



Dispense per la scuola

Istituto Superiore di Sanità

Presidente: Enrico Garaci

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel. +39-0649901  
Fax +39-0649387118

[www.iss.it](http://www.iss.it)

**Le cellule staminali: spunti per un'azione didattica** vuole raccontare in maniera accessibile e stimolante le scoperte fatte dalla ricerca sulle cellule staminali, in modo da fornire un adeguato supporto ai programmi scolastici su un tema di scottante attualità. Cellule staminali embrionali, adulte, tumorali e altre ancora, le terapie con le cellule staminali, il dibattito etico, la ricerca in Italia: tutti i temi affrontati nel libro sono corredati da approfondimenti e immagini, per trasmettere un'informazione chiara ed aggiornata.

Le **Dispense per la scuola** contengono spunti utili agli insegnanti per sviluppare itinerari didattici a scuola su temi scientifici specifici, di interesse per i giovani, nell'ambito delle attività di ricerca che vengono svolte presso l'Istituto Superiore di Sanità.



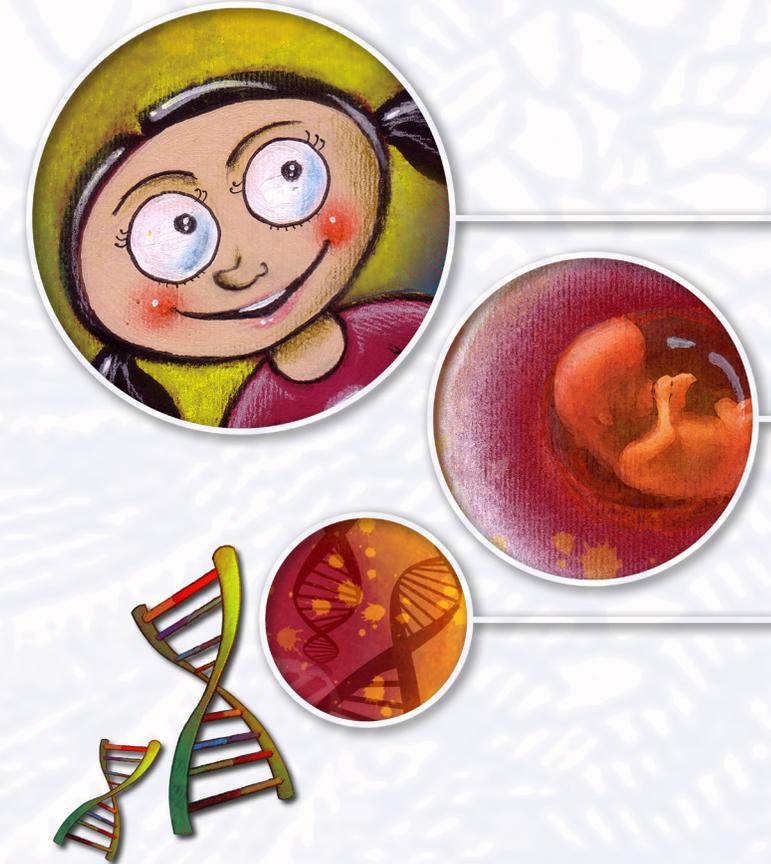
Istituto Superiore di Sanità

Dispense per la scuola

11/1

Le cellule staminali

Dispense per la scuola 11/1



## Le cellule staminali: spunti per un'azione didattica

Ann Zeuner, Elisabetta Palio

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Le cellule staminali:  
spunti per un'azione didattica**

Ann Zeuner, Elisabetta Palio

*Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare*

Istituto Superiore di Sanità

**Le cellule staminali: spunti per un'azione didattica.**

Ann Zeuner, Elisabetta Palio

2011, iii, 87 p., Dispense per la scuola 11/1

Questa pubblicazione ha l'obiettivo di raccontare in maniera accessibile e stimolante le scoperte fatte dalla ricerca sulle cellule staminali, in modo da fornire un adeguato supporto ai programmi scolastici su un tema di scottante attualità. Cellule staminali embrionali, adulte, tumorali e altre ancora, le terapie con le cellule staminali, il dibattito etico, la ricerca in Italia: tutti i temi affrontati nel libro sono corredati da approfondimenti e immagini, per trasmettere un'informazione chiara ed aggiornata. Il libro è arricchito dal racconto di un'insegnante che ha partecipato al progetto "Il lungo ed affascinante viaggio della ricerca sulle cellule staminali" dello *European Molecular Biology Laboratory*, e da alcune splendide opere artistiche prodotte dagli studenti.

*Parole chiave:* Cellule staminali; Terapie con cellule staminali; Ricerca sulle cellule staminali

Istituto Superiore di Sanità

**Stem cells: hints for teaching at school.**

Ann Zeuner, Elisabetta Palio

2011, iii, 87 p., Dispense per la scuola 11/1 (in Italian)

This publication is a comprehensible and stimulating report of the discoveries attained by stem cell research, aimed to provide an adequate support to educational programs on such a topical subject. Embryonic stem cells, adult stem cells, cancer stem cells and other stem cell types, stem cell-based therapies, the ethical debate and stem cell research in Italy: all the issues covered in the book are enriched by further information and illustrations to provide a clear and updated report on the topic. The book is accompanied by the experience of a teacher who participated to the European Molecular Biology Laboratory project "The long and fascinating journey of stem cells" and by some of the beautiful works of art produced by the students.

*Key words:* Stem cells; Stem cell treatments; Stem cell research

Comitato editoriale: Paola De Castro (coordinatrice), Maria Cristina Barbaro, Sandra Salinetti

Redazione: Maria Cristina Barbaro, Sandra Salinetti

Progetto grafico e copertina: Cosimo Marino Curianò

Immagine di copertina: Luca Calandini

Si ringraziano: Michele Signore (Istituto Superiore di Sanità) per la gentile concessione di alcune immagini di microscopia confocale, Giuseppe Loreto per l'aiuto grafico, gli insegnanti e gli studenti del liceo artistico Ripetta di Roma che hanno messo a disposizione le loro opere.

Per informazioni scrivere a: [grupposcuola.sae@iss.it](mailto:grupposcuola.sae@iss.it)

La dispensa è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it).

Citare questo documento come segue:

Zeuner A, Palio E. *Le cellule staminali: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Dispense per la scuola 11/1).

# INDICE

Capitolo 1	
<b>Cosa sono le cellule staminali e perché sono importanti</b> .....	2
Capitolo 2	
<b>Quanti tipi di cellule staminali esistono?</b> .....	16
Capitolo 3	
<b>Le cellule staminali del cordone ombelicale:     come e perché conservare il cordone</b> .....	23
Capitolo 4	
<b>Terapie possibili con le cellule staminali: presente e futuro</b> .....	30
Capitolo 5	
<b>Le frontiere della ricerca:     quando una cellula adulta torna bambina</b> .....	36
Capitolo 6	
<b>Il dibattito sulle cellule staminali:     perché tanto rumore?</b> .....	42
Capitolo 7	
<b>Quando le cellule staminali diventano cattive:     le cellule staminali tumorali</b> .....	52
Appendice A	
<b>Esperienze del progetto per le scuole     “Il lungo ed affascinante viaggio della ricerca sulle cellule staminali”</b>	
Cellule staminali: alcune proposte didattiche .....	63
Le cellule staminali viste dai ragazzi: un matrimonio fra arte e scienza .....	71
Appendice B	
<b>Chi lavora sulle cellule staminali in Italia</b> .....	79



## PREFAZIONE

Le cellule staminali, da qualche decennio al centro della ricerca scientifica, hanno sollevato grandi speranze per le possibilità terapeutiche che sembrano dischiudere.

Secondo molti scienziati queste cellule rappresentano il futuro della medicina, in quanto potrebbero permettere di curare malattie al momento incurabili.

Allo stesso tempo, la ricerca sulle cellule staminali ha provocato un grande dibattito nella società perché il loro studio comporta in alcuni casi la distruzione di embrioni umani.

Questa dispensa è destinata a quanti desiderano saperne di più sulle caratteristiche delle cellule staminali, sui diversi tipi di staminali, sulle cure già possibili e su quelle auspiccate grazie al loro utilizzo. Ma sarà anche utile per quanti vogliono capire le ragioni di tanto discutere, i termini della questione etica, e conoscere gli scienziati italiani impegnati su questo importante fronte della ricerca.

Infine, illustrando alcune proposte didattiche sul tema, fornirà agli insegnanti strumenti utili a portare tra i banchi di scuola l'affascinante mondo delle cellule staminali.

Ruggero De Maria

*Dipartimento di Ematologia,  
Oncologia e Medicina Molecolare,  
Istituto Superiore di Sanità, Roma*



## INTRODUZIONE

Come mai due ricercatrici che lavorano sulle cellule staminali hanno deciso di scrivere un libro per le scuole? Il motivo è semplice: perché, secondo noi, ce n'era bisogno.

Così abbiamo cercato di mettere insieme le informazioni più aggiornate e affidabili sul mondo delle cellule staminali e presentarle in una veste semplice e anche un po' accattivante. Per questo abbiamo usato a piene mani schemi, esempi, immagini suggestive, fotografie e persino vignette umoristiche.

Il libro comincia con i concetti di base: cosa sono le cellule staminali, quanti tipi ne esistono, a cosa servono. Alle categorie di cellule staminali più interessanti vengono poi dedicati dei capitoli separati: un capitolo è riservato alle cellule staminali del cordone ombelicale, uno alle cellule staminali create in laboratorio e uno alle cellule staminali tumorali.

Anche gli argomenti di attualità più scottante, come le terapie sulle cellule staminali o il dibattito etico vengono affrontati nel corso del libro e corredati di riferimenti alle fonti originali, in modo da dare al lettore la possibilità di ulteriori approfondimenti.

A conclusione del libro (Appendice A) si riportano due esperienze nate dal progetto "Il lungo ed affascinante viaggio della ricerca sulle cellule staminali" organizzato dall'EMBL (*European Molecular Biology Laboratory*), la principale istituzione in Europa per la ricerca in biologia, che ha coinvolto alcune scuole a livello nazionale. La prima esperienza, grazie al contributo di un'insegnante di scienze, racconta la partecipazione degli studenti del liceo scientifico Mamiani di Roma al progetto. La seconda è invece quella dei ragazzi del liceo artistico Ripetta di Roma, per i quali il viaggio nel mondo delle cellule staminali si è concluso con la creazione di una serie di opere (disegni, sculture, aforismi) che dimostrano la fecondità dell'incontro fra il mondo dell'arte e quello della scienza.

Infine, abbiamo voluto presentare i principali ricercatori che in Italia lavorano sulle cellule staminali, con un doppio intento: mostrare che anche nel nostro Paese esiste una ricerca ad altissimo livello in questo campo e fornire un riferimento ai giovani che si sentono attratti da quest'area di ricerca e la considerano come una possibile scelta futura (Appendice B).

Il libro "Le cellule staminali" è stato presentato agli studenti in un incontro per le scuole in occasione della XXI Settimana della cultura scientifica e tecnologica (promossa dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca) tenutosi presso l'Istituto Superiore di Sanità il 17 ottobre 2011. L'interesse dimostrato da studenti e insegnanti nei confronti di questo argomento ci ha confermato l'importanza di avvicinare, passo per passo, il mondo della scuola e quello della ricerca.

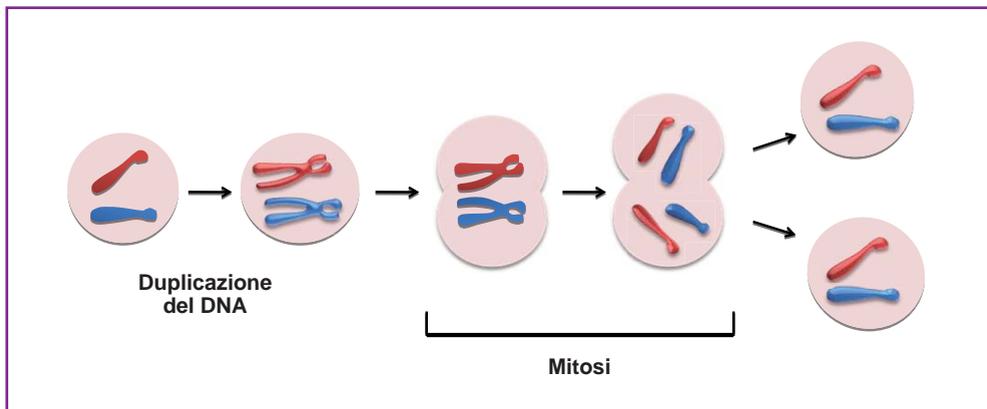
# Capitolo 1

## COSA SONO LE CELLULE STAMINALI E PERCHÉ SONO IMPORTANTI

### Gli organismi sono fatti di cellule

La cellula è l'unità strutturale e funzionale di tutti gli organismi viventi. L'insieme organizzato delle cellule costituisce un tessuto biologico, e diversi tessuti costituiscono gli organi di cui è formato l'organismo.

Tutte le cellule derivano da altre cellule preesistenti, che si duplicano in un processo detto di **divisione cellulare** o **mitosi** grazie al quale, a partire da una cellula, se ne formano due (**Figura 1**).



**Figura 1.** Schema della divisione cellulare. Prima che la cellula si divida il DNA, condensato nei cromosomi, si duplica per garantire che le cellule figlie abbiano la stessa quantità di informazione genetica della cellula di partenza.

Le cellule, come gli organismi, vanno incontro ad un inesorabile processo di invecchiamento che porta infine alla **morte cellulare**. La vita di un globulo rosso per esempio ha una durata media di circa quattro mesi, mentre quella di una cellula della pelle è di circa 30 giorni.

**Per garantire il continuo rinnovamento dei propri tessuti, ogni essere vivente ha bisogno dell'aiuto delle cellule staminali.** Queste cellule, come vedremo, costituiscono sia l'origine della complessa varietà che caratterizza ogni organismo a partire dallo sviluppo embrionale, sia un'inevitabile serbatoio per la rigenerazione dei tessuti negli individui adulti, provvedendo in alcuni casi a ripararli e sostituirli se danneggiati.

## Cosa significa staminale?

Il termine staminale ha due accezioni, a seconda che si consideri la sua origine dal greco (*stamis*) o dal latino (*stamen*). Nel mondo ellenico questo termine veniva utilizzato in ambito navale e designava il montante della nave; per i latini invece staminale indicava il filo dell'ordito che compone il tessuto. In entrambi i casi il termine si riferisce ad un **elemento strutturale fondamentale**, senza il quale sarebbe persa la tenuta o la trama dell'intera struttura. Nella lingua inglese, ossia nel ramo linguistico indoeuropeo, la parola staminale, tradotta con il termine *stem*, significa invece ceppo, germoglio o radice.

Questi concetti, insieme a qualche esempio, ci aiuteranno a comprendere cosa sono le cellule staminali e perché sono tanto importanti.

### Qualche esempio utile



**Figura 2.** La cellula staminale può essere paragonata a un seme, che dà origine a tutte le parti di una pianta. (foto Free Images Collection)

Per capire il ruolo fondamentale delle cellule staminali nell'organismo possiamo paragonare il corpo ad una casa fatta di tanti piccoli mattoni, le cellule. Man mano che il tempo erode i muri e i pavimenti creando crepe e buchi, nuovi elementi (le cellule staminali) vengono sistemati al posto di quelli rovinati (le cellule danneggiate dei tessuti) assumendo la forma e la funzione adatte al locale che viene restaurato: piastrella in grès per la cucina, cotto per il soggiorno, parquet per la camera da letto.

Con un'altra analogia, il nostro organismo può essere assimilato ad un albero: le cellule staminali rappresentano in questo caso il seme che germoglia e da cui si origina tutta la pianta e, a crescita ultimata, le sue radici. Il seme prima e l'apparato radicale poi forniscono gli elementi da cui si formeranno, in un continuo processo di crescita e di specializzazione, tutte le parti di cui è fatto l'albero: i rami, le foglie, i fiori e i frutti (Figura 2).

### Una definizione per le cellule staminali

Le cellule staminali sono **cellule primitive**, ossia non specializzate, dotate della singolare capacità di trasformarsi, a partire dall'embrione e per tutta la durata della vita di ogni individuo, nei circa 200 diversi tipi cellulari che formano l'organismo: neuroni, cellule della pelle, cellule muscolari, cellule dell'osso, cellule del fegato e così via. Si tratta quindi di cellule il cui destino non è stato ancora deciso. In altre parole, **una cellula staminale è come una cellula bambina che non ha ancora deciso cosa fare da grande.**



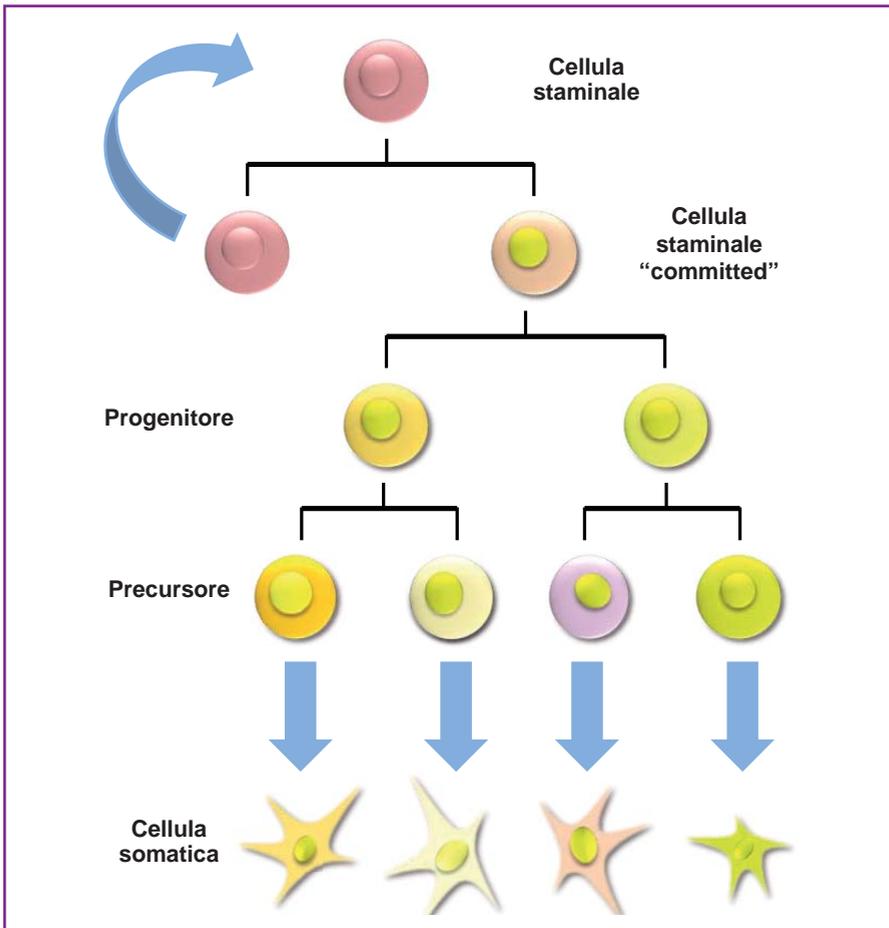
vignetta tratta da <http://biocomicals.blogspot.com>

Ma, superata la fase dell'“adolescenza”, la cellula staminale si specializza in un tipo di cellula ben definito, attraverso un processo chiamato **differenziamento**. In un certo senso, la cellula decide “cosa farà da grande”, ovvero sceglie il suo ruolo nell'organismo.

