volta che nessuna ricerca può essere intrapresa a meno che (1) «non esista alcun metodo alternativo alla ricerca su esseri umani di efficacia equivalente».

Il prelievo di cellule staminali da embrioni ne comporta inevitabilmente la soppressione. Pertanto l'utilizzo a questo fine degli embrioni già esistenti (criocongelati ma vivi) non ne consente la protezione. A maggior ragione non può accettarsi la produzione apposita di embrioni, per ottenerne cellule staminali, mediante la fecondazione in vitro o addirittura mediante clonazione (la cosiddetta clonazione «terapeutica») per il duplice motivo della loro successiva soppressione e del divieto, affermato dalla citata Convenzione europea, di produrre embrioni a fini di ricerca.

La possibilità, ormai concretamente dimostrata, di utilizzare cellule staminali da tessuti adulti per raggiungere le stesse finalità che si intendono raggiungere con le cellule staminali embrionali indica questa via alternativa, quale richiamata dall'art. 16 della Convenzione europea, come la più ragionevole e umana, da percorrere per un corretto e valido progresso in questo nuovo campo che si apre alla ricerca e a promettenti applicazioni terapeutiche. Appare ormai evidente, sulla base delle ricerche più recenti in pieno sviluppo, che le cellule staminali da adulti saranno quelle più utili per le prospettive terapeutiche, mentre quelle embrionali sono da ritenere destinate prevalentemente alla ricerca scientifica, peraltro attuabile anche sugli animali.

Per questi essenziali motivi i firmatari di questa postilla ritengono di non poter condividere le posizioni adottate recentemente a questo proposito dal Presidente statunitense Clinton e dal Premier inglese Blair, mentre concordano con quella del Parlamento Europeo che ha da poco ritenuto bioeticamente inaccettabile l'utilizzo degli embrioni per la produzione di cellule staminali, anche se ispirata dalla speranza di trarne conoscenze utili a fini terapeutici.

Abbiamo fondato motivo di ritenere che questa nostra posizione coincida con un sentimento ormai diffuso dell'esigenza di saggezza e di precauzione nell'affrontare le nuove possibilità offerte dalla scienza, specie nel campo della genetica e della biologia molecolare. È di particolare attualità la premonizione del premio Nobel M.W. Nirenberg, che nel 1967 prospettava la capacità dell'uomo di programmare le sue stesse cellule con informazioni sintetiche molto prima di essere capace di valutarne adeguatamente le conseguenze a lungo termine e di risolvere i problemi etici connessi.

La saggezza e la prudenza che viene da più parti invocata dovrebbe essere fatta propria particolarmente dagli scienziati e dai bioeticisti. È necessario che la bioetica sia intesa non solo come mera riflessione volta alla soluzione dei casi difficili, che i progressi della biomedicina rendono sempre più numerosi e complessi, ma come criterio di senso che giustifica, cioè che rende ulteriormente plausibile, la ricerca scientifica e le sue applicazioni all'uomo. Questo criterio di saggezza e di prudenza comporta la risposta non solo alla domanda del «come si agisce» ma anche a quella del «perché si agisce» e soprattutto «se sia lecito farlo». La bioetica si è imposta all'attenzione del mondo, in questi anni, perché attraverso di essa è tornata a farsi presente, in tutti gli ambiti della ricerca biomedica e tecnologica, la profonda vocazione dell'essere umano a ricevere una giustificazione propriamente umana. La giustificazione «terapeutica» delle attività della scienza è senza dubbio importante ma non possiede il carattere della giustificazione assoluta. Curare è certamente una delle pratiche più nobili dell'umanità. Ma curare vite umane ledendo o al limite sopprimendo altre vite umane, qualunque sia lo stadio della loro evoluzione, è principio da rifiutare. La vita nascente, la cui natura biologica oggi si conosce in ogni dettaglio, appare sicuramente vita umana individuale fin dal momento del concepimento e meritevole quindi di ogni forma di rispetto e di tutela. Gli scienziati si trovano oggi nuovamente di fronte a questa scelta: proseguire in sperimentazioni che mirano ad un futuro bene dell'umanità sotto il profilo della conoscenza e di eventuali applicazioni pratiche, ma che richiedono la manipolazione e la soppressione di innumerevoli vite umane nelle prime fasi del loro sviluppo, ovvero avvalersi di altri metodi, già concretamente disponibili, che si devono ritenere ancora più utili ed efficaci per l'obiettivo finale delle sperate applicazioni terapeutiche. La rinuncia all'u-

so delle cellule staminali embrionali non comporta dunque alcuna reale limitazione nelle prospettive scientifiche e terapeutiche ed obbedisce ad una esigenza bioetica irrinunciabile.

Firme:

Massimo Baldini, Adriano Bompiani, Mauro Ceruti, Mario Condorelli, Francesco D'Agostino, Giuseppe Dalla Torre, Angelo Fiori, Romano Forleo, Adriana Loreti Beghé, Maria Eletta Martini, Vittorio Possenti, Giovanna Rossi Sciumè, Giuseppe Savagnone, Elio Sgreccia.



Vasilij Kandinskij, “Accento in rosa” (1926), particolare.
Musée National d’Art Moderne, Centre Georges Pompidou, Parigi.

ALLEGATI

STEM CELL RESEARCH: MEDICAL PROGRESS WITH RESPONSIBILITY

A REPORT FROM THE CHIEF MEDICAL OFFICER'S EXPERT
GROUP REVIEWING THE POTENTIAL OF DEVELOPMENTS
IN STEM CELL RESEARCH AND CELL NUCLEAR REPLACEMENT
TO BENEFIT HUMAN HEALTH

Executive Summary

1. This report has been produced by an Expert Group established by the Government and chaired by the Chief Medical Officer. The Group was asked to undertake an assessment of the anticipated benefits of new areas of research using human embryos, the risks and the alternatives and, in the light of that assessment, to advise whether these new areas of research should be permitted.

2. It must be emphasised that the report considers and makes recommendations on aspects of cellular research and development. This is basic research which if permitted would precede, probably by many years, any possible application to treatment.

The Stem Cell

3. Many of the scientific issues central to the Expert Group's deliberations concern stem cells, unspecialised cells which have not yet differentiated into any specific type of tissue. The successful application of stem cell research would depend upon:

whether stem cells can be successfully isolated and grown in the laboratory;

whether stem cells grown in the laboratory can be influenced to turn into specific cell types;

whether stem cells that have formed particular cell types could be used to treat patients whose tissue was diseased or damaged through injury;

whether tissue grown in this way would develop normally or whether there might be risks to the patient.

4. Scientists consider that stem cells could be derived from a number of sources:

- from early embryos (blastocysts) created by in vitro fertilisation – either those which are not needed for infertility treatment (sometimes called «spare embryos») or created specifically for research;
- from early embryos created by inserting the nucleus from an adult cell into an egg with its nucleus removed – cell nuclear replacement (sometimes called «cloning»);
- from the germ cells or organs of an aborted fetus;
- from the blood cells of the umbilical cord at the time of birth;
- from some adult tissues (such as bone marrow);
- from mature adult tissue cells reprogrammed to behave like stem cells.

5. These different types of stem cell are unlikely all to have the same properties or the same potential to develop into particular tissues. Theoretically, stem cells derived from early embryos have the greatest potential to develop into most types of tissue (they are often referred to as «pluripotent»). Stem cells taken from fetal tissue or umbilical cord blood appear to be more limited in the type of tissue they can be developed into. Stem cells can be extracted from some adult tissues but their potential to develop into other kinds of tissue is also likely to be limited. It may in the future become possible to reprogramme adult cells to behave like stem cells but at the moment this remains largely hypothetical and requires greater understanding of the mechanisms of reprogramming.

Treatment Possibilities

6. In the long term there could be considerable potential for the use of tissues derived from stem cells in the treatment of a wide range of disorders by replacing cells that have become damaged or diseased. Examples might include the use of insulin-secreting cells for diabetes; nerve cells in stroke or Parkinson's disease; or liver cells to repair a damaged organ. One means of deriving stem cells which are genetically compatible with the person being treated could be from cells created by the cell nuclear replacement technique. Further advances in understanding of how organs regenerate would increase the range of possible treatments that could be considered.

7. In addition to this potential to develop tissue for use in the repair of failing organs, or for replacement of diseased or damaged tissues, the technique of cell nuclear replacement might be applied to treat some rare but serious inherited disorders. Repairing a woman's eggs (oocytes) by this technique gives rise to the possibility of helping a woman with mitochondrial damage to give birth to a healthy child which inherits her genes together with those of her partner.

The Science in Perspective

8. Most scientists in this field see many technical and scientific hurdles to be overcome before the potential benefits of stem cell techniques could be realised. Consequently, it is very difficult to put a timescale on the developments in stem cell research outlined in this document.

9. However, research has shown that stem cells can be derived from embryos in a range of animal species (and, more recently, from human embryos), from fetal tissue, and from adult tissue including bone marrow, skin and blood. Studies, mainly in mice, have demonstrated that stem cells can then be made to differentiate into specific cell types and that cells derived in this way can be successfully transplanted. Applying this work to humans will take considerable time since it would be necessary to identify the chemicals required to encourage the growth of the cells and the appropriate conditions to obtain the required cell type. The research to date does, however, demonstrate why stem cells are regarded as having such considerable potential.

10. Embryos have been created by the technique of cell nuclear replacement in a range of animal species although it is not possible to predict how easy it would be to replicate the work in humans.

11. There are a number of technical and safety issues that have been raised by the early work on stem cells and cell nuclear replacement. These include whether the supply of spare eggs (oocytes) for therapy would be adequate; whether cells and tissues derived from cell nuclear replacement would develop normally or whether defects are likely to arise; whether stem cells and subsequent tissues will «age» normally; whether such tissues will be more prone to develop malignancy; and whether tissues generated from a reprogrammed adult nucleus would overcome the problems of rejection after transplantation as theory suggests they should. All these safety issues would need to be clarified by research. Many would require further study in animals before studies using human embryonic tissue

were considered. However, the differences between species mean that human research would be needed both to demonstrate the validity of the concept and to investigate the safety issues. Most scientists consulted felt that the science was still several years away from being able to deliver many of the technical building blocks needed to make significant progress in achieving healthcare benefits. In particular gaining knowledge about how stem cells differentiate, and on how this process might be controlled to produce the particular kinds of tissue needed for treatment, is only just beginning.

Legal Restrictions

13. The UK has a well-established system for regulating the creation and use of embryos, both in research and treatment, embodied in the Human Fertilisation and Embryology Act 1990 (the 1990 Act).

This Act is administered by the Human Fertilisation and Embryology Authority (the HFEA). The 1990 Act allows for the creation and use of embryos for research, provided that the research is for one of the five purposes currently specified in the Act and is granted a licence by the HFEA. Before a research project can receive a licence, the HFEA must be satisfied, on a case by case basis, that the use of embryos is necessary for the purposes of the research.

Research can only be pursued under the aegis of the Act and with a licence from the HFEA. Embryos used in research cannot be kept for longer than 14 days (excluding periods of storage). Some 48,000 embryos which were no longer needed for in vitro fertilisation treatment were used in research between August 1991 and March 1998 and 118 embryos were created in the course of research in the same period.

14. Research involving the creation of an embryo by cell nuclear replacement is not prohibited under the 1990 Act provided it is for one of the existing specified research purposes. In such circumstances, the HFEA would consider each application for a research licence on its merits and would need to be satisfied that the creation of an embryo by cell nuclear replacement was necessary for the purposes of the research. So far no applications for a licence for such research have been made.

15. At present the creation or use of embryos for research to improve understanding or treatment of non-congenital diseases is not permitted under the 1990 Act although there is scope within the Act for additional research purposes to be added through Regulations (rather than new primary legislation).

16. There is no specific legislation currently in force in the UK to regulate research on stem cells once extracted from embryos or research aimed at deriving stem cells from other, non-embryonic, sources such as an aborted fetus or adult cells. A Code of Practice laid down by the Polkinghorne Committee in 1989 governs the use of fetal tissue, while guidance from professional and research bodies and from the Department of Health governs research more generally.

Ethical Considerations

17. A significant body of opinion holds that, as a moral principle, the use of any embryo for research purposes is unethical and unacceptable on the grounds that an embryo should be accorded full human status from the moment of its creation. At the other end of the spectrum, some argue that the embryo requires and deserves no particular moral attention whatsoever. Others accept the special status of an embryo as a potential human being, yet argue that the respect due to the embryo increases as it develops and that this respect, in the early stages in particular, may properly be weighed against the potential benefits arising from the proposed research. The current restrictions and controls on embryo research reflect this latter view, providing the human embryo with a degree of protection in law but allowing the benefits of the proposed research to be weighed against the respect due to the embryo.

18. The derivation of stem cells for research from early embryos no longer needed for infertility treatment («spare embryos») or created by in vitro fertilisation specifically for research does not raise any new ethical issues provided that existing ethical safeguards within the 1990 Act are adhered to. If, as Parliament has judged, it is ethically acceptable to use embryos for the five currently permitted purposes then those in the ethical middle ground would argue that using them to obtain stem cells to study the development of tissue for potential therapeutic purposes, which offers significant potential benefits in health terms, does not seem to raise fundamentally different ethical issues within the current legislative framework.

19. However, research involving embryos created by cell nuclear replacement raises new concerns for many people, including those opposed to all embryo research and possibly some of those in the middle ground. Even those who accept the current research uses of embryos might express concern about the research use of embryos created in this way. Such embryos can be seen as being created simply as a means to an end and for use as a product source.

20. An alternative view is that the benefits of being able to develop an individual's own cells to create a new source of cells for their own future treatment make this action ethically justifiable. While research on embryos created by cell nuclear replacement does indeed involve using them as a means to an end, this can be said to apply to some degree to all research using embryos. The potential benefits of the research need to be weighed against these concerns. Research into cell nuclear replacement might well offer a means of producing compatible tissue for treatments and it may offer the only means of learning about the mechanisms for reprogramming adult cells. These benefits, if realised, would be substantial and may represent the best prospect of developing treatments for a number of degenerative disorders.

21. Concerns have also been expressed that allowing research on embryos created by cell nuclear replacement would be a first step on a 'slippery slope' towards human reproductive cloning. The Expert Group concluded that an inadvertent slide into reproductive cloning was not a realistic prospect because of the stringent controls operated in the UK by the Human Fertilisation and Embryology Authority in its licensing both of research involving embryos outside the human body and of infertility treatment. The 14 day limit on keeping embryos outside the human body and the very clear position adopted by the Authority that they will not license the implantation of embryos created by cell nuclear replacement, provide clear and effective controls to prevent any access to reproductive cloning. Additional controls would require a new Act of Parliament.

Oocyte Nucleus Transfer

22. Mitochondria are small energy-producing structures in the cytoplasm of every cell, which are only inherited from the mother. The DNA contained in the mitochondria affects a number of important functions in providing energy for the cell. Although the nucleus contains the vast majority of the DNA, defects in mitochondrial DNA are known to cause more than fifty inherited metabolic diseases. In theory it may be possible to prevent a child inheriting damaged mitochondria from the mother by inserting the nucleus of the mother's egg into a donor egg with healthy mitochondria which has had its nucleus removed (a form of cell nuclear replacement). The egg formed in this way would then need to be fertilised by the father's sperm using in vitro fertilisation techniques. Any child born would inherit its nuclear DNA from the mother and the father plus healthy mitochondrial DNA from the donor egg. Very little research has been undertaken to investigate whether the theoretical promise of this form of cell nuclear replacement for the prevention of mitochondrial disorders is real.

23. Given the genetic make up of any child born as a result of this technique, it would not constitute reproductive cloning. The resulting child would not be genetically identical to anyone else. Nonetheless, concerns have been expressed that oocyte nucleus transfer represents a modification to the human genome which can be passed on to the next generation. Such modifications are subject to a moratorium in many countries, although basic research to modify eggs or sperm would be permitted under both international conventions and UK law. There does not appear to be any ethical objection to initiating this kind of basic research.

Conclusions and Recommendations

24. The picture presented to the Expert Group by the scientific community was of the enormous potential of stem cells as a source of new tissue for therapeutic uses in the repair of damaged tissue and organs for a wide range of currently incurable disorders. Work in animals and early work to extract stem cells from human embryos support this position. At present, stem cells from embryos appear to have the greatest potential to be developed into the widest range of tissues. In the long term the scientific view is that it will be possible to reprogramme adult cells to make them behave like stem cells with the full potential of embryonic stem cells but without the morally more contestable need to create an embryo.

25. The Expert Group concluded that the great potential to relieve suffering and treat disease meant that research was warranted across the whole range of possible sources of stem cells in the first instance, including embryos.

26. The Expert Group recognised that ethical opinion on the use of embryos in research as a source of stem cells is divided. There are those who believe that an embryo is a human being from the moment of its creation. Others consider that an early embryo is simply a collection of cells. The middle ground, on which the current research uses are based, recognises the special status of an embryo as a potential human being but accepts that it is justified to use early embryos for serious research purposes which may benefit others.

27. While respecting the views of those opposed to such research, the Expert Group concluded that the proposed new research uses to develop treatments for diseased tissues and organs did not raise fundamentally different ethical issues from the research uses currently permitted under the Human Fertilisation and Embryology Act 1990, at least as far as embryos

no longer required for infertility treatment were concerned. The potential benefits of the research justified the use of such embryos as a source of stem cells at this early stage of their development.

28. The sensitivity of the issues associated with research involving the creation of embryos by cell nuclear replacement meant that even some people in the middle ground of ethical opinion may not accept that balancing the benefits of the research against the stage of development of the embryo is an appropriate basis for deciding whether to allow this form of research. Nevertheless, the science suggested that such research was desirable. Provided that the necessity of using embryos created by cell nuclear replacement is clearly demonstrated, on a case by case basis, with proper consent of the donors and under the regulatory control of the Human Fertilisation and Embryology Authority, the Expert Group was willing to support it. The Expert Group concluded that the potential benefit of discovering the mechanism for reprogramming adult cells and thereby providing compatible tissue for treatment justifies this transitional research involving the creation of embryos by cell nuclear replacement.

29. The Expert Group recognised that the Human Fertilisation and Embryology Act 1990 does not allow for distinctions to be made in Regulations between the research use of embryos created in different ways, although the manner of regulating any proposed research within the UK is sufficiently finely tuned to be able to take account of particular ethical concerns. Indeed, the UK enjoys a leading international position in the resolution of these difficult questions in that such research is mediated by the Human Fertilisation and Embryology Authority, a statutory body accountable to Parliament with the direct responsibility for reviewing and, if appropriate, licensing research proposals on a case by case basis.

30. The Expert Group considered that this well-established framework for the control of embryo research in the UK provides the necessary safeguards against the inappropriate use of embryos in research. In particular, the Human Fertilisation and Embryology Authority, in considering an application for a research licence for a project involving the creation or use of an embryo by cell nuclear replacement would need to be satisfied that the use of such an embryo was necessary for the purposes of the research (i.e. that the aims of the project could not be met in other ways including the use of «spare embryos» generated in the course of treatment services). In addition, specific consent should be sought from individuals whose eggs or sperm have been used in the creation of embryos donated for research to their embryos being used for research involving the extraction of stem cells.

31. The Expert Group noted that there was currently no mechanism for monitoring subsequent research involving cultures of stem cells once they have been extracted from embryos, whether created in the UK or abroad. The Expert Group concluded that while additional controls on individual research proposals were unnecessary in the UK given the controls which would apply to the extraction of stem cells from embryos, it would be desirable for the research to be monitored and progress assessed by an appropriate body to establish whether the research is delivering the envisaged benefits and to highlight any currently unforeseen concerns which may arise.

32. The potential of the technique of cell nuclear replacement to provide treatment to prevent mitochondrial disorders (by oocyte nucleus transfer) led the Expert Group to conclude that basic research should be allowed to investigate that potential. While treatments developed from such research could be seen technically as constituting a modification of the human genome which would be passed on to the next generation, this modification was likely to be of a modest nature. Considerable research would be necessary to investigate the feasibility and efficacy of the technique and the significance of any germ line effect before its use in treatment could be considered. Such basic research is allowed under international conventions.

RECOMMENDATIONS

33. The Expert Group makes the following recommendations:

Recommendation 1

Research using embryos (whether created by in vitro fertilisation or cell nuclear replacement) to increase understanding about human disease and disorders and their cell-based treatments should be permitted, subject to the controls in the Human Fertilisation and Embryology Act 1990.

Recommendation 2

In licensing any research using embryos created by cell nuclear replacement, the Human Fertilisation and Embryology Authority should satisfy itself that there are no other means of meeting the objectives of the research.

Recommendation 3

Individuals whose eggs or sperm are used to create the embryos to be used in research should give specific consent indicating whether the resulting embryos could be used in a research project to derive stem cells.

Recommendation 4

Research to increase understanding of, and develop treatments for, mitochondrial diseases using the cell nuclear replacement technique in human eggs, which are subsequently fertilised by human sperm, should be permitted subject to the controls in the Human Fertilisation and Embryology Act 1990.

Recommendation 5

The progress of research involving stem cells which have been derived from embryonic sources should be monitored by an appropriate body to establish whether the research is delivering the anticipated benefits and to identify any concerns which may arise.

Recommendation 6

The mixing of human adult (somatic) cells with the live eggs of any animal species should not be permitted.

Recommendation 7

The transfer of an embryo created by cell nuclear replacement into the uterus of a woman (so called ‘reproductive cloning’) should remain a criminal offence.

Recommendation 8

The need for legislation to permit the use of embryo-derived cells in treatments developed from this new research should be kept under review.

Recommendation 9

The Research Councils should be encouraged to establish a programme for stem cell research and to consider the feasibility of establishing collections of stem cells for research use.

Published by the Department of Health, 16 August 2000

Chief Medical Officer's Expert Advisory Group on Therapeutic Cloning in Humans

Membership

Professor Liam Donaldson	Chief Medical Officer (Chair)
Professor David Baird	MCR Clinical Research Professor, Centre for Reproductive Biology, University of Edinburgh
Professor W.F. Blakemore	Department of Clinical Veterinary Medicine, University of Cambridge
Professor John Burn	Regional Genetics Services, Newcastle upon Tyne; member of the Human Genetics Commission
Professor Alastair Campbell	Professor on Ethics in Medicine, University of Bristol
Professor Dian Donnai	CMO's Consultant Advisor in Genetics, Regional Genetic Services, Manchester
Professor Martin Evans	Director and Professor of Mammalian Genetics, Cardiff School of Biosciences, Cardiff University
Professor Brian Heap	Master of St. Edmund's College, Cambridge
Professor David Linch	Department of Haematology, University College London
Sir Robert May	Government's Chief Scientific Adviser
Professor Sir Peter Morris	Nuffield Professor of Surgery, Oxford University
Mr. Derek Morgan	Reader in Law, Cardiff University
The Revd. Dr. John Polkinghorne	Member of the Human Genetics Commission; Chairman of the former Advisory Committee on Genetic Testing; member of the former Human Genetics Advisory Commission
Sir David Weatherall	Honorary Director, Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford.