## Quali sono le caratteristiche fondamentali di una cellula staminale?

Come le radici di una pianta, le cellule staminali alimentano la vita grazie a due fondamentali proprietà: la capacità di **autorinnovarsi**, per cui c'è sempre una riserva di staminali a disposizione (come in qualsiasi stagione l'albero ha le radici anche se ha perso rami, foglie o non ha fiori e frutti) e la capacità di **specializzarsi** in tutti i tipi cellulari di cui è costituito l'organismo. Sono queste le due caratteristiche essenziali per poter definire una cellula staminale e che le distinguono dagli altri tipi di cellule. Cerchiamo di capire meglio cosa significa ciascuna di queste singolari qualità.

Primo, le cellule staminali sono capaci di autorinnovarsi, ovvero rinnovare se stesse attraverso la divisione cellulare, a volte dopo lunghi periodi di inattività detti di latenza o dormienza. **La capacità di auto-rinnovamento implica il fatto che almeno una delle due cellule che si originano in seguito alla divisione cellulare, debba restare staminale.** Vediamo meglio. Quando una cellula staminale si divide, ogni cellula figlia ha due possibilità: o rimanere staminale oppure diventare una cellula con una funzione specializzata. Se entrambe le cellule figlie si specializzassero, assumendo cioè un ruolo ben preciso nell'organismo, il serbatoio di cellule staminali si esaurirebbe in breve tempo. Per spiegare queste due possibilità, gli scienziati parlano di due tipi di divisione cellulare per le staminali: **divisione simmetrica e asimmetrica**. Nel primo caso, da una cellula staminale originano due cellule staminali; nel secondo caso, una delle due cellule resta staminale mentre l'altra inizia un processo di differenziazione, che attraverso diversi stadi di maturazione per cui si parla di progenitori e poi di precursori cellulari, diventa “adulta”, ossia una cosiddetta cellula somatica (**Figura 3**).



**Figura 3.** Divisione cellulare asimmetrica: una delle due cellule che si originano in seguito alla divisione cellulare di una cellula staminale è “destinata” (in inglese “committed”) a specializzarsi in uno dei possibili tipi di cellula somatica di cui è formato l’organismo. Gli stadi attraverso cui passa prima di raggiungere la completa specializzazione sono quello di cellula progenitore e di cellula precursore.

La seconda caratteristica fondamentale che contraddistingue le cellule staminali è la loro **capacità di specializzarsi**, di diventare cioè cellule di tessuti o di organi specifici con funzioni particolari.

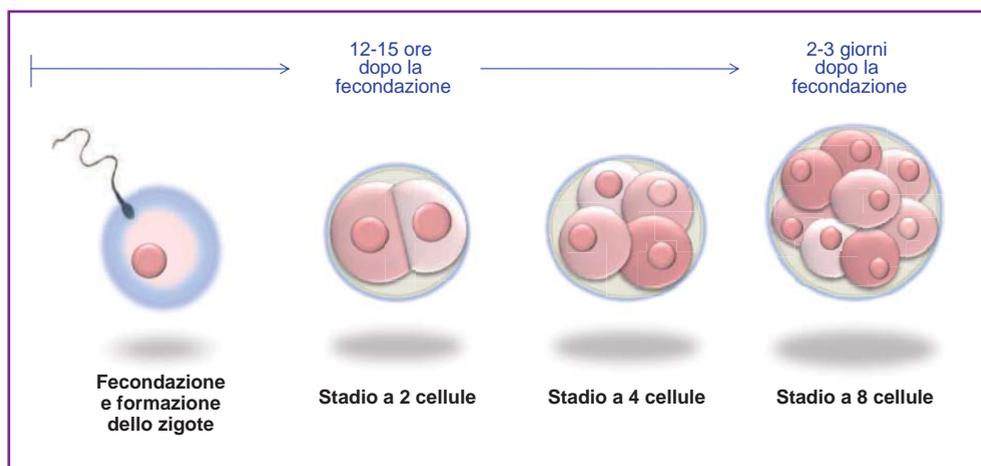
Questa proprietà è detta **potenza** e può essere presente a diversi livelli: il livello massimo è la **totipotenza**, per cui una singola cellula staminale può dare origine ad un intero organismo; i livelli intermedi sono detti **pluripotenza** e **multipotenza**, se la cellula può specializzarsi rispettivamente in tutti o in alcuni dei tipi di cellula che costituiscono l’organismo; il livello minimo è detto di **unipotenza**, per cui la cellula può trasformarsi in una sola specie cellulare tipica di un tessuto.

Facciamo qualche esempio per capire meglio questi concetti e per individuare nell’organismo ognuna delle tipologie di cellule staminali descritte.

## Partiamo dall'embrione

Occorre partire dall'origine della vita, cioè dal momento in cui due cellule sessuali, la cellula uovo e lo spermatozoo, si incontrano e si fondono in un'unica cellula detta zigote. **La cellula staminale per eccellenza, quella totipotente, è proprio lo zigote in quanto è in grado di dare origine ad un organismo completo.**

A partire dalla fecondazione di una cellula uovo da parte di uno spermatozoo, inizia la divisione cellulare dello zigote in 2, 4, 8 cellule, dette blastomeri (**Figura 4**). In queste primissime fasi dello sviluppo embrionale le cellule staminali che costituiscono l'embrione conservano la totipotenza, sono cioè capaci di formare un organismo intero se separate le une dalle altre.



**Figura 4.** Lo zigote e lo stadio a 8 cellule. Dopo la fecondazione della cellula uovo da parte dello spermatozoo si forma lo zigote. Nella specie umana, la prima divisione cellulare dello zigote avviene dopo circa 24 ore dalla fecondazione. Seguono le altre divisioni che portano l'embrione allo stadio a 4 e a 8 blastomeri. Fino a questo stadio le cellule staminali dell'embrione sono totipotenti, potendo dare origine ad un organismo intero se staccate dalle altre cellule.

È così che si spiega la genesi dei gemelli monozigoti, detti anche monovulari in quanto derivanti dalla stessa cellula uovo: alla prima divisione dello zigote, le due cellule figlie si separano l'una dall'altra e continuano lo sviluppo indipendentemente, originando ciascuna un individuo completo. Fu il biologo tedesco Hans Driesch (1867-1941) il primo ad introdurre il concetto di potenza (*prospektive Potenz*) sul finire dell'800, grazie alle sue ricerche sull'uovo di riccio di mare: egli notò che separando un embrione composto da due sole cellule, ciascuna di esse poteva dare vita ad un animale completo. Queste cellule sono appunto totipotenti.

## Quanto dura la totipotenza?

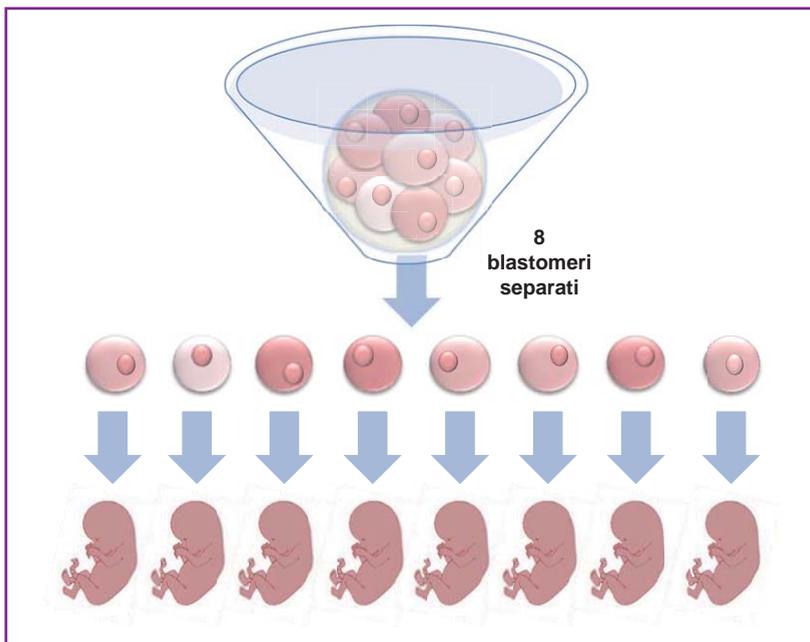
La totipotenza non dura a lungo in seguito alle divisioni dello zigote, ma viene persa dopo lo stadio a otto cellule (**Figura 5**). In altre parole, se si separassero gli

otto blastomeri che formano l'embrione in questa fase dello sviluppo potrebbero generarsi potenzialmente otto individui identici o gemelli monovulari (**Figura 6**)<sup>1</sup>.

Superato questo momento, alla successiva divisione cellulare, si assiste alla formazione di un abbozzo sferico di 16 cellule, somigliante al frutto della mora (da cui il nome **morula**, piccola mora, che viene dato all'embrione a questo stadio). Le cellule della morula non possono più dare origine ad un individuo completo se separate dal resto in quanto posseggono già destini in qualche modo segnati. Siamo intorno al 4° giorno dalla fecondazione.



**Figura 5.** L'embrione allo stadio a 8 cellule.



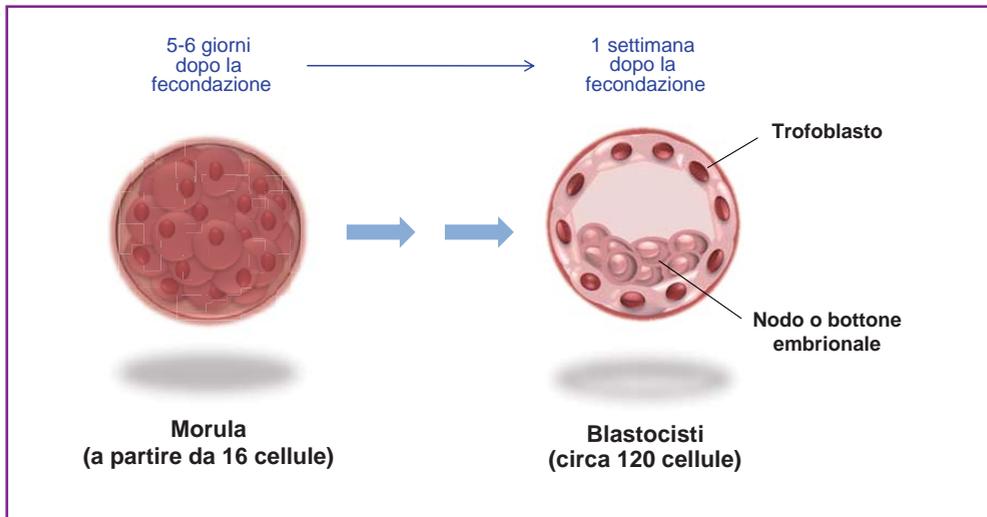
**Figura 6.** Le cellule dell'embrione fino allo stadio a 8 cellule sono totipotenti, potendo originare un individuo completo se separate le une dalle altre.

## Dove si trovano le cellule staminali pluripotenti?

Solo le cellule staminali dell'embrione hanno la possibilità di trasformarsi in tutti i tipi di cellule che si trovano in un organismo adulto. Vediamo meglio. A circa una settimana dalla fecondazione, l'embrione si trova allo stadio di **blastocisti**: questa è formata da uno strato di cellule esterno (trofoblasto), che servirà per l'impianto

<sup>1</sup> Da non confondersi con le gravidanze gemellari la cui origine è da imputare alla stimolazione ormonale che induce la produzione di più ovuli contemporaneamente (gemelli eterozigoti).

dell'embrione nella cavità uterina e per garantire l'assorbimento dei fattori nutritivi, e da un piccolo gruppo di cellule addossato ad un polo, detto **nodo o bottone embrionale**, che darà origine all'embrione (**Figura 7**).



**Figura 7.** La morula e la blastocisti. Intorno al 7° giorno dalla fecondazione all'interno della massa di cellule che costituisce la morula si forma una cavità, il blastocela, e all'embrione si dà il nome di blastocisti.

Le cellule del nodo embrionale della blastocisti sono staminali pluripotenti, poiché possono originare tutti i vari tipi di cellule specializzate, ma non sono più capaci di formare un organismo intero se prese singolarmente.

## Chi ha scoperto le cellule staminali embrionali?



**Figura 8.** Martin John Evans, co-vincitore del Premio Nobel in Medicina (2007) per il suo lavoro sul *gene targeting* sulle cellule staminali di topo. (foto Cardiff University)

La scoperta che dall'embrione è possibile ottenere cellule staminali pluripotenti, in grado cioè di differenziarsi in qualsiasi tipo cellulare, risale a 30 anni fa. Era il **1981** quando due genetisti dell'Università di Cardiff in Inghilterra, Martin Evans (**Figura 8**) e Matthew Kaufman, riuscirono per la prima volta ad isolare queste cellule da embrioni di topo e a farle crescere in laboratorio fino ad ottenerne migliaia: le cosiddette cellule staminali embrionali.

La paternità di tale scoperta fu contesa con un ricercatore americano, Gail Martin dell'Università di Chicago, che nello stesso periodo raggiunse risultati simili. Questo momento segnò l'inizio di una nuova era per un settore della ricerca scientifica che, nel giro di pochi anni, avrebbe rivoluzionato la concezione della vita stessa: a partire da

questa nuova conquista della scienza furono infatti poste le basi che hanno portato alla generazione di animali geneticamente modificati, grazie allo sviluppo di nuove strategie di manipolazione genetica<sup>2</sup>.

Lo studio della biologia delle cellule staminali del topo ha portato poi alla scoperta di un metodo per ottenere cellule staminali da embrioni umani e farle crescere in laboratorio. Nel **1998**, presso l'Università del Wisconsin, James Thomson isolò per la prima volta delle cellule staminali embrionali umane, riuscendo a generare delle linee cellulari stabili nel tempo. Il 6 novembre 1998 la rivista scientifica *Science* pubblicò questa ricerca con un articolo intitolato "Linee di cellule staminali embrionali derivate da blastocisti umane". La notizia ebbe un eco grandissimo sui media, anche perché generò enormi polemiche in quanto la ricerca aveva comportato la distruzione di embrioni umani.

Nel **2007** il gruppo di Thomson (in contemporanea ad un altro gruppo di ricerca, diretto da Shinya Yamanaka) ha riportato un metodo per convertire le cellule della pelle in cellule che somigliano molto alle cellule staminali embrionali. Anche questi risultati hanno attirato molta attenzione perché rappresentano una speranza per porre fine alla controversia sul piano etico sulla ricerca sulle staminali embrionali. A questo tipo di cellule staminali, chiamate cellule staminali pluripotenti indotte (iPS), è dedicato il capitolo 5.

## Come si ottengono cellule specializzate dalle staminali embrionali

Le scoperte descritte, prima sugli embrioni di topo e poi su quelli umani, hanno dimostrato che è possibile ottenere dalla blastocisti cellule staminali pluripotenti. Grazie all'elevata capacità delle cellule pluripotenti di trasformarsi in ogni tipo cellulare, i ricercatori sono riusciti a ottenere in laboratorio, a partire dalle staminali embrionali, cellule di diversi tipi come cellule epiteliali, muscolari, nervose e così via (**Figura 9**).

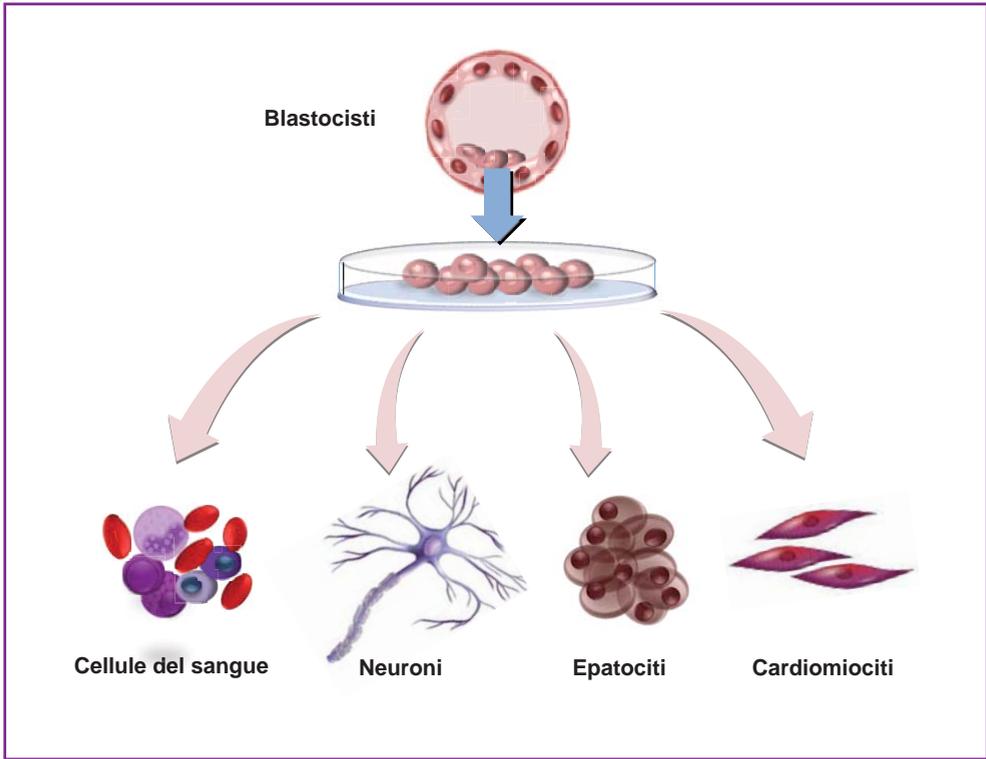
Naturalmente per ottenere in laboratorio un tipo di cellula piuttosto che un altro i ricercatori devono dosare in maniera opportuna le condizioni con cui vengono coltivate le cellule, come la quantità di ossigeno o il tipo di materiale con cui vengono a contatto.

## I tre foglietti embrionali

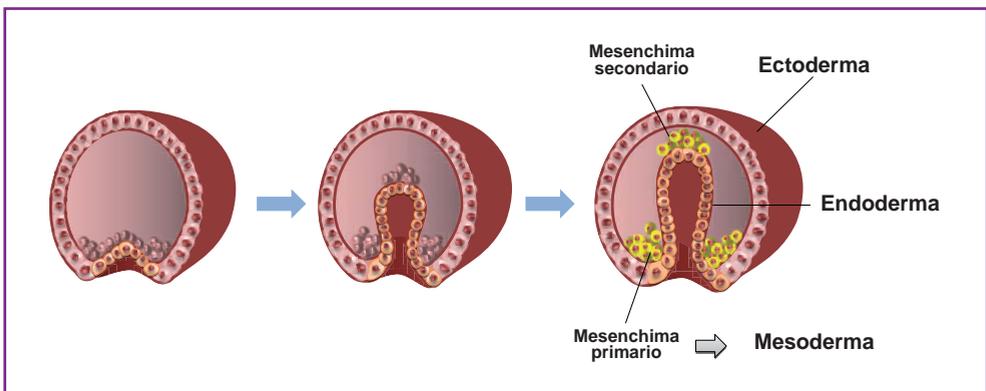
Ma torniamo allo sviluppo dell'embrione. Abbiamo visto che la totipotenza dura un tempo limitato ossia fino allo stadio a otto cellule dello zigote. Analogamente, anche il periodo di tempo durante il quale una cellula staminale embrionale è pluripotente, in grado cioè di trasformarsi in ogni tipo di cellula dell'organismo, è breve. Al termine della seconda settimana dalla fecondazione inizia infatti un processo per cui l'embrione acquista la forma di un sacco a doppia parete, al quale viene dato il nome di **gastrula**, e cominciano a delinearsi tre strati di cellule distinti detti **foglietti embrionali**, ognuno dei quali è composto da cellule con un destino già segnato (**Figura 10**).

---

<sup>2</sup> Nel 2007 Evans si è aggiudicato il premio Nobel per la medicina, per il lavoro pionieristico compiuto sulle staminali embrionali murine grazie alle quali ha dimostrato la possibilità di ottenere organismi geneticamente modificati.

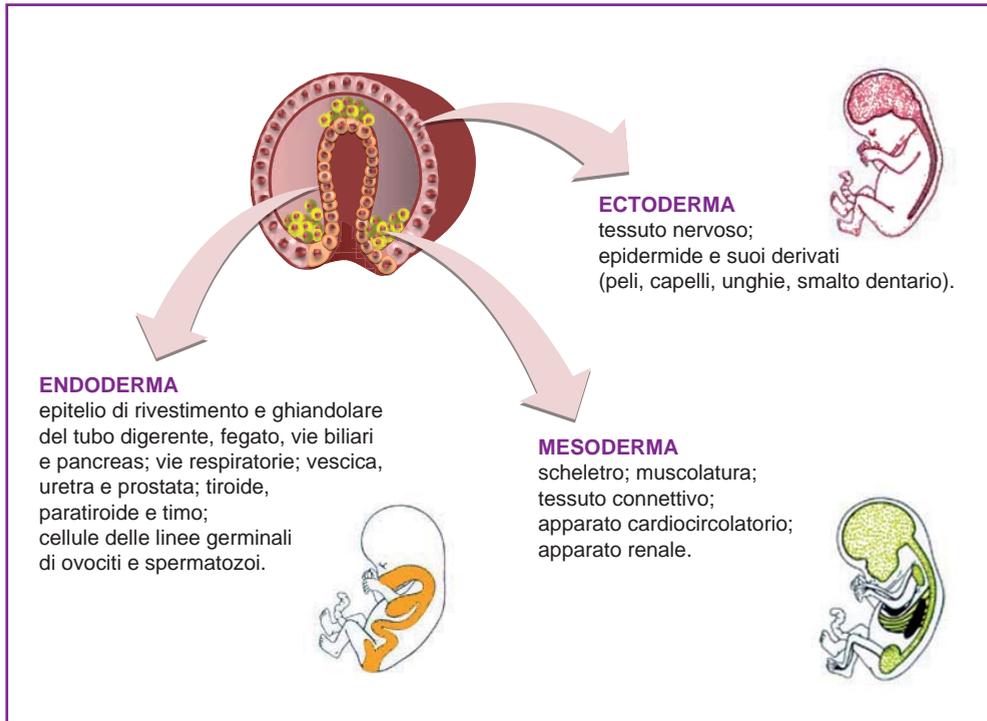


**Figura 9.** Le cellule staminali prelevate dalla blastocisti possono essere indotte a specializzarsi in diversi tipi di cellule somatiche mediante opportune condizioni e sostanze chiamate fattori di crescita.



**Figura 10.** In seguito ad un processo di invaginazione della blastocisti, a partire dal 14° giorno dalla fecondazione, l'embrione assume la forma di un sacco a doppia parete detto gastrula. Il foglietto esterno è detto ectoderma, mentre quello interno è detto endoderma. Tra i due strati cellulari rimane una cavità (blastocoele) nella quale si trovano le cellule da cui origina il terzo foglietto embrionale, detto mesoderma.

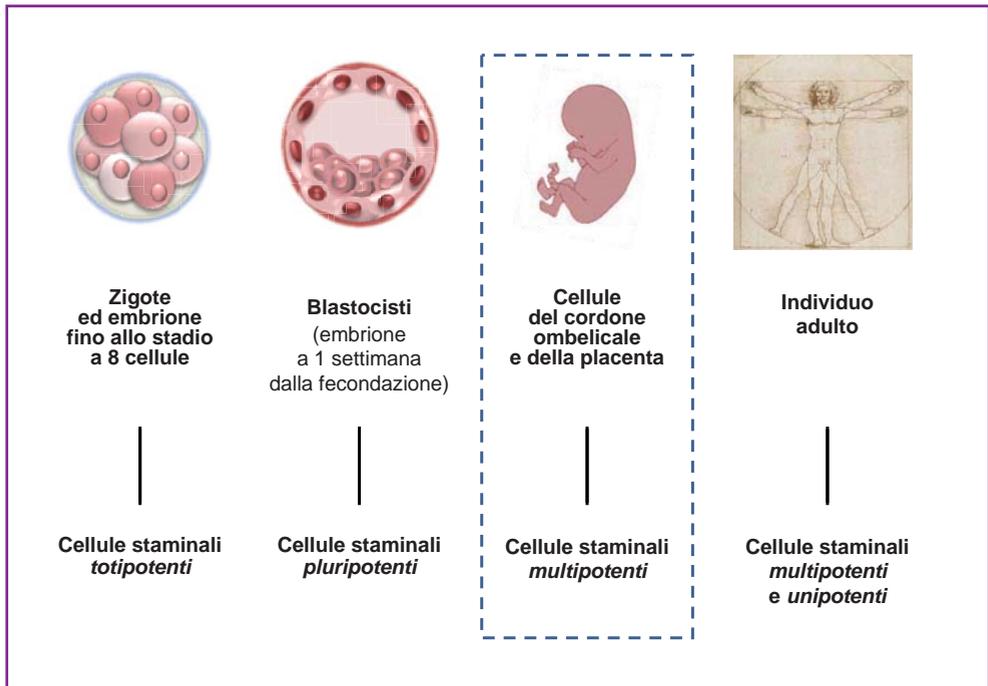
Allo strato cellulare superficiale della gastrula gli embriologi hanno dato il nome di foglietto esterno o ectoderma, mentre lo strato sottostante è stato chiamato foglietto interno o endoderma. Tra i due strati o foglietti si inserisce un terzo strato di cellule detto mesoderma. Da ognuno di questi tre foglietti embrionali deriveranno determinati tessuti del corpo: l'**ectoderma** dà origine alla pelle, agli occhi e al sistema nervoso; l'**endoderma** al rivestimento interno del tubo digerente e a molti organi, come i polmoni, il fegato e il pancreas; il **mesoderma** dà origine ai muscoli, alle ossa, al tessuto connettivo, al sangue, agli organi dell'apparato riproduttivo e dell'apparato escretore (**Figura 11**).



**Figura 11.** I tre foglietti embrionali danno origine a tipi cellulari, tessuti e organi specifici.

Pertanto già allo stadio di gastrula (tra la 2<sup>a</sup> e la 3<sup>a</sup> settimana dalla fecondazione), le cellule staminali che costituiscono l'embrione hanno acquisito dei tratti specifici che ne limitano la capacità di specializzazione, poiché sono destinate a diventare cellule tipiche di un determinato gruppo di tessuti. In altre parole, se si isolasse una cellula appartenente all'ectoderma e si facesse crescere in laboratorio essa potrebbe generare solo cellule epidermiche o cellule nervose. In modo analogo per le cellule appartenenti agli altri foglietti embrionali.

Che differenza c'è tra staminali pluripotenti e multipotenti? Abbiamo visto che man mano che lo sviluppo embrionale procede, le cellule staminali embrionali perdono progressivamente la loro potenza (**Figura 12**). Di fatto per le cellule staminali isolate dal feto, alla stregua di quelle presenti in alcuni distretti dell'or-



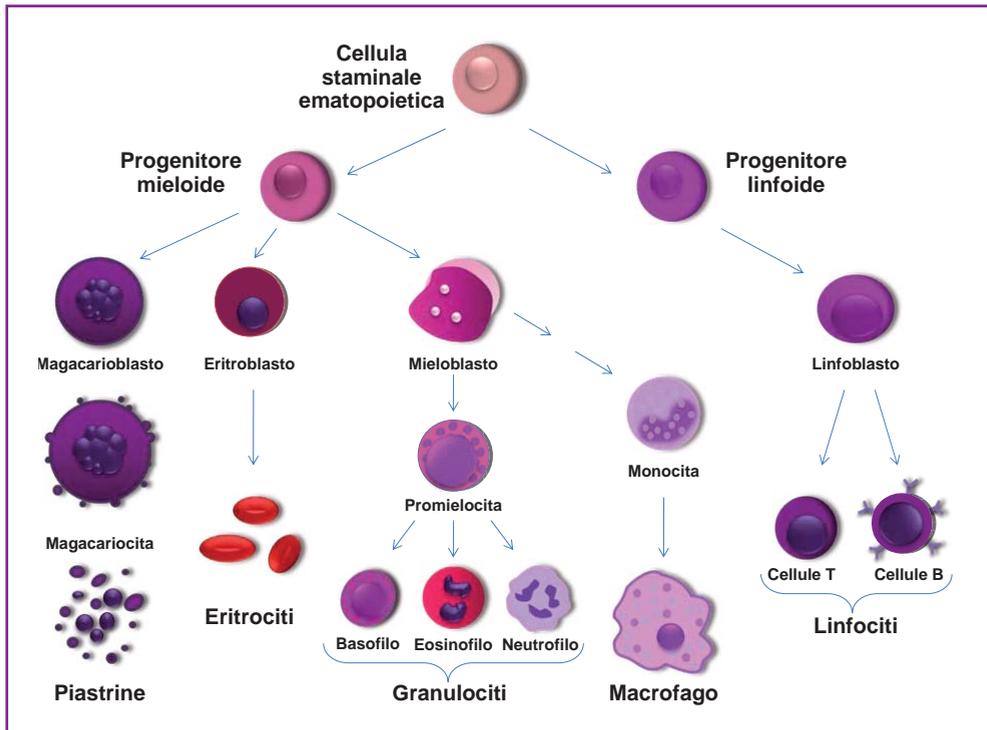
**Figura 12.** I diversi tipi di cellule staminali, classificate in base alla loro potenza cioè alla capacità di generare tessuti diversi.

ganismo adulto, la capacità di scegliere in che tipo di cellula trasformarsi è molto più limitata rispetto a quella che hanno le cellule del nodo embrionale della blastocisti. Si parla in questo caso di **multipotenza**. Vediamo meglio cosa significa con un esempio.

### **Le cellule staminali del sangue**

Per spiegare il concetto della multipotenza può essere utile tornare agli anni '60, quando i ricercatori scoprirono che il midollo osseo, un tessuto molle che si trova nell'interno cavo delle ossa, contiene le cellule staminali ematopoietiche. Queste cellule altro non sono che una riserva di cellule staminali da cui si generano quotidianamente milioni di cellule del sangue: globuli rossi, globuli bianchi, e piastrine. Si tratta di cellule staminali multipotenti in quanto da una cellula staminale ematopoietica possono originarsi tutti i tipi di cellule del sangue o ematiche, ma non altri tipi cellulari (**Figura 13**).

In altre parole, se si mettesse a crescere in laboratorio una cellula staminale ematopoietica nelle condizioni in cui è favorito il differenziamento in cellula nervosa, non si osserverebbe una tale trasformazione. Usando l'analogia della cellula bambina proposta all'inizio del capitolo, è come se queste cellule fossero già in una fase adolescenziale della vita ovvero avessero già intrapreso un percorso di formazione irreversibile per cui sono destinate a fare una data professione.



**Figura 13.** A partire dalle cellule staminali del sangue si formano grazie ad un continuo processo di specializzazione, detto ematopoiesi, tutte le cellule del sangue.

### **Le cellule staminali del cervello**

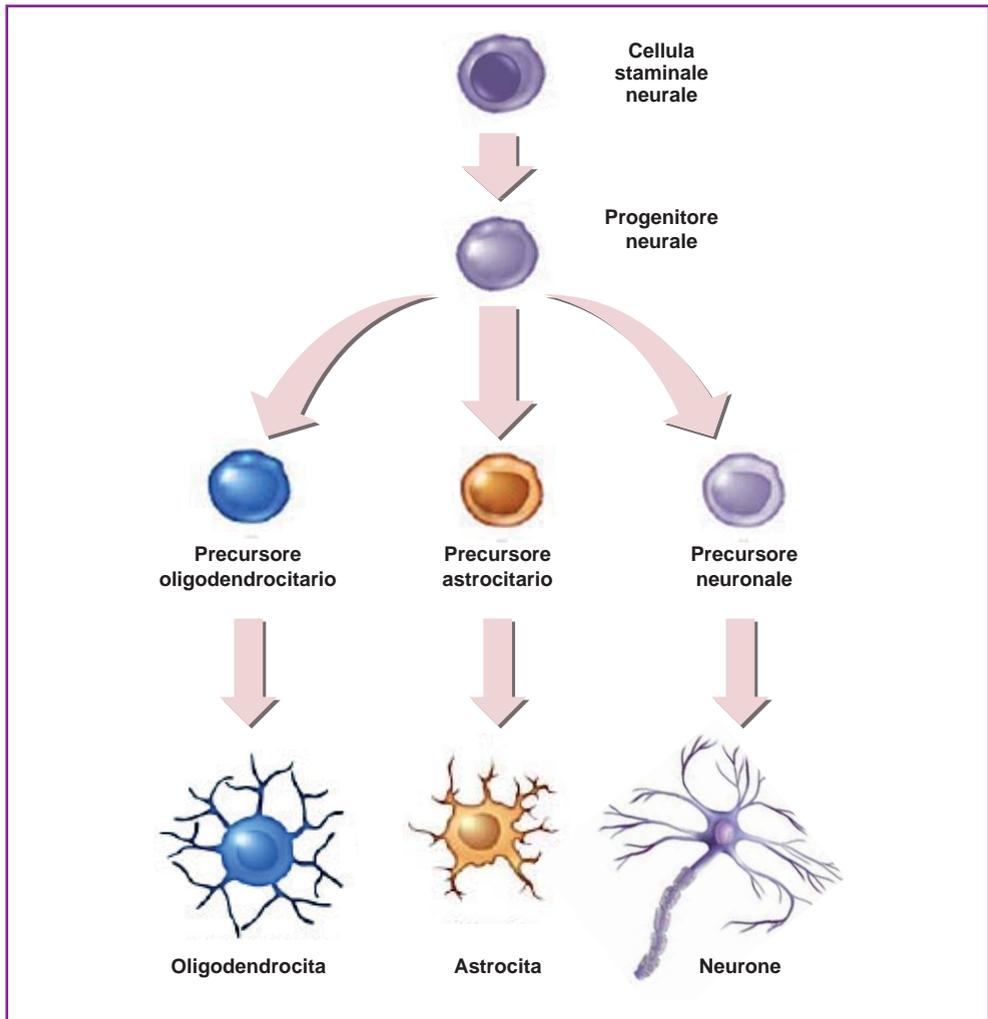
Un altro esempio di multipotenza è fornito dalle **cellule staminali neurali**, presenti sia nel feto che nell'adulto, la cui esistenza è stata riconosciuta in tempi relativamente recenti, intorno agli anni '90.

Anche in questo caso si tratta di cellule staminali multipotenti in quanto queste cellule **possono generare solo i tipi cellulari tipici del tessuto nervoso: neuroni, astrociti e oligodendrociti (Figura 14).**

### **Quando le staminali possono specializzarsi in un solo tipo di cellula**

Ci sono infine cellule staminali che non hanno la minima possibilità di scelta: sono le **cellule staminali unipotenti**.

Si tratta di cellule staminali che possono trasformarsi unicamente in solo tipo di cellula specializzata. Queste si trovano solo nell'organismo adulto e costituiscono un serbatoio per i tessuti ad elevato ricambio come la pelle e l'intestino. Un esempio classico di cellule staminali unipotenti è fornito proprio dalle **cellule staminali che formano lo strato più profondo dell'epidermide**, detto strato basale o germinativo. Le cellule di questo strato si dividono continuamente, dando origine ad una cellula staminale unipotente e ad una cellula destinata a specializzarsi in una cellula della pelle.



**Figura 14.** A partire dalle cellule staminali del cervello si formano tutte le cellule del tessuto nervoso: cellule della glia (oligodendrociti e astrociti) e neuroni.

## Perché le staminali sono tanto importanti?

Le cellule staminali riscuotono tanto interesse in primo luogo perché, essendo la fonte primaria da cui origina la vita, studiarle permetterà agli scienziati di ottenere preziose informazioni sugli eventi che si verificano durante lo sviluppo umano. Infatti la crescita dell'embrione, del feto e dell'individuo adulto è totalmente dipendente dalle cellule staminali, attraverso le varie fasi dello sviluppo embrionale, fetale e post-nascita.

Oltre a ciò, le cellule staminali costituiscono un **deposito di cellule essenziali per il mantenimento dell'organismo stesso**. Nell'individuo adulto le cellule staminali, presenti in alcuni distretti dell'organismo, dividendosi senza limite servono

come una sorta di **serbatoio vitale che garantisce il continuo ricambio delle cellule dell'organismo** man mano che queste si sfaldano, come nel caso della pelle o dell'intestino, o invecchiano e muoiono, come le cellule del sangue. Uno dei più efficienti e complessi meccanismi di rigenerazione cellulare avviene proprio nel midollo osseo dove le cellule staminali ematopoietiche producono ininterrottamente tutti i tipi di cellule del sangue, che si rinnovano totalmente ogni quattro mesi circa. Inoltre, in alcuni organi, come il pancreas e il fegato le popolazioni di cellule staminali presenti sul posto possono intervenire per riparare i tessuti usurati o danneggiati da lesioni o malattie.