Vasilij Kandinskij, “Azioni variate” (1941), particolare.
The Solomon R. Guggenheim Museum, New York.

GUIDELINES FOR RESEARCH USING HUMAN PLURIPOTENT STEM CELLS

SUMMARY: The National Institutes of Health (NIH) is hereby publishing final *National Institutes of Health Guidelines for Research Using Human Pluripotent Stem Cells*. The *Guidelines* establish procedures to help ensure that NIH-funded research in this area is conducted in an ethical and legal manner.

EFFECTIVE DATE: These *Guidelines* are effective on August 25, 2000. The moratorium on research using human pluripotent stem cells derived from human embryos and fetal tissue put in place by the Director, NIH, in January 1999, will be lifted on August 25, 2000.

SUMMARY OF PUBLIC COMMENTS ON DRAFT GUIDELINES: On December 2, 1999, the NIH published *Draft Guidelines* for research involving human pluripotent stem cells (hPSCs) in the *Federal Register* for public comment. The comment period ended on February 22, 2000.

The NIH received approximately 50,000 comments from members of Congress, patient advocacy groups, scientific societies, religious organizations, and private citizens. This Notice presents the final *Guidelines* together with NIH's response to the substantive public comments that addressed provisions of the *Guidelines*.

Scope of *Guidelines* and General Issues

Respondents asked for clarification of terminology used in the «Guidelines» and some commented that the language was not appropriate or was too technical, particularly the informed consent sections. The NIH agrees that these *Guidelines* should be clear and understandable. Changes, including some reorganization of the sections, were made to this end. The *Guidelines* are written primarily for the purpose of informing investigators of the conditions that must be met in order to receive NIH funding for research using hPSCs and, therefore, some technical language is required. The *Guidelines* do not define the precise language that should appear in informed consent documents because these should be developed by the investigator/clinician specifically for a particular study protocol or procedure for which the consent is being sought. Existing regulatory provisions require (45 CFR 46.116) that the language in informed consent documents be understandable to prospective participants in the study.

Respondents suggested that NIH funding for research using hPSCs would be in violation of the DHHS appropriations law and that derivation of hPSCs cannot be distinguished from their use. For this reason, a number of respondents asked that the NIH withdraw the «draft Guidelines». The NIH sought the opinion of the DHHS General Counsel, who determined that «federally funded research that utilizes hPSCs would not be prohibited by the HHS appropriations law prohibiting human embryo research, because such cells are not human embryos». Comments questioning this conclusion did not present information or arguments that justify reconsideration of the conclusion.

Respondents commented that the «Guidelines» are too restrictive or that there is no need for Federal Guidelines for this arena of research. Comments asserted that federally funded research using hPSCs should go forward without formal requirements, in the same manner as in the private sector. In order to help ensure that the NIH-funded research using hPSCs is conducted in an ethical and legal manner, the NIH felt it was advisable to develop and implement guidelines. To this end, the NIH Director convened a Working Group of the Advisory Committee to the Director, NIH (ACD), to advise the ACD on the development of guidelines and an oversight process for research involving hPSCs. The NIH Director charged the Working Group with developing appropriate guidelines to govern research involving the derivation and use of hPSCs from fetal tissue and research involving the use of hPSCs derived from human embryos that are in excess of clinical need.

Respondents commented regarding the sources of stem cells. Some respondents stated that research on hPSCs was unnecessary because stem cells from adults, umbilical cords, and placentas could be used instead. Other respondents asked the NIH to restrict Federal funding for hPSC research to those cells derived from fetal and adult tissue but not embryos. Other respondents asked that the Guidelines encompass research using stem cells from adult tissues. As stated under Section I. Scope of Guidelines, the Guidelines apply to the use of NIH funds for research using hPSCs derived from human embryos or human fetal tissue. The Guidelines do not impose requirements on Federal funding of research involving stem cells from human adults, umbilical cords, or placentas.

Given the enormous potential of stem cells to the development of new therapies for the most devastating diseases, it is important to simultaneously pursue all lines of promising research. It is possible that no single source of stem cells is best or even suitable/usable for all therapies. Different types or sources of stem cells may be optimal for treatment of specific conditions. In order to determine the very best source of many of the specialized cells and tissues of the body for new treatments and even cures, it is vitally important to study the potential of adult stem cells for comparison to

that of hPSCs derived from embryos and fetuses. Unless all stem cell types are studied, the differences between adult stem cells and embryo and fetal-derived hPSCs will not be known.

Moreover, there is evidence that adult stem cells may have more limited potential than hPSCs. First, stem cells for all cell and tissue types have not yet been found in the adult human. Significantly, cardiac stem cells or pancreatic islet stem cells have not been identified in adult humans. Second, stem cells in adults are often present in only minute quantities, are difficult to isolate and purify, and their numbers may decrease with age. For example, brain cells from adults that may be neural stem cells have been obtained only by removing a portion of the brain of an adult with epilepsy, a complex and invasive procedure that carries the added risk of further neurological damage. Any attempt to use stem cells from a patient's own body for treatment would require that stem cells would first have to be isolated from the patient and then grown in culture in sufficient numbers to obtain adequate quantities for treatment. This would mean that for some rapidly progressing disorders, there may not be sufficient time to grow enough cells to use for treatment. Third, in disorders that are caused by a genetic defect, the genetic error likely would be present in the patient's stem cells, making cells from such a patient inappropriate for transplantation. In addition, adult stem cells may contain more DNA abnormalities caused by exposure to daily living, including sunlight, toxins, and errors made during DNA replication than will be found in fetal or embryonic hPSCs. Fourth, there is evidence that stem cells from adults may not have the same capacity to multiply as do younger cells. These potential weaknesses may limit the usefulness of adult stem cells.

Respondents were concerned that these are guidelines and not requirements or regulations. Although these are guidelines and not regulations, they prescribe the documentation and assurances that must accompany requests for NIH funding for research utilizing hPSCs. If the funding requests do not contain the prescribed information, funding for hPSC research will not be provided. Compliance with the *Guidelines* will be imposed as a condition of grant award.

Respondents commented that there had not been enough widespread public disclosure/discussion of this research or the «Guidelines». Prior to the development of draft *Guidelines*, there were two Congressional hearings on hPSCs. In a further effort to ensure substantial discussion and comment, the NIH convened a Working Group of the Advisory Committee to the Director, NIH (ACD), to advise the ACD on the development of these *Guidelines*. The Working Group was composed of scientists, patients and patient advocates, ethicists, clinicians, and lawyers. The Working Group met in public session on April 8, 1999, and heard from members of the public, as well as professional associations and Congress. In developing the

draft *Guidelines*, the NIH also considered advice from the National Bioethics Advisory Commission (NBAC). *Draft Guidelines* were published for public comment in the *Federal Register* on December 2, 1999, for 60 days, and, in response to public interest, the comment period was extended an additional 28 days. Approximately 50,000 comments were received. NIH issued a national press release announcing the *Federal Register* notice and many of the Nation's newspapers carried articles on this area of research and on the *Guidelines*. Patient groups, scientific societies, and religious organizations convened meetings and discussion groups and disseminated materials about this area of research and about the *Guidelines*.

Comment was received about whether the «Guidelines» apply to hPSC lines developed outside of the United States. The *Guidelines* make no distinction based upon the country in which an hPSC line is developed. All lines to be used in hPSC cell research funded by NIH must meet the same requirements.

Derivation and Use of hPSCs from Fetal Tissue

Respondents made the point that the NIH has specified certain requirements for the use of human fetal tissue to derive hPSCs in addition to those imposed on other areas of human fetal tissue research. These respondents suggested that the section of the «Guidelines» pertaining to fetal tissue sources be omitted. In order to ensure uniformity in NIH's oversight of research using hPSCs, the *Guidelines* were extended to govern hPSCs derived from both human embryos and fetal tissue.

Use of hPSCs Derived from Human Embryos

Respondents suggested that the «Guidelines» refer to «fertility treatment» rather than to «infertility treatment» in order to clarify that they allow the use of human embryos from treatments that employ assisted reproductive technologies to facilitate reproduction in fertile, as well as in infertile, individuals. The *Guidelines* have been changed accordingly.

Respondents suggested dropping the word «early» throughout the document or more clearly defining «early». The word «early» in reference to human embryos has been deleted; the *Guidelines* make it clear that NIH funding of research using hPSCs derived in the private sector from human embryos can involve only embryos that have not reached the stage at which the mesoderm is formed.

Some respondents were concerned that embryos might be created for research purposes. Other respondents stated there should be no distinction between embryos created for research purposes and those created for fertility treatment. Investigators seeking NIH funds for research using hPSCs are required to provide documentation, prior to the award of any NIH

funds, that embryos were created for the purposes of fertility treatment. President Clinton, many members of Congress, the NIH Human Embryo Research Panel, and the NBAC have all embraced the distinction between embryos created for research purposes and those created for reproductive purposes.

Respondents were concerned about the creation of a «black market» for human embryos, and expressed concerns that individuals will be coerced into donating embryos. The *Guidelines* state that there can be no incentives for donation and that a decision to donate must be made free of coercion. In addition, the *Guidelines* set forth conditions that will help ensure all donations are voluntary. For example, with regard to hPSCs derived from embryos, research using Federal funds may only be conducted if the cells were derived from frozen embryos that were created for the purpose of fertility treatment and that were in excess of clinical need.

Respondents commented on the requirement that human embryos be frozen in order to qualify for derivation of hPSCs to be used in NIH-funded research. Respondents suggested that the freezing requirement would preclude the use of hPSCs derived from embryos that are genetically and chromosomally abnormal, since such embryos are usually not frozen for reproductive purposes. While the NIH acknowledges that research on hPSCs derived from such embryos could yield important scientific information, limiting research to hPSCs derived from frozen human embryos will help ensure that the decision to donate the embryo for hPSC research is distinct and separate from the fertility treatment.

Financial Issues

Respondents expressed concern regarding the sale of fetal tissue for profit and whether hPSC research would encourage such activity. Respondents also were concerned about whether clinics or doctors would profit from the derivation of hPSCs and/or their sale. Section 498B of the Public Health Service Act prohibits any individual from knowingly acquiring or selling human fetal tissue for «valuable consideration». In addition, the *Guidelines* prohibit any inducement for the donation of human embryos for research purposes. The *Guidelines* also call for an assurance that the hPSCs to be used in NIH-funded research were obtained through a donation or through a payment that does not exceed the reasonable costs associated with the transportation, processing, preservation, quality control and storage of the hPSCs. All grantees must sign an assurance that they are in compliance with all applicable Federal, State, and local laws. Each funded research institution is responsible for monitoring compliance by individual investigators with any such applicable laws.

Respondents questioned the prohibition against embryo donors benefiting financially from their donation. This clause was retained in the final Guidelines to help ensure that the donating individuals are offered no inducements to donate and that all donations are voluntary.

Respondents suggested that the «Guidelines» be strengthened to include a waiver of intellectual property rights. This proposed change would be inconsistent with 45 CFR 46.116 of the regulation for the protection of human subjects of research, which provides that no informed consent may include language through which the subject waives or appears to waive any of the subject's legal rights.

Respondents questioned the reference in the requirements for informed consent related to the commercial potential of donated material. The paragraphs providing for disclosure in the informed consent of the possibility that the donated material could have commercial potential were modified. The reference in these paragraphs to «donated material» did not accurately reflect the intent of the provision. The Guidelines now make clear that the «results of research on the human pluripotent stem cells may have commercial potential».

Ineligible Research

Respondents objected to the areas of research that the NIH has deemed ineligible, particularly research that is not restricted by statute or regulation, such as research utilizing hPSCs that were derived using somatic cell nuclear transfer, i.e., the transfer of a human somatic cell nucleus into a human egg. The NIH determined that, at this time, research using hPSCs derived from such sources has not received adequate discussion and consideration by the public and is, therefore, ineligible for NIH funding.

Separation of Fertility Treatment and Abortion from Research

Respondents were concerned that hPSC research would encourage abortion. The law and the Guidelines guard against encouraging abortion by requiring that the decision to have an abortion be made apart from and prior to the decision to donate tissue.

Respondents objected to the condition in the «Guidelines» that the fertility physician could not be the same person as the researcher deriving stem cells. Some respondents stated that the Institutional Review Board (IRB) or an independent physician would be able to guard against this conflict of interest. The restriction was designed so that the person treating the individuals seeking fertility treatment, who is involved in decisions such as how many embryos to produce, is not the person seeking to derive hPSCs. This separation will help ensure that embryos will not be created in numbers greater than necessary for fertility treatment.

Respondents suggested that the clauses regarding donation of fetal tissue or human embryos for derivation of stem cells for eventual use in transplantation be changed explicitly to prevent directed donation. This change has been made.

Identifiers

Respondents were concerned about removing identifiers. There was concern that the investigator would not be able to document compliance with the «Guidelines» requirements without identifiers, or that the removal of identifiers would make it impossible to conduct certain genetic studies or develop therapeutic materials. The Guidelines have been modified to clarify that the term «identifier» refers to any information from which the donor(s) can be identified, directly or through identifiers linked to the donors. However, since information identifying the donor(s) may be necessary if the tissue or cells are to be used in transplantation, the Guidelines have also been modified to state that the informed consent should notify donor(s) whether or not identifiers will be retained.

Respondents commented that DNA is an identifier and that all donors of human embryos or fetal tissue should be told that identifiers such as DNA will be retained with the samples. Although DNA can be used to determine the individual from whom a tissue sample was taken, this can be done only when one has a sample from both the tissue in question and the putative donor; it cannot be used to identify an individual out of a population. Moreover, it is difficult to identify a donor using tissue derived from a fetus or embryo, since the tissue is not genetically identical to the donor.

Informed Consent and IRB Review

Respondents asked why investigators were expected to provide documentation of IRB review of derivation from human embryos, but not for derivation from fetal tissue. Respondents suggested that the requirements be changed so that protocols for both sources of hPSCs must be approved by an IRB. The Guidelines have been changed to make clear that the IRB review requirements regarding the derivation of cells from fetal tissue and human embryos are the same.

Comment was received expressing concern that the informed consent explicitly state that the donor will have no dispositional authority over derived pluripotent stem cells. The Guidelines state that donation of human embryos should have been made without any restriction regarding the individual(s) who may be the recipient of the cells derived from the hPSCs for transplantation. Such a statement is consistent with the statutory provision applicable to the donor informed consent for the use of fetal tissue for transplantation. The Guidelines now provide for the inclusion of a statement to this effect in the informed consent.

Respondents urged that the «Guidelines» be revised to remove the prohibition on potential donors receiving information regarding subsequent testing of donated tissue in the situation when physicians deem disclosure to be in the donors' best interest. This change has been made.

Respondents requested clarification regarding the persons from whom consent for donation of embryos for research must be obtained. The Guidelines call for informed consent from individual(s) who have sought fertility treatment. Only the individual(s) who were part of the decision to create the embryo for reproductive purposes should have been part of the decision to donate for the derivation of hPSCs.

Respondents urged that fertility clinics should be able to discuss with patients the option of donating embryos for research at the beginning of the IVF process. The Guidelines do not delineate the timeframe during which the general option of donating embryos for research can be discussed. However, according to the Guidelines, obtaining consent for donation of embryos for the purpose of deriving hPSCs should not occur until after the embryos are determined to be in «excess of clinical need».

Oversight

Respondents stated that the NIH's oversight in this area of research was very important to the legal and ethical conduct of this research, and asked for more information regarding the oversight process. Information about the operations of the Human Pluripotent Stem Cell Review Group (HPSCRG) can be found in the final Guidelines and on the NIH Web page.

Respondents were concerned about whether and how NIH would monitor research after a researcher receives NIH funds. Compliance with the Guidelines will be largely determined prior to the award of funds. Follow-up to ensure continued compliance with the Guidelines will be conducted in the same manner as for all other conditions of all other NIH grant awards. It is the responsibility of the investigator to file progress reports, and it is the responsibility of the funded institution to ensure compliance with the NIH Guidelines. NIH staff will also monitor the progress of these investigators as part of their regular duties.

Respondents asked about penalties for not following the «Guidelines». The following actions may be taken by the NIH when there is a failure to comply with the terms and conditions of any award: 1) Under 45 CFR 74.14, the NIH can impose special conditions on an award, including increased oversight/monitoring/reporting requirements for an institution, project or investigator; 2) Under 45 CFR 74.62, if a grantee materially fails to comply with the terms and conditions of the award, the NIH may withhold funds pending correction of the problem or, pending more severe enforcement action, disallow all or part of the costs of the activity that was not in compliance, withhold further awards for the project, or suspend or

terminate all or part of the funding for the project. Individuals and institutions may be debarred from eligibility for all Federal financial assistance and contracts under 45 CFR Part 76 and 48 CFR Subpart 9.4, respectively. Because these sanctions pertain to all conditions of grant award, the NIH did not reiterate them in the *Guidelines*.

Respondents suggested that the HPSCRG hold periodic Stem Cell Policy Conferences (similar to the Gene Therapy Policy Conferences conducted by the Recombinant DNA Advisory Committee (“RAC”)) in order to solicit and consider public comment from interested parties on the scientific, medical, legal, and ethical issues arising from stem cell research. Members of the HPSCRG will serve as a resource for recommending to the NIH any need for Human Pluripotent Stem Cell Policy Conferences.

Other Changes

Because compliance materials may be made public prior to funding decisions, we have added a sentence requiring the principal investigator’s written consent to the disclosure of such material necessary to carry out public review and other oversight procedures.

The draft *Guidelines* required HPSCRG review of proposals from investigators planning to derive hPSCs from fetal tissue. Because the *Guidelines* address proposals for NIH funding for the use of hPSCs, this requirement has been removed from the *Guidelines*.

The text of the final *Guidelines* follows.

National Institutes of Health Guidelines for Research Using Human Pluripotent Stem Cells

I. Scope of Guidelines

These *Guidelines* apply to the expenditure of National Institutes of Health (NIH) funds for research using human pluripotent stem cells derived from human embryos (technically known as human embryonic stem cells) or human fetal tissue (technically known as human embryonic germ cells). For purposes of these *Guidelines*, «human pluripotent stem cells» are cells that are self-replicating, are derived from human embryos or human fetal tissue, and are known to develop into cells and tissues of the three primary germ layers. Although human pluripotent stem cells may be derived from embryos or fetal tissue, such stem cells are not themselves embryos. NIH research funded under these *Guidelines* will involve human pluripotent stem cells derived 1) from human fetal tissue; or 2) from human embryos that are the result of *in vitro* fertilization, are in excess of clinical need, and have not reached the stage at which the mesoderm is formed.

In accordance with 42 Code of Federal Regulations (CFR) § 52.4, these *Guidelines* prescribe the documentation and assurances that must accompany requests for NIH funding for research using human pluripotent stem cells from: (1) awardees who want to use existing funds; (2) awardees requesting an administrative or competing supplement; and (3) applicants or intramural researchers submitting applications or proposals. NIH funds may be used to derive human pluripotent stem cells from fetal tissue. NIH funds may not be used to derive human pluripotent stem cells from human embryos. These *Guidelines* also designate certain areas of human pluripotent stem cell research as ineligible for NIH funding.

II. Guidelines for Research Using Human Pluripotent Stem Cells that is Eligible for NIH Funding

A. Utilization of Human Pluripotent Stem Cells Derived from Human Embryos

1. Submission to NIH

Intramural or extramural investigators who are intending to use existing funds, are requesting an administrative supplement, or are applying for new NIH funding for research using human pluripotent stem cells derived from human embryos must submit to NIH the following:

a. An assurance signed by the responsible institutional official that the pluripotent stem cells were derived from human embryos in accordance with the conditions set forth in Section II.A.2 of these *Guidelines* and that the institution will maintain documentation in support of the assurance;

b. A sample informed consent document (with patient identifier information removed) and a description of the informed consent process that meet the criteria for informed consent set forth in Section II.A.2.e of these *Guidelines*;

c. An abstract of the scientific protocol used to derive human pluripotent stem cells from an embryo;

d. Documentation of Institutional Review Board (IRB) approval of the derivation protocol;

e. An assurance that the stem cells to be used in the research were or will be obtained through a donation or through a payment that does not exceed the reasonable costs associated with the transportation, processing, preservation, quality control and storage of the stem cells;

f. The title of the research proposal or specific subproject that proposes the use of human pluripotent stem cells;

g. An assurance that the proposed research using human pluripotent stem cells is not a class of research that is ineligible for NIH funding as set forth in Section III of these *Guidelines*; and

h. The Principal Investigator's written consent to the disclosure of all material submitted under Paragraph A.1 of this Section, as necessary to carry out the public review and other oversight procedures set forth in Section IV of these *Guidelines*.

2. Conditions for the Utilization of Human Pluripotent Stem Cells Derived from Human Embryos

Studies utilizing pluripotent stem cells derived from human embryos may be conducted using NIH funds only if the cells were derived (without Federal funds) from human embryos that were created for the purposes of fertility treatment and were in excess of the clinical need of the individuals seeking such treatment.

a. To ensure that the donation of human embryos in excess of the clinical need is voluntary, no inducements, monetary or otherwise, should have been offered for the donation of human embryos for research purposes. Fertility clinics and/or their affiliated laboratories should have implemented specific written policies and practices to ensure that no such inducements are made available.

b. There should have been a clear separation between the decision to create embryos for fertility treatment and the decision to donate human embryos in excess of clinical need for research purposes to derive pluripotent stem cells. Decisions related to the creation of embryos for fertility treatment should have been made free from the influence of researchers or investigators proposing to derive or utilize human pluripotent stem cells in research. To this end, the attending physician responsible for the fertility treatment and the researcher or investigator deriving and/or proposing to utilize human pluripotent stem cells should not have been one and the same person.

c. To ensure that human embryos donated for research were in excess of the clinical need of the individuals seeking fertility treatment and to allow potential donors time between the creation of the embryos for fertility treatment and the decision to donate for research purposes, only frozen human embryos should have been used to derive human pluripotent stem cells. In addition, individuals undergoing fertility treatment should have been approached about consent for donation of human embryos to derive pluripotent stem cells only at the time of deciding the disposition of embryos in excess of the clinical need.

d. Donation of human embryos should have been made without any restriction or direction regarding the individual(s) who may be the recipients of transplantation of the cells derived from the human pluripotent stem cells.

e. Informed Consent

Informed consent should have been obtained from individuals who have sought fertility treatment and who elect to donate human embryos in excess of clinical need for human pluripotent stem cell research purposes.

The informed consent process should have included discussion of the following information with potential donors, pertinent to making the decision whether or not to donate their embryos for research purposes.