#### CLASSIFICAZIONE DELLE CELLULE STAMINALI

Le cellule staminali possono essere classificate in base alla loro capacità di generare un solo tipo di cellule, molti o tutti i tipi di cellule:

##### Cellule staminali **totipotenti**

Presenti solo nelle prime fasi di formazione dell'embrione, sono in grado di dare origine a un intero organismo. Le staminali totipotenti possono formare anche tessuti extra-embryonali, come la placenta. Lo zigote, ovvero la prima cellula formata dopo la fecondazione, e le cellule dell'embrione fino allo stadio ad 8 cellule, sono staminali totipotenti.

##### Cellule staminali **pluripotenti**

Hanno una capacità di specializzarsi simile alle totipotenti (possono formare qualunque tipo di cellule), ma non possono formare un organismo intero, così come non possono generare tessuti esterni all'embrione. L'embrione, prima della formazione dei tre foglietti embrionali è formato principalmente da cellule di questo tipo.

##### Cellule staminali **multipotenti**

Conservano una certa capacità di specializzarsi, ma inferiore alle pluripotenti: possono infatti dare origine a tipi di cellule tipiche di un dato tessuto. Ad esempio, le staminali ematopoietiche sono in grado di differenziarsi solo in cellule del sangue, e non in cellule del tessuto muscolare o nervoso.

##### Cellule staminali **unipotenti**

Possono essere considerate staminali in senso lato: sebbene siano in grado di formare un unico tipo di cellule, conservano la capacità di autorinnovamento, possono quindi replicarsi all'infinito per rinnovare un tessuto. Un esempio è fornito dalle staminali della pelle.

Data la loro singolare abilità rigenerativa, **le cellule staminali offrono quindi enormi possibilità per il trattamento di malattie finora incurabili** come il diabete o le malattie cardiache. Si sente sempre più frequentemente parlare di **medicina rigenerativa** per descrivere questa nuova branca della medicina che, ricorrendo all'impiego delle cellule staminali, ha come scopo quello di riparare organi e tessuti danneggiati da malattie, traumi o dal semplice processo di invecchiamento. Molto lavoro resta tuttavia ancora da fare a ricercatori e medici per capire come usare queste cellule sui pazienti in modo sicuro ed efficace. Infatti ad oggi, come vedremo in seguito, sono possibili relativamente pochi usi delle staminali nella pratica clinica. La ricerca sulle cellule staminali resta comunque una delle aree più affascinanti della biologia contemporanea e, pur sollevando numerose questioni etiche, rappresenta una delle più promettenti sfide per il genere umano.

## Capitolo 2

### QUANTI TIPI DI CELLULE STAMINALI ESISTONO?

Quanti tipi di cellule staminali esistono? Una risposta saggia a questa domanda potrebbe essere: “Non lo so. Però ti posso dire quanti se ne conoscono”.

Fino a pochi anni fa gli scienziati lavoravano solo con due tipi di cellule staminali: le cellule staminali embrionali e le cellule staminali adulte. Recentemente, oltre a questi due tipi di cellule staminali, sono state scoperte le cellule staminali del liquido amniotico e sono state create in laboratorio delle staminali “artificiali”, le cosiddette staminali pluripotenti indotte.

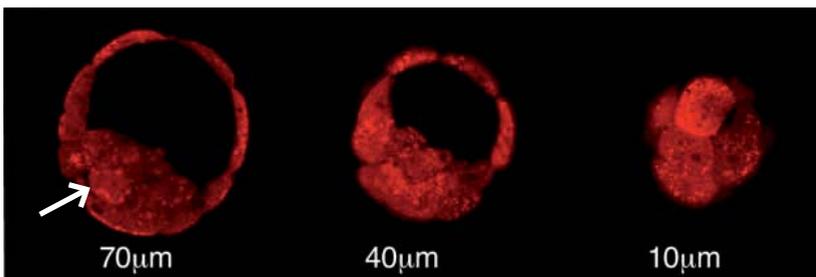
#### Cellule staminali embrionali

**Cosa sono?** Le cellule staminali embrionali sono cellule che hanno la stupefacente proprietà di poter generare tutte le cellule del corpo. Per questa loro caratteristica sono anche chiamate cellule staminali pluripotenti.

**Dove si trovano?** Le cellule staminali embrionali si trovano in embrioni a uno stadio molto immaturo dello sviluppo, quando sono più piccoli di una punta di spillo. Possono essere estratte dall’embrione allo stadio di blastocisti (**Figura 1**) e coltivate in laboratorio sotto forma di linee cellulari che si moltiplicano indefinitamente. Nel 1981 alcuni scienziati sono riusciti per la prima volta a ricavare delle cellule staminali da embrioni di topo (**Figura 2**).



**Figura 1.** Modello di cellula.  
(foto Divinemercy, wikimedia commons)



**Figura 2.** I primi stadi di sviluppo di un ovulo di topo fecondato (da destra verso sinistra). La freccia indica le cellule staminali embrionali all’interno della blastocisti. I numeri in basso indicano le dimensioni in micrometri.  
(foto Long J. et al., gentile concessione Biology Image Library)

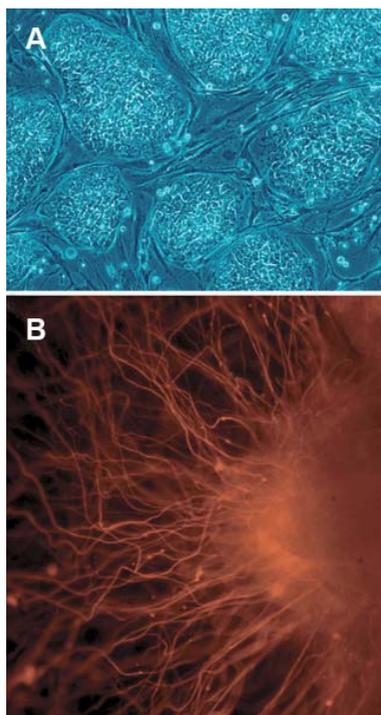
Solo nel 1998 si è invece riusciti a ricavare delle cellule staminali da embrioni umani, creati in provetta con la fecondazione artificiale e donati alla ricerca. Cellule staminali embrionali possono essere ricavate anche da embrioni ottenuti mediante la tecnica della clonazione o **trasferimento nucleare** (come illustrato nel capitolo 6).

**A cosa servono?** Sono considerate una risorsa preziosa per la medicina perché potrebbero essere usate per riparare tessuti e organi danneggiati oppure per curare gravi malattie.

**Si possono usare le cellule staminali embrionali per curare malattie?** Per adesso no. Ci sono ancora dei grossi ostacoli che non permettono di usare le cellule staminali embrionali per curare i pazienti: in primo luogo è difficile “convincere” una cellula staminale embrionale a diventare un’altra cellula più specializzata come una

cellula muscolare, una cellula nervosa o un globulo rosso. Per ora la trasformazione delle cellule staminali embrionali in cellule specializzate viene realizzata solo in alcuni laboratori di ricerca con procedimenti lunghi e costosi (**Figura 3**).

Inoltre il modo in cui la cellula staminale embrionale diventa una cellula specializzata è ancora misterioso e poco controllabile. Questo porta al secondo problema, cioè che le cellule staminali embrionali in alcuni casi possono diventare cellule cancerose, dando origine a un particolare tipo di tumore chiamato **teratoma**. Il momento in cui le cellule staminali embrionali potrebbero essere usate in clinica è però sempre più vicino. Infatti nel 2009 sono iniziate le prime sperimentazioni per vedere l’effetto di staminali embrionali su un piccolo numero di pazienti con lesioni alla spina dorsale, seguite nel 2010 da altre prove su pazienti con una rara malattia degli occhi (vedi capitolo 4). I risultati di queste sperimentazioni saranno importanti per decidere se continuare ad esplorare gli usi delle staminali embrionali per curare queste e altre malattie.



**Figura 3.** Cellule staminali embrionali (A) e cellule specializzate derivate da esse (B). (foto Benvenisty N., *wikimedia commons*)

**A cosa serve la ricerca sulle cellule staminali embrionali?** Molti scienziati in tutto il mondo sono impegnati a studiare le cellule staminali embrionali in modo da poterle usare in medicina.

Per fare questo bisogna trovare il modo di far crescere le cellule staminali embrionali in grandi quantità, trovare un metodo più efficiente ed economico per farle diventare cellule specializzate ed eliminare ogni rischio che diventino cellule cancerose. Se gli scienziati riusciranno a raggiungere questi obiettivi, le cellule staminali embrionali potranno fornire un rimedio per malattie finora incurabili come il diabete, l’infarto, il morbo di Parkinson, la sclerosi multipla, la sclerosi laterale amiotrofica, la distrofia muscolare di Duchenne. Inoltre le cellule staminali embrionali potrebbero essere usate per curare persone con danni alla spina dorsale (che sono rimaste invalide dopo un incidente) o persone che hanno perso la vista o l’udito.

## Cellule staminali adulte

**Cosa sono?** Le cellule staminali adulte sono cellule parzialmente specializzate responsabili di rigenerare le cellule che vengono perse in seguito a un danno o nella normale attività di un tessuto. Hanno la capacità sia di autorinnovarsi (cioè di rigenerare cellule staminali uguali a se stesse), sia di produrre le cellule specializzate che assolvono alle funzioni del tessuto o dell'organo di appartenenza. **Le cellule staminali adulte sono in genere multipotenti** poiché possono generare solo alcuni tipi di cellule specializzate e in quantità limitata, ma alcune staminali adulte sono **unipotenti** perché producono un solo tipo di cellula specializzata.

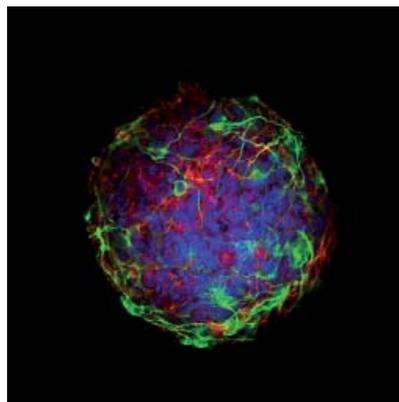
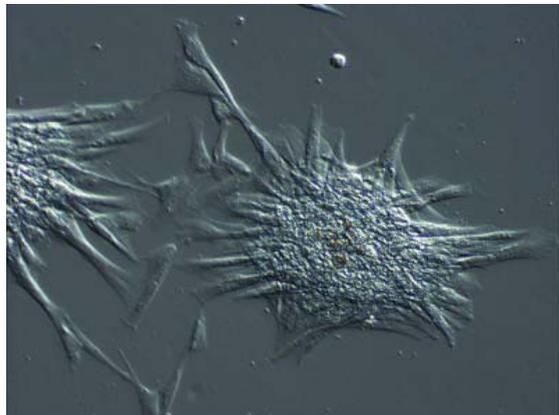
**Dove si trovano?** Le cellule staminali adulte si trovano in molti tessuti e organi del nostro corpo. In particolare sono state osservate nel midollo osseo (dove generano ogni giorno miliardi di cellule del sangue), nel cervello (dove producono i neuroni e le cellule di supporto) e nell'intestino (dove si dividono a un ritmo impressionante, rinnovando l'intero organo circa ogni cinque giorni). Un altro tipo di cellule staminali adulte, le cellule staminali mesenchimali, si trovano in diverse parti del corpo e danno origine a cellule dell'osso, della cartilagine e del tessuto adiposo. Per ora le cellule staminali sono state trovate solo in alcuni organi mentre in altri non sono mai state identificate. Pertanto non è chiaro se le cellule staminali esistano dappertutto o solo in alcuni tessuti.

**A cosa servono?** Le cellule staminali adulte, come quelle embrionali, in natura servono a rigenerare e a riparare i tessuti di cui fanno parte, e potrebbero avere lo stesso uso anche in medicina, per rimpiazzare delle parti di un organo o di un tessuto perdute o danneggiate. Nonostante le loro potenzialità siano più limitate rispetto alle cellule staminali embrionali, in quanto possono generare solo pochi tipi di cellule specializzate e in numero minore, presentano diversi vantaggi che le rendono estremamente preziose:

- 1) **Possono essere estratte da una persona adulta e reimpiantate nella stessa persona, evitando problemi di incompatibilità.** L'auto-trapianto di cellule del midollo osseo viene comunemente fatto per persone che devono subire una chemioterapia molto aggressiva: a queste vengono prelevate delle cellule staminali del midollo, quindi viene effettuata la chemioterapia e infine le staminali vengono rimesse nel circolo sanguigno della stessa persona in modo che vadano a ripopolare il midollo distrutto dalla chemioterapia. Le cellule staminali adulte possono essere anche usate per la terapia genica: in questo caso vengono estratte da un paziente portatore di una grave malattia genetica, vengono modificate in laboratorio in modo da riparare il difetto e reintrodotte nel paziente.
- 2) **Non pongono problemi etici**, poiché per ottenerle non è necessario distruggere embrioni.

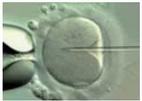
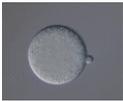
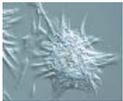
**Si possono usare le cellule staminali adulte per curare malattie?** Sì, le cellule staminali adulte sono già impiegate per curare alcune malattie: le cellule staminali del sangue sono usate per curare leucemie e linfomi, le cellule staminali corneali vengono trapiantate per rimediare a danni della cornea, le cellule staminali della pelle vengono adoperate per curare i grandi ustionati. Inoltre le cellule staminali adulte sono in sperimentazione per un gran numero di altre malattie. Le speranze più grandi sono riposte nelle cellule staminali neurali e nelle cellule staminali mesenchimali (**Figure 4 e 5**), che sono in fase di sperimentazione per curare un gran numero di malattie.

**Figura 4.** Cellule staminali adulte: aggregato di cellule staminali neurali.  
(foto Hwang E. e Halpain S., gentile concessione Biology Image Library)



**Figura 5.** Cellule staminali adulte: cellule staminali mesenchimali.  
(foto Koch T. et al., gentile concessione Biology Image Library)

**A cosa serve la ricerca sulle cellule staminali adulte?** La ricerca tenta di risolvere i notevoli problemi che ancora ostacolano l'uso delle terapie con staminali adulte: queste cellule infatti sono difficili da estrarre dai rispettivi tessuti e una volta estratte e messe in provetta si moltiplicano poco, si trasformano in cellule specializzate o muoiono. Tutti questi fattori fanno sì che le cellule staminali adulte

CONFRONTO TRA DIFFERENTI FONTI DI CELLULE STAMINALI			
	Staminali embrionali		Staminali adulte
Fonti	Fertilizzazione <i>in vitro</i>	Trasferimento nucleare	Tessuti adulti
Vantaggi	 possono produrre ogni tipo di cellula sono facili da isolare e crescere in laboratorio	 possono produrre ogni tipo di cellula sono facili da isolare e crescere in laboratorio sono geneticamente compatibili con il paziente	 sono geneticamente compatibili con il paziente
Limitazioni	rischio di formazione di teratomi (tumori embrionali) in seguito al loro trapianto	rischio di formazione di teratomi (tumori embrionali) in seguito al loro trapianto	possono produrre un numero limitato di tipi cellulari non si trovano in tutti i tessuti sono difficili da isolare e crescere in laboratorio

siano ottenibili in quantità molto scarse, spesso insufficienti per curare un paziente o per sperimentare una terapia su larga scala. Gli scienziati sopperiscono in parte a questa difficoltà sperimentando le terapie con cellule staminali su topi portatori di malattie o di danni simili a quelli dei pazienti.

## Cellule staminali fetali

**Cosa sono?** Sono cellule staminali estratte dal feto, durante il periodo dello sviluppo che va dalla decima settimana di gestazione fino alla nascita (Figura 6).

**A cosa servono?** Le cellule staminali fetali hanno essenzialmente le proprietà delle cellule staminali adulte, cioè sono parzialmente specializzate e possono generare solo pochi tipi cellulari. Tuttavia, essendo derivate da un organismo più giovane, sono dotate di maggiori capacità di moltiplicarsi e attecchire. A paragone delle cellule staminali adulte sarebbero inoltre più semplici da ottenere poiché potrebbero essere ricavate dai feti di aborti spontanei o volontari.

**Si possono usare per curare malattie?** Al momento no, ma sono in corso di sperimentazione sull'uomo. Esperimenti condotti su animali hanno mostrato che le cellule staminali fetali possono migliorare le conseguenze dell'infarto o del danno spinale.



**Figura 6.** Feto in un disegno di Leonardo da Vinci. (wikimedia commons)

## Cellule staminali del cordone ombelicale

**Cosa sono?** Le cellule staminali del cordone ombelicale sono cellule staminali del sangue. Sono simili alle cellule staminali del sangue che si trovano nel midollo osseo dell'adulto ma essendo derivate da un organismo più giovane (il neonato) hanno maggiori capacità di moltiplicarsi e di attecchire.

**Dove si trovano?** Le cellule staminali del cordone ombelicale si trovano nel sangue del cordone ombelicale e nel circolo sanguigno del neonato. Al momento della nascita, quando il cordone viene staccato dal neonato, le cellule in esso contenute possono essere facilmente raccolte e congelate per usi successivi.

**Si possono usare per curare malattie?** Sì, sono attualmente usate per curare diverse malattie del sangue, come le leucemie. La persona da curare viene trattata con forti dosi di chemioterapici, in modo da eliminare le sue cellule malate presenti nel sangue e nel midollo osseo, quindi gli vengono iniettate delle cellule staminali di cordone ombelicale, che popolano il midollo e producono nuove cellule sane del sangue. Poiché la quantità di cellule che si ricava da un cordone ombelicale è piuttosto scarsa, di solito le cellule staminali del cordone sono sufficienti solo a curare bambini fino a circa 25 Kg di peso. Una quantità molto maggiore di cellule staminali con le stesse caratteristiche può essere ricavata dalla placenta, ma questa procedura per ora è poco usata. Le cellule staminali del cordone ombelicale potrebbero

essere usate in futuro per curare altre malattie oltre a quelle del sangue: sono in corso sperimentazioni per il diabete, l'ictus e l'infarto.

## Cellule staminali del liquido amniotico

**Cosa sono?** Sono cellule staminali con caratteristiche miste tra quelle delle staminali embrionali e quelle delle staminali adulte. Infatti sembrano essere molto versatili (come le staminali embrionali) ma non formano tumori negli animali da esperimento (similmente alle staminali adulte). Le cellule staminali del liquido amniotico sono molto promettenti per un futuro uso clinico poiché sono relativamente facili da ottenere, potrebbero essere usate per curare il bambino stesso già al momento della nascita e inoltre non pongono i problemi etici delle cellule staminali embrionali.

**Dove si trovano?** Si trovano nel liquido amniotico, il liquido in cui è sospeso il feto durante la gravidanza.

**Si possono usare per curare malattie?** Ancora no. Le ricerche su queste cellule sono ancora agli inizi e non sono mai stati fatti studi sull'uomo per vedere la loro capacità di curare malattie. Nel 2010 alcuni scienziati sono riusciti a trasformare le cellule staminali del liquido amniotico in cellule staminali pluripotenti indotte (vedi paragrafo successivo) per renderle più simili a staminali embrionali e quindi più versatili. Tuttavia sono necessarie ancora molte ricerche prima che queste cellule raggiungano l'uso clinico.

## Cellule staminali pluripotenti indotte (iPS)

**Cosa sono?** Sono delle cellule staminali embrionali artificiali, che vengono prodotte in laboratorio a partire da cellule del corpo di diversa natura (es. cellule della pelle o del sangue). Le cellule di partenza vengono modificate in modo da far esprimere dei geni tipici delle staminali embrionali, con un processo chiamato **riprogrammazione**. Le cellule così modificate vengono chiamate cellule staminali pluripotenti indotte (**iPS, induced Pluripotent Stem cells**) e si comportano in modo molto simile alle cellule staminali embrionali, diventando capaci di formare tutti gli organi e i tessuti del corpo.

**Dove si trovano?** Vengono create nei laboratori di ricerca.

**Si possono usare per curare malattie?** Ancora no. I metodi usati per creare le cellule staminali pluripotenti indotte innescano dei processi che sono perlopiù misteriosi e che potrebbero facilitare una successiva trasformazione maligna delle cellule. Molti laboratori sono impegnati a cercare dei metodi per produrre iPS sempre più semplici e sicuri, e vengono continuamente prodotti dei miglioramenti in questo senso (**Figura 7**). Infatti le cellule staminali pluripotenti indotte rappresentano una risorsa molto promettente per la medicina, poiché per-



**Figura 7.** Cellule staminali pluripotenti indotte, sulla copertina della rivista *Nature Biotechnology*. (per gentile concessione Nature Publishing Group)

mettono di ottenere da una persona adulta una sorgente di cellule staminali “simil-embryonali” che potrebbero essere usate per curare la persona stessa senza rischi di rigetto. Tuttavia prima che queste cellule possano essere sperimentate per curare delle malattie è necessario che vengano studiate molto più a fondo.

## Capitolo 3

# LE CELLULE STAMINALI DEL CORDONE OMBELICALE: COME E PERCHÉ CONSERVARE IL CORDONE

### Cosa sono le cellule staminali del cordone ombelicale?

Le staminali del cordone ombelicale sono cellule staminali del sangue provenienti dal neonato e contenute nel cordone ombelicale, che viene staccato subito dopo la nascita (**Figura 1**). Come le cellule staminali del sangue adulto, sono in grado di generare tutte le altre cellule e gli altri elementi del sangue come globuli rossi, globuli bianchi e piastrine.

Tuttavia rispetto alle cellule staminali del sangue provenienti da un individuo adulto hanno due vantaggi:

- 1) sono più giovani e più efficienti nel produrre cellule del sangue.
- 2) sono più neutre dal punto di vista immunitario e quindi in caso di trapianto suscitano una reazione di rigetto attenuata.

La limitazione principale nell'uso delle staminali del cordone ombelicale per il trapianto è la loro quantità relativamente scarsa.

Questo fa sì che possano essere impiegate principalmente per trapiantare bambini. Recentemente però ha cominciato a diffondersi la pratica del **doppio trapianto di cordone**, che permette di usare le staminali provenienti da due cordoni ombelicali per trapiantare con successo molti pazienti adulti (1).

Il cordone ombelicale (**Figura 2**) contiene anche una piccolissima quantità di **cellule staminali mesenchimali**, che possono dare origine ad altri tessuti come l'osso, il grasso e la cartilagine.

L'uso medico delle cellule staminali mesenchimali del cordone



**Figura 1.** Neonato in sala parto a cui viene tagliato il cordone ombelicale. (foto Chaerani M. e Soemardjan I., wikimedia commons)



**Figura 2.** Cordone ombelicale.  
(foto Schokohäubchen, wikimedia commons)

tuttavia non è ancora documentato e, a causa della loro scarsa quantità, è estremamente improbabile che venga realizzato nel prossimo futuro.

## A cosa servono le cellule staminali del cordone ombelicale?

Le staminali del cordone ombelicale sono importanti per la medicina perché possono essere trapiantate in un individuo ricevente e generare l'insieme di tutte le cellule del sangue.

Poiché il sangue svolge molte funzioni vitali per l'organismo come la difesa dai microbi, il nutrimento e l'ossigenazione dei tessuti e la coagulazione (che arresta la perdita di sangue in caso di ferite), la possibilità di poterlo rigenerare è fondamentale per curare molte malattie (**Tabella 1**) (2):

- alcune **malattie ereditarie del sangue, del metabolismo, del sistema immunitario**. In questi casi le cellule da trapiantare devono essere prelevate da un altro individuo, poiché quelle del malato sono malate anch'esse.
- alcuni **tipi di cancro**. In questo caso il trapianto non è curativo di per sé ma viene fatto in seguito a una dose molto forte di chemioterapia e/o radioterapia. Questa serve a distruggere il tumore ma, come effetto collaterale, distrugge anche le cellule del sangue e del midollo osseo del paziente.

Nel caso delle leucemie non possono essere usate per il trapianto cellule staminali provenienti dal paziente stesso perché è probabile che portino alcuni dei difetti responsabili della malattia. Nel caso dei tumori solidi invece possono essere usate cellule staminali autologhe (ovvero provenienti dal paziente stesso, dal cordone ombelicale prelevato al momento della nascita e conservato oppure da un prelievo di midollo osseo). Tuttavia l'uso di cellule autologhe, sebbene eviti problemi di rigetto, è privo di un importante effetto antitumorale chiamato *graft versus leukemia* (reazione del trapianto contro la leucemia) che si verifica invece in caso di trapianto da un altro donatore.

In generale, per quanto riguarda le cellule staminali del cordone ombelicale, sono molto maggiori i casi in cui è consigliato il trapianto allogenico (cioè da donatore estraneo) rispetto al trapianto autologo (cioè dal cordone del paziente stesso).

**Tabella 1.** Malattie per cui è indicato il trapianto di cellule staminali del cordone ombelicale per adulti o bambini

Malattia	Trapianto allogenico	Trapianto autologo
<b>Leucemie e linfomi</b>		
Leucemia linfocitica acuta ad alto rischio	sì	no
Leucemia mieloide acuta ad alto rischio	sì	no
Leucemia mieloide acuta secondaria	sì	no
Leucemia mielomonocitica giovanile	sì	no
Leucemia mieloide cronica recidiva	sì	no
Leucemia linfocitica cronica	sì	no
Linfoma di Hodgkin avanzato o recidivo	sì	sì*
Linfoma non-Hodgkin recidivo	sì	sì*
<b>Malattie mieloproliferative</b>		
Sindromi mielodisplastiche	sì	no
Altre malattie mieloproliferative	sì	no
Mieloma multiplo	sì	sì*
<b>Tumori infantili</b>		
Medulloblastoma ad alto rischio	sì	no
Neuroblastoma stadio 3-4	sì	no
<b>Altre malattie</b>		
Malattie ereditarie del metabolismo	sì	no
Emoglobinopatie (talassemia)	sì	no
Anemia falciforme	sì	no
Immunodeficienze congenite	sì	no
Anemia aplastica congenita	sì	no
Anemia aplastica severa	sì	sì**
Anemia di Fanconi	sì	no
Anemie congenite	sì	no

\* Il trapianto autologo di cellule staminali del cordone ombelicale può essere effettuato ma non ha alcun vantaggio rispetto a un trapianto di staminali prelevate dal midollo o dal sangue circolante del paziente stesso.

\*\* Il trapianto autologo di cellule staminali del cordone ombelicale è indicato solo se non si trova un donatore estraneo compatibile per il trapianto allogenico.

## La donazione del cordone ombelicale

Una donna incinta può decidere di donare il cordone ombelicale del suo bambino. In questo caso, quando il cordone ombelicale verrà staccato dal neonato, le cellule contenute in esso verranno prelevate e congelate per un eventuale uso futuro. Se, viceversa, non è stata predisposta la donazione del cordone, questo verrà gettato via insieme alle preziose cellule staminali in esso contenute.

La donazione del sangue cordonale non comporta nessun disagio per la madre o per il neonato, poiché le cellule staminali vengono recuperate dal cordone già staccato.

Le cellule staminali del cordone ombelicale possono essere conservate per 15 anni allo stato congelato (**Figura 3**); oltre i 15 anni non ci sono evidenze che siano ancora adatte ad essere trapiantate.

Se in questo lasso di tempo un paziente ne avrà bisogno, le cellule verranno impiegate per il trapianto. In questo modo potranno essere salvate molte persone (soprattutto bambini) affette da malattie altrimenti incurabili.



**Figura 3.** Bidone contenente azoto liquido alla temperatura di circa  $-150^{\circ}\text{C}$  per il congelamento di cellule.

(foto Makhinya A., [wikimedia commons](#))

### Le banche pubbliche per la conservazione del cordone ombelicale

In Italia nel 2010 erano presenti 18 banche pubbliche per la conservazione delle staminali del cordone ombelicale. Le banche italiane fanno parte di una **rete di banche pubbliche presenti in tutto il mondo** in cui sono conservati centinaia di migliaia di campioni di sangue cordonale.

In queste banche è possibile donare il cordone ombelicale per un trapianto allogenico (ovvero per un ricevente estraneo e sconosciuto) o per un trapianto dedicato. In quest'ultimo caso il trapianto viene programmato per un membro della famiglia affetto da una grave malattia.

Le banche pubbliche sono necessarie perché, per effettuare un trapianto, è necessario che il donatore e il ricevente abbiano delle caratteristiche di compatibilità. Queste caratteristiche derivano dalla presenza di alcune proteine chiamate **antigeni di istocompatibilità**, che vengono usate dal sistema immunitario per riconoscere ciò che appartiene al proprio organismo da ciò che non gli appartiene. Un paziente può essere trapiantato solo con materiale proveniente da un individuo che ha, almeno in buona parte, gli stessi antigeni di istocompatibilità. In caso contrario il sistema immunitario del ricevente svilupperà una reazione di rigetto che può causare la morte del paziente stesso.

Fra parenti stretti (genitori, figli, fratelli) c'è una probabilità di circa il 30% di trovare un donatore compatibile per un trapianto. In mancanza di un donatore appartenente alla famiglia (cosa piuttosto comune al giorno d'oggi, essendo le famiglie sempre meno numerose) è necessario cercarlo fra gli estranei. In questo caso è molto più difficile trovare un donatore compatibile. **Le banche del cordone ombelicale (così come le banche del midollo osseo) permettono a molti malati che non hanno un donatore compatibile in famiglia di trovare un donatore estraneo compatibile, offrendogli la possibilità di guarire.**

Naturalmente più sono numerosi i campioni di sangue cordonale conservati nelle banche pubbliche, maggiore è la possibilità che un paziente trovi il donatore compatibile. Quindi, più donne sceglieranno di donare il cordone ad una banca pubblica, più ci saranno possibilità di cura per tutti.

### Vantaggi e svantaggi della donazione ad una banca pubblica

L'unico svantaggio della donazione di sangue cordonale a una banca pubblica è rappresentato dal fatto che **solo una minoranza degli ospedali italiani è accreditato per la donazione**. Per avere l'accreditamento, un ospedale deve ospitare almeno 500 parti l'anno e avere del personale preparato per la raccolta del sangue cordonale.

Nelle banche pubbliche vengono accettati solo campioni di sangue cordonale di elevata qualità, che contengono un alto numero di cellule staminali provenienti da parti a termine. Tutti i campioni raccolti vengono sottoposti ad esami approfonditi per verificare l'assenza di malattie (**Figura 4**).

Le cellule staminali vengono conservate fino a che ne viene fatta richiesta per curare un paziente (in Italia o all'estero) che abbia le caratteristiche

adatte per il trapianto. Contrariamente alla donazione ad una banca privata, la donazione alla banca pubblica non prevede spese per la madre.



**Figura 4.** Test diagnostici su campioni biologici.  
(foto Berenguer J., US Navy, wikimedia commons)

### Le banche private per la conservazione del cordone ombelicale

Negli ultimi anni sono nate molte banche private per la conservazione del sangue di cordone ombelicale. **In Italia e in Francia la legge non permette la creazione di banche private**; tuttavia nel 2010 esistevano 23 banche private estere con intermediari in Italia, che proponevano ai futuri genitori di conservare le staminali in un altro paese. In Francia, invece, la legge non permette l'esportazione delle staminali di cordone.

Le banche private per la conservazione del sangue di cordone nella quasi totalità dei casi non fanno un'informazione corretta sulla donazione. Ai futuri genitori viene raccontato che il sangue cordonale può essere conservato per tempi molto più lunghi di quanto dimostrato scientificamente (fino a 30 anni) e che la donazione privata rappresenta una sorta di assicurazione sulla vita per il bambino, nel caso in cui dovesse ammalarsi di una malattia per cui è necessario il trapianto. Spesso inoltre le pubblicità delle banche private attribuiscono alle staminali cordonali le proprietà di cellule staminali multipotenti, capaci di trasformarsi in cellule cardiache o nervose e di curare infarti, ictus e malattie neurodegenerative. Infine, in alcuni casi viene fatto intendere che sia quasi impossibile, in caso di necessità, trovare un donatore compatibile in una banca pubblica, laddove è stato dimostrato che questa probabilità si aggira intorno al 75% per una persona di etnia ovest-europea.

## Vantaggi e svantaggi della donazione ad una banca privata

Chi decide di conservare le staminali del sangue cordonale nelle banche private lo fa soprattutto per la difficoltà di trovare nelle vicinanze un ospedale accreditato per la donazione. La scelta di conservare le staminali in una banca privata spesso viene motivata anche dal fatto che **le banche private hanno dei criteri più blandi rispetto alle banche pubbliche per accettare i campioni**, per esempio per quello che è il volume minimo necessario di sangue cordonale affinché possa essere fatta la conservazione.

Un chiaro svantaggio della conservazione in banche private è il costo, che si aggira intorno ai 2000-3000 euro per la donazione più 200 euro l'anno per la successiva conservazione. Ma soprattutto esiste un grande svantaggio per la collettività che deriva dalla conservazione in banche private: **la donazione alle banche private, infatti, sottrae decine di migliaia di cordoni alla donazione pubblica**. Fra il 2006 e il 2009, 34 mila unità di sangue cordonale sono andate dall'Italia alle banche private all'estero, contro 10 mila unità donate alle banche pubbliche.

## È davvero utile conservare per sé le cellule staminali del cordone ombelicale?

Alcuni fra i maggiori scienziati del mondo e numerose associazioni di medici e pazienti (tra cui l'Accademia americana di Pediatria, il *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* inglese e l'Associazione mondiale dei Donatori di midollo) sono contrari alla conservazione del sangue cordonale in banche private.

Anche in Italia nel 2010 il Ministero della Salute, per voce del sottosegretario Eugenia Roccella, ha incoraggiato la donazione alle banche pubbliche e si è espresso negativamente riguardo alla conservazione in banche private (3).

Un atteggiamento così deciso da parte di scienziati e autorità è motivato dal fatto che le probabilità che un bambino si trovi a dover usufruire delle staminali del proprio cordone ombelicale sono circa 1 su centomila. Quindi **la quasi totalità dei campioni di sangue cordonale conservati nelle banche private è destinato ad essere inutilizzato**.

A dimostrazione di questo, fino al 2010 nessuna donazione privata italiana, su almeno 20.000 effettuate, è mai stata usata per il trapianto autologo. Negli Stati Uniti in 15 anni, dal 1993 al 2008, ci sono stati solo tre casi documentati di trapianto autologo effettuato con staminali di cordone conservate in banche private.

## La donazione altruistica

La donazione del sangue cordonale a una banca pubblica offre una possibilità in più che una persona con una malattia gravissima possa essere curata. Donare il sangue del cordone ombelicale a una banca pubblica è



**Figura 5.** Donare il cordone ombelicale a una banca pubblica è un gesto altruistico.  
(foto Dorian S., stockxchng)

un piccolo gesto che può salvare la vita a qualcuno (più probabilmente a un bambino) e che, in ogni caso, contribuisce ad una società migliore (**Figura 5**).

### **Riferimenti bibliografici**

1. Sideri A, Neokleous N, De La Grange PB, *et al.* An overview of the progress on double umbilical cord blood transplantation. *Haematologica* 2011;96(8):1213-20.
2. Sullivan MJ. Banking on cord blood stem cells. *Nature Reviews Cancer* 2008;8(7):554-63.
3. Laggia A, Stimamiglio S. La guerra dei cordoni. *Famiglia Cristiana* 3/6/2010.

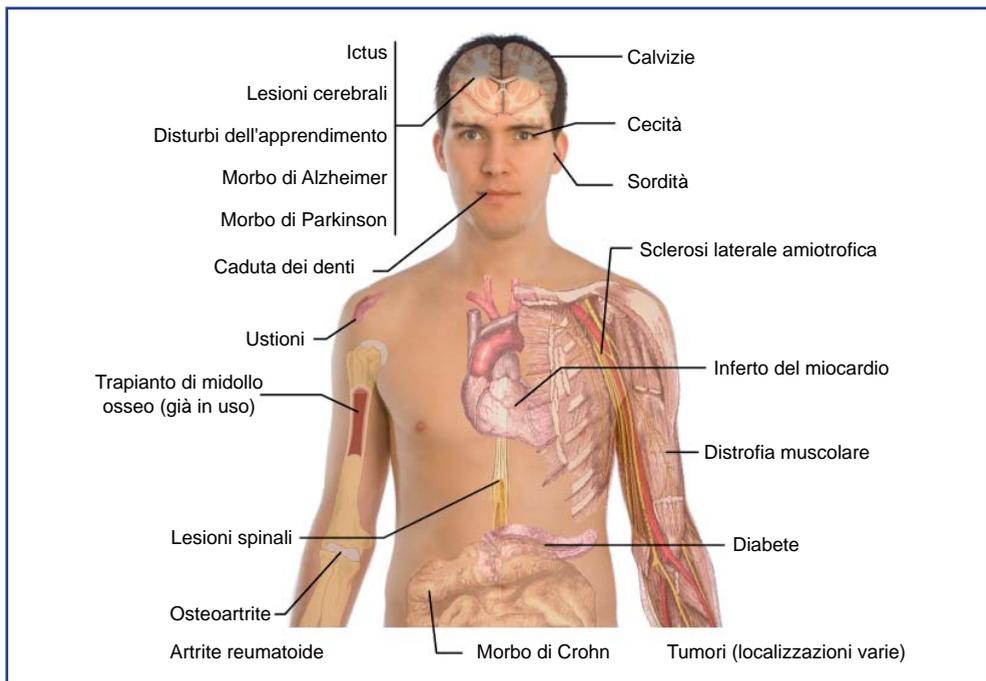
## Capitolo 4

# TERAPIE POSSIBILI CON LE CELLULE STAMINALI: PRESENTE E FUTURO

Le cellule staminali vengono spesso indicate come una straordinaria promessa per la cura di gravi malattie, dal diabete al morbo di Parkinson. Tuttavia molto lavoro è necessario per tradurre questa promessa in realtà. In questo capitolo vedremo quali malattie possono effettivamente beneficiare del trattamento con cellule staminali e quali speranze esistono di poter realizzare delle “terapie staminali” in un futuro vicino o lontano.