Informed consent should have included:

(i) A statement that the embryos will be used to derive human pluripotent stem cells for research that may include human transplantation research;

(ii) A statement that the donation is made without any restriction or direction regarding the individual(s) who may be the recipient(s) of transplantation of the cells derived from the embryo;

(iii) A statement as to whether or not information that could identify the donors of the embryos, directly or through identifiers linked to the donors, will be removed prior to the derivation or the use of human pluripotent stem cells;

(iv) A statement that derived cells and/or cell lines may be kept for many years;

(v) Disclosure of the possibility that the results of research on the human pluripotent stem cells may have commercial potential, and a statement that the donor will not receive financial or any other benefits from any such future commercial development;

(vi) A statement that the research is not intended to provide direct medical benefit to the donor; and

(vii) A statement that embryos donated will not be transferred to a woman's uterus and will not survive the human pluripotent stem cell derivation process.

f. Derivation protocols should have been approved by an IRB established in accord with 45 CFR §46.107 and §46.108 or FDA regulations at 21 CFR §56.107 and §56.108.

B. Utilization of Human Pluripotent Stem Cells Derived from Human Fetal Tissue

1. Submission to NIH

Intramural or extramural investigators who are intending to use existing funds, are requesting an administrative supplement, or are applying for new NIH funding for research using human pluripotent stem cells derived from fetal tissue must submit to NIH the following:

a. An assurance signed by the responsible institutional official that the pluripotent stem cells were derived from human fetal tissue in accordance with the conditions set forth in Section II.A.2 of these *Guidelines* and that the institution will maintain documentation in support of the assurance;

b. A sample informed consent document (with patient identifier information removed) and a description of the informed consent process that meet the criteria for informed consent set forth in Section II.B.2.b of these *Guidelines*;

c. An abstract of the scientific protocol used to derive human pluripotent stem cells from fetal tissue;

d. Documentation of IRB approval of the derivation protocol;

e. An assurance that the stem cells to be used in the research were or will be obtained through a donation or through a payment that does not exceed the reasonable costs associated with the transportation, processing, preservation, quality control and storage of the stem cells;

f. The title of the research proposal or specific subproject that proposes the use of human pluripotent stem cells;

g. An assurance that the proposed research using human pluripotent stem cells is not a class of research that is ineligible for NIH funding as set forth in Section III of these *Guidelines*; and

h. The Principal Investigator's written consent to the disclosure of all material submitted under Paragraph B.1 of this Section, as necessary to carry out the public review and other oversight procedures set forth in Section IV of these *Guidelines*.

2. Conditions for the Utilization of Human Pluripotent Stem Cells Derived from Fetal Tissue.

a. Unlike pluripotent stem cells derived from human embryos, DHHS funds may be used to support research to derive pluripotent stem cells from fetal tissue, as well as for research utilizing such cells. Such research is governed by Federal statutory restrictions regarding fetal tissue research at 42 U.S.C. 289g-2(a) and the Federal regulations at 45 CFR § 46.210. In addition, because cells derived from fetal tissue at the early stages of investigation may, at a later date, be used in human fetal tissue transplantation research, it is the policy of NIH to require that all NIH-funded research involving the derivation or utilization of pluripotent stem cells from human fetal tissue also comply with the fetal tissue transplantation research statute at 42 U.S.C. 289g-1.

b. Informed Consent

As a policy matter, NIH-funded research deriving or utilizing human pluripotent stem cells from fetal tissue should comply with the informed consent law applicable to fetal tissue transplantation research (42 U.S.C. 289g-1) and the following conditions. The informed consent process should have included discussion of the following information with potential donors, pertinent to making the decision whether to donate fetal tissue for research purposes.

Informed consent should have included:

(i) A statement that fetal tissue will be used to derive human pluripotent stem cells for research that may include human transplantation research;

(ii) A statement that the donation is made without any restriction or direction regarding the individual(s) who may be the recipient(s) of transplantation of the cells derived from the fetal tissue;

(iii) A statement as to whether or not information that could identify the donors of the fetal tissue, directly or through identifiers linked to the donors, will be removed prior to the derivation or the use of human pluripotent stem cells;

(iv) A statement that derived cells and/or cell lines may be kept for many years;

(v) Disclosure of the possibility that the results of research on the human pluripotent stem cells may have commercial potential, and a statement that the donor will not receive financial or any other benefits from any such future commercial development; and

(vi) A statement that the research is not intended to provide direct medical benefit to the donor.

c. Derivation protocols should have been approved by an IRB established in accord with 45 CFR §46.107 and §46.108 or FDA regulations at 21 CFR §56.107 and §56.108.

III. Areas of Research Involving Human Pluripotent Stem Cells that are Ineligible for NIH Funding

Areas of research ineligible for NIH funding include:

A. The derivation of pluripotent stem cells from human embryos;

B. Research in which human pluripotent stem cells are utilized to create or contribute to a human embryo;

C. Research utilizing pluripotent stem cells that were derived from human embryos created for research purposes, rather than for fertility treatment;

D. Research in which human pluripotent stem cells are derived using somatic cell nuclear transfer, i.e., the transfer of a human somatic cell nucleus into a human or animal egg;

E. Research utilizing human pluripotent stem cells that were derived using somatic cell nuclear transfer, i.e., the transfer of a human somatic cell nucleus into a human or animal egg;

F. Research in which human pluripotent stem cells are combined with an animal embryo; and

G. Research in which human pluripotent stem cells are used in combination with somatic cell nuclear transfer for the purposes of reproductive cloning of a human.

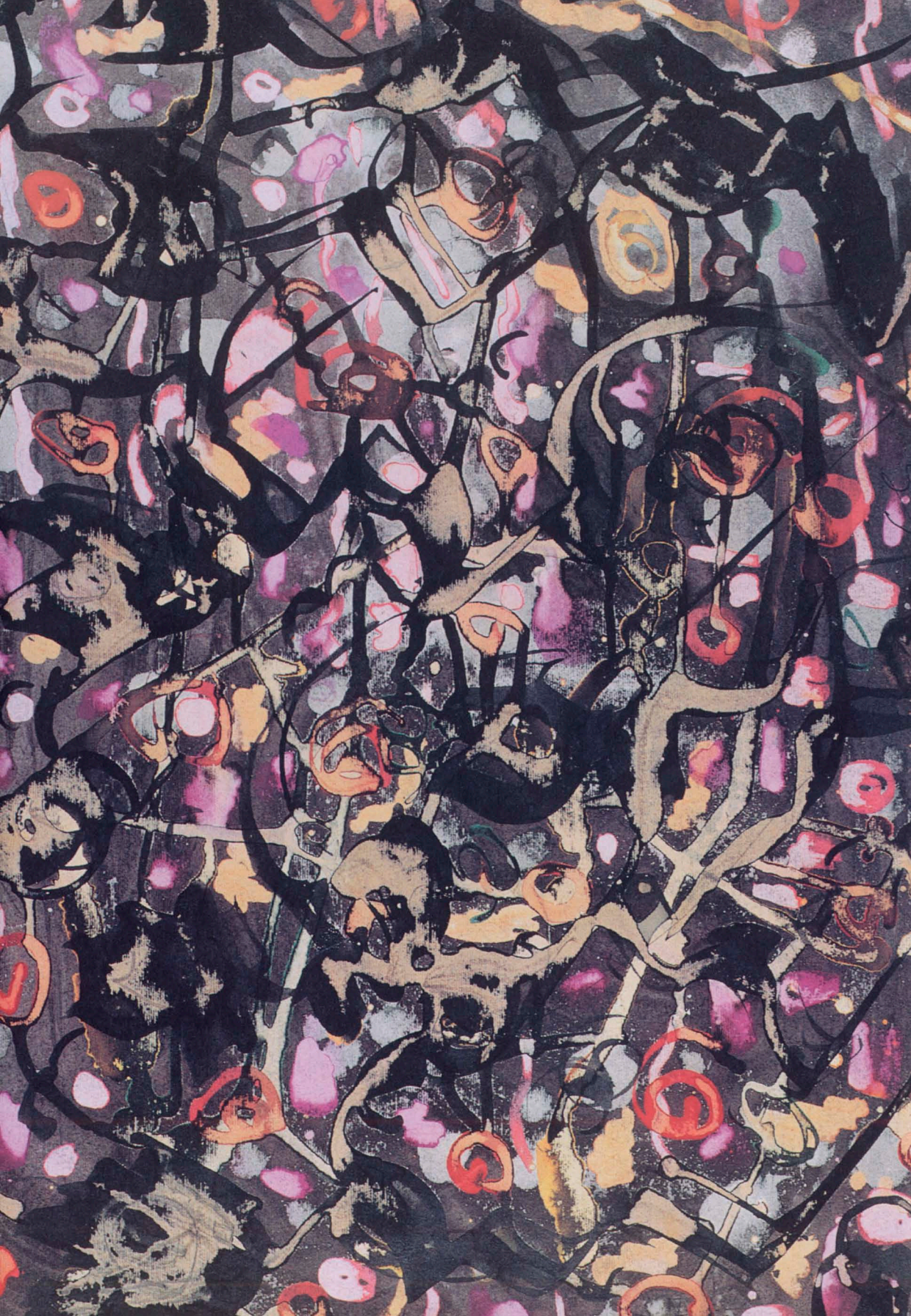
IV. Oversight

A. The NIH Human Pluripotent Stem Cell Review Group (HPSCRG) will review documentation of compliance with the *Guidelines* for funding requests that propose the use of human pluripotent stem cells. This working group will hold public meetings when a funding request proposes the use of a line of human pluripotent stem cells that has not been previously reviewed and approved by the HPSCRG.

B. In the case of new or competing continuation (renewal) or competing supplement applications, all applications shall be reviewed by HPSCRG and for scientific merit by a Scientific Review Group. In the case of requests to use existing funds or applications for an administrative supplement or in the case of intramural proposals, Institute or Center staff should forward material to the HPSCRG for review and determination of compliance with the *Guidelines* prior to allowing the research to proceed.

C. The NIH will compile a yearly report that will include the number of applications and proposals reviewed and the titles of all awarded applications, supplements or administrative approvals for the use of existing funds, and intramural projects.

D. Members of the HPSCRG will also serve as a resource for recommendations to the NIH with regard to any revisions to the *NIH Guidelines for Research Using Human Pluripotent Stem Cells* and any need for human pluripotent stem cell policy conferences.



Remo De Angelis, composizione n. 7 della serie "Il mondo della scienza: strutture molecolari" (1989).

Coll. privata, Roma.

L'artista che, dopo un lungo iter figurativo, da molti anni studia la composizione della luce in funzione dinamico-molecolare, per la sua raffinata fantasia cromatica e il vigoroso ritmo dinamico, permeato da realismo onirico, si colloca tra le più significative voci dell'arte astratta contemporanea.

Le sue opere sono caleidoscopiche immagini di straordinaria forma e bellezza, permeate da un'acuta osservazione della luce che penetra nell'intima essenza della natura.

De Angelis, artista dal forte temperamento, esprime un travagliato processo interiore e, nella volontà di superare il comune linguaggio pittorico, giunge ad una poderosa sintesi artistica e ad una trasposizione poetica del vero.

Egli, nell'ultimo decennio, ha intrapreso una graduale ascesa verso una dimensione più alta e dilemmatica della vita: l'amore dell'infinito cosmo fino ad annullarsi in esso e l'ardore di esprimere tutto quello che egli intuisce attraverso una appassionata osservazione della luce in natura: quella luce che per Federico Fellini «...è idea, sentimento, colore, profondità, atmosfera, stile, racconto, espressione poetica. La luce è il potere che... crea trasparenza». E, delle sue opere, Paolo Cicchini scrive: «L'artista sembra condurci in una sorta di isola silente, dove vivono i «semi» delle cose, le «omeomerie» di Anassagora, libere, in una dimensione dove il cielo si confonde con la terra, il tempo con l'eterno, il «noumenon» col fenomenico ... Remo De Angelis attraverso una intuizione immediata, coglie il mistero dell'essere, in uno spazio senza confini... l'artista dimostra di aver maturato e fatto propria la grande cultura pittorica dell'età contemporanea che si affaccia nei quadri di De Angelis, dove il sogno e la veglia convivono in una comunione costante e sotterranea tra l'attimo che viviamo e la magica dimensione dell'inconscio».

L'energia del disegno cromatico deriva dall'acuta penetrazione degli aspetti del cosmo.

In tutte le sue opere, negli ultimi dieci anni, la formazione scientifica rimane uno degli elementi dominanti. La sensibilità ferma, penetrante e talvolta complice con cui egli percorre le tappe del suo itinerario artistico è la conferma di uno spirito aperto al complesso mondo della scienza. E la prospettiva della realtà cosmica nel divenire umano si è completamente dischiusa dinanzi ai suoi occhi pronti a cogliere oniricamente il palpito di ogni molecola vitale.

PROPOSTA DI RISOLUZIONE DEL PARLAMENTO EUROPEO SULLA CLONAZIONE DI EMBRIONI UMANI A FINI TERAPEUTICI

Il Parlamento europeo,

- vista la decisione del governo del Regno Unito di presentare un progetto di legge che consente la clonazione di embrioni umani a fini terapeutici, pur mantenendo il divieto della clonazione a fini riproduttivi; visti gli analoghi sviluppi negli Stati Uniti,

- vista la direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio 98/44/CE, del 6 luglio 1998, sulla protezione giuridica delle invenzioni biotecnologiche¹⁾,

- viste le sue risoluzioni del 15 gennaio 1998 sulla clonazione di esseri umani²⁾ e del 30 marzo 2000 sulla decisione dell'Ufficio europeo dei brevetti in merito al brevetto n. PE 695351 concesso l'8 dicembre 1999³⁾,

A. considerando che la ricerca scientifica, che costituisce un fattore chiave per il progresso umano, deve essere portata avanti, ma che tuttavia essa non deve compromettere la dignità e l'integrità dell'essere umano,

B. considerando che il progresso scientifico nella tecnologia della cellula umana offre nuove opportunità nel settore della ricerca farmaceutica e medica, dell'assistenza sanitaria e del trattamento di malattie genetiche finora incurabili,

C. considerando che alcune tecniche e il loro possibile abuso, in particolare la clonazione di embrioni umani, suscitano forti inquietudini e sollevano seri problemi etici che devono essere oggetto di una discussione pubblica informata e di ampia portata,

D. considerando che il pubblico deve essere pienamente informato e che l'Unione europea deve svolgere un ruolo di primo piano nella promozione di un dibattito pubblico,

¹⁾ GU L 213 del 30.7.1998, pag. 13

²⁾ GU C 34 del 2.2.1998, pag. 164

³⁾ Testi adottati, punto 9

1. ricorda che la direttiva 98/44/CE vieta qualsiasi uso di embrioni umani per scopi industriali o commerciali;

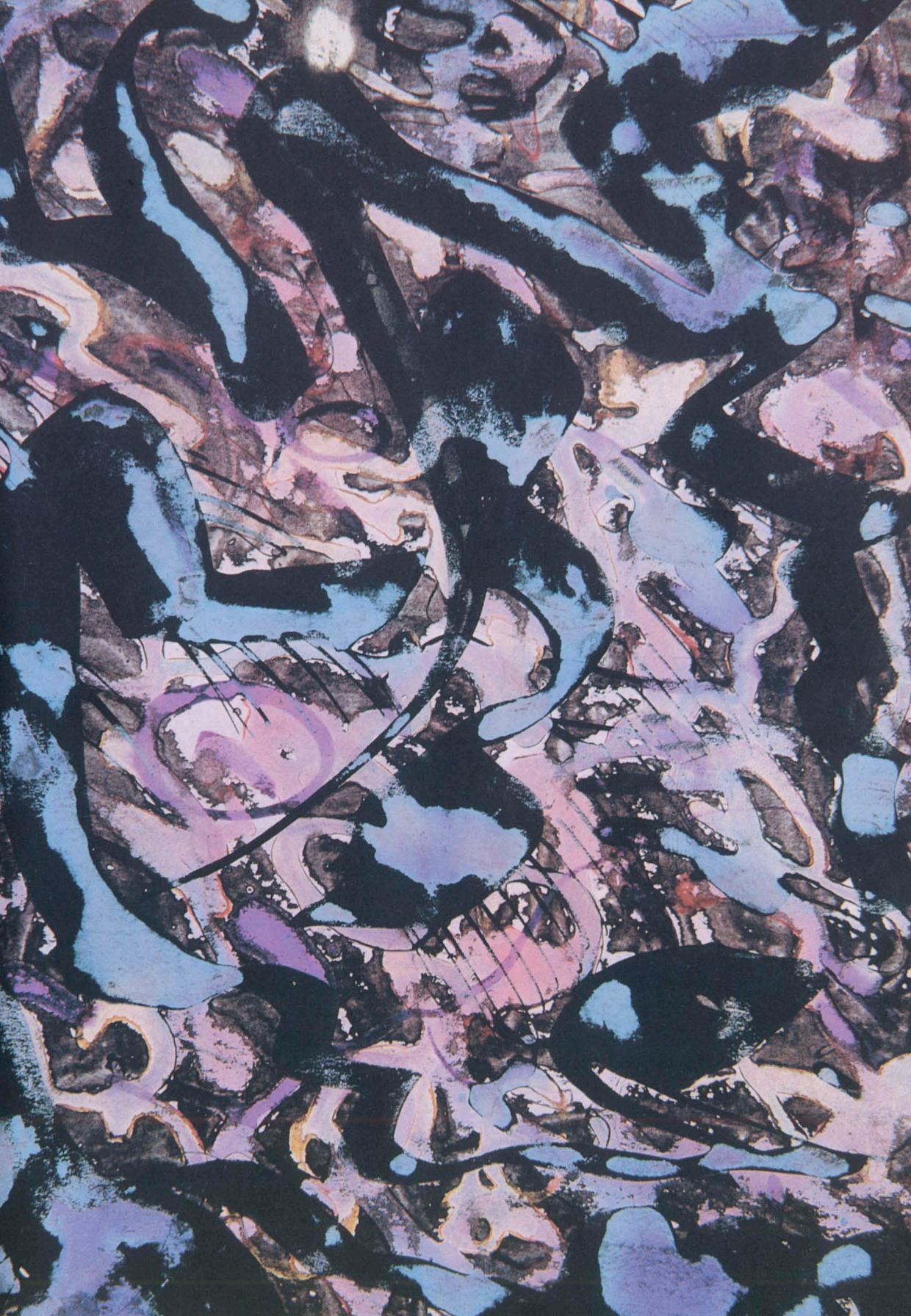
2. ribadisce che ogni individuo ha il diritto alla propria identità genetica e che la clonazione di esseri umani, ovvero la riproduzione di esseri umani identici, deve essere vietata;

3. ribadisce la sua convinzione che è fondamentale definire orientamenti etici e giuridici basati sul rispetto della dignità umana per disciplinare l'impiego di queste nuove tecnologie nel settore della biotecnologia;

4. esorta il Gruppo europeo per l'etica nelle scienze e nelle nuove tecnologie a esprimere al più presto il suo parere sulla clonazione di embrioni umani per scopi terapeutici e invita la Commissione a verificare la sua conformità con il diritto europeo;

5. decide di istituire una commissione temporanea sulla bioetica, allo scopo di fornire una piattaforma pubblica per una discussione informata e approfondita di tali questioni;

6. incarica la sua Presidente di trasmettere la presente risoluzione al Consiglio, alla Commissione e ai governi e parlamenti degli Stati membri.



Remo De Angelis, composizione n. 10 della serie “Il mondo della scienza:
strutture molecolari” (1989).
Coll. privata, Terni.

RISOLUZIONE DEL PARLAMENTO EUROPEO SULLA CLONAZIONE UMANA

Il Parlamento europeo,

- vista la proposta del governo del Regno Unito di autorizzare la ricerca medica che fa uso di embrioni creati mediante la tecnica di sostituzione dei nuclei cellulari (la cosiddetta «clonazione terapeutica»),

- viste le sue risoluzioni del 16 marzo 1989 sui problemi etici e giuridici dell'ingegneria genetica¹⁾ e sull'inseminazione artificiale «in vivo» e «in vitro»²⁾, del 28 ottobre 1993 sulla clonazione di embrioni umani³⁾, del 12 marzo 1997 sulla clonazione⁴⁾, del 15 gennaio 1998 sulla clonazione umana⁵⁾ e del 30 marzo 2000⁶⁾,

- viste la Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti umani e della dignità dell'essere umano con riguardo alle applicazioni biologiche e mediche – Convenzione sui diritti umani e la biomedicina – e la propria risoluzione del 20 settembre 1996 sull'argomento⁷⁾, e visto altresì il protocollo aggiuntivo che proibisce la clonazione di esseri umani,

- vista la Raccomandazione 1046 dell'Assemblea parlamentare del Consiglio d'Europa sull'impiego di embrioni umani,

- visti il Quinto programma quadro di ricerca della Comunità e i relativi programmi specifici,

- vista la direttiva 98/44/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 luglio 1998, sulla protezione giuridica delle invenzioni biotecnologiche⁸⁾,

A. considerando che la dignità umana e il conseguente valore di ciascun essere umano sono gli obiettivi primari degli Stati membri, come sancito da molte moderne costituzioni;

B. considerando che l'indiscutibile esigenza di ricerca medica derivante dai progressi realizzati nella conoscenza della genetica umana deve essere controbilanciata da rigorose limitazioni etiche e sociali;

¹⁾ GU C 96 del 17.4.1989, pag. 165.

²⁾ GU C 96 del 17.4.1989, pag. 171.

³⁾ GU C 315 del 22.11.1993, pag. 224.

⁴⁾ GU C 115 del 14.4.1997, pag. 92.

⁵⁾ GU C 34 del 2.2.1998, pag. 164.

⁶⁾ «Testi approvati» in tale data, punto 9.

⁷⁾ GU C 320 del 20.9.1996, pag. 268.

⁸⁾ GU L 213 del 30.7.1998, pag. 13.

C. considerando che vi sono metodi alternativi alla clonazione embrionale per curare malattie gravi, come ad esempio le tecniche che implicano l'estrazione di cellule staminali da individui adulti o dal cordone ombelicale dei neonati, e che vi sono altre cause patologiche esterne che devono essere oggetto di ricerca;

D. considerando che il Quinto programma quadro e la decisione del Consiglio 1999/167/CE del 25 gennaio 1999 che adotta un programma specifico di ricerca, di sviluppo tecnologico e di dimostrazione intitolato «Qualità della vita e gestione delle risorse biologiche» (1998-2002) affermano: «Parimenti, non sarà condotta alcuna attività di ricerca intesa nel senso del termine “clonazione”, volta a sostituire il nucleo di una cellula germinale o embrionale con quello della cellula di un altro individuo o con una cellula embrionale o una cellula proveniente da un embrione umano all'ultimo stadio di sviluppo»;

E. considerando che è pertanto vietato utilizzare, direttamente o indirettamente, fondi comunitari per finanziare questo tipo di ricerca;

F. considerando che la precitata direttiva 98/44/CE afferma che nella Comunità si è concordi sul fatto che l'intervento genetico germinale sull'uomo e la clonazione di esseri umani costituiscono una violazione dell'ordine pubblico e del buon costume;

G. considerando che una nuova strategia semantica cerca di indebolire il significato morale della clonazione umana;

H. considerando che non vi è alcuna differenza tra clonazione a fini terapeutici e clonazione a fini di riproduzione e che qualsiasi allentamento del divieto attuale creerà pressioni per ulteriori sviluppi nella produzione e nell'utilizzo di embrioni;

I. considerando che questo Parlamento definisce la clonazione umana come la creazione di embrioni umani con lo stesso patrimonio genetico di un altro essere umano vivente o morto in qualsiasi stadio del suo sviluppo senza distinzione possibile per quanto riguarda il metodo seguito;

J. considerando che le proposte del governo del Regno Unito richiedono il consenso dei membri di entrambi i rami del parlamento britannico, che avranno il diritto di votare liberamente secondo coscienza sulla questione;

1. ritiene che i diritti dell'uomo e il rispetto della dignità umana e della vita umana debbano costituire l'obiettivo costante dell'attività politica legislativa;

2. ritiene che la «clonazione terapeutica», che implica la creazione di embrioni umani esclusivamente per scopi di ricerca, ponga un profondo dilemma etico, rappresenti un passo senza ritorno per quanto riguarda le norme della ricerca e sia in contrasto con l'impostazione in materia di ordine pubblico adottata dall'Unione europea;

3. invita il governo britannico a rivedere la propria posizione sulla clonazione di embrioni umani e chiede agli onorevoli membri del Parlamento del Regno Unito di esprimere il proprio voto secondo coscienza e di respingere la proposta di autorizzare la ricerca che fa uso di embrioni creati mediante trasferimento del nucleo cellulare;

4. reitera il suo invito a tutti gli Stati membri a introdurre normative vincolanti che vietino tutte le forme di ricerca su qualsiasi tipo di clonazione umana sul loro territorio e prevedano sanzioni penali per ogni violazione;

5. chiede con insistenza che vengano esplicitati i massimi sforzi a livello politico, legislativo, scientifico ed economico a favore di terapie che impiegano cellule staminali derivate da soggetti adulti;

6. ribadisce il suo appoggio alla ricerca scientifica biotecnologica in campo medico, a condizione che essa sia controbilanciata da rigorose limitazioni etiche e sociali;

7. reitera la sua richiesta di tecniche di inseminazione artificiale umana che non producano un numero eccessivo di embrioni, al fine di evitare di generare embrioni superflui;

8. chiede alle autorità nazionali e comunitarie competenti di provvedere a che sia riaffermata l'esclusione degli elementi umani dalla brevettabilità e dalla clonazione e di adottare le necessarie misure regolamentari in tal senso;

9. invita la Commissione a garantire il pieno rispetto dei termini del Quinto programma quadro e dei relativi programmi specifici, e sottolinea che il modo migliore di dare attuazione alla decisione in questione è garantire che nessun istituto di ricerca che sia in qualche modo coinvolto nella clonazione di embrioni umani ottenga finanziamenti a carico del bilancio UE per nessuno dei suoi lavori;

10. ribadisce con forza l'idea che debba essere imposto un divieto universale e specifico a livello di Nazioni Unite sulla clonazione di esseri umani in tutti gli stadi di formazione e di sviluppo;

11. ritiene che una commissione temporanea costituita da questo Parlamento per esaminare le questioni etiche e giuridiche sollevate dai nuovi sviluppi nel settore della genetica umana debba prendere come punto di partenza i pareri già espressi nelle sue risoluzioni; tale commissione dovrebbe esaminare questioni sulle quali il Parlamento non ha ancora espresso una posizione chiara; i suoi poteri, la sua composizione e la durata del suo mandato saranno definiti su proposta della Conferenza dei presidenti, senza alcuna limitazione delle competenze della commissione permanente responsabile per le questioni attinenti al controllo e all'applicazione del diritto comunitario in materia;

12. incarica la sua Presidente di trasmettere la presente risoluzione alla Commissione, al Consiglio, ai governi degli Stati membri, ai membri del Parlamento del Regno Unito e al Segretario generale delle Nazioni Unite.



Remo De Angelis, composizione n. 1 della serie “La cellula, memoria primordiale della vita” (1990).
Coll. privata, Roma.

ETHICAL ASPECTS OF HUMAN STEM CELL RESEARCH AND USE

Reference: Initiative of the Group

Rapporteurs: Anne McLaren and Göran Hermerén

The European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE),

Having regard to the Treaty on European Union as amended by the Treaty of Amsterdam, and in particular Article 6 (formerly Article F) of the common provisions, concerning the respect for fundamental rights, Article 152 (formerly Article 129) of the EC Treaty on public health, (namely paragraph 4(a) referring to substances of human origin) and Articles 163-173 (formerly Articles 130F-130P) on research and technological development;

Having regard to the European Parliament and Council Directive 65/65/CEE of 26 January 1965 and the modified Directive 75/319/CEE of 20 May 1975 concerning medicinal products;

Having regard to the Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices and the European Parliament and Council Directive 98/79/EC of 27 October 1998 concerning *LQ_YLWUR*_diagnostic medical devices, in particular Article 1-4 which refers to ethics and requires the respect of the principles of the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine, with regard to the removal, collection and use of tissues, cells and substances of human origin;

Having regard to the Council Directive 98/44/EC of 6 July 1998 on the legal protection of biotechnological inventions and in particular Article 6, concerning certain inventions excluded from patentability, and Article 7 giving mandate to the European Group on Ethics (EGE) to evaluate «all ethical aspects of biotechnology»;

Having regard to the Parliament and Council Decision of 22 December 1998 concerning the 5th Framework Programme of the European Community for research, technological development and demonstration activities (1998-2002) and in particular Article 7 requesting compliance with fundamental ethical principles;

Having regard to the Council Decision of 25 January 1999 adopting the specific programme for research, technological development and demonstra-

tion activities on quality of life and management of living resources and in particular the ethical requirements mentioned in its Annex II;

Having regard to the Charter of 28 September 2000 on Fundamental Rights of the European Union, approved by the European Council in Biarritz on October 14th 2000, in particular Article 1 on «Human dignity», Article 3 on the «Right to the integrity of the person», which refers to the principle of «free and informed consent» and prohibits «the reproductive cloning of human beings» and Article 22 on «Cultural, religious and linguistic diversity»;

Having regard to the Council of Europe's Convention on Human Rights and Biomedicine, signed on 4 April 1997 in Oviedo, in particular Article 18 on embryo research, and to the additional protocol to the Convention on the prohibition of cloning human beings signed on 12 January 1998 in Paris;

Having regard to the Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights adopted by the United Nations on 11 December 1998, in particular Article 11 which recommends to prohibit reproductive cloning of human beings, and Article 13 which refers to the responsibilities of researchers as well as of science policy makers;

Having regard to national regulations on stem cell and on embryo research and to national ethics bodies opinions, at the European Union level, concerning these subjects;

Having regard to the reports of the US National Bioethics Advisory Committee dated September 13, 1999 on the «Ethical Issues on Human Stem Cell Research», the hearings on the same subject by the US Congress, on April 2000 and the guidelines published by the Clinton administration on August 26, 2000 to be forwarded to a NIH (National Institutes of Health) scientific review in 2001;

Having regard to the Round Table organised by the Group on 26 June 2000 in Brussels with members of the European Parliament, jurists, philosophers, scientists, representatives of industries, of religions, of patients' associations, and of international organisations (Council of Europe, UNESCO, WHO);

Having regard to the Hearings of scientific experts on 6 June 2000 and on 2 October 2000, and to the Hearings of representatives of religions on 8 September 2000;

Having heard the rapporteurs Anne McLaren and Goran Hermerén.

1. WHEREAS

SCIENTIFIC BACKGROUND

1.1. *How to define stem cells?*

Stem cells are cells that can divide to produce either cells like themselves (self-renewal), or cells of one or several specific differentiated types. Stem cells are not yet fully differentiated and therefore can reconstitute one or several types of tissues.

1.2. *What are the different kinds of stem cells?*

Different kinds of stem cells can be distinguished according to their potential to differentiate. They are progenitor, multipotent or pluripotent stem cells.

- **Progenitor stem cells** are those whose terminally differentiated progeny consist of a single cell type only. For instance, epidermal stem cells or spermatogonial stem cells can differentiate respectively into only keratinocytes and spermatozoa.

- **Multipotent stem cells** are those which can give rise to several terminally differentiated cell types constituting a specific tissue or organ. Examples are skin stem cells which give rise to epidermal cells, sebaceous glands and hair follicles or haematopoietic stem cells, which give rise to all the diverse blood cells (erythrocytes, lymphocytes, antibody-producing cells and so on), and neural stem cells, which give rise to all the cell types in the nervous system, including glia (sheath cells), and the many different types of neurons.

- **Pluripotent stem cells** are able to give rise to all different cell types *in vitro*. Nevertheless, they cannot on their own form an embryo. Pluripotent stem cells, which are isolated from primordial germ cells in the foetus, are called: embryonic germ cells («EG cells»). Those stem cells, which are isolated from the inner cell mass of a blastocyst-stage embryo, are called: embryonic stem cells («ES cells»).

It should be noted that scientists do not yet all agree on the terminology concerning these types of stem cells.

1.3. *What are the characteristics of the different stem cells?*

Progenitor and multipotent stem cells may persist throughout life. In the foetus, these stem cells are essential to the formation of tissues and organs. In the adult, they replenish tissues whose cells have a limited life span, for instance skin stem cells, intestinal stem cells and haemato-

poietic stem cells. In the absence of stem cells, our various tissues would wear out and we would die. They are more abundant in the foetus than in the adult. For instance haematopoietic stem cells can be derived from adult bone marrow but they are particularly abundant in umbilical cord blood.

Pluripotent stem cells do not occur naturally in the body, which distinguishes them from progenitor and multipotent stem cells.

1.4. *Where can stem cells be found?*

The possible sources of stem cells include adult, foetus and embryos. Accordingly, there are:

- **Adult stem cells:** progenitor and multipotent stem cells are present in adults. Mammals appear to contain some 20 major types of somatic stem cells that can generate liver, pancreas, bone and cartilage but they are rather difficult to find and isolate. For instance, access to neural stem cells is limited since they are located in the brain. Haematopoietic stem cells are present in the blood, but their harvesting requires stimulatory treatment of the donor's bone marrow. By and large, adult stem cells are rare and do not have the same developmental potential as embryonic or foetal stem cells.

- **Stem cells of foetal origin:**

- *Haematopoietic stem cells* can be retrieved from the umbilical cord blood.

- *Foetal tissue* obtained after pregnancy termination can be used to derive multipotent stem cells like neural stem cells which can be isolated from foetal neural tissue and multiplied in culture, though they have a limited life span. Foetal tissue can also give rise to pluripotent EG cells isolated from the primordial germ cells of the foetus.

- **Stem cells of embryonic origin:** Pluripotent ES cells are those which are derived from an embryo at the blastocyst stage. Embryos could be produced either by *in vitro* fertilisation (IVF) or by transfer of an adult nucleus to an enucleated egg cell or oocyte (somatic cell nuclear transfer – SCNT).

1.5. *Human embryonic development*

- **At two to three days** after fertilisation, an embryo consists of identical cells which are **totipotent**. That is to say that each could give rise to an embryo on its own producing for example identical twins or quadruplets. They are totally unspecialised and have the capacity to differentiate into any of the cells which will constitute the foetus as well as the placenta and membranes around the foetus.

- **At four to five days** after fertilisation (**morula stage**), the embryo is still made up of unspecialised embryonic cells, but these cells can no longer give rise to an embryo on their own.

- **At five to seven days** after fertilisation (**blastocyst stage**), a hollow appears in the centre of the morula, and the cells constituting the embryo start to be differentiated into inner and outer cells:

- The *outer cells* will constitute the tissues around the foetus, including the placenta.

- The *inner cells* (20 to 30 cells) will give rise to the foetus itself as well as to some of the surrounding tissues. If these inner cells are isolated and grown in the presence of certain chemical substances (growth factors), **pluripotent** cells can be derived. ES cells are pluripotent, not totipotent since they cannot develop into an embryo on their own. If they are transferred to a uterus, they would neither implant nor develop into an embryo.

HISTORICAL BACKGROUND

1.6. *Research on animals*

- **Embryonic stem cells**

Scientists have been working with mouse embryonic stem cells *in vitro* for more than 20 years, noting very early their remarkable capacity to divide. Some mouse ES cell lines have been cultured for more than 10 years, while retaining their ability to differentiate.

There is today some evidence from animal models that multipotent stem cells can be used for somatic therapy. Convincing evidence however has been provided up until now from ES cell-derived, and not adult derived multipotent somatic cells. For instance neural differentiated mouse ES cells when transplanted into a rat spinal cord several days after a traumatic injury can reconstitute neuronal tissue resulting in the (partial) recovery of hindlimb co-ordinated motility. Similarly, selected cardiomyocytes obtained from differentiating ES cells can be grafted into the heart of dystrophic mice to effect myocardial repair. Whether the same cellular derivatives when obtained from adult stem cells would be able to correct for the deficiencies induced in those animal models remains to be determined.

Much research on mouse ES cells has also been focused on using these cells to create transgenic animals, in particular as disease models to study human genetic disorders.

- **Adult stem cells**

Research is also carried out on mouse adult stem cells. While many scientists had assumed that these cells were programmed to produce specific tissues and were thus no longer able to produce other sorts of tissue, **recent studies suggest that adult stem cells may be able to show more malleability than previously believed.** For instance, it has been

shown that mouse neural stem cells could give rise, in specific conditions of culture, to cells of other organs such as blood, muscle, intestine, liver and heart. Moreover marrow stromal cells can generate astrocytes, a non-neuronal type of cells of the central nervous system and haematopoietic stem cells can give rise to myocytes.

1.7. First grafts of human foetal cells

Stem cells in tissues such as skin or blood are able to repair the tissues throughout life. By contrast, the nervous system has a very limited capacity for self-repair because the neural stem cells in the adult brain are few in number and have a poor capacity to generate new neurons for instance to repair injury.

Based on the positive results of experimentation on rodents and primates, **clinical trials in patients with Parkinson's disease have been performed on around 200 patients over the last 10 years** especially in Sweden and the USA. They have shown that the transplantation of neural cells derived from the human foetus can have a therapeutic effect, with an important reduction of the symptoms of the disease in the treated patients. The clinical improvement among these patients has been observed for 6-24 months after transplantation and in some cases for 5-10 years. It has recently been shown that 10 years after the transplantation surgery, the transplanted neural cells were still alive and producing dopamine, the compound which is deficient in the brain of patients with Parkinson's disease.

However, **this therapeutic approach still remains experimental**. In addition, the availability of neural foetal tissue is very limited. Five to six aborted foetuses are needed to provide enough neural tissue to treat one Parkinson's patient. That is why new sources of neural cells have been explored in some countries such as the US and Sweden. The aim is to derive neural stem cells from foetuses: these stem cells could be induced to **proliferate in culture**, providing much greater amounts of neural tissue for transplantation.

1.8. Transplantation of human haematopoietic stem cells

The transplantation of human haematopoietic stem cells is routinely used to restore the production of blood cells in patients affected by leukaemia or aplastic anaemia after chemotherapy. There are two sources of haematopoietic stem cells:

- **Adult stem cells:** they can be retrieved under anaesthesia, from the bone marrow of donors, or from the patients themselves (before chemotherapy). Haematopoietic stem cells can also be retrieved directly from the blood, which requires a treatment to induce the passage of stem cells from the bone marrow into the blood circulation.

- **Stem cells of foetal origin:** haematopoietic stem cells can be retrieved from the umbilical cord blood at birth, though care must be taken to ensure that the baby receives enough cord blood. There are at present cord blood banks designated to facilitate haematopoietic stem cell transplantation. The systematic retrieval and cryopreservation of cord blood, at birth, has even been considered in order to have autologous stem cells available in case of later need. Stem cells of foetal origin give rise to less rejection reaction than adult stem cells.

1.9. *Discoveries on human stem cells*

In the late 70's, the **progress of infertility treatment** led to the birth of the first child by *in vitro* fertilisation. The formation of human embryos *in vitro* during the course of infertility treatment has made possible the study of human embryogenesis following fertilisation, and thus has increased our knowledge of the behaviour and characteristics of embryonic cells at a very early stage.

Since 1998, derivation and culture of embryonic and foetal human pluripotent stem cells has been performed, a process which had never been achieved before with human cells. A team at the **University of Wisconsin** in Madison (USA) announced in November 1998 that it had successfully isolated and cultured for several months cells from 14 human blastocysts obtained from donated surplus embryos produced by *in vitro* fertilisation. This team established five embryonic ES cell lines with the ability to be grown continuously without losing their capacity to differentiate into the many kinds of cells that constitute the body. At the same time, a team at the **Johns Hopkins University** in Baltimore (USA) reported that foetal primordial germ cells had been isolated from the gonads of fetuses obtained after pregnancy termination and cultured to make EG cells. Cell lines derived from these cells were grown for many months while maintaining the same capacity to differentiate as the ES cell lines.

In 1999, research on adult stem cells revealed that their plasticity was much higher than previously thought. Adult neural stem cells have been reported to give rise occasionally to other cell types including blood cells. A team at the **University of Minnesota** in Minneapolis, (USA) has shown that cells isolated from the bone marrow of adults or children were able to become neural or muscle cells. Nevertheless, bone marrow cells with such extraordinary malleability are extremely rare. In any case, these recent findings still require to be substantiated.

The future challenge is to control the differentiation of human stem cells. It has been shown in animals that by culturing stem cells in the presence of certain chemical substances referred to as «**growth factors**», it is possible to induce differentiation of specific cell

types. Experiments on human stem cells are less advanced but finding ways to direct differentiation is presently an active focus of research.

1.10. *What is the main interest of stem cell research and what are the hopes?*

The main interests at present include:

- **Basic developmental biology.** Culturing of human stem cells offers insights that cannot be studied directly in the human embryo or understood through the use of animal models. For instance, basic research on stem cells could help to understand the causes of birth defects, infertility and pregnancy loss. It could also be useful to give a better understanding of normal and abnormal human development.

- **Studies of human diseases on animal models.** For example, mouse ES cells can be engineered to incorporate human mutated genes known to be associated with particular diseases and then used to make transgenic mouse strains. If such mice express the pathology of the human disease, this confirms the hypothesis that the gene is involved with the etiology of the disease. This strategy also yields an animal model of the human disease which has in most cases a much better predictability for the human situation than more conventional animal models. One of the most illustrative examples of that method is its use in order to address the potential causes of Alzheimer's disease.

- **Culturing specific differentiated cell lines to be used for pharmacology studies and toxicology testing.** This is the most likely immediate biomedical application, making possible the rapid screening of large numbers of chemicals. By measuring how pure populations of specific differentiated cells respond to potential drugs, it will be possible to sort out medicinal products that may be either useful or on the contrary problematic in human medicine.

- **Use of stem cells in gene therapy.** Stem cells could be used as vectors for the delivery of gene therapy. One current application in clinical trials is the use of haematopoietic stem cells genetically modified to make them resistant to the HIV (virus responsible for AIDS).

- **Production of specific cell lines for therapeutic transplantation.** If feasible, this would be the **most promising therapeutic application of ES cells**. Research is being actively pursued, mostly in the mouse, with the aim of directing the differentiation of pluripotent stem cells to produce pure populations of particular cell types to be used for the repair of diseased or damaged tissues. For instance, the aim would be to produce cardiac muscle cells to be used to alleviate ischaemic heart disease, pancreatic islet cells for treatment of diabetes (juvenile onset diabetes mellitus), liver cells for hepatitis, neural cells for degenerative

brain diseases such as Parkinson's disease, and perhaps even cells for treating some forms of cancer. The transplantation of stem cells could also help, for example, to repair spinal cord damage which occurs frequently, mainly following trauma (for instance car accidents) and is responsible for paraplegia. Results of that kind of cell therapy on animals are promising, but **are still years away from clinical application**. Even more remote (possibly decades away) is the prospect of being able to grow whole organs *in vitro*, but if tissues for the repair of organs become available, it would greatly relieve the existing unsatisfied demand for donated organs for transplantation. In providing a potentially unlimited source of specific clinically important cells such as bone, muscle, liver or blood cells, the use of human stem cells could open the way to a new «regenerative medicine».

1.11. *Why is somatic cell nuclear transfer (SCNT) considered?*

Apart from its interest for **basic research**, is considered as a possible strategy, in «regenerative medicine», for the **avoidance of immunological problems** after transplantation. Neural tissues can sometimes be transplanted from one individual to another without suffering immunological rejection, but for all other tissues, stem cell therapy would need to be accompanied by long-term treatments with immunosuppressive drugs, leading to increased susceptibility to infections and even to cancer.

- **One approach** to avoid this immune rejection problem would involve genetic engineering of stem cells to render them non-antigenic, or immunological manipulation of the patients to render them tolerant.

- **An alternative approach** is based on somatic cell nuclear transfer. It consists of transferring nuclei from the patient's own body cells into donated human or even animal unfertilised eggs from which the nuclei have been removed. If these reconstructed eggs were stimulated for example with electricity to develop to the blastocyst stage, pluripotent stem cells could be derived from them to form cells genetically identical to the patient. No rejection of any transplanted cells would then occur.

- **Related technology** could lead to the cloning of human individuals if the reconstructed embryos were transferred to a woman's uterus. However, this is contrary to European Community law and prohibited in most European countries.

1.12. *Possible origins of the embryos in countries which allow embryo research*

These embryos are:

- either «**spare embryos**» (i.e. **supernumerary embryos**) created for infertility treatment to enhance the success rate of IVF, but no longer

needed for this purpose. They are intended to be discarded but, instead, may be donated for research by the couples concerned;

- or **research embryos**, created for the sole purpose of research.

- These may either be produced with donated gametes, i.e. they are derived from the fertilisation *in vitro*, of a human oocyte by a human sperm;

- or they may be produced by embryo splitting or nuclear transfer. In the latter case they would be derived by introducing the nucleus of an adult somatic cell into an enucleated human oocyte (sometimes misleadingly termed «embryo cloning» or «therapeutic cloning»).

LEGAL BACKGROUND

1.13. *Legal situation in the Member States*

At national level, stem cell research is not regulated as such.

With regard to embryonic stem cell research, it is thus necessary to refer to the general legislation on embryo research. In this respect, **the situation in the Member States is diverse:**

- *Ireland* is the only country of the EU whose Constitution affirms the right to life of the «unborn» and that this right is equal to that of the mother.