### Cos'è una terapia con le cellule staminali?

Una terapia con le cellule staminali è un intervento medico in cui delle cellule staminali (o cellule derivate da esse) vengono adoperate per riparare un danno. Il danno da riparare può essere circoscritto a un tessuto, a un organo o a un gruppo specifico di cellule (come le cellule del pancreas che producono insulina, nel caso del diabete), o viceversa può riguardare un'intera funzione dell'organismo (come la difesa immunitaria o la produzione di sangue) (**Figura 1**).



**Figura 1.** Usi potenziali delle cellule staminali in medicina. (foto Hågström M., *wikimedia commons*)

## Quali cellule staminali vengono usate in terapia?

Le cellule staminali adulte (come quelle del sangue) sono già usate in clinica da vari decenni. Hanno il vantaggio di poter essere estratte da individui adulti e di essere facilmente controllabili, laddove le staminali embrionali possono facilmente formare tumori o tessuti indesiderati. I loro limiti principali sono la quantità limitata e la scarsa versatilità.

Le cellule staminali embrionali hanno grandi potenzialità, in quanto potrebbero essere usate per riparare qualsiasi tipo di danno. Sono però ancora relativamente poco conosciute, e la loro trasformazione in cellule specializzate è difficile da controllare. Inoltre, al contrario delle staminali adulte pongono problemi di tipo etico, potendo essere ottenute solo dalla distruzione di embrioni.

## Il presente: quali malattie vengono curate con le cellule staminali?

Il **trapianto di cellule staminali del sangue (o cellule staminali ematopoietiche)** è l'unica terapia largamente usata che fa uso di staminali. Le cellule staminali del sangue si trovano sia nel sangue che nel midollo osseo. Vengono prelevate dal sangue o dal midollo di una persona e possono essere trasferite in un altro individuo (**trapianto allogenico**) o nella persona stessa da cui sono state prelevate (**trapianto autologo**). Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, sia autologo che allogenico, viene usato per curare diversi tipi di leucemia e di linfoma e alcune malattie del sangue sia ereditarie che acquisite (per un elenco dettagliato, vedere riferimento 1). Il trapianto di staminali ematopoietiche può essere usato anche per curare alcune rare malattie ereditarie, che comprendono malattie del metabolismo e della funzione immunitaria. Un caso particolarmente interessante in cui il trapianto di staminali ematopoietiche è stato usato per curare una grave malattia ereditaria del sistema immunitario è quello dei bambini con immunodeficienza severa combinata (SCID, *Severe Combined Immune Deficiency*), familiarmente chiamati "**bambini nella bolla**". Questa malattia comporta un'assenza pressochè totale di difese immunitarie e costringe i piccoli pazienti a vivere in un ambiente isolato da qualsiasi contaminazione, come una bolla di plastica. La storia dei "bambini nella bolla" ha ispirato diversi film e opere teatrali. Bambini affetti da SCID sono stati curati con il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche, estratte dal piccolo paziente e modificate mediante il trasferimento di un gene sano. Questo trattamento, nell'insieme chiamato **terapia genica**, ha avuto successo nella maggior parte dei pazienti, anche se non è privo di rischi (2).

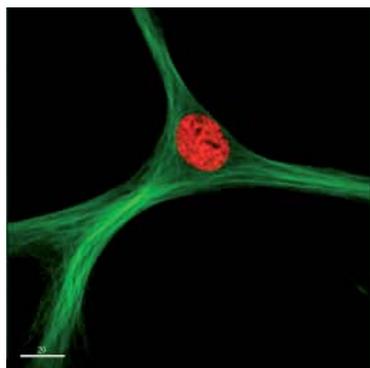
Le **cellule staminali della cornea**, il tessuto trasparente che copre la parte anteriore dell'occhio, vengono usate dal 1997 per rigenerare l'epitelio della cornea, che viene trapiantato in pazienti con la cornea danneggiata da malattie, infezioni o traumi. Normalmente le cellule staminali vengono prelevate dall'occhio sano: infatti è sufficiente un millimetro di *limbus* (il confine tra la parte colorata e quella bianca dell'occhio) per estrarre cellule staminali in quantità sufficiente da tentare la ricostruzione della cornea.

Le **cellule staminali della pelle**, grazie alla loro capacità di far crescere una nuova pelle su supporti trapiantabili, sono usate per curare le vittime di gravi ustioni. Anche in questo caso, sono sufficienti pochi millimetri di pelle (di solito ricavata

dalle ascelle, che più facilmente rimangono protette dal danno) per far crescere la superficie necessaria a ricoprire tutto il corpo.

## Il futuro più vicino: quali malattie potrebbero essere curate con le cellule staminali?

Molti malati sono speranzosi di poter usufruire di terapie basate sull'uso delle cellule staminali, in particolare per **riparare danni a carico del cuore e del midollo spinale**. Tuttavia le terapie che fanno uso di cellule staminali per malattie cardiache o lesioni spinali sono ancora allo **stadio sperimentale**, ovvero sono in prova su un



**Figura 2.** Cellula staminale mesenchimale. (foto Ghanson, *wikimedia commons*)

numero limitato di pazienti in modo da poterne valutare l'efficacia e i rischi. La maggior parte delle sperimentazioni oggi in corso usano **cellule staminali adulte ematopoietiche e mesenchimali (Figura 2)** per trattare pazienti con disfunzioni cardiache, ictus o lesioni spinali. Un **elenco aggiornato delle sperimentazioni in corso con cellule staminali** si trova su sito **clinicaltrials.gov**, curato dagli istituti nazionali statunitensi per la sanità (*National Institutes of Health*). I risultati delle sperimentazioni fatte finora non sono tuttavia completamente convincenti e c'è bisogno di prove più chiare perché le terapie con cellule staminali adulte possano essere offerte a tutti i pazienti che ne avrebbero bisogno.

Nel 2010 la *Food and Drug Administration* (FDA) americana ha rilasciato i primi permessi per effettuare **sperimentazioni sull'uomo con cellule staminali embrionali**, segnando un punto di svolta per lo sviluppo di future terapie con queste cellule. Le staminali embrionali verranno usate nell'ambito di sperimentazioni volte a riparare lesioni spinali in vittime di traumi e per ricostruire la retina (il tessuto presente sul retro dell'occhio, che converte la luce in immagini) in pazienti affetti da malattie dell'occhio. I risultati di queste prime sperimentazioni con cellule staminali embrionali sono attesi con enorme impazienza sia dai malati che dalla comunità scientifica. Infatti le cellule staminali embrionali uniscono una grande versatilità e capacità di moltiplicarsi, e potrebbero in teoria essere in grado di riparare tessuti e organi gravemente danneggiati da incidenti o malattie. **I pazienti che più probabilmente potrebbero beneficiare in un prossimo futuro di terapie con staminali embrionali sono quelli in cui la malattia ha danneggiato una zona ben circoscritta del corpo**, in cui è più semplice impiantare le cellule staminali nella speranza che sostituiscano le cellule danneggiate: pazienti con disfunzioni cardiache, con danni alla cartilagine, pazienti diabetici, pazienti con morbo di Parkinson o corea di Huntington. L'attore Michael J. Fox, colpito dal morbo di Parkinson all'età di trent'anni (**Figura 3**),



**Figura 3.** L'attore Michael J. Fox nel 1988, prima della malattia. (foto Light A., *wikimedia commons*)

è probabilmente il più famoso sostenitore sull'uso delle staminali nella terapia di questa malattia e ha creato una fondazione (la *Michael J. Fox Foundation*) che raccoglie fondi per la ricerca di nuove cure per il Parkinson.

Tuttavia le sperimentazioni fatte in passato in cui sono state usate cellule staminali embrionali o fetali per trattare malattie di vario genere, e in particolare per il morbo di Parkinson, hanno rivelato grandi difficoltà, che andranno risolte prima di poter offrire ai pazienti terapie a base di staminali.

## Il futuro più lontano: quali malattie potrebbero essere curate con le cellule staminali?

Molti pazienti con malattie gravi non hanno oggi a disposizione cure efficaci e ripongono grandi speranze in future terapie a base di cellule staminali. Le malattie che potrebbero beneficiare in futuro di un trapianto di staminali comprendono **malattie sia ereditarie che acquisite, che spesso colpiscono la funzionalità dell'intero sistema nervoso o muscolare**, come la distrofia di Duchenne, la sclerosi multipla, la sclerosi laterale amiotrofica e il morbo di Alzheimer. Anche i pazienti con **lesioni spinali** dovute a incidenti potrebbero beneficiare di un trapianto di staminali.

Le sperimentazioni fatte con cellule staminali adulte o embrionali su animali hanno in alcuni casi dato risultati promettenti, ma purtroppo sono molto difficili da applicare all'uomo. Prima che le terapie a base di staminali possano essere rese disponibili a tutti coloro che ne hanno bisogno, rimangono da superare grandi ostacoli: la fonte di cellule staminali da usare per la terapia (adulte, fetali, embrionali o iPS?), la difficoltà di "convincere" le cellule staminali a ricreare il tessuto voluto e di farle sopravvivere a lungo termine una volta trapiantate, i problemi etici e di sicurezza legati alle cellule staminali embrionali. Laboratori di ricerca in tutto il mondo (e anche in Italia, vedi capitolo 8) stanno lavorando per risolvere questi problemi e far diventare realtà le terapie con cellule staminali.

Negli Stati Uniti, oltre a Michael J. Fox, molti personaggi influenti sono impegnati nel sostenere la ricerca sulle staminali embrionali. Uno dei maggiori sostenitori delle staminali embrionali è stato Christopher Reeve, l'attore del film *Superman* rimasto paralizzato dopo una caduta da cavallo (**Figura 4**).

Reeve era stato anche sottoposto a un trapianto di cellule staminali che purtroppo ha dato scarsi risultati. Anche in seguito al suo impegno, negli Stati Uniti l'opinione pubblica è largamente favorevole all'uso delle cellule staminali embrionali per curare malattie gravi (3).

Nella fantasia dei vignettisti, l'uso delle cellule staminali per ricostruire gli organi ha trovato applicazioni impreviste, come è bene illustrato nella vignetta che segue.



**Figura 4.** L'attore Christopher Reeve prima dell'incidente nel 1985 (a sinistra) e poco prima della sua morte, nel 2003 (a destra). (foto *Entheta*, *wikimedia commons*)



Una delle questioni più dibattute nel campo delle terapie staminali è l'offerta di cure "miracolose" da parte di cliniche situate in Paesi lontani, come descritto nel riquadro seguente. Per aiutare i pazienti nella difficile scelta di indirizzarsi verso le terapie più sicure, la Società internazionale per la ricerca sulle cellule staminali (*International Society for Stem Cell Research*, ISSCR: [www.isscr.org](http://www.isscr.org)) offre delle linee guida in italiano per chi pensa di sottoporsi a una terapia con cellule staminali, in modo da poter valutare l'affidabilità, la sicurezza e il rispetto dei diritti del paziente.

#### PERCHÉ ALCUNI PAZIENTI VANNO IN PAESI LONTANI PER RICEVERE TERAPIE CON CELLULE STAMINALI?

Alcuni Stati hanno delle leggi più permissive delle nostre che regolamentano l'uso di terapie con cellule staminali. In particolare la Cina permette l'uso di cellule staminali per trattare pazienti con una gran varietà di malattie.

Di conseguenza le cliniche cinesi offrono "terapie staminali" che non potrebbero essere effettuate nei paesi occidentali e alcuni pazienti vi si sottopongono nella speranza di trovare una cura, o almeno un miglioramento della loro condizione.

Tuttavia le "terapie staminali" praticate in Cina non sono precedute da sperimentazioni cliniche controllate per verificare la loro sicurezza ed efficacia (4).

Inoltre il costo di una "terapia staminale" si aggira intorno a 30.000 euro per il primo trattamento, con una somma di 3-10.000 euro per interventi aggiuntivi e controlli medici. Nel 2009 il governo cinese ha introdotto una nuova legge nel tentativo di controllare la qualità delle terapie effettuate con cellule staminali, ma secondo alcuni scienziati le nuove norme non saranno in grado di regolamentare il mercato, spesso ambiguo, di queste terapie (4).

## **Riferimenti bibliografici**

1. [www.marrow.org/PHYSICIAN/Tx\\_Indications\\_Timing\\_Referral/Diseases\\_Treatable\\_by\\_HCT/index.html](http://www.marrow.org/PHYSICIAN/Tx_Indications_Timing_Referral/Diseases_Treatable_by_HCT/index.html) (National Marrow Donor Program, sito dell'associazione americana per la donazione di midollo osseo).
2. Hacein-Bey-Abina S, Hauer J, Lim A, *et al.* Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2010;363(4):355-64.
3. Evans MDR and Kelley J. US attitudes toward human embryonic stem cell research. *Nature Biotechnology* (<http://www.nature.com/nbt/journal/v29/n6/full/nbt.1891.html>).
4. Ciranoski D. Stem-cell therapy faces more scrutiny in China. *Nature* 2009;459:146-7.

## Capitolo 5

### LE FRONTIERE DELLA RICERCA: QUANDO UNA CELLULA ADULTA TORNA BAMBINA

Una delle scoperte più recenti nel campo delle cellule staminali riguarda la possibilità di ottenere cellule staminali simili a quelle embrionali a partire da cellule adulte dell'organismo.

Questa scoperta è l'equivalente di una rivoluzione nel mondo della ricerca sulle cellule staminali e molti scienziati pensano che cambierà completamente il futuro uso delle cellule staminali in medicina.

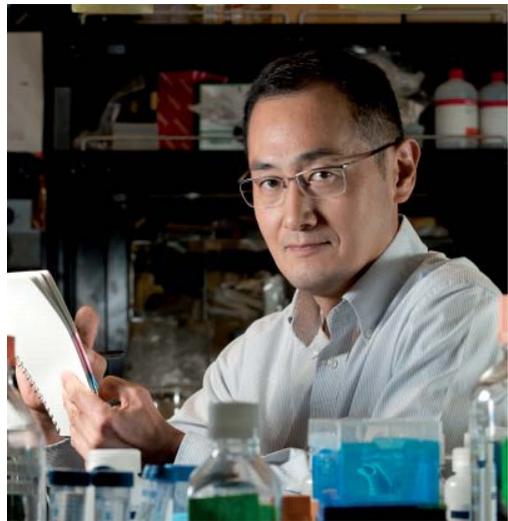
#### Le cellule iPS: quando e chi le ha inventate?

È il 2006 quando il ricercatore giapponese Shinya Yamanaka (**Figura 1**), dell'Università di Kyoto, scopre un metodo per fare "ringiovanire" delle cellule prelevate dal tessuto sottocutaneo di un topo, ottenendo cellule simili alle staminali pluripotenti presenti nell'embrione (1).

Queste cellule staminali, prodotte artificialmente in laboratorio, sono state definite cellule staminali pluripotenti indotte o **cellule iPS** (dall'inglese *induced Pluripotent Stem*).

L'anno dopo, nel 2007, la stessa tecnica è stata applicata con successo dal gruppo di Yamanaka (2), e indipendentemente dai ricercatori americani capitanati da James Thomson (3), anche all'uomo: fibroblasti umani, cellule prelevate da tessuto cutaneo, vengono riportati allo stadio di cellule "bambine".

Per indicare questo processo di ringiovanimento delle cellule adulte gli scienziati hanno usato il termine **riprogrammazione**, per cui si sente spesso parlare di **cellule staminali riprogrammate**.



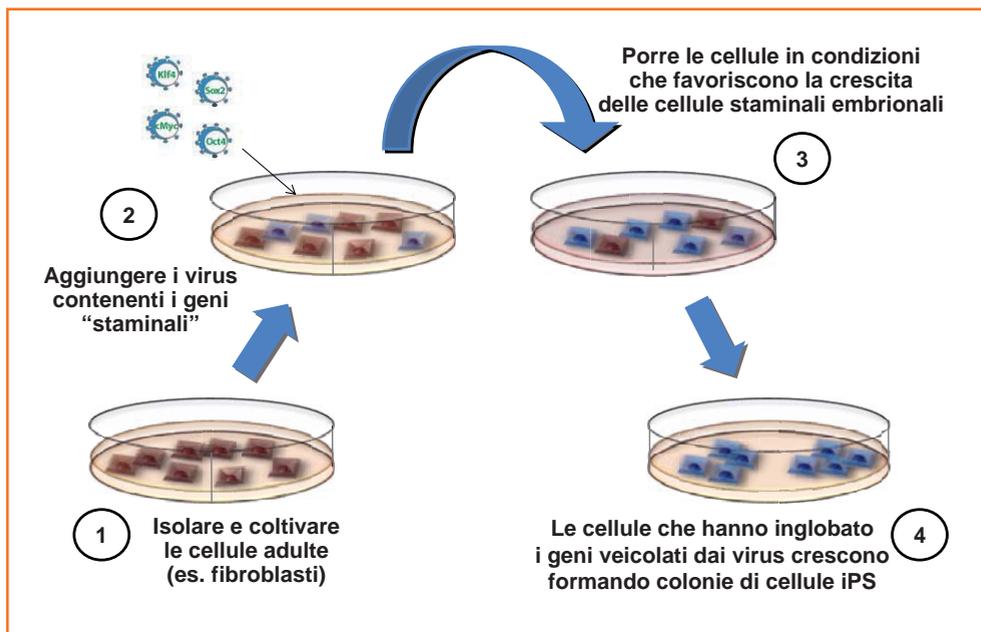
**Figura 1.** Shinya Yamanaka. (©2011, Goodfellow C., The J. David Gladstone Institutes)

#### Come si fa a ringiovanire una cellula adulta?

La tecnica utilizzata da Yamanaka e da Thomson consiste nell'introdurre all'interno delle cellule adulte del materiale genetico caratteristico delle cellule staminali sotto forma di un cocktail di quattro geni.