- In some Member States no legislation on embryo research exists. This is the case of Belgium and of the Netherlands, where embryo research is nevertheless carried out. In Portugal however, in the absence of legislation, no embryo research seems to be performed. This also seems to be the case in Italy although artificial reproductive techniques are widely practised.

- Where embryo research is legislated, legislation either prohibits any kind of embryo research (Austria, Germany), or authorises this research under specified conditions (Finland, Spain, Sweden, and UK). In France, where embryo research is still prohibited, the law authorises «the study of embryos without prejudicing their integrity» as well as preimplantation diagnosis.

- In some countries the Constitutional Courts have dealt with the use of human embryos (judgement of the French Constitutional Court of July 27, 1994 on Bioethics, and judgement of the Spanish Constitutional Court of July 10, 1999 on the legislation concerning assisted human reproduction techniques).

The legal situation of many countries in Europe is under development. **New legislation is being drafted mainly in response to the challenge of stem cell research.**

- In some countries, draft legislation is being prepared to allow research on stem cells derived from supernumerary embryos after *in vitro* fertilisation (The Netherlands).

– In other countries, draft legislation provides for the possibility of creating embryos by nuclear transfer, for the sole purpose of stem cell research. This is the case in Belgium, and in the UK. (In the latter case, legislation allowed creation of embryos for the purpose of research, but only in relation to the treatment of infertility, to contraception or to the avoidance of genetic disease). In France legislation is under preparation.

1.14. *European legislation in field*

At the Council of Europe's level, the Convention on Human Rights and Biomedicine signed in Oviedo in 1997 in its **Article 18** establishes that it is up to each country to decide whether to authorise or not embryo research. Each country is only obliged to respect two conditions: «to ensure adequate protection of the embryo», that is to say to adopt a legislation fixing the conditions and limits of such research; and to prohibit «the creation of human embryos for research purposes». The Convention is binding only for the States which have ratified it. In the European Union so far only three countries have completed the procedure and some are in the process of doing so.

At EU level, although there is no legislative competence to regulate research, some Directives allude to the issue of embryo research and use. For instance, the Directive 98/44/EC on the legal protection of biotechnological inventions (patenting on life) stipulates that «processes for cloning human beings» and «uses of human embryos for industrial or commercial purposes»... «shall be considered unpatentable».

The Directive 98/79/EC on *in vitro* diagnostic medical devices (including the use of human tissues) provides that «the removal, collection and use of tissues, cells and substances of human origin shall be governed, in relation to ethics, by the principles laid down in the Convention of the Council of Europe for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine and by any Member States regulations on this matter».

At this same level, the Charter on Fundamental rights of the European Union approved by the European Council in Biarritz (France) on October 14, 2000 prohibits different kinds of practices possibly related to embryo research, namely «eugenic practices, in particular those aiming at the selection of persons» and «the reproductive cloning of human beings».

1.15. *US approach related to embryo research and stem cell research*

The situation in the US contrasts with that in Europe. A substantial difference is a sharp distinction between the public and the private sector. Since 1995 the US Congress has been adopting each year

a provision in the Appropriation Bill to prohibit public funding for embryo research. Thus, the National Institutes of Health (NIH) cannot carry out embryo research, which, in the absence of legislation, remains free and beyond control in the private sector.

New discoveries concerning the culturing of human stem cells in 1998 have led to the reopening of the debate. The National Bioethics Advisory Committee (NBAC) issued a report on September 1999; hearings took place in 1999 and 2000 before the competent Committees of the US Congress and finally the Clinton administration proposed that, under certain conditions, the funding of research to derive and study human ES cells be permitted. New guidelines of the NIH were published in August 2000 according to which research on human ES cells can be publicly funded if two conditions are respected. First, the cells must be taken from frozen spare embryos from fertility clinics and already destined to be discarded; second, Federal funds could not be used to destroy the embryos to obtain the cells; privately funded researchers will have to pass them on to Federally supported scientists.

ETHICAL BACKGROUND

1.16. *Main ethical issues with regard to stem cell research*

Human stem cell research is an example of bioethical value conflicts. On the one hand, the prospect of new therapies, even in the far future, is attractive in offering an alternative to organ and tissue donation. On the other hand, when this research involves the use of human embryos, it raises the question of its ethical acceptability and of the limits and conditions for such research. Embryo research has been extensively debated in the context of research carried out to improve IVF as a treatment for infertility. Embryonic stem cell research raises the following specific additional ethical questions:

New types of research to be performed on human embryos. Up until now, research that involved destroying embryos, if allowed, was limited to research on reproduction, contraception or congenital diseases. With human stem cell research, a much wider scope of research is being considered.

The use of ES cells and stem cell lines for therapeutic purposes. Human embryos used for research were destroyed after the research was completed and therefore were never used for fertility treatment. What remained was additional knowledge. Human embryonic stem cell research is aimed at creating cell lines with appropriate characteristics, in terms of purity and specificity. There is thus continuity from the embryonic cells to the therapeutic material obtained by culture.

The creation of embryos for research purposes. This delicate issue is now raised again since there is a scientific justification of this practice, namely the possibility of producing stem cells identical to the patient's cells and thus avoiding problems of rejection in the context of the future «regenerative medicine». At the same time, creating human embryos raises new ethical concerns. The ethical acceptability of stem cell research depends not only on the objectives but also on the source of the stem cells; each source raising partly different ethical questions. Those who condemn embryo research in general will not accept this difference, but for those who accept it, this issue is of major importance.

1.17. *Ethical issues in transplantation of stem cells*

Clinical research and potential future applications in this field raise the same ethical issues as those dealt with in the EGE's Opinion on Human Tissue Banking (21/07/1998), concerning the respect of the donor, who should give informed consent to this use of the donated cells, the respect of the autonomy of the patients, their right to safety and to the protection of their private life and the right to a fair and equal access to new therapies.

2. OPINION

The Group submits the following Opinion:

SCOPE OF THE OPINION

2.1. *Ethical issues of stem cell research and use for clinical purposes*

This Opinion reviews ethical issues raised by human stem cell research and use, in the context of the European Union research policy and European Community public health competence to improve human health and to set high standards for the safety of substances of human origin.

With regard to the specific ethical questions related to the patenting of inventions involving human stem cells, on which President Prodi requested an Opinion from the Group on 18 October 2000, this will be made public in Brussels at a later date. The following Opinion therefore excludes the patenting issue.

GENERAL APPROACH

2.2. *Fundamental ethical principles at stake*

The fundamental ethical principles applicable are those already recognised in former opinions of the EGE, and more specifically:

- the principle of respect for human dignity

- the principle of individual autonomy (entailing the giving of informed consent, and respect for privacy and confidentiality of personal data)
- the principle of justice and of beneficence (namely with regard to the improvement and protection of health)
- the principle of freedom of research (which is to be balanced against other fundamental principles)
- the principle of proportionality (including that research methods are necessary to the aims pursued and that no alternative more acceptable methods are available).

In addition, the Group considers it important to take into account, based on a precautionary approach, the potential long-term consequences of stem cell research and use for individuals and the society.

2.3. Pluralism and European ethics

Pluralism is characteristic of the European Union, mirroring the richness of its tradition and adding a need for mutual respect and tolerance. Respect for different philosophical, moral or legal approaches and for diverse cultures is implicit in the **ethical dimension of building a democratic European society**.

From a legal point of view, respect for pluralism is in line with Article 22 of the Charter on Fundamental Rights on «Cultural, religious and linguistic diversity» and with Article 6 of the Amsterdam Treaty which ensures the protection of fundamental rights at EU level, notably based on international instruments as well as common constitutional traditions, while also stressing the respect for the national identity of all Member States.

BASIC RESEARCH ON HUMAN STEM CELLS

2.4. Principal requirements according to the diverse sources of stem cells

- The retrieval of **adult stem cells** requires the same conditions as those required in the case of tissue donation, based on respect for the integrity of the human body and the free and informed consent of the donor.
- The retrieval of stem cells **from the umbilical cord blood** after delivery requires that the donor (the woman or the couple concerned) is informed of possible uses of the cells for this specific purpose of research and that the consent of the donor is obtained.
- The retrieval of **foetal tissues** to derive stem cells requires, besides informed consent, that no abortion is induced for the purpose of obtaining the tissues and that the termination timing and the way it is carried out are not influenced by this retrieval.

- The derivation of **stem cells from embryonic blastocysts** raises the issue of the moral status of the human embryo. In the context of European pluralism, it is up to each Member State to forbid or authorise embryo research. In the latter case, respect for human dignity requires regulation of embryo research and the provision of guarantees against risks of arbitrary experimentation and instrumentalisation of human embryos.

2.5. Ethical acceptability of the field of the research concerned

The Group notes that in some countries embryo research is forbidden. But when this research is allowed, with the purpose of improving treatment for infertility, **it is hard to see any specific argument which would prohibit extending the scope of such research** in order to develop new treatments to cure severe diseases or injuries. As in the case of research on infertility, stem cell research aims to alleviate severe human suffering. In any case, the embryos that have been used for research are required to be destroyed. Consequently, there is no argument for excluding funding of this kind of research from the Framework Programme of research of the European Union if it complies with ethical and legal requirements as defined in this programme.

2.6. Public control of ES cell research

The Group deems it essential to underline the sensitivity attached to the use of embryonic stem cells, since this use may change our vision of the respect due to the human embryo.

According to the Group, it is crucial to place ES cell research, in the countries where it is permitted, under **strict public control by a centralised authority** – following, for instance, the pattern of the UK licensing body (the Human Fertilisation and Embryology Authority) – and to provide that authorisations given to such research are highly selective and based on a case by case approach, while ensuring maximum transparency. This must apply whether the research in question is carried out by either the public or the private sector.

2.7. Alternative methods to the creation of embryos for the purpose of stem cell research

The Group considers that the creation of embryos for the sole purpose of research raises serious concerns since it represents a further step in the instrumentalisation of human life.

- The Group deems the **creation of embryos** with gametes donated for the purpose of stem cell procurement ethically unacceptable, when spare embryos represent a ready alternative source.

- The Group takes into account interest in performing **somatic cell nuclear transfer** (SCNT) with the objective of studying the conditions necessary for «reprogramming» adult human cells. It is also aware that, in view of future cell therapy, **the creation of embryos by this technique may be the most effective way** to derive pluripotent stem cells genetically identical to the patient and consequently **to obtain perfectly histocompatible tissues**, with the aim of avoiding rejection after transplantation. **But, these remote therapeutic perspectives must be balanced against considerations related to the risks of trivialising the use of embryos and exerting pressure on women, as sources of oocytes, and increasing the possibility of their instrumentalisation.** Given current high levels of inefficiency in SCNT, the provision of cell lines would require large numbers of oocytes.

- In the opinion of the Group, in such a highly sensitive matter, **the proportionality principle and a precautionary approach** must be applied: it is not sufficient to consider the legitimacy of the pursued aim of alleviating human sufferings, it is also essential to consider the means employed. In particular, the hopes of regenerative medicine are still very speculative and debated among scientists. Calling for prudence, the Group considers that, at present, **the creation of embryos by somatic cell nuclear transfer for research on stem cell therapy would be premature**, since there is a wide field of research to be carried out with alternative sources of human stem cells (from spare embryos, foetal tissues and adult stem cells).

2.8. Stem cell research in the European Framework Programme of research

Stem cell research based on alternative sources (spare embryos, foetal tissues and adult stem cells) requires **a specific Community research budget. In particular, EU funding should be devoted to testing the validity of recent discoveries about the potential of differentiation of adult stem cells.** The EU should insist that the results of such research be widely disseminated and not hidden for reasons of commercial interest.

At European Union level, within the Framework Programme of research, there is a specific responsibility to provide funding for **stem cell research.** This implies the establishment of appropriate procedures and provision of sufficient means to permit ethical assessment not only before the launching of a project but also in monitoring its implementation.

2.9. Stem cell research and rights of women

Women who undergo infertility treatment are subject to high psychological and physical strain. The Group stresses the necessity **to ensure that the demand for spare embryos and oocyte donation does not increase the burden on women.**

The speed with which researchers, throughout the world, are moving to test stem cells in patients is remarkable, even if ES cell transplantation is unlikely to be attempted in the near future. Clinical trials with stem cells other than ES carried out on patients suffering from severe conditions such as Parkinson's disease, heart disease or diabetes raise the following issues:

2.10. *Free and informed consent*

Free and informed consent is required not only from the donor but also from the recipient as stated in the Group's opinion on Human Tissue Banking (21/07/1998). In each case, it is necessary to inform the donor (the woman or the couple) of the possible use of the embryonal cells for the specific purpose in question before requesting consent.

2.11. *Risk-benefit assessment*

Risk-benefit assessment is crucial in stem cell research, as in any research, but is more difficult as the uncertainties are considerable given the gaps in our knowledge. Attempts to minimise the risks and increase the benefits should include optimising the strategies for safety. It is not enough to test the cultured stem cells or tissues derived from them for bacteria, viruses or toxicity. Safety and security aspects are of utmost importance in the transplantation of genetically modified cells and when stem cells are derived from somatic cells. For example, the risks that transplanted stem cells cause abnormalities or induce creation of tumours or cancer have to be assessed. It is important that the potential benefits for the patients should be taken into account but not exaggerated. The grounds of a precautionary approach need to be taken into account.

2.12. *Protection of the health of persons involved in clinical trials*

The possibility that irreversible and potentially harmful changes are introduced in clinical applications of stem cell research should be minimised. Techniques enhancing the possibilities of reversibility should be used whenever possible. If, for example, genetically modified cells were encapsulated when they are transplanted in order to stimulate neural cell growth, it should be possible for the procedure to be reversed if something goes wrong.

2.13. *Scientific evaluation of stem cell use for therapeutic purposes*

It is urgent to outline strategies and specific requirements for the best evaluation of ethically sound and safe use of stem cells as means of therapy (gene therapy, transplantation, etc.). Such an evaluation should be done in collaboration with the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.

2.14. *Anonymity of the donation*

Steps must be taken to protect and preserve the identity of both the donor and the recipient in stem cell research and use. As stated in the EGE's Opinion on Human Tissue Banking (21/07/1998): «in the interests of anonymity, it is prohibited to disclose information that could identify the donor, and the recipient. In general, the donor should not know the identity of the recipient, nor should the recipient know the identity of the donor».

2.15. *Stem cell banks and safety*

Procurement and storage of stem cells in stem cell banks leads to the collection and storage of a growing number of personal and familial data. Cell banks should be regulated at European level in order to facilitate the implementation of a precautionary approach. If unsatisfactory side effects occur, it should be possible to trace donor and recipient and to reach their medical files. Traceability must be one of the conditions required for the authorisation of cell banks at national or European level.

2.16. *Stem cell banks and confidentiality*

In order to reconcile the traceability requirement and the need to protect the donor's rights – medical confidentiality and privacy – cell banks must take the necessary steps to protect confidentiality of the data.

2.17. *Prohibition of commerce in embryos and cadaveric foetal tissue*

The potential for coercive pressure should not be underestimated when there are financial incentives. Embryos as well as cadaveric foetal tissue must not be bought or sold not even offered for sale. Measures should be taken to prevent such commercialisation.

2.18. *Export and import of stem cell products*

Stem cell imports or exports should be licensed by public authorities either at national or European level. Authorisation should be subject to ethical as well as safety rules.

2.19. *Education and dialogue*

There is a need for continuing dialogue and education to promote the participation of citizens, including patients, in scientific governance, namely in the social choices created by new scientific developments.

The European Group on Ethics in Science and New Technologies:

The Members

Paula Martinho da Silva	Anne McLaren	Marja Sorsa
Ina Wagner	Goran Hermerén	Gilbert Hottois
Dietmar Mieth	Octavi Quintana Trias	Stefano Rodotà
Egbert Schrotten	Peter Whittaker	

The Chairperson

Noëlle Lenoir



Remo De Angelis, composizione n. 2 della serie “La cellula, memoria primordiale della vita” (1990).
Proprietà dell'autore, Roma.

RELAZIONE DELLA COMMISSIONE DI STUDIO SULL'UTILIZZO DI CELLULE STAMINALI PER FINALITÀ TERAPEUTICHE

Questa relazione è il risultato dei lavori della Commissione ministeriale sull'utilizzazione delle cellule staminali, al fine di esaminare le problematiche relative all'uso di cellule staminali a scopi terapeutici e di chiarire il reale potenziale di sviluppo e di applicabilità di questo settore della ricerca in Italia.

La Commissione si è insediata il 20 settembre 2000, alla presenza del Ministro, professor Umberto Veronesi, come da Decreto Ministeriale del 6 settembre 2000. La Commissione si è successivamente riunita nelle date del 13 ottobre e del 14 e 19 dicembre, sotto la direzione del Presidente, professor Renato Dulbecco, per rispondere in modo articolato alle domande presentate sul tema dal Ministro della Sanità. L'atto conclusivo dei lavori della Commissione avrà luogo il 28 dicembre 2000 con la presentazione del documento finale in un incontro tra la Commissione riunita ed il Ministro.

Il presente documento è diviso in tre parti che rispecchiano il lavoro svolto dalla commissione stessa:

Capitolo 1 - Relazione della sottocommissione tecnica, che ha affrontato gli aspetti scientifici del tema

1a - Prefazione

1b - Definizioni ed elementi tecnici

1c - Diversi tipi di cellule staminali

1d - Trasferimento nucleare per produrre cellule staminali autologhe (TNSA)

1e - Applicazioni terapeutiche attuali delle cellule staminali

1f - Prospettive terapeutiche potenziali

1g - Conclusioni sugli aspetti scientifici

Capitolo 2 - I quesiti etici emersi dal lavoro della sottocommissione tecnica

Capitolo 3 - Dibattito sugli aspetti etici

Capitolo 4 - Raccomandazioni

Nel suo insieme la relazione è organizzata per dare risposte concrete alle domande poste dal Ministro della Sanità sul tema. Va sottolineato che tutte le tematiche hanno avuto un'ampia discussione collettiva e che il lavoro delle sottocommissioni è stato sistematicamente rivisto dalla Commissione nel suo insieme.

CAPITOLO 1

RELAZIONE DELLA SOTTOCOMMISSIONE TECNICA

Questa relazione viene stilata su richiesta del Ministro della Sanità, professor Umberto Veronesi, al fine di esaminare le problematiche relative all'utilizzo di cellule staminali ai fini terapeutici e di chiarire il reale potenziale di sviluppo e di applicabilità di questo settore della ricerca in Italia.

1a

PREFAZIONE

La distruzione dell'architettura tissutale di un organo, legata alla morte delle cellule che lo costituiscono, è alla base della maggioranza delle patologie che affliggono la popolazione dei paesi industrializzati. Un approccio terapeutico risolutivo mira alla ricostruzione del tessuto alterato tramite trapianto di nuove cellule che possano sostituire quelle distrutte o alterate dalla malattia. A livello clinico questa strategia terapeutica si fonda nella maggior parte dei casi sul trapianto di organi da donatore cadaverico, o più raramente da donatore vivente. Purtroppo, questa tecnologia salvavita ha due limiti fondamentali che ne precludono l'estensione alla maggior parte dei pazienti che potrebbero beneficiarne. Questi limiti sono rappresentati dalla *scarsità di organi* da trapiantare e dalla necessità di *immunosoppressione cronica* per prevenire il rigetto dell'organo.

Le cellule staminali, siano esse embrionali, fetali, da cordone ombelicale o adulte rappresentano un'importante prospettiva per la rigenerazione di organi danneggiati. Infatti, la possibilità di espandere in vitro queste cellule fino a quantità elevatissime, se non proprio illimitate, risolverebbe il problema legato alla disponibilità di materiale biologico da utilizzare in fase di trapianto. Quanto al problema della compatibilità con il sistema immune del ricevente, soltanto cellule staminali derivate dal paziente stesso risolverebbero completamente anche questo problema.

Mentre questo è possibile nel caso degli epiteli, in altri casi l'organo affetto potrebbe contenere cellule staminali già compromesse dalla patologia in atto o addirittura non possedere alcuna cellula staminale (ad esempio, non esistono, al momento, solide evidenze che il tessuto cardiaco e quello pancreatico contengano cellule staminali).

In questi casi si rende necessario esplorare tutte le possibili alternative sperimentali teoricamente e praticamente perseguibili quali la transdeterminazione di cellule staminali di diversi tessuti – grazie alla quale cellule di un tessuto possono venire «riconvertite» in cellule di un altro tessuto, anche di diversa origine embriologica – o l'uso di cellule totipotenti

staminali embrionali, a partire dal nucleo di cellule somatiche del paziente trasferite in una cellula uovo enucleata.

La notizia riguardante la liberalizzazione dell'utilizzo di cellule staminali embrionali umane per finalità sperimentali e terapeutiche da parte dei governi inglese ed americano ha attratto l'attenzione dei media e ha generato numerose discussioni e polemiche che hanno portato a confondere il concetto di clonazione, anche terapeutica, con quello di cellula staminale in generale. Questi concetti sono quindi chiariti in modo sintetico qui di seguito.

1b

DEFINIZIONI ED ELEMENTI TECNICI

Al fine di chiarire la sostanziale differenza tra clonazione, clonazione terapeutica e cellule staminali è necessario introdurre alcuni concetti fondamentali.

Clone (cellulare): una popolazione di cellule che derivano da una singola cellula per duplicazione cellulare.

Clonazione cellulare: è la produzione di un clone cellulare.

Clonazione di un organismo: produzione di un nuovo organismo, geneticamente identico all'organismo donatore della cellula impiegata per la clonazione, in assenza della fusione dei gameti. Nel caso delle piante questo avviene spesso spontaneamente. Negli organismi superiori che utilizzano la riproduzione sessuale (come nei mammiferi) questo avviene spontaneamente solo nel caso di una divisione embrionale spontanea, che porta alla formazione di gemelli monozigoti (geneticamente identici).

Clonazione sperimentale di un organismo superiore: la clonazione di un organismo superiore si può ottenere separando l'una dall'altra singole cellule derivate da un embrione a stadi di sviluppo precoci (e cioè fino a 8 cellule) le quali, da sole, sono poi in grado di formare un intero nuovo organismo. Da notare che non è necessario «avviare una vita e poi terminarla» per perseguire questo approccio, dal momento che tali cellule potrebbero, in principio, essere prelevate dall'embrione senza, di fatto, danneggiarlo. La tecnica attualmente più in uso per la clonazione di mammiferi si basa sul trasferimento del nucleo da cellule somatiche in un oocita enucleato. Questa tecnica può essere applicata sia per scopi riproduttivi (generazione di un organismo adulto clonato), sia per ottenere cellule staminali embrionali autologhe attraverso la generazione di un organismo clonato allo stadio embrionale. È però anche possibile ottenere, con un approccio simile, cellule totipotenti senza passare attraverso lo stadio embrionale. Nonostante l'impropria definizione di «clonazione terapeutica» utilizzata in questo contesto nel rapporto Donaldson, questo procedi-

mento ha come fine la produzione di cellule e tessuti somatici con un genoma nucleare identico a quello del donatore, ma non corrisponde automaticamente alla formazione dell'embrione, potendosi interrompere molto prima, per la sola riderivazione di linee cellulari. Per una trattazione più dettagliata si veda il paragrafo 1d: «**Trasferimento nucleare per la produzione di cellule staminali autologhe (TNSA)**».

Cellula staminale: le cellule staminali sono cellule non specializzate in grado di dividersi dando origine contemporaneamente ad una cellula staminale (uguale alla cellula madre) ed una cellula precursore di una progenie cellulare che alla fine darà a sua volta origine a cellule terminalmente differenziate (mature). Si definiscono totipotenti le cellule staminali che possono dar luogo a tutti i tessuti, multi-(o pluri) potenti quelle che possono dar luogo ad alcuni tipi cellulari o tessuti, ed unipotenti quelle che possono dar luogo soltanto ad un tipo cellulare.

1c

DIVERSI TIPI DI CELLULE STAMINALI

Cellule staminali fetali

Le cellule staminali fetali sono derivate da aborti. Si tratta pertanto di materiale cadaverico ed il suo utilizzo equivale all'utilizzo di organi da cadaveri. Dal punto di vista biologico, le cellule staminali fetali possiedono caratteristiche intermedie tra quelle embrionali e quelle adulte. Sono generalmente pluripotenti e deputate all'accrescimento peri-natale dei tessuti. I pochi studi finora disponibili non permettono di trarre conclusioni definitive sulle loro capacità di crescita, differenziamento ed integrazione funzionale nei vari tessuti. Si rendono pertanto necessari studi addizionali finalizzati a chiarire le potenzialità proliferative e differenziative di queste cellule.

Cellule staminali embrionali eterologhe

Le cellule staminali embrionali (ES) derivano dalla regione interna dell'embrione (embrioblasto o *inner cell mass*) prima del suo impianto nella parete dell'utero. Dotate di elevata capacità proliferativa, le cellule ES sono in grado di dare origine a tutti i tipi cellulari presenti nell'organismo e per questo potenzialmente utili per la terapia delle patologie umane. Queste cellule possono essere isolate da blastocisti e cresciute *in vitro* con particolari e costose metodiche che ne mantengono inalterate le proprietà di plasticità e totipotenza per periodi di alcuni anni (Evans e Kaufman, *Nature*, 292: 154-6, 1981).

Ciò consente, a partire da poche decine di cellule, di ottenerne centinaia di milioni con le stesse caratteristiche e potenzialità iniziali. Quando aggregate con un embrione precoce possono integrarsi nell'embrione e suc-

cessivamente crescere e differenziarsi in tutti i tipi cellulari del nuovo organismo senza causare nessun disturbo alla crescita e sviluppo di quest'ultimo. In più, sono stati messi a punto particolari metodiche «in vitro» che guidano il differenziamento delle cellule ES in specifici tipi cellulari per generare, ad esempio, una grande quantità di neuroni (Okabe et al., *Mech. Dev.*, 59: 189-102, 1996), cellule della glia (Brustle et al., *Science*, 285: 754-756, 1999), cardiomiciti e progenitori ematopoietici (Keller e Snodgrass, *Nat. Med.*, 2: 151-2, 1999).

Recentemente, sono state isolate cellule staminali umane a partire da precocissimi embrioni (non più necessari per gli scopi terapeutici prefissati) ottenuti con tecniche di IVF e donati da individui informati e consenzienti (Thomson et al., *Science*, 282: 1145-7, 1998). Dai primi risultati pubblicati nella letteratura scientifica internazionale, possiamo arguire che queste cellule embrionali staminali (ES) umane dovrebbero comportarsi «in vitro e in vivo» come quelle murine, possedendo una elevatissima plasticità e flessibilità nel generare qualsiasi tipo di cellula matura (Schuldiner et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97: 11307-11312, 2000).

Cellule staminali embrionali possono quindi essere prodotte con questa finalità da embrioni congelati, prodotti in eccesso rispetto alle necessità della fecondazione in vitro. In Gran Bretagna il loro numero è di varie decine di migliaia. In Italia non esiste un registro di questi embrioni e di conseguenza se ne ignora il numero esatto ma è plausibile che il numero sia comunque elevato. In pratica esiste una enorme sproporzione tra l'abbondanza di embrioni prodotti e l'assenza di soggetti interessati ad impiantarli nel proprio utero.

Esiste poi un problema biologico importantissimo e totalmente inesplorato: la durata di vitalità di questi embrioni. Nei roditori il congelamento di cellule e di embrioni ne riduce, col tempo, la vitalità. Il che significa che dopo un certo numero d'anni, solo una piccola percentuale di embrioni congelati riprende lo sviluppo embrionale con un rischio elevato di aborti e malformazioni. Nell'uomo queste informazioni mancano ma è presumibile che il fenomeno sia generale per i mammiferi.

In ogni caso, cellule ES, così ottenibili in grande numero potrebbero essere particolarmente utili per poter studiare i meccanismi che ne regolano proliferazione e differenziamento in vari tessuti, permettendo quindi di ottenere una conoscenza preziosa. Infine, va considerato un loro diretto impiego terapeutico in quelle forme di terapia in utero o peri-natale dove il sistema immunitario del paziente «imparerebbe» a riconoscere come proprie le cellule trapiantate (tolleranza).

In alternativa all'utilizzo di embrioni sovranumerari, esiste la possibilità eventuale di isolare cellule embrionali in modo da non provocare la soppressione dell'embrione. Questo sarebbe ottenibile mediante un prelievo selettivo di un numero limitato di cellule ES a stadi precoci di svi-

luppo quali quello di morula e di blastocisti che, quindi, non implicherebbe la distruzione dell'embrione medesimo. Sebbene ciò sia tecnicamente fattibile, grazie a metodiche di prelievo standardizzate, mutate dalla diagnostica preimpianto in tecniche IVF, alcune considerazioni di natura tecnica sono d'obbligo. Mentre non si può escludere che in un numero limitato di casi la morula-blastocisti potrebbe non mantenere intatto il proprio potenziale di sviluppo post-prelievo, il problema saliente è rappresentato dalla difficoltà di espandere in coltura il numero limitato di cellule ottenibili dal prelievo, in modo da ottenere la quantità di cellule necessaria per applicazioni terapeutiche. Questa difficoltà sembrerebbe attualmente superata dai risultati ottenuti da Michael Amit e coll. (*Dev. Biol.* 227, 271-278, 2000) che hanno recentemente dimostrato la stabilità fenotipica e genotipica di cellule ES umane clonate in vitro per un periodo di otto mesi di coltura. Queste linee ottenute da singole cellule mantengono la capacità replicativa e la pluripotenza a lungo termine, senza modificazioni del cariotipo e dei telomeri.

Quest'ultimo è un punto critico poiché, mentre la stabilità funzionale e fenotipica è prerogativa assoluta della cellula staminale «bona fide» (Potten and Loeffler, *Development*, 110: 1001-1020, 1990), non è altrettanto certo che il prelievo permetta di isolare «vere» cellule ES ad ogni tentativo. Infatti, l'organismo nel suo complesso deriva da sole 3-4 delle circa 100 cellule che compongono la blastocisti (vedi: «Clonal expression in allophenic mice», *Symp. Int. Soc. Cell. Biol.*, 9: 15, 1970 e C.L. Markert e R.M. Petters, *Science*, 202: 56, 1978) e non è chiaro se questa minoranza di cellule è pre-costituita o se tutte le cellule della blastocisti posseggono un uguale potenziale. Infine, va ricordato che linee stabili di cellule ES si sviluppano solo dall'epiblasto delle blastocisti (F.A. Brook e R.L. Gardner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94: 5709-5712, 1997) e che il corredo cromosomico delle cellule prelevate non è necessariamente sempre identico a quello della rimanente morula-blastocisti. Va sottolineato che le colture di cellule ES umane finora prodotte sono state ottenute a partire da cellule isolate mediante immunomicrochirurgia dalla massa cellulare interna della blastocisti umana (rappresentante lo stadio dell'embrione umano corrispondente a circa il 5° giorno di sviluppo): tale tecnica di prelievo ha finora comportato la distruzione della blastocisti (Reubinoff et al, *Nature Biotechnology*, 18: 399-404, 2000). Risulta quindi evidente come questo approccio rappresenti una linea di ricerca che lascia impregiudicato l'aspetto etico relativo all'impiego di morule-blastocisti criopreservate.

Esiste infine, un tipo particolare di cellule staminali embrionali, le cellule germinali primordiali, ottenute dalle gonadi di feti abortivi, e fatte trasformare "in vitro" in cellule EG (Shamblott et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95: 13726-31, 1998). Al momento le cellule EG sembrano essere meno adatte delle cellule ES per un uso clinico, per problemi di imprinting

genetico (Tada et al., *Dev. Genes. Evol.*, 207: 551-61, 1998). Va tenuto presente, su questo punto specifico, che le cellule ES, nel loro stato indifferenziato, se iniettate per sé o come contaminante di cellule preventivamente sottoposte a procedure di differenziamento, possono dare origine a teratocarcinomi in vivo. Si rende quindi necessario uno studio approfondito degli elementi di sicurezza associati alla procedura di trapianto di cellule staminali differenziate in vitro ed all'identificazione di una, anche minima, residua presenza di cellule ES indifferenziate.

Cellule staminali da cordone ombelicale

Le cellule staminali del cordone ombelicale hanno suscitato grande interesse, soprattutto negli USA, data la possibilità di creare una banca di cellule autologhe per ogni neonato all'atto della nascita (Fasouliotis & Schenker, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol.*, 90: 13-25, 2000). Queste cellule potrebbero in seguito essere utilizzate, anche dopo decenni, per curare patologie insorte nella vita adulta. Si tratta al momento di un'applicazione meramente commerciale, dato il grande sforzo organizzativo ed economico che tale iniziativa comporterebbe, a fronte di ricadute modeste sulla popolazione nel suo complesso.

Sebbene cellule di varia natura, ma tutte derivate da cordone ombelicale, possano venire impiegate per il trattamento di numerose patologie umane, ad oggi le cellule staminali ombelicali «bona fide» sono state considerate capaci di dare origine soltanto a cellule del sangue. Questo ne fa un importante elemento di trattamento di patologie ematologiche nel contesto del trapianto allogenico. La loro potenziale capacità di dare origine ad altri tessuti è fino ad oggi, in gran parte, inesplorata.

Cellule staminali adulte

Le cellule staminali adulte provvedono al mantenimento dei tessuti in condizioni fisiologiche ed alla loro riparazione in seguito a un danno; questa capacità riparativa non è illimitata a giudicare dalle patologie che compromettono la funzione degli organi, nonostante il tentativo di rigenerazione. Tali cellule erano fino a pochi anni fa considerate tessuto-specifiche poiché si riteneva che fossero specializzate nel generare cellule mature tipiche del tessuto in cui risiedono. In realtà studi recenti hanno mostrato un'inattesa plasticità delle cellule staminali adulte. Il caso più emblematico è rappresentato dal transdifferenziamento di cellule staminali neurali adulte in cellule mesodermiche ematopoietiche (Bjornson C.R. et al., *Science*, 283: 534-7, 1999). Tale «salto» differenziativo tra cellule di foglietti embrionali diversi si osserva con cellule staminali di adulto sia inserite in tessuti embrionali, sia in tessuti adulti (Taylor G. et al., *Cell*, 102: 451-61, 2000, Clarke D.L. et al., *Science*, 288: 1660-3, 2000, Galli et al., *Nat. Neurosci.*, 3: 986-91, 2000) e riguarda anche le cellule del midollo osseo che possono dare origine a

muscolo (Ferrari et al., *Science*, 1998) ed a cellule epatiche (Petersen et al., 1999, 2000), e cellule muscolari che possono colonizzare il sistema ematopoietico (Gussoni et al., *Nature*, 1999). Sulla base di quanto appena descritto, si possono trarre alcune considerazioni essenziali sul possibile utilizzo di cellule staminali adulte tessuto specifiche nell'ambito terapeutico.

Primo, tali cellule esistono anche in organismi adulti, ma il loro isolamento e la loro coltivazione estensiva, eccezion fatta per le cellule staminali cutanee e mesenchimali, sono al momento limitati ai roditori. Si rendono quindi necessari forti investimenti nel campo delle cellule umane ematopoietiche, neurali, muscolari, e mesodermiche in generale.

Secondo, il problema dell'utilizzo clinico di tali cellule è strettamente legato alla possibilità pratica di espanderle «in vitro» in modo efficiente. Ad oggi questo è estremamente difficile ed, in concomitanza con possibili fenomeni di senescenza ipotizzabili in queste cellule, potrebbe rappresentare un limite all'effettiva fattibilità di questo approccio. Infatti, tentativi terapeutici con cellule staminali adulte hanno in alcuni casi (es: trapianto di midollo osseo in topi affetti da distrofia muscolare) ottenuto risultati modesti dal punto di vista dell'efficacia clinica (Gussoni et al., *Nature*, 1999).

Terzo, ma non ultimo, è possibile che la specificità delle cellule staminali adulte per il proprio tessuto di appartenenza non sia così stringente, ma che sia immaginabile un approccio terapeutico tramite il quale cellule di un tessuto, per esempio la cute, possano venire coltivate ed istruite a produrre cellule di un altro organo, per esempio il cervello, al fine di rendere possibile la ricostruzione tissutale cellulo-mediata di tipo autologo.

1d TRASFERIMENTO NUCLEARE (TNSA)

In questo caso le cellule ES sono isolate da cellule dell'embrionblastone derivato dal trasferimento del nucleo di una cellula somatica adulta del paziente in una cellula uovo enucleata. Queste cellule ES posseggono quindi lo stesso genoma nucleare dell'individuo donatore della cellula somatica il quale, quindi, non le rigetterebbe qualora queste cellule ES clonate venissero trapiantate, dopo differenziamento, in un suo organo. Da queste considerazioni emerge come questo procedimento avrebbe l'enorme vantaggio di stabilire cellule ES immunologicamente compatibili per autotrapianto. Nel caso di malattie genetiche, queste cellule potrebbero essere geneticamente «curate» in vitro prima del trapianto. Nell'esaminare le tecniche di derivazione di cellule ES autologhe assumiamo quale scopo finale esclusivo quello di sviluppare metodologie per l'ottenimento di cellule

per il trattamento di pazienti. In breve, si tratta di riprogrammare il nucleo di cellule somatiche prelevate dal paziente, tramite il contatto con il citoplasma di un oocita.

Nella pubblicistica contemporanea questa procedura è stata chiamata clonazione terapeutica, un termine, di fatto, chiaramente opinabile. Infatti, un oocita ricostituito con il nucleo di una cellula somatica adulta non può considerarsi uno zigote in senso classico, in quanto non deriva dall'unione di due gameti. A riprova di ciò sta il fatto che l'oocita così ricostituito non dà spontaneamente luogo allo sviluppo embrionale, poiché ciò può avvenire solo grazie a stimolazioni artificiali che lo forzano a svilupparsi in blastocisti. Solo poche tra queste blastocisti hanno l'effettiva capacità di formare un embrione e quindi un feto se trasferite in utero.

Si noti che l'oocita ricostituito può, invece, essere indotto a proliferare ed incanalarsi verso la formazione delle sfere embrioidi (non di blastocisti) la cui differenziazione può essere indirizzata verso specifici stipiti cellulari.

Quindi, in ultima analisi, l'oocita ricostituito con il nucleo di una cellula somatica del paziente è assai più simile ad una potenziale forma di espansione cellulare (per via asessuata) del paziente stesso, analoga a quella già oggi praticata quando prelievi biotici di derma vengono amplificati per la produzione di «cute artificiale», tecnica preziosa nella terapia dei grandi ustionati.

Infatti, il processo per cui il nucleo di una cellula somatica, trovandosi nel citoplasma dell'oocita, riacquista le capacità di cellula staminale non è molto dissimile da quelli che si attuano quando cellule normalmente quiescenti prelevate dal corpo di un paziente adulto vengono indotte a proliferare «in vitro» stimolandole con «fattori di crescita».

È perciò prevedibile ed auspicabile che la attuale dipendenza dagli oociti di donna possa venire rimpiazzata da tecniche che prevedono l'impiego di estratti citoplasmatici di altre specie animali, o citoplasti prodotti artificialmente, così da poter effettuare in provetta la riprogrammazione genetica dei nuclei delle cellule somatiche. Prevenendo possibili pressioni sulla salute della donna (come ricordato dal recente documento europeo *Ethical aspects of human stem cell research and use*), tale approccio risulta particolarmente interessante.

1e APPLICAZIONI ATTUALI DELLE CELLULE STAMINALI

Una analisi critica della letteratura scientifica internazionale sulle cellule staminali porta a definire alcuni criteri utili alla nostra riflessione da cui emerge la grande potenzialità di sviluppo di terapie utili al trattamento di tutto un ampio ventaglio di patologie.

1. Trapianto di cellule ematopoietiche (trapianto di midollo)

Applicazioni terapeutiche del trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche.

Il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche consente la ripresa dell'emopoiesi dopo la somministrazione di dosi mieloablativi di chemioterapia e radioterapia. Di seguito si riportano, in tabella, le indicazioni cliniche tra i tumori solidi e le neoplasie ematologiche per le quali è riconosciuta un'indicazione a chemioterapia ad alte dosi con autotrapianto di cellule staminali ematopoietiche, accanto ad una proiezione dell'attività prevista per l'anno 2001 in Italia.

Tabella 1	
Carcinoma mammario	130
Neuroblastoma	20
Tumori germinali	15
Sarcoma di Ewing	10
Microcitoma	10
Carcinoma ovarico	10
Altri tumori solidi	20
Linfoma di Hodgkin	190
Leucemia linfatica cronica	30
Leucemia linfatica acuta	70
Leucemia mieloide cronica	40
Leucemia mieloide acuta	300
Sindromi mielodisplastiche	20
Mieloma multiplo	500
Linfoma non Hodgkin	650

La somministrazione di alte dosi di chemioterapia ad azione immunosoppressiva con successivo trapianto autologo di cellule staminali, è stata di recente valutata in pazienti affetti da malattie autoimmuni severe, con risultati favorevoli in malattie non responsive ai trattamenti con dosi convenzionali di farmaci immunosoppressori. In un recente Consensus Meeting Europeo (Basel, ottobre 2000), sulla base delle risposte favorevoli ottenute negli studi di fase I-II in più di 250 pazienti, sono stati definiti criteri clinici di arruolamento a protocolli internazionali randomizzati di fase III per pazienti con lupus eritematoso sistemico, sclerosi sistemica, sclerosi multipla, artrite reumatoide, vasculiti sistemiche, citopenia autoimmuni; in tali studi verrà confrontato l'impatto curativo di una profonda immunosoppressione rispetto a trattamenti convenzionali in queste malattie a rilevante incidenza nella popolazione giovane.

In aggiunta all'azione antitumorale della chemioterapia e radioterapia somministrate nel regime di condizionamento al trapianto, l'infusione di cellule staminali allogeniche offre il potenziale curativo dell'effetto immuno-mediato del sistema immunitario del donatore nei confronti della neoplasia del paziente (effetto del trapianto verso la leucemia, *Graft versus Leukemia effect*).

Numerose osservazioni cliniche e sperimentali hanno consentito di attribuire il potenziale curativo del trapianto di cellule staminali allogeniche proprio all'azione antitumorale del sistema immune del donatore trapiantato nel paziente. Il riconoscimento del ruolo centrale esercitato dalla componente immunologica nel contesto del trapianto allogenico, ha di recente consentito lo sviluppo di protocolli di radiochemioterapia a bassa intensità di dose, al fine di estendere a pazienti anziani, a pazienti con malattia avanzata e con tumori solidi, una procedura con un potenziale di cura significativamente superiore a terapie standard.

Di seguito, in tabella, si riportano le indicazioni cliniche tra le neoplasie ematologiche e i tumori solidi per le quali è riconosciuta un'indicazione a chemioterapia ad alte dosi con trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, accanto ad una proiezione dell'attività prevista per l'anno 2001 in Italia.

Tabella 2

Carcinoma renale	25
Carcinoma mammario	20
Altri tumori solidi	30
Linfoma di Hodgkin	10
Leucemia linfatica cronica	10
Leucemia linfatica acuta	200
Leucemia mieloide cronica	150
Leucemia mieloide acuta	400
Sindromi mielodisplastiche	50
Mieloma multiplo	50
Anemia aplastica	20
Talassemie	110
Linfoma non Hodgkin	70
Altre neoplasie ematologiche	30

In alternativa al midollo osseo e alle cellule staminali da sangue periferico, il sangue da cordone ombelicale prelevato alla nascita è attualmente utilizzato quale sorgente allogenica di cellule staminali ematopoietiche. Le cellule da cordone ombelicale offrono alcuni vantaggi teorici rispetto alle cellule da sangue midollare e periferico di adulto, in ragione della loro immaturità immunologica e dell'elevato potenziale di ripopolamento midollare e immunologico. Principale limitazione è la quantità limitata di cellule staminali presenti in un'unità di cordone, che condiziona l'estensione ad una popolazione adulta di alto peso corporeo. Il trapianto allogenico di cellule da cordone ombelicale ha conosciuto notevole espansione nel corso degli ultimi anni, raggiungendo una quota complessiva di circa 2.000 trapianti nel mondo. Le indicazioni cliniche sono sovrapponibili a quelle previste per il trapianto di cellule staminali da altre sorgenti.

2. Trapianto di cellule staminali cutanee (trapianto di epidermide)

Cellule staminali di epitelio autologo possono essere coltivate ed espanse «in vitro» (Jones and Watt, *Cell*, 73: 713-724, 1993) ed utilizzate per coprire permanentemente lesioni estese della cute e della mucosa (Pellegrini et al., *Transplantation*, 68: 868-79, 1999). Sebbene tale approccio venga oggi applicato a lesioni da bruciatura, da fistole diabetiche, o da epidermolisi bollosa (Dellambra et al., *Hum. Gen. Ther.* 9, 1359-70, 1998), l'utilizzo di questa tecnica è prevedibile in altri tipi di patologie cutanee quali terapia genica nelle neoplasie ed infezioni cutanee (Garlick and Fenjves, *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.*, 7: 204-21, 1996) ed in mosaicismi somatici e funzionali.