Ciò permette di ringiovanire i fibroblasti fino a farli ritornare ad essere **cellule staminali riprogrammate, ossia cellule che possiedono tutte le potenzialità delle cellule staminali embrionali pluripotenti**: la capacità di autorinnovarsi e quella di specializzarsi in qualsiasi tipo di cellula dell'organismo.

Vediamo un po' più in dettaglio. Per introdurre i quattro geni nelle cellule da ringiovanire, i ricercatori hanno utilizzato dei **virus modificati** in modo da contenere l'informazione genetica. Questi virus, messi a contatto con le cellule, le infettano fungendo così da vettori per i geni in questione (**Figura 2**).



**Figura 2.** Schema della generazione delle cellule staminali riprogrammate o iPS.

## Grandi speranze per i pazienti dalle cellule "ringiovanite"

Dall'anno della loro creazione le cellule iPS, considerate come surrogato della loro controparte naturale, si sono trovate al centro dell'attenzione.

La scoperta che è possibile ottenere cellule pluripotenti a partire da cellule già specializzate ha infatti acceso grandi speranze tra gli scienziati e nella società per la ipotizzata possibilità di eliminare il controverso utilizzo delle staminali embrionali umane nella ricerca e negli usi clinici. Tra l'altro, la derivazione di cellule pluripotenti direttamente dal paziente tramite il prelievo di una piccola porzione di tessuto presenterebbe il vantaggio di **eliminare il problema del rigetto** da parte del sistema immunitario del paziente, a differenza di quanto potrebbe verificarsi con le cellule staminali embrionali (vedi riquadro).

## IL RIGETTO

Il rigetto è un fenomeno dovuto al sistema immunitario che, in presenza di cellule riconosciute come estranee all'organismo, mette in campo una serie di azioni di attacco che culminano nella loro distruzione.

È come se ogni cellula avesse un segno di riconoscimento sulla sua superficie, una sorta di bandiera con uno stemma tipico di ogni individuo, per cui l'introduzione nell'organismo (trapianto) di cellule contrassegnate in modo diverso scatena una reazione difensiva che porta alla mancata integrazione delle cellule estranee nel tessuto ricevente.

Per questo motivo un autotrapianto (come lo spostamento di un lembo di pelle da una sede ad un'altra del corpo) riesce sempre, mentre il trapianto effettuato fra individui diversi è destinato a fallire in assenza di un'adeguata terapia che riduca la risposta immunitaria di chi riceve il trapianto (si parla di terapia immunosoppressiva).

Nel caso delle cellule IPS, il problema del rigetto sarebbe praticamente nullo in quanto si tratta di cellule riprogrammate a partire da quelle adulte dello stesso paziente, quindi con lo stesso segno di riconoscimento; se il trapianto riguardasse cellule staminali embrionali, la differenza tra queste e le cellule del paziente sarebbe tale da scatenare una risposta immunitaria che le eliminerebbe rapidamente.

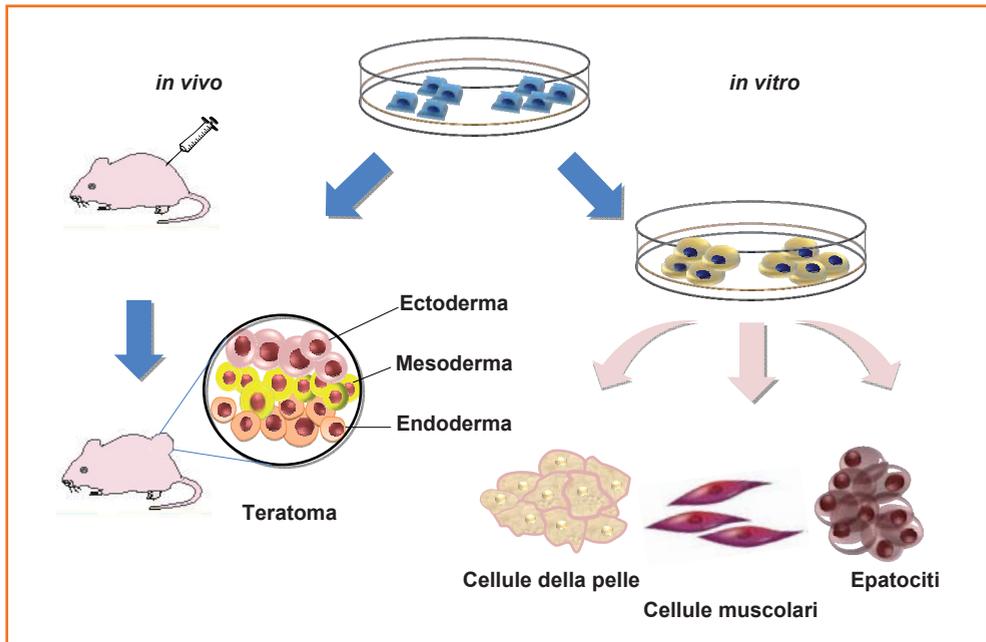
Curiosamente, le probabilità di successo del trapianto aumentano quando gli individui sono strettamente imparentati, ad esempio tra fratelli, perché in un certo senso le loro cellule presentano dei "contrassegni" così simili da riuscire "ingannare" il sistema immunitario dell'organismo ricevente.

## Una serie di ostacoli da superare

Uno dei primi problemi da risolvere per un eventuale impiego delle cellule iPS a scopo terapeutico riguarda l'uso di c-MYC, uno dei quattro geni utilizzati dal gruppo di ricerca di Yamanaka per riprogrammare le cellule adulte. Infatti, questo gene è in grado, in certe circostanze, di trasformare una cellula normale in cellula tumorale. Questo implica il rischio che le cellule riprogrammate sviluppino un tumore nel paziente in cui vengono trapiantate. Per trovare una soluzione a questa questione i ricercatori giapponesi hanno provato a riprogrammare le cellule adulte con un cocktail di geni privato di c-MYC. Sebbene l'efficienza dell'intero processo sia risultata notevolmente diminuita, i risultati sono stati promettenti: nessuno dei topi generati a partire da cellule iPS ottenute in questo modo ha sviluppato un tumore dopo 100 giorni di vita (4).

Resta comunque da dire che, in modo del tutto analogo alle staminali embrionali, quando sono iniettate in topolini da laboratorio, le cellule iPS danno origine a tumori detti teratomi. È proprio la formazione di teratomi la tipica prova fatta dai ricercatori per verificare se delle cellule sono pluripotenti (**Figura 3**). La questione relativa alla sicurezza delle cellule iPS per un loro utilizzo sui pazienti resta quindi aperta, a prescindere dal fatto che non venga utilizzato il gene c-MYC.

Ben presto dopo la scoperta fatta da Yamanaka e Thomson, è emersa un'altra preoccupazione relativa alla sicurezza delle iPS, derivante dall'impiego di virus usati per introdurre i geni nelle cellule. Infatti il metodo basato sui vettori virali (cioè sull'**utilizzo di virus per veicolare geni dentro le cellule**) comporta un grosso rischio che le cellule bersaglio diventino cancerose e quindi non utilizzabili per usi



**Figura 3.** Test di pluripotenza delle cellule staminali, sia embrionali che indotte (iPs). La pluripotenza è dimostrata *in vitro* dalla capacità delle cellule di specializzarsi in tutti i tipi cellulari di cui è formato l'organismo e, *in vivo*, dalla formazione di teratomi in topolini da laboratorio. Il teratoma è un tumore composto da cellule di tutti e tre i foglietti embrionali: ectoderma, mesoderma ed endoderma.

terapeutici. Cosciente di questo limite, nel 2008 il gruppo di Yamanaka è riuscito a dimostrare che è possibile introdurre le sequenze dei quattro geni chiave nelle cellule da riprogrammare anche senza ricorrere a vettori virali, risolvendo in parte la preoccupazione per un futuro utilizzo nell'uomo (5).

### Qualche passo in avanti...

Nel frattempo la ricerca sulle iPS continua ad andare avanti, raggiungendo altre tappe fondamentali che hanno ulteriormente rafforzato le speranze riposte su queste cellule per curare malattie ancora incurabili. Tra queste ricerche, nel 2008, uno studio condotto da ricercatori americani dell'Università di Cambridge ha dimostrato la possibilità di ottenere, a partire da fibroblasti della pelle, neuroni perfettamente funzionanti in grado di rimpiazzare quelli degenerati in un modello animale della malattia di Parkinson (6). In altre parole, le cellule iPS sono state fatte diventare cellule nervose e, trapiantate nel cervello di topi malati, sono riuscite ad attenuare i disturbi motori tipici del morbo di Parkinson permettendo un certo recupero funzionale.

Nel 2010 un altro studio ha portato il concetto della riprogrammazione cellulare un passo più avanti. Questa volta i ricercatori dell'Università californiana di Stanford sono riusciti a trasformare direttamente i fibroblasti di topo in neuroni funzionali,

senza passare attraverso lo stato di cellula staminale pluripotente (7). In modo analogo, un gruppo di ricercatori cinesi ha dimostrato la possibilità di generare cellule del fegato, che hanno dimostrato di poter ripristinare le funzioni del fegato in un modello animale di insufficienza epatica (8).

I risultati di questi studi hanno alimentato la speranza di poter utilizzare le iPS per curare i pazienti colpiti da malattie neurodegenerative e da altre condizioni patologiche come il diabete. Come vedremo però, questo obiettivo resta ancora lontano: infatti è necessario in primo luogo capire a fondo la biologia delle cellule iPS per renderle sicure e poi verificarne l'efficacia terapeutica mediante degli studi clinici.

### ... e qualcuno indietro

Recentemente, la speranza di poter utilizzare le cellule iPS a fini terapeutici è stata ridimensionata in seguito ai risultati di quattro diverse ricerche divulgate nei primi mesi del 2011, concordanti sulla **tendenza delle cellule iPS a trasformarsi in cellule tumorali più facilmente rispetto alle cellule staminali embrionali**. Tre di questi studi, pubblicati e commentati sulla prestigiosa rivista scientifica *Nature*, hanno rivelato il "lato oscuro" delle iPS (9) che consiste nella tendenza a generare alterazioni nella sequenza del DNA e nei cromosomi in misura molto maggiore di quanto osservato nelle staminali embrionali fatte crescere in laboratorio. Il quarto studio, condotto da ricercatori italiani (10) ha dimostrato che le cellule riprogrammate presentano un'instabilità del DNA simile a quella delle cellule tumorali, confermando la necessità di ulteriori studi che prima di passare alla sperimentazione sull'uomo.

Queste ultime scoperte suggeriscono che le cellule iPS siano diverse dalle staminali pluripotenti estratte dagli embrioni e che forse non potranno sostituirle del tutto. Anche se questa può sembrare una cattiva notizia, in realtà rappresenta un ulteriore passo in avanti nella conoscenza delle cellule staminali. Dopotutto, si sa, la ricerca è fatta di progressi ma anche di aggiustamenti. Alcuni ricercatori hanno già cominciato a immaginare delle vie alternative per far tornare bambine le cellule adulte. A questo proposito Pier Giuseppe Pelicci, uno degli autori dell'ultimo studio citato, suggerisce ad esempio di non usare dei geni che restano attivi in permanenza per riprogrammare le cellule ma piuttosto dei farmaci, il cui effetto è limitato nel tempo e quindi più blando. Di certo, come raccomanda lo stesso ricercatore, servono tempo e pazienza ma, se questo è il prezzo da pagare per avere delle cure sicure, siamo pronti a pagarlo.

### Riferimenti bibliografici

1. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126(4):663-76.
2. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, *et al.* Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131(5):861-72.
3. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, *et al.* Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007;318(5858):1917-20.
4. <http://www.scientificamerican.com/article.cfm?id=stem-cells-without-cancer>
5. Okita K, Nakagawa M, Hyunjong H, *et al.* Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. *Science* 2008;322(5903):949-53.

6. Wernig M, Zhao JP, Pruszak J, *et al.* Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2008;105(15):5856-61.
7. Vierbuchen T, Ostermeier A, Pang ZP, *et al.* Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors. *Nature* 2010;463(7284):1035-41.
8. Huang P, He Z, Ji S, *et al.* Induction of functional hepatocyte-like cells from mouse fibroblasts by defined factors. *Nature* 2011;475(7356):386-9.
9. Pera MF. Stem cells: the dark side of induced pluripotency. *Nature* 2011;471(7336):46-7.
10. Pasi CE, Dereli-Öz A, Negrini S, *et al.* Genomic instability in induced stem cells. *Cell Death & Differentiation* 2011;18(5):745-53.

## Capitolo 6

### IL DIBATTITO SULLE CELLULE STAMINALI: PERCHÉ TANTO RUMORE?

Perché le cellule staminali provocano tante discussioni? Il dibattito si muove nel campo della **bioetica**, disciplina che si occupa delle questioni morali derivanti dalla ricerca biologica e dalla medicina, e nasce nel 1998, quando la scienza è riuscita ad ottenere cellule staminali da embrioni formati nel corso di procedure di **fecondazione *in vitro***. Le cellule staminali ottenute dagli embrioni (siano essi ottenuti da fecondazione *in vitro* o da tecniche di clonazione, come spiegato in seguito) potrebbero essere utilizzate per la ricerca di terapie utili a curare gravi malattie. Ma, intorno all'uso di queste cellule è sorto un intenso dibattito fra chi ritiene accettabile la distruzione di embrioni per ricavare le cellule staminali e chi invece è contrario.

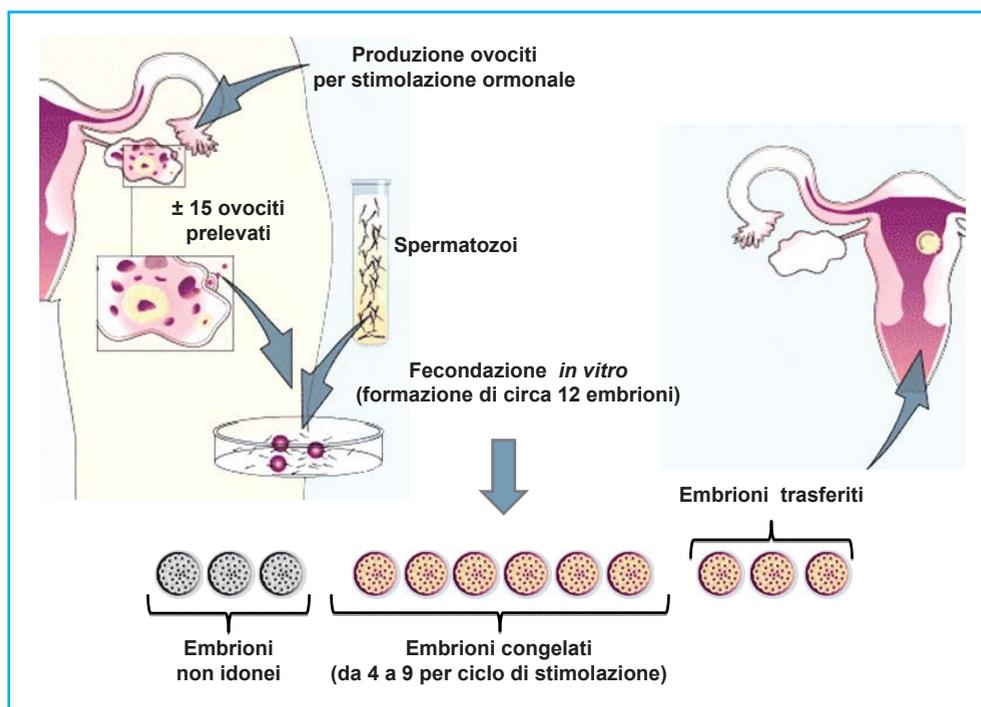
#### Quando un bambino è concepito in provetta: la fecondazione *in vitro*

Il primo bambino in provetta è nato nel 1978. Si trattava di una bambina: l'inglese Louise Brown. Il suo concepimento avvenne fuori dall'utero materno mediante una tecnica di fecondazione *in vitro*. Questa tecnica, comunemente indicata con la sigla FIVET (*Fertilizzazione In Vitro con Embryo Transfer*), prevede che degli ovociti o cellule uovo, prodotti in seguito a stimolazione ormonale della donna, siano prelevati dall'ovaio, coltivati e inseminati in provetta con lo sperma. Da alcuni degli ovociti fecondati si sviluppano degli embrioni che vengono trasferiti nell'utero materno, nella speranza che vi si impiantino portando, dopo nove mesi, alla nascita di uno o più bambini; gli embrioni non trasferiti vengono invece congelati (**Figura 1**). Si parla di **embrioni crioconservati** (crio, dal greco *krýos* significa freddo, gelo). Se la gravidanza non va a buon fine, la coppia potrà decidere di usare gli embrioni rimasti per fare un secondo tentativo, altrimenti questi resteranno nei congelatori a base di azoto liquido alla temperatura di 196 gradi centigradi sotto zero per un tempo variabile a seconda della legislazione vigente nei singoli Stati.

#### Da consumarsi preferibilmente entro il...?

Alcuni Paesi, come Danimarca e Svezia, hanno stabilito di conservare gli embrioni avanzati dai cicli di fecondazione *in vitro*, detti comunemente **embrioni soprannumerari**, fino ad un anno; altri, come la Gran Bretagna e il Belgio, li conservano al massimo per cinque anni; altri ancora, come l'Australia fino a dieci anni. Poi ci sono Paesi, come il nostro, dove la soppressione degli embrioni soprannumerari è vietata, per cui questi vengono conservati per sempre.

Un lungo periodo di conservazione degli embrioni potrebbe causare danni irrimediabili con gravi conseguenze per il loro sviluppo e dunque per il feto. Ci si è chiesto



**Figura 1.** Schema del destino degli embrioni prodotti da un ciclo di stimolazione ormonale.

quanto tempo abbiano le coppie per trasferire nell'utero gli embrioni congelati, operando in condizioni di sicurezza. **È opinione diffusa che questo tempo sia pari a 10 anni.** Il limite di dieci anni per l'utilizzo degli embrioni a scopo riproduttivo è stato tuttavia smentito da alcuni casi di gravidanze portate a termine con successo a partire da embrioni congelati per un periodo più lungo. Uno di questi casi, tutto nostrano, risale al 2009: un bimbo nato da un embrione congelato per 11 anni.

Uno degli argomenti di discussione su cui c'è più fermento nei Paesi in cui la legge vieta la sperimentazione sugli embrioni riguarda il destino degli embrioni soprannumerari giacenti presso i centri di fecondazione assistita. Alcuni si chiedono se, piuttosto che buttarli perché abbandonati o congelati da troppi anni per essere impiantati in sicurezza, non sia più conveniente utilizzarli a scopi di ricerca.