Infatti, questa strategia terapeutica potrà essere utilizzata per trattare pazienti affetti da nevo epidermico con quadro istologico di ipercheratosi epidermolitica (*OMIM* 600648), che rappresenta la variante a mosaico dell'eritrodermia ittiosiforme congenita bollosa. Analogamente lo stesso protocollo si potrà applicare a pazienti affetti da piebaldismo (*OMIM* 172800), una malattia autosomica dominante che si manifesta con lesioni acromiche localizzate e presenti alla nascita, in cui non sono presenti melanociti.

1f PROSPETTIVE TERAPEUTICHE POTENZIALI

Oltre a questi tipi di trapianto, esistono numerose patologie che potranno venire curate utilizzando cellule staminali ES e/o tessuto specifiche. Alcuni esempi vengono discussi di seguito.

A. Rigenerazione di cellule e tessuti

Come già discusso, la maggiore applicazione delle cellule staminali è quella di sostituire cellule o tessuti danneggiati o non funzionanti e quindi di essere potenzialmente efficaci in un contesto di terapia cellulare/tissutale sostituendo così il trapianto di organo da cadavere.

B. Terapia cellulare per:

- la ricostruzione del midollo spinale danneggiato da traumi fisici mirato a dare quindi una speranza ai tanti paraplegici. Per esempio, questa possibilità è già sperimentata nel ratto, dove è stata sfruttata la trasformazione dei precursori degli oligodendrociti in cellule che producono mielina nel midollo spinale;

- malattie degenerative del sistema nervoso (Alzheimer, morbo di Parkinson, malattia di Huntington, sclerosi laterale amiotrofica, malattie ecotossicologiche, post-traumatiche, da abuso farmacologico, da danno ischemico, ecc.);

- malattie muscolo-scheletriche (displasia ossea, malattie progressive delle giunzioni ossee, osteogenesis imperfecta, miopatie primitive);

- malattie infiammatorie di natura sistemica (sindrome di Sjögren), attraverso la sostituzione delle cellule delle ghiandole salivari atrofiche dei malati;

- malattie degenerative della retina, della cornea e dell'apparato uditivo, i cui tessuti sono stati danneggiati per cause genetiche o traumatiche;

- ricostituzione del tessuto cardiaco dopo un infarto acuto del miocardio e riparazione dei vasi sanguigni da processi patologici progressivi come l'arteriosclerosi e l'ipertensione;

- malattie metaboliche tipo lisosomiali, causate dal blocco di specifici sistemi catabolici e dal conseguente accumulo nei lisosomi delle sostanze non degradate.

C. Terapia genica

Le cellule staminali sono in grado di accettare e tollerare, molto meglio di cellule mature, geni introdotti dall'esterno con tecniche d'ingegneria genetica, mirate a correggere l'effetto patologico di geni difettosi o mutati mediante trasferimento genico; proprio per la loro capacità di trattenere stabilmente tali geni esogeni nel tempo, costituirebbero il substrato ideale per fungere da vettori cellulari per la terapia genica, consentendo quindi il superamento di alcune difficoltà tecniche, attualmente insormontabili, dovute alla perdita progressiva di espressione di geni esogeni inseriti a scopo terapeutico in tessuti di cellule adulte mature.

Un singolo trasferimento di gene in una cellula staminale renderebbe infatti disponibili cellule del sangue, della pelle, del fegato, e perfino del cervello «corrette». Quindi, le cellule staminali, embrionali o adulte, potrebbero rappresentare la soluzione ottimale in terapia genica proprio perché in grado di generare le cellule necessarie in quantità molto rilevanti.

L'impatto

È possibile stimare, sebbene in via del tutto preliminare che, su un numero totale di soggetti affetti da patologie croniche di circa 30 milioni nel nostro Paese, l'utilizzo delle cellule staminali di varia origine possa portare a sviluppare metodiche cliniche per il trattamento di un numero di pazienti che, comprendendo le patologie di origine cardiovascolare, si avvicina ai 10 milioni di individui.

Le problematiche relative all'uso dei diversi tipi di cellule staminali (e le possibili differenze nella loro efficacia terapeutica), le ovvie conseguenze sulla qualità della vita sono talmente forti da influenzare pesantemente le attuali scelte strategiche di finanziamento pubblico della ricerca nella maggior parte dei paesi industrializzati. È chiaro che queste scelte potrebbero modificare sensibilmente la politica sanitaria dei prossimi decenni, ed è pertanto auspicabile un cospicuo investimento di risorse sia economiche che umane nel settore della biologia delle cellule staminali.

La possibilità di operare scelte strategiche in questo campo, anche in considerazione della preminenza culturale che la ricerca italiana ha fin qui occupato, ma che potrebbe scemare in assenza di iniziative istituzionali di ampio respiro strategico, porterebbe il nostro Paese in una posizione di avanguardia nel settore biomedico.

I quesiti scientifici

La grande quantità di dati disponibili sulle cellule staminali ha finora prodotto molte risposte a quesiti importanti ed ha aperto nuove prospettive terapeutiche inimmaginabili fino a pochi anni orsono. In realtà, questo ha generato molte più domande che risposte, indicando l'opportunità, se non la necessità, di ampliare i programmi di lavoro sull'argomento, considerando anche i risvolti scientifici di potenziale applicabilità nel contesto sanitario. Come discusso esaustivamente, l'utilizzo delle cellule staminali apre orizzonti terapeutici di notevole portata, per esempio malattie neurodegenerative su base genetica, traumatica, ischemica, o conseguente all'esposizione a farmaci o sostanze tossiche, oltre all'utilizzo delle medesime come vettori cellulari per terapia genica di malattie metaboliche e di tumori.

Allo stato attuale delle conoscenze, non ci sono evidenze conclusive che definiscano quale dei due tipi di cellule staminali considerati in questa relazione – cellule ES e cellule staminali tessuto specifiche – possa essere considerato il più adatto per utilizzi sia sperimentali che clinici (Snyder E.Y., Vescovi A.L., *Nat. Biotech.*, 18: 827-8, 2000). Da quanto emerge da questa relazione, il bivio che si presenta al ricercato-

re come al legislatore, riguardo all'utilizzo di cellule staminali ES invece di staminali adulte tessuto specifiche non riflette i termini reali del problema.

È di fatto necessario effettuare ricerche per conoscere se solo una delle due sorgenti, o, come è più probabile, entrambe, possano dare risposta alle esigenze di terapia per le svariate patologie umane di origine e natura spesso incredibilmente diversa, fermo restando il quesito etico che esiste per alcune delle modalità di ottenimento delle cellule staminali embrionali umane.

È auspicabile che tali problematiche possano venire superate con il progredire delle scoperte e con la messa a punto di tecnologie avanzatissime in questo settore di ricerca, che vede impegnato un numero consistente di gruppi italiani di elevatissima qualità, in grado di contribuire in modo significativo all'avanzamento delle conoscenze nel settore. Esistono inoltre in Italia numerosi gruppi, finora non direttamente coinvolti nel campo specifico, forniti di competenze in grado di dare ulteriori contributi alla ricerca.

È pertanto fortemente auspicabile la costituzione di un programma nazionale finalizzato alla ricerca sulle cellule staminali. Le aree di ricerca su cui basare, almeno inizialmente, il programma in oggetto dovrebbero essere selezionate basandosi sia su una solida evidenza scientifica sia su un consenso unanime da parte della comunità scientifica riguardo l'opportunità/utilità/fattività del lavoro in quel determinato campo.

Le scelte della ricerca

Sulla base di questi presupposti, sarebbe possibile individuare tre ambiti privilegiati su cui concentrare, almeno inizialmente, il lavoro:

- cellule staminali somatiche tessuto-specifiche adulte, fetali abortive ed embrionali (ES) di origine umana ed animale;
- riprogrammazione genetica del nucleo di cellule somatiche per trasferimento nucleare in citoplasti artificiali di origine animale ed umani;
- modelli animali, anche transgenici, di patologie umane per lo studio in vitro e in vivo delle cellule staminali di varia natura.

Vale la pena di sottolineare che ci troviamo di fronte a scelte critiche che, di fatto, decideranno il futuro non solo della ricerca italiana ma anche della medicina d'avanguardia nel nostro Paese. È auspicabile che si trovino finalmente le risorse per investire in maniera decisiva in questo settore, sfruttando quelle che sono in questo momento competenze esclusive del nostro Paese che, ad oggi, sono emerse grazie alla creatività ed impegno, spesso non finanziato, dei nostri ricercatori. Il rischio che l'Italia oggi all'avanguardia nel settore delle cellule staminali, ne resti di fatto esclusa è, purtroppo, concreto.

CAPITOLO 2

QUESITI ETICI EMERSI DAGLI ASPETTI TECNICI

2.1 La Commissione ha riconosciuto esenti da problemi etici irrisolvibili:

– l'uso delle cellule *staminali adulte* e da *cordone ombelicale*, fatto salvo che sia stato ottenuto il consenso informato del donatore e che la sua salute non ne venga compromessa.

– l'uso di cellule staminali da *materiale abortivo*.

– l'uso di cellule staminali da *trasferimento nucleare*. Queste cellule staminali vengono ottenute mediante riprogrammazione genetica per trasferimento di nuclei di cellule somatiche in citoplasti artificiali umani e/o animali, purchè non comporti lo sviluppo di embrioni umani (TNSA). Nel caso di citoplasti umani, viene previsto esclusivamente lo sviluppo di stipi cellulari tessuto specifici.

2.2 La Commissione ha lasciato aperto al dibattito etico i seguenti punti:

– L'uso di materiale da *embrioni sovrannumerari*. Andrà considerato il problema degli embrioni congelati, di quelli non congelati ma che eccedono il numero impiantabile, di quelli che non vengono valutati «idonei per l'impianto» per motivi morfologici o di integrità.

– L'uso di singole cellule ottenute dalla blastocisti, durante la fase diagnostica preimpianto della fecondazione assistita, senza alterarne il potenziale di sviluppo embriogenetico.

– L'uso di embrioni prodotti specificamente per scopi terapeutici.

CAPITOLO 3

DIBATTITO SUGLI ASPETTI ETICI

Questa parte della relazione della Commissione è organizzata per rispondere in modo puntuale ai quesiti posti dal Ministro, professor Umberto Veronesi, alla Commissione. Sono così emersi undici punti di riflessione.

1. Efficacia scientifica

Dalla parte scientifica di questo documento emerge la conferma di un dato già affermato in precedenti documenti di altre istituzioni nazionali e internazionali: il potenziale di applicazione terapeutica della ricerca sulle cellule staminali è effettivamente di notevole interesse e potrebbe condurre a una vera e propria rivoluzione in medicina, superiore persino, nei suoi effetti sulla salute della gente, a quella rappresentata dalla scoperta degli antibiotici.

La risposta alla prima parte della prima domanda rivolta a questa Commissione dal Ministro della Sanità è dunque positiva: c'è ormai una sufficiente mole di dati (e altri se ne stanno accumulando) per sostenere che, grazie a tali ricerche, i sistemi sanitari potranno offrire ai cittadini nuovi ed efficaci trattamenti per una notevole serie di patologie degenerative, che in molti casi potranno restaurare la salute, in altri migliorare sensibilmente la qualità della vita.

A fronte del carattere «fondamentale» che il diritto alla salute riveste nel nostro ordinamento costituzionale, favorire le ricerche dirette a realizzare tali trattamenti, diventa un obbligo morale.

2. Cautela

Quanto alla seconda parte della domanda (sui tempi e le probabilità), la Commissione non è in grado di fare una previsione sufficientemente certa, anche perché il tempo in cui questi trattamenti potranno essere disponibili per l'uso clinico dipende anche dalle decisioni che oggi vengono assunte circa l'ammontare di risorse intellettuali e finanziarie che verranno destinate allo scopo.

Nei documenti nazionali e internazionali in materia ci si attiene comunque al criterio della massima cautela nel fare previsioni circa il tempo in cui questi trattamenti potranno entrare a far parte della pratica clinica. La Commissione fa suo questo criterio e ne sottolinea la rilevanza al fine di non suscitare attese o speranze ancora non realistiche.

3. Il problema trapianti

Se l'utilizzazione terapeutica per scopi di trapianto sarà la conseguenza più diretta della ricerca sulle cellule staminali, conviene anche sottoli-

neare che tale ricerca può comportare altri benefici per la salute della gente, benefici conseguenti a:

- la possibilità di utilizzare linee cellulari per testare l'efficacia e la tossicità dei farmaci;

- la possibilità di studiare i meccanismi biologici di base che presiedono allo sviluppo di certe patologie;

- la possibilità di utilizzare le cellule staminali per risolvere alcuni dei problemi che oggi rendono ancora non adeguatamente diffusa l'applicazione della terapia genica.

Resta comunque fermo che – dopo la necessaria sperimentazione sull'animale – l'utilizzazione più diretta e importante è quella per scopi di trapianto. In questo senso, all'inizio della parte scientifica del documento, si afferma che le cellule staminali, di qualunque origine, potranno risolvere i due limiti fondamentali dell'attuale tecnologia dei trapianti: la scarsità di organi e la necessità dell'immunosoppressione cronica. Da ciò derivano due importanti condizioni per l'uso clinico routinario delle cellule staminali: la quantità e la compatibilità col ricevente.

4. I dati scientifici

La seconda domanda rivolta dal Ministro Veronesi a questa Commissione riguarda quale tra le cinque sorgenti classiche di cellule staminali può avere più possibilità di successo in termini di ricerca terapeutica. Il quadro dello «stato dell'arte» elaborato nella parte scientifica non offre una risposta univoca a questa domanda.

Si tratta del resto di un quadro in rapidissima evoluzione, sia nel settore delle cellule staminali di origine embrionale e germinale, sia nel settore delle cellule staminali di origine adulta.

Rispetto ai dati scientifici attualmente disponibili, tuttavia, si può sostenere che la prima condizione (la quantità) è certamente soddisfatta dalle linee cellulari di provenienza embrionale, di cui si è ormai dimostrata, nei modelli animali già a partire dal 1981 e recentemente anche nell'uomo, la pressoché illimitata capacità di autorigenerazione, tanto che qualcuno ha avanzato l'ipotesi che le poche linee cellulari già derivate potrebbero in teoria costituire una fonte inesauribile di nuove linee cellulari. Questo stesso tipo di linee cellulari soddisferebbe la seconda condizione (la compatibilità) a patto di utilizzare per la loro produzione la tecnica del trapianto nucleare da cellula somatica del ricevente, come precisato nella parte scientifica.

5. Il sostegno alla ricerca

Sempre restando ai dati oggi disponibili, le cellule staminali di origine adulta non soddisfano la prima condizione, non, almeno, nella misura in cui già la soddisfano le cellule embrionali. Soddisfano invece la seconda condizione, ovviamente qualora le cellule da coltivare vengano isolate dal paziente stesso che riceverà il trapianto.

C'è tuttavia da aggiungere che, in relazione a certe patologie degenerative a rapido decorso e, soprattutto, alla localizzazione di certi organi, la procedura di isolamento e trattamento ai fini della transdifferenziazione (che è cosa ben diversa dalla semplice utilizzazione, che, ad esempio, già avviene con la procedura di autotrasfusione di cellule staminali ematopoietiche) delle cellule staminali adulte presenta problemi di tempo che la rendono una procedura difficilmente perseguibile sul piano clinico per tutte le patologie.

È sperabile che il proseguimento della ricerca possa permettere di superare tali problemi, come pure possa permettere, in una prospettiva più lontana, di determinare i meccanismi biologici che presiedono alla riprogrammazione del nucleo delle cellule adulte già differenziate. Per l'uso clinico, infatti, non è sufficiente sapere che tale riprogrammazione di fatto avviene (come è ormai dimostrato dagli esperimenti di clonazione animale); è necessario sapere come avviene, al fine di padroneggiare in modo riproducibile i meccanismi biologici di riprogrammazione. Attualmente, l'unico modo per studiare tali meccanismi è la tecnica del trasferimento nucleare somatico.

Emerge quindi, come è ben chiarito anche alla fine della parte scientifica del documento, la necessità – che trova un vasto (anche se non unanime) riscontro nella comunità scientifica internazionale – di non escludere pregiudizialmente nessun settore di ricerca.

La stessa possibilità di operare scientificamente un confronto, in termini di futura efficacia terapeutica, tra le varie fonti di linee cellulari, richiede che la ricerca venga portata avanti senza pregiudiziali esclusioni, né dirette, né indirette (ad es., attraverso la politica dei finanziamenti). Questa richiesta, che nella parte scientifica del documento emerge come dato di fatto, deve essere tuttavia valutata – sempre per seguire la traccia delle domande formulate dal Ministro – nei suoi aspetti etici.

6. Le finalità terapeutiche

Nel sottoporre a valutazione etica la ricerca sulle cellule staminali, questa Commissione desidera sottolineare che ciò non può in nessun modo essere interpretato come un mettere in discussione il principio generale della libertà della ricerca scientifica, che in Italia è un principio costituzionalmente protetto. La valutazione etica che si intende intraprendere riguarda le finalità e le metodologie di un tipo specifico di ricerca, in ragione del fatto che tale ricerca avviene in un contesto su cui grava un serio disaccordo morale.

Nel nostro caso, tale disaccordo non riguarda, in verità, la finalità, poiché, come s'è già osservato, c'è un vasto consenso sul carattere benefico degli scopi della ricerca sulle cellule staminali, scopi che coincidono con uno dei fini fondamentali della medicina: guarire gli esseri umani nel modo più efficace possibile. Il disaccordo riguarda la provenienza embrionale di

alcune linee cellulari e certi aspetti delle metodologie di derivazione, ma il tema della finalità di questo tipo di ricerca andava ricordato perché la consapevolezza della notevole importanza dei benefici attesi può costituire il terreno più idoneo per ridurre l'ampiezza del disaccordo morale.

7. Liceità della sperimentazione

La ricerca sulle cellule staminali prelevate da tessuti adulti o dal cordone ombelicale o da feti abortiti in modo spontaneo o volontario (in quest'ultimo caso, sulla base di una regolamentazione atta ad escludere ogni rapporto di causalità tra prelievo di cellule o tessuti e aborto) non solleva problemi morali insormontabili.

Su questo punto c'è un consenso unanime all'interno della Commissione. Il punto cruciale del disaccordo che grava sulla ricerca sulle cellule staminali ruota attorno alla liceità della sperimentazione sugli embrioni umani. Ancor prima che in relazione alle future applicazioni terapeutiche, il punto emerge già in relazione alla richiesta, sopra ricordata e ben delineata nelle sue ragioni scientifiche, di sostenere attivamente la ricerca sulle cellule staminali sia di origine embrionale, sia di origine adulta.

È bene, infatti, precisare che qui si sta parlando della fase preliminare della ricerca, quella diretta a studiare le proprietà delle cellule staminali e a dimostrare la possibilità di indirizzarle verso la produzione delle varie linee cellulari o tessuti utilizzabili per trapianti. Molti sperano che quando si arriverà alla fase della vera e propria sperimentazione clinica, non sarà più necessario ricorrere alla derivazione di cellule dalla blastocisti dell'embrione umano. Anche se non è facile prevedere se e quando questa speranza si tradurrà in realtà, resta comunque fermo che oggi un programma di ricerca che contempli la sperimentazione sulle cellule staminali derivate da embrioni umani appare a molti necessario.

8. Le diverse interpretazioni

È noto che sulla liceità morale della sperimentazione sugli embrioni umani esiste una radicale controversia, che trova il suo fondamento in differenti concezioni etiche, filosoficamente e/o religiosamente fondate, ad ognuna delle quali questa Commissione riconosce piena legittimità. Qui non è neppure possibile tentare di sintetizzare la sostanza del dibattito in materia.

Ma, almeno per chiarirne i termini, conviene rilevare che la controversia non è riducibile nei termini di una contrapposizione tra pensiero secolare e pensiero religioso. È probabile che gli argomenti utilizzati siano differenti, ma i favorevoli e i contrari sono presenti in ambedue questi schieramenti.

Ad esempio, le testimonianze rese presso la National Bioethics Advisory Commission da rappresentanti delle religioni più diffuse negli Stati Uniti hanno evidenziato un vasto ventaglio di posizioni. Si va dalla posizione contraria espressa dalla chiesa cattolica e dalla chiesa ortodossa (il

cui rappresentante si è tuttavia dichiarato favorevole alla sperimentazione sugli embrioni «sopranumerari») alla posizione favorevole espressa, con alcuni distinguo, da rappresentanti delle confessioni protestanti, delle due principali tradizioni islamiche e dell'ebraismo, i quali hanno anzi sottolineato il carattere «doveroso» della ricerca sulle cellule embrionali a fronte del beneficio terapeutico atteso. È possibile che questo stesso ventaglio di posizioni si evidenzierebbe esaminando le etiche secolari.

9. Il rispetto della vita umana

La soluzione della controversia sulla sperimentazione degli embrioni umani varia a seconda della posizione assunta sulla questione dell'embrione. Alcuni, infatti, affermano che l'embrione umano è un essere umano a partire dal momento della fecondazione; altri osservano, invece, che negativa è la risposta al problema centrale se nelle prime fasi del suo sviluppo l'embrione sia o no persona; altri ancora, infine, che non è possibile decidere la controversia in materia ma ritengono che l'embrione umano non sia una mera «cosa» utilizzabile a piacimento e che meriti una tutela crescente proporzionale al suo sviluppo.

Di fronte all'ampiezza e alla radicalità di tale controversia, è chiaro che questa Commissione (o qualunque altra Commissione) non può certo assumersi il compito di dirimere un disaccordo che ha la sua radice in convinzioni antropologiche filosoficamente e/o religiosamente fondate. Ciascuna posizione raccoglie consensi, e la Commissione è ben consapevole che il mero fatto che una data soluzione raccolga un vasto consenso, non la rende «più giusta» rispetto alle altre, né equivale ad una delegittimazione delle altre posizioni.

La Commissione, infatti, prende atto che esiste un valore unanimemente condiviso da tutte le posizioni sopra accennate: il rispetto dovuto alla vita umana. Non vi è chi non accetti questo principio, anche se poi ci può dividere sui modi concreti di manifestare tale rispetto nelle circostanze reali della vita.

10. Risoluzione minoritaria

Alcuni membri della Commissione (Card. Ersilio Tonini, Adriano Bompiani, Bruno Dallapiccola, Domenico Di Virgilio, Enrico Garaci, Luigi Lorenzetti, Girolamo Sirchia) senza entrare nel dibattito filosofico e scientifico circa l'embrione, ritengono che due affermazioni sono determinanti per il comportamento etico: l'embrione è un essere umano con potenzialità di sviluppo (e non un essere umano potenziale); l'embrione, come ogni essere umano, ha diritto alla vita. Per un'adeguata comprensione, non si tratta di proiettare nell'embrione l'idea di persona fatta e finita, ma nemmeno di coltivare un'idea di persona che possa prescindere da quest'inizio. Il legame tra embrione e persona va considerato come un processo unitario, dinamico e continuo.

L'espressione che meglio rappresenta l'intrinseca tensione tra i due poli (embrione e persona) è «l'embrione va rispettato come persona». In altre parole, il rispetto che si deve alla persona è rispetto alla persona nelle sue diverse fasi, a cominciare da quella dell'inizio.

La vita umana, la sua dignità, non è più in alcune fasi e meno in altre. In questa prospettiva, quindi, le argomentazioni a favore della sperimentazione degli embrioni sovrannumerari (il sacrificio di *questi* embrioni è proporzionato ai vantaggi sperati; un male minore rispetto a quello maggiore della loro distruzione; una giusta soluzione del conflitto tra diritto alla vita di *questo* embrione e il diritto del malato a essere curato) si fondano su una visione strumentale dell'embrione umano, al quale non si riconosce ancora il titolo di soggetto e, quindi, eliminabile a vantaggio di un soggetto che è già tale, come si pretende.

Inoltre, si osserva che, a partire dal dilemma «l'embrione o viene usato o viene distrutto», significa accettare, in etica, l'insostenibile equiparazione tra «uccidere» e «lasciar morire». In breve, le argomentazioni che proibiscono moralmente di creare embrioni per la sperimentazione, valgono anche per la proibizione dell'utilizzo di quelli già esistenti.

Nell'un caso come nell'altro, infatti, compare il mancato riconoscimento dell'embrione come soggetto umano e, quindi, la sua possibile strumentalizzazione, almeno nella prima fase della sua esistenza.

11. Risoluzione maggioritaria

Gli altri diciotto membri della Commissione hanno invece fissato l'attenzione sul fatto che anche in Italia, in vari laboratori che attuano programmi di fecondazione in vitro, esiste un elevato numero di embrioni soprannumerari, formati nel contesto di un progetto procreativo, ma che, per varie ragioni, non sono più destinati all'impianto.

La scelta di destinare una parte di questi embrioni a ricerche dalle quali possono derivare notevoli benefici per l'umanità non comporta una concezione strumentale dell'embrione, né costituisce un atto di mancanza di rispetto nei confronti della vita umana, in specie se si considera che l'alternativa è di lasciare che questi embrioni, per i quali non è più possibile la destinazione per cui sono stati formati, periscano.

Quando ci si trova di fronte a situazioni dilemmatiche, il meglio che si possa fare – se si esclude l'inazione, che comunque è una scelta – è di bilanciare i valori in gioco.

Nel nostro caso, a fronte dell'inevitabile destino riservato a una parte degli embrioni crioconservati e non più impiantabili, la Commissione ritiene che la bilancia penda a favore della destinazione di tali embrioni agli scopi di una ricerca suscettibile di salvare la vita di milioni di esseri umani e ritiene che tale destinazione manifesti, nella situazione sopra descritta, un rispetto per la vita umana ben superiore al mero «lasciar perire». La soluzione sopra delineata è quella che racco-

glie i maggiori consensi sul piano delle valutazioni espresse da numerose istituzioni e comitati nazionali ed internazionali.

Essa è ispirata da una logica dell'espansione del raggio della ricerca e può quindi consentire, in un tempo più breve rispetto alle logiche restrittive, di pervenire alle conoscenze scientifiche di base che permetteranno il passaggio alla fase della sperimentazione clinica. Sul piano dei principi, tale soluzione trova sostegno nel principio di beneficiabilità, il quale, sia pure con differenti accentuazioni, è un tratto comune alle principali dottrine morali, ispira l'etica della ricerca biomedica, ed è fonte dei doveri di responsabilità che noi abbiamo verso le persone che soffrono.

In forza di ciò, tale soluzione dà corpo alla nostra responsabilità verso le prossime generazioni, alle quali indubbiamente ridonderanno i benefici degli sforzi che oggi facciamo nella lotta contro le malattie e la sofferenza. Non va dimenticato infine che questa posizione è ispirata ad un atteggiamento collaborativo e prudente, proteso ad evitare il più possibile i contrasti ed attento a rispettare al massimo le diverse convinzioni in campo.

CAPITOLO 4

RACCOMANDAZIONI

In considerazione dei notevoli benefici attesi dalla ricerca sulle cellule staminali, una parte della Commissione ritiene che sia un dovere della nostra società favorire e sostenere, nei modi più opportuni, la ricerca su tutte le fonti di cellule staminali ricordate nelle Considerazioni conclusive della parte scientifica del presente documento. Resta ferma la libertà dei ricercatori o dei gruppi di ricerca di indirizzare le proprie indagini verso la fonte che riterranno più consona alle proprie valutazioni scientifiche e/o etiche, senza pregiudizio alcuno per l'accesso ai finanziamenti.

La nuova tecnica del trasferimento nucleare per la produzione di cellule staminali autologhe (TNSA) viene raccomandata perché offre la prospettiva di risolvere le esigenze quantitative così come di superare i problemi di compatibilità immunologica. La Commissione ha riconosciuto che questa tecnica, essendo in grado di evitare l'avvio della formazione dell'embrione, appare esente da problemi etici.

In ogni caso, per quanto riguarda la derivazione di cellule staminali da embrioni, la Commissione raccomanda che tale derivazione sia consentita esclusivamente da embrioni soprannumerari.

La parte della Commissione, favorevole all'utilizzo degli embrioni soprannumerari, raccomanda che sia al più presto esperita una indagine sul numero e la localizzazione degli embrioni soprannumerari non più destinati all'impianto. Sarà anche necessario elaborare procedure per ottenere il consenso informato delle coppie che hanno acconsentito alla crioconservazione, ma non intendono più far ricorso a procedimenti di trasferimento embrionale. Tali procedure devono esplicitamente escludere ogni forma di compenso per la donazione e ogni forma di riserva sulla destinazione delle linee cellulari che eventualmente verranno prodotte. Per il futuro, la richiesta di donazione per fini di ricerca dovrà essere rivolta, previa adeguata informazione, alla coppia solo dopo l'esplicita rinuncia ad utilizzare gli embrioni per scopi riproduttivi.

Al fine di garantire il controllo pubblico della ricerca sulle cellule staminali – e in adesione all'invito formulato al punto 2.6 del Parere dell'European Group on Ethics in Science and New Technologies – la Commissione raccomanda di esplorare la possibilità di istituire un Progetto nazionale di ricerca sulle cellule staminali, dotato di un organismo tecnico di coordinamento centrale coi compiti:

- di elaborare apposite Linee guida per la redazione dei protocolli di ricerca, sia sotto l'aspetto scientifico, sia sotto l'aspetto etico, anche in riferimento alle 23 normative nazionali ed internazionali che governano la ricerca biomedica, laddove applicabili;

– di monitorare l’andamento della ricerca, anche sulla base del confronto coi risultati acquisiti sul piano internazionale, al fine di stabilire tempi e modalità del passaggio alla fase della sperimentazione clinica;

– di ricercare, a tempo debito, le opportune forme di coordinamento con gli organismi deputati a valutare ed approvare i protocolli di sperimentazione clinica.

Nelle more della ratifica della Convenzione sui diritti umani e la biomedicina del Consiglio d’Europa, già firmata dall’Italia, la Commissione raccomanda al Ministro della Sanità, professor Umberto Veronesi, di predisporre gli atti normativi idonei a consentire la ricerca così come indicata alla Racc. 1 e, al tempo stesso, a soddisfare quanto previsto dall’art. 18 della suddetta Convenzione, che obbliga gli Stati membri che decidano di autorizzare la sperimentazione sugli embrioni ad adottare misure legislative atte ad assicurare una adeguata protezione dell’embrione.

Roma, 28 dicembre 2000



Remo De Angelis, composizione n. 6 della serie “La cellula, memoria primordiale della vita” (1990).
Coll. privata, Taormina.

Commissione cellule staminali

Il Ministro della Sanità, professor Umberto Veronesi, con Decreto Ministeriale del 6 settembre 2000, ha istituito la Commissione di studio per l'uso di cellule staminali per finalità terapeutiche, composta da 25 esperti in campo scientifico e dell'etica, e presieduta dal Premio Nobel Renato Dulbecco.

Presidente:

Prof. Renato Dulbecco

Premio Nobel per la medicina

President Emeritus The Salk Institute for Biological Studies

Vicepresidenti:

Prof. Claudio Bordignon

Direttore Scientifico H. S. Raffaele

Prof. Silvio Garattini

Direttore Istituto di Ricerche Farmacologiche «Mario Negri»

Membri:

Prof. Adriano Bompiani

Presidente Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Presidente Onorario Comitato Nazionale per la Bioetica

Prof. Edoardo Boncinelli

Presidente della Società Italiana di Biofisica e Biologia Molecolare

Prof. Riccardo Cortese

Presidente Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P. Angeletti (IRBM)

Coordinatore Commissione MURST per il Progetto IPERGEN sul post-genoma

Prof. Bruno Dallapiccola

Presidente Società Italiana di genetica umana

Direttore Scientifico «Casa Sollievo della Sofferenza» di San Giovanni Rotondo

Prof. Domenico Di Virgilio

Presidente Associazione Medici Cattolici Italiani

Accademico Pontificio

Prof. Carlo Flamigni

Direttore Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica «P. Sfameni» di Bologna

Membro Comitato Nazionale per la Bioetica

Prof. Umberto Galimberti

Ordinario di Filosofia della storia

Prof. Enrico Garaci

Presidente Società Italiana di microbiologia

Prof.ssa Rita Levi Montalcini

Premio Nobel per la medicina

Membro Comitato Nazionale per la Bioetica

Prof. Luigi Lorenzetti

Direttore della «Rivista di Teologia Morale»

Prof. Lucio Luzzatto

Direttore Scientifico Istituto nazionale per la ricerca sul cancro

Prof. Giacomo Marramao

Ordinario di Filosofia della politica

Prof. Maurizio Mori

Segretario Consulta di Bioetica

Prof. Demetrio Neri

Ordinario di Bioetica

Membro Comitato Nazionale per la Bioetica

Prof. Giuseppe Novelli

Docente di genetica umana

Prof. Piergiuseppe Pelicci

Direttore Dipartimento di oncologia sperimentale, Istituto Europeo di Oncologia

Dott.ssa Livia Pomodoro

Presidente del Tribunale per i Minorenni - Milano

Membro Comitato Nazionale per la Bioetica

Prof. Carlo Alberto Redi

Dipartimento di biologia animale, Università degli Studi di Pavia

Prof. Stefano Rodotà

Garante per la protezione dei dati personali

Prof. Sergio Rostagno

*Docente di teologia sistematica presso la Facoltà Valdese di Teologia, Roma.
Coordinatore del Gruppo di lavoro sui problemi etici presentati dalla scienza della Tavola Valdese*

Prof. Leonardo Santi

Presidente Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie

Prof. Girolamo Sirchia

Direttore Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti, Ospedale Maggiore di Milano

Card. Ersilio Tonini

Arcivescovo Emerito di Ravenna

Segretario:

Prof. Riccardo Poli

Dirigente Medico Dipartimento della Programmazione, Ministero della Sanità

MEMBRI DEL COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA (*)

Prof. Giovanni Berlinguer
Presidente
Ordinario di Igiene del lavoro

Prof. Adriano Bompiani
Presidente onorario
*Ordinario di Clinica ostetrica
e ginecologica*

Prof. Francesco D'Agostino
Presidente onorario
Ordinario di Filosofia del diritto

Prof.ssa Rita Levi Montalcini
Presidente onoraria
Premio Nobel per la Medicina

Prof. Adriano Ossicini
Presidente onorario
Ordinario di Psicologia

Prof. Angelo Fiori
Vice-presidente
Ordinario di Medicina legale

Prof.ssa Adriana Loreti Beghè
Vice-presidente
Associata di Diritto internazionale

Prof. Massimo Baldini
Ordinario di Storia della filosofia

Prof. Mauro Barni
Ordinario di Medicina legale

Prof.ssa Luisella Battaglia
*Ordinaria di Filosofia morale
e di Bioetica*

Prof. Giuseppe Benagiano
Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità

Prof. Lucio Bianco
*Presidente del Consiglio Nazionale
delle Ricerche*

Prof. Francesco Busnelli
Ordinario di Diritto civile

Prof. Paolo Cattorini
Associato di Bioetica

Prof. Mauro Ceruti
Ordinario di Epistemologia genetica

Prof.ssa Isabella Maria Coghi
*Associata di Endocrinologia
ginecologica*

Prof. Mario Condorelli
*Presidente del Consiglio Superiore
di Sanità*

Prof. Giuseppe Dalla Torre
Ordinario di Diritto ecclesiastico

Prof. Luigi De Carli
Ordinario di Genetica

Prof.ssa Gilda Ferrando
Ordinaria di Diritto privato

Prof. Carlo Flamigni
Ordinario di Ginecologia e ostetricia

Prof. Romano Forleo
*Professore a c. di Psicosomatica
ginecologica*

Prof. Eugenio Lecaldano
Ordinario di Storia della filosofia morale

Dr.ssa Maria Eletta Martini
*Presidente del Centro Nazionale
per il Volontariato*

Prof. Vittorio Mathieu
Ordinario di Filosofia morale

Dr.ssa Simonetta Matone
Consigliere di Corte di Appello

(*) Designati con Decreto del Presidente del Consiglio del 23 marzo 1999.

Prof. Demetrio Neri
Ordinario di Bioetica

Prof.ssa Anna Oliverio Ferraris
Ordinaria di Psicologia dello sviluppo

Prof. Aldo Pagni
*Presidente della Federazione Nazionale
degli Ordini dei Medici*

Prof. Alberto Piazza
Ordinario di Genetica

Prof.ssa Livia Pomodoro
Presidente di Tribunale per i minorenni

Prof. Vittorio Possenti
Ordinario di Storia della filosofia morale

Prof. Pietro Rescigno
Ordinario di Diritto civile

Prof.ssa Giovanna Rossi Sciumè
Associata di Sociologia

Prof. Giuseppe Savagnone
Docente del Centro «Arrupe» e pubblicista

Prof. Michele Schiavone
Ordinario di Bioetica

Prof. Elio Sgreccia
Ordinario di Bioetica

Prof. Bruno Silvestrini
Ordinario di Farmacologia

Dr. Sandro Spinsanti
Direttore dell'Istituto «Giano»

Prof.ssa Silvia Vegetti Finzi
Associata di Psicologia dinamica

Prof.ssa Tullia Zevi
*Presidente della Commissione per i
rapporti interculturali e interreligiosi
della Federazione delle Comunità
Ebraiche Europee*

Sede del Comitato Nazionale per la Bioetica

Via Veneto 56 - 00187 Roma - Telefoni: 06/481611 (centralino), 06/48161490-91-92
06/4819944 - 06/4819946 - Fax 06/48161493
Sito internet: <http://www.palazzochigi.it/bioetica>
e-mail: cnbioetica@palazzochigi.it

Segreteria Scientifica: Dr.ssa Elena Mancini (*coordinatrice*), Dr.ssa Maria Caporale,
Dr. Giovanni Incorvati

Addetto stampa: Dr.ssa Anna Morelli

Segreteria Tecnico-Amministrativa: Dr.ssa Emira Aloe Spiriti (*coordinatrice*)
Lorella Autizi
Rag. Luciano Verduchi
Anna Piermarini
Daniele Tedesco

DOCUMENTI APPROVATI DAL COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA

- *Terapia genica (15 febbraio 1991)*
- *Definizione e accertamento della morte nell'uomo (15 febbraio 1991)*
- *Problemi della raccolta e trattamento del liquido seminale umano per finalità diagnostiche (5 maggio 1991)*
- *Documento sulla sicurezza delle biotecnologie (28 maggio 1991)*
- *Parere sulla proposta di risoluzione sull'assistenza ai pazienti terminali (6 settembre 1991)*
- *Bioetica e formazione nel sistema sanitario (7 settembre 1991)*
- *Donazione d'organo a fini di trapianto (7 ottobre 1991)*
- *I comitati etici (27 febbraio 1992)*
- *Informazione e consenso all'atto medico (20 giugno 1992)*
- *Diagnosi prenatali (18 luglio 1992)*
- *Rapporto al Presidente del Consiglio sui primi due anni di attività del Comitato Nazionale per la Bioetica (18 luglio 1992)*
- *La legislazione straniera sulla procreazione assistita (18 luglio 1992)*
- *La sperimentazione dei farmaci (17 novembre 1992)*
- *Rapporto sulla brevettabilità degli organismi viventi (19 novembre 1993)*
- *Trapianti di organi nell'infanzia (21 gennaio 1994)*
- *Bioetica con l'infanzia (22 gennaio 1994)*
- *Progetto genoma umano (18 marzo 1994)*
- *Parere del CNB sulle tecniche di procreazione assistita. Sintesi e conclusioni (17 giugno 1994)*
- *La fecondazione assistita - Documenti del Comitato Nazionale per la Bioetica (17 febbraio 1995)*
- *Questioni bioetiche relative alla fine della vita umana (14 luglio 1995)*
- *Bioetica e ambiente (21 settembre 1995)*
- *Le vaccinazioni (22 settembre 1995)*
- *Parere del CNB sull'eticità della terapia elettroconvulsivante (22 settembre 1995)*
- *Bioetiche a confronto. Atti del seminario di studio (20 ottobre 1995)*
- *Venire al mondo (15 dicembre 1995)*
- *Il neonato anencefalico e la donazione di organi (21 giugno 1996)*
- *Identità e statuto dell'embrione umano (22 giugno 1996)*
- *Pareri del Comitato Nazionale per la Bioetica su «Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e la biomedicina» e «Bozza preliminare di dichiarazione universale sul genoma umano e i diritti umani» (21 febbraio 1997)*
- *Sperimentazione sugli animali e salute dei viventi (17 aprile 1997)*
- *Infanzia e ambiente (18 luglio 1997)*
- *Il problema bioetico del trapianto di rene da vivente non consanguineo (17 ottobre 1997)*

- *La clonazione (17 ottobre 1997)*
- *La gravidanza e il parto sotto il profilo bioetico (17 aprile 1998)*
- *Il suicidio degli adolescenti come problema bioetico (17 luglio 1998)*
- *Etica, sistema sanitario e risorse (17 luglio 1998)*
- *La circoncisione: profili bioetici (25 settembre 1998)*
- *Il problema bioetico della sterilizzazione non volontaria (20 novembre 1998)*
- *Dichiarazione per il diritto del bambino a un ambiente non inquinato (24 settembre 1999)*
- *Parere del Comitato Nazionale per la Bioetica sulla proposta di moratoria dell'Assemblea parlamentare del Consiglio d'Europa per la sperimentazione umana di xenotrapianti (19 novembre 1999)*
- *Parere del Comitato Nazionale per la Bioetica sul protocollo del Comitato di Bioetica del Consiglio d'Europa sulla ricerca biomedica (19 novembre 1999)*
- *Parere del Comitato Nazionale per la Bioetica sul Libro Bianco del Consiglio d'Europa dedicato al trattamento dei pazienti psichiatrici (19 novembre 1999)*
- *Orientamenti bioetici per i test genetici (19 novembre 1999)*
- *Dichiarazione del CNB sulla possibilità di brevettare cellule di origine embrionale umana (25 febbraio 2000)*
- *Protezione dell'embrione e del feto umani. Parere del CNB sul progetto di protocollo del Comitato di Bioetica del Consiglio d'Europa (31 marzo 2000)*
- *Parere del Comitato Nazionale per la Bioetica sull'impiego terapeutico delle cellule staminali (27 ottobre 2000)*
- *Psichiatria e salute mentale: orientamenti bioetici (24 novembre 2000)*
- *La terapia del dolore: orientamenti bioetici (30 marzo 2001)*
- *Bioetica interculturale (22 giugno 2001)*
- *Orientamenti bioetici per l'equità nella salute (25 maggio 2001)*
- *Orientamenti per i Comitati Etici in Italia (13 luglio 2001)*
- *Violenza, media e minori (13 luglio 2001)*
- *Bioetica e scienze veterinarie. Benessere animale e salute umana (30 novembre 2001)*
- *Considerazioni etiche e giuridiche sull'impiego delle biotecnologie (30 novembre 2001)*
- *Scopi, limiti e rischi della medicina (14 dicembre 2001)*



Pubblicazione della

Presidenza del Consiglio dei Ministri

Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria - Direttore Mauro Masi

Coordinamento editoriale: Augusta Busico

Realizzazione grafica

Ufficio grafico dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato
presso il Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria

Stampa e diffusione

Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. - Roma 2003

In copertina:

**Laszlo Moholy-Nagy (1895-1946), «Composizione» (1923).
Archivi della Bauhaus, Darmstadt.**

Sull'arte astratta in Europa e, dopo, negli Stati Uniti, Moholy-Nagy ha esercitato un'influenza capillare d'immensa importanza sia con la propria opera, sia con l'insegnamento. La scuola chiamata Bauhaus fondata a Weimar nel 1919, dall'architetto Walter Gropius, trasferita a Dessau nel 1925 e poi a Berlino dove infine venne chiusa per ordine del governo nazista nel 1933, è divenuta nella storia dell'arte europea contemporanea il centro focale verso il quale si fanno convergere le varie correnti dell'arte astratta. Ma la Bauhaus non fu una scuola di arti plastiche ma di progettazione industriale, di artigianato e di architettura. Moholy-Nagy rappresenta lo spirito della Bauhaus nel variegato universo dell'astrattismo: «Arricchiremo le nostre osservazioni spaziali proiettando la luce attraverso un seguito di più schermi in parte trasparenti... di varie dimensioni e forme...». E con lui si opera il raccordo fra la poesia pura e il mondo della tecnica postulato dalla Bauhaus, equiparando la fotografia alla pittura e i valori della luce e delle ombre a quelli dei colori, rimasti fino ad allora i più alti ed essenziali della pittura. Con lui, l'arte proclama, per la prima volta, la sua piena indipendenza anche dai modi artigianali che l'avevano condizionata. L'artista, nato in Ungheria nel 1895, dopo aver studiato legge a Budapest e combattuto nella prima guerra mondiale, attratto dalle opere di Malevitch e di El Lissitzky, si dedica alla pittura.

Collabora alle riviste «MA» e «De Stijl» e nel 1920 si trasferisce a Berlino. Nel 1922 Gropius lo chiama alla Bauhaus dove Moholy-Nagy tiene uno dei più importanti corsi preliminari e assume la direzione dei lavori in metallo. Nel 1928 lascia la Bauhaus e lavora per il Teatro Piscator e l'Opera di Stato di Berlino. Costretto con gli altri maestri della Bauhaus a lasciare la Germania, passando per Londra raggiunge Chicago dove fonda la Nuova Bauhaus. Nel 1938 fonda una sua scuola di progettazione industriale che cura fino all'anno della sua morte nel 1946. Da allora la sua opera e il suo insegnamento riprenderanno il posto che spetta loro nel progresso artistico dell'Europa contemporanea.