## La clonazione: cos'è e cosa c'entra con le cellule staminali?

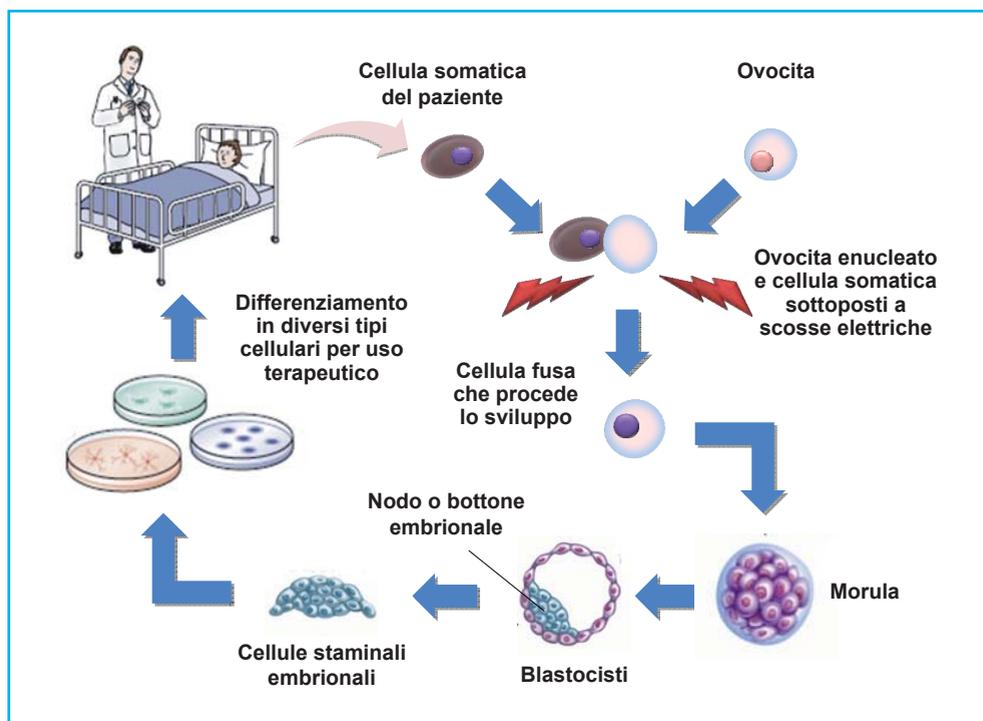
Era il 5 luglio 1996 quando nacque Dolly, il primo mammifero venuto al mondo grazie ad una procedura diversa dalla normale riproduzione sessuale: la clonazione.

Ma in cosa consiste la clonazione? Il nucleo di una cellula adulta dell'organismo viene prelevato e inserito in una cellula uovo privata del suo nucleo. Questa cellula viene poi stimolata con metodi particolari, una specie di scossa elettrica, e comincia a dividersi come se fosse stata fecondata. L'embrione che si forma viene poi trasferito nell'utero di una femmina la quale, completato il tempo della gestazione, darà alla luce un individuo che è la copia genetica dell'individuo che ha donato il nucleo

Ma cosa c'entra la clonazione con le cellule staminali? La clonazione ha aperto la strada ad un'altra possibile applicazione: la **produzione di una fonte di cellule staminali**. L'embrione originato dal processo di clonazione rappresenta una fonte di cellule staminali embrionali, che si sviluppano entro pochi giorni dalla fecondazione, e che grazie alla loro pluripotenza hanno la possibilità di originare ogni tipo di cellula dell'organismo adulto.

La tecnica della clonazione, detta anche **trasferimento nucleare**, è uno dei mezzi proposti per ottenere cellule staminali, che si presume possano essere utilizzate nella terapia di varie malattie. Se non ha scopo riproduttivo, come nel caso di Dolly, si parla di **clonazione terapeutica**.

Un esempio pratico: un paziente soffre di Alzheimer, una malattia che colpisce le cellule del cervello per cui non esistono cure efficaci. Con la clonazione terapeutica è possibile, almeno in linea teorica, creare un "clone embrionale" del paziente, dal quale estrarre cellule staminali embrionali. Una volta ottenute e moltiplicate, queste cellule potrebbero fungere da mattoncini di riparazione per il cervello del paziente, rigenerando le zone danneggiate e cambiando l'esito della malattia (**Figura 2**).



**Figura 2.** La clonazione terapeutica. Da una cellula somatica, prelevata da un paziente, e un ovocita, privato del nucleo, si ottiene mediante un processo di fusione cellulare la formazione di un embrione da cui sono prelevate le cellule staminali che vengono poi differenziate nei tipi cellulari di interesse per la cura del paziente.

## Quali fonti per le cellule staminali embrionali?

L'unica fonte naturale di cellule staminali embrionali umane è l'embrione umano, divenuto disponibile agli scienziati solo in seguito alla messa a punto delle tecniche di fecondazione assistita e della clonazione. L'impiego di embrioni, soprannumerari o creati *ad hoc*, per ottenere cellule staminali da destinare alla ricerca tuttavia in alcuni Paesi non è permesso dalla legge.

Nel tentativo di evitare distruzione di embrioni per ottenere cellule staminali embrionali, in diversi laboratori viene condotta un'intensa attività sperimentale alla ricerca di **fonti alternative di cellule staminali pluripotenti**.

Alcuni ricercatori, ad esempio, hanno proposto una tecnica che prevede la creazione di embrioni geneticamente modificati che non siano in grado di impiantarsi nell'utero, e l'estrazione di cellule staminali da questi embrioni. Poiché gli embrioni non possono impiantarsi, per definizione non si tratterebbe di potenziali vite umane, e questo metterebbe a tacere le critiche di quanti non accettano una ricerca che comporta la distruzione della vita umana.

Altri ricercatori hanno invece avanzato l'ipotesi di produrre embrioni ibridi uomo-animale ottenibili iniettando il nucleo di una cellula umana in un ovocita di animale (es. mucca, coniglio). Entrambe le proposte tuttavia hanno sollevato delle critiche.

Nel 2007 la scoperta che nel **liquido amniotico** si trovano cellule staminali in grado di differenziarsi in cellule appartenenti a tutti e tre i foglietti embrionali (vedi capitolo 1) ha aperto nuovi orizzonti sul fronte della ricerca di fonti alternative all'embrione di cellule pluripotenti. Malgrado queste ricerche appaiano promettenti, occorre comunque cautela perché sono necessarie approfondite conferme sperimentali prima che si possa procedere con degli studi clinici.

Ancora, tra le fonti alternative di cellule con caratteristiche biologiche analoghe alle staminali embrionali vi è la cosiddetta **riprogrammazione di cellule somatiche** che genera cellule staminali pluripotenti indotte chiamate **cellule iPS** da *induced Pluripotent Stem* (vedi capitolo 5).

## Le diverse posizioni

Nel dibattito sulle cellule staminali embrionali esistono posizioni divergenti sulla natura dell'embrione ai primi stadi di sviluppo (da cui vengono ricavate le cellule staminali) e sul fatto che esso rappresenti o meno una persona.

Nell'ordinamento italiano la definizione di persona fisica tiene fortemente in considerazione l'evento della nascita: è dal primo vagito che l'essere umano diventa persona, titolare di diritti e doveri, acquisendo la cosiddetta "capacità giuridica"<sup>1</sup>.

Viceversa, la Chiesa cattolica considera illecito l'utilizzo e la produzione di embrioni umani per ricavare cellule staminali embrionali in considerazione dell'assunto che «l'essere umano va rispettato e trattato come una persona fin dal suo concepimento» (2).

Quanto alle Chiese protestanti, le loro posizioni sulla possibilità di utilizzare embrioni per produrre cellule staminali divergono sensibilmente tra loro, andando

---

<sup>1</sup> L'articolo 1 del Codice Civile recita «La capacità giuridica si acquista dal momento della nascita. I diritti che la legge riconosce a favore del concepito sono subordinati all'evento della nascita».

Secondo la **legge italiana**, l'essere umano diventa persona, titolare di diritti e doveri, acquisendo la cosiddetta "capacità giuridica", dal momento della nascita.

Le posizioni delle religioni monoteiste sono riportate di seguito:



#### **CRISTIANI CATTOLICI E ORTODOSSI**

Identificano il momento della fecondazione con la formazione di una nuova persona, per cui ogni sperimentazione condotta sugli embrioni è moralmente illecita.

#### **CRISTIANI PROTESTANTI**

Le diverse chiese hanno posizioni differenti. Metodisti ed Evangelici sono contrari alla sperimentazione sugli embrioni mentre Presbiteriani e Anglicani sono favorevoli.



#### **ISLAMICI**

Fino al 4° mese di sviluppo l'embrione non è "persona morale" per cui è lecita la sperimentazione.

#### **EBREI**

Nei primi 40 giorni di vita l'embrione è "come acqua" per cui è lecita la sperimentazione.



da un rifiuto assoluto anche al solo utilizzo a scopo di studio di cellule staminali embrionali reperibili presso altri laboratori (in modo analogo alla Chiesa cattolica), al consenso all'impiego di embrioni soprannumerari, finanche alla produzione di embrioni mediante clonazione terapeutica.

Dando uno sguardo alle altre religioni monoteiste, per l'Islam l'embrione è degno di rispetto fin dal concepimento ma è solo dopo il quarto mese di gravidanza che – per la maggior parte dei teologi islamici – l'embrione è vita umana (solo 120 giorni dopo il concepimento, l'anima entrerebbe nel corpo). Più permissivo è l'Ebraismo, secondo cui l'embrione che ha meno di quaranta giorni è "come acqua", privo di anima (3).

E le altre religioni? Spostandosi tra le confessioni, il quadro si variega alquanto e talvolta non è facile definire una posizione netta, in particolare per quelle religioni – come Induismo e Buddismo – che credono nella reincarnazione. Se da una parte si ritiene che l'anima possa essere presente precocemente nel processo che porta alla nascita di un individuo, per cui distruggere un embrione sarebbe immorale, alcune scuole di pensiero avanzano il concetto di "buona azione" che un essere umano in forma embrionale compirebbe sacrificandosi per il beneficio di un altro (3).

Il dibattito sulle cellule staminali embrionali ha dato anche spunto a vignette spiritose, come negli esempi riportati.

VIGNETTE  
SULLE CELLULE STAMINALI



## COSA DICONO LE LEGGI?

### La situazione in Italia

In Italia, la legge 40/2004 sulla procreazione medicalmente assistita consentiva la formazione di un numero massimo di tre embrioni da impiantare tutti insieme nell'utero. La legge è stata recentemente modificata, con la sentenza 151 della Corte Costituzionale pronunciata il 1° aprile 2009, allo scopo di tutelare la salute della

donna ossia di evitare che, in caso di fallimento del primo trasferimento embrionale, donne in specifiche condizioni, per cui il trattamento di stimolazione ormonale rappresenta un rischio per la salute, debbano risottoporsi allo stesso trattamento. Il numero di embrioni da produrre è adesso quello "strettamente necessario" ed è garantita l'autonomia del medico, il quale sceglie di volta in volta il miglior trattamento per tutelare la salute di donna a seconda delle specifiche condizioni del caso. Di fatto la sentenza della Corte Costituzionale ha eliminato il limite massimo di tre embrioni producibili per ciclo di trattamento e l'obbligo di un unico e contestuale impianto, imposti dalla legge 40, rendendo quindi possibile la crioconservazione degli embrioni prodotti non trasferiti. Per effetto di tale modifica, il numero di embrioni congelati, presso i 360 centri di fecondazione assistita presenti sul territorio nazionale, è aumentato di 10 volte in meno di un anno, passando da 763 a 7.337 (1).

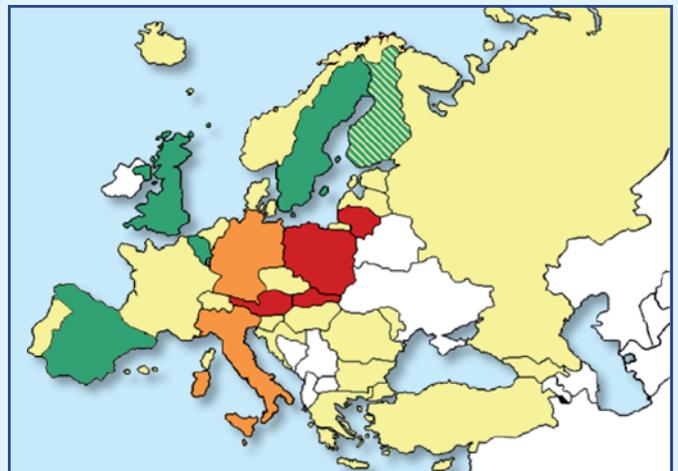


### Uno sguardo al mondo

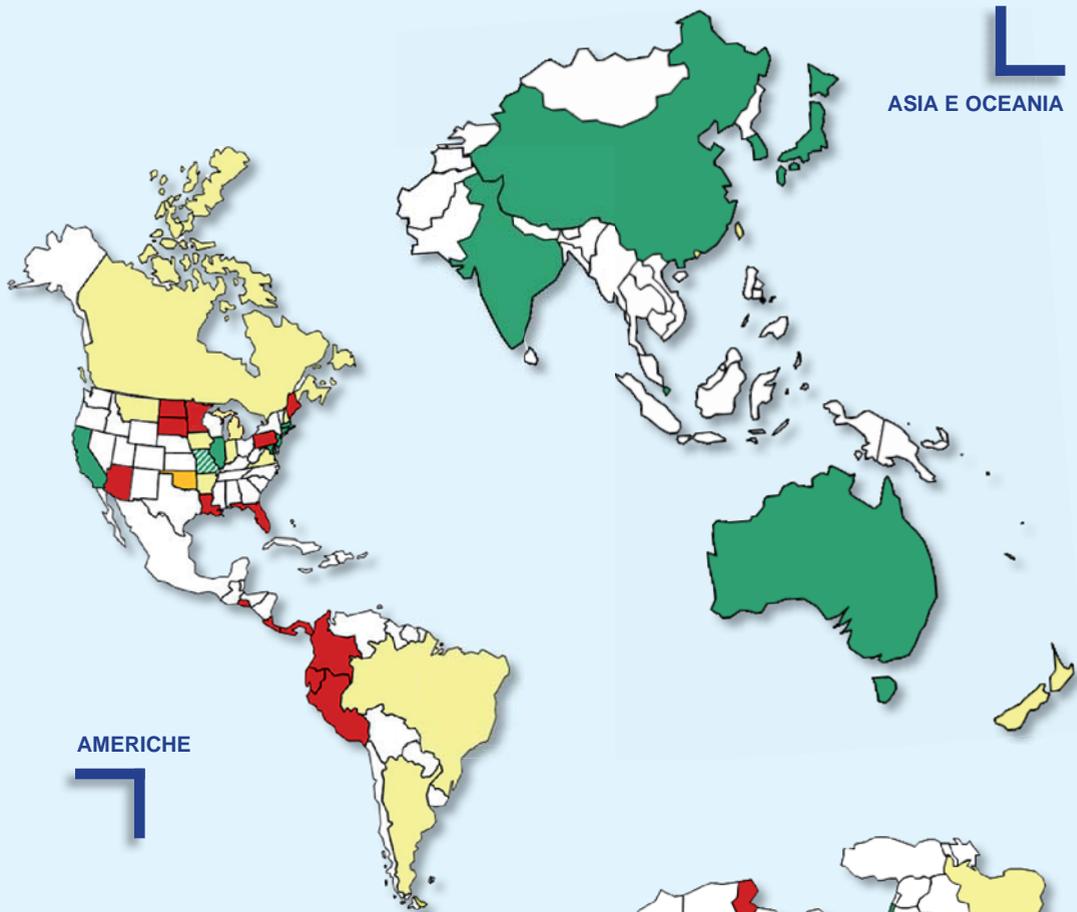
La legislazione sulle cellule staminali può essere definita:

- **permissiva:** la clonazione terapeutica è permessa sotto certe condizioni;
- **parzialmente permissiva:** la clonazione terapeutica è proibita; è consentito o non è vietato l'uso degli embrioni soprannumerari;
- **restrittiva:** è consentito l'uso di cellule staminali embrionali create prima di una certa data o importate dall'estero;
- **proibitiva:** è proibito l'impiego di embrioni e di cellule staminali embrionali.

Qui a fianco la situazione in Europa e quindi una panoramica nel resto del mondo.



(fonte: [www.hinxtongroup.org](http://www.hinxtongroup.org))



ASIA E OCEANIA

AMERICHE

**Legislazione sulle cellule staminali:**

- proibitiva
- parzialmente permissiva
- restrittiva
- permissiva
- permissiva e parzialmente permissiva\*
- inesistente o non disponibile

\* il prodotto della clonazione terapeutica non è considerato un embrione

AFRICA E MEDIO ORIENTE

## Staminali embrionali o adulte?

Uno degli argomenti che suscita spesso un confronto sul tavolo della discussione bioetica riguarda la comparazione tra le cellule staminali embrionali e adulte.

Secondo alcuni le cellule staminali presenti nei tessuti adulti potrebbero essere utilizzate per la rigenerazione tissutale, determinando il superamento dei problemi etici derivanti dal ricorso alle staminali embrionali.

In verità **le staminali embrionali e adulte sono molto diverse tra loro** e, dunque, stabilire a priori quale tipo di cellula porterà i maggiori apporti al sapere scientifico e alla clinica non è pensabile, sebbene le uniche cellule che siano state impiegate ad oggi nei pazienti siano le staminali adulte (vedi capitolo 4).

## Un ponte tra staminali embrionali e adulte

Sono esenti da problemi di natura bioetica le cellule staminali isolate dagli **annessi embrionali** – come il cordone ombelicale o il liquido amniotico – e quelle prelevate da **aborti spontanei**.

A questo proposito è opportuno menzionare il recente avvio di una sperimentazione clinica con cellule staminali neurali di origine fetale su malati affetti da sclerosi laterale amiotrofica, grave malattia neurodegenerativa che porta alla paralisi muscolare dei pazienti. Lo studio, coordinato da Angelo Vescovi, ricercatore italiano impegnato da anni nella ricerca sulle staminali neurali, prevede il trapianto di staminali isolate dal cervello di feti derivati da aborti spontanei nel midollo spinale di 18 malati di sclerosi laterale amiotrofica, nella speranza che queste cellule possano sostituire quelle danneggiate dalla malattia.

## Lo scenario si complica...

Una **sentenza della Corte di Giustizia europea** depositata il 18 ottobre 2011 ha stabilito che non può essere brevettato, cioè utilizzato a scopo commerciale, qualsiasi processo, anche a scopo terapeutico, “che implichi l'estrazione di una cellula staminale da un embrione umano alla fase di blastocisti, e che quindi comporta la distruzione dell'embrione”<sup>2</sup>.

La Corte ha inoltre dichiarato che deve essere considerato embrione umano anche ogni cellula uovo in cui sia stato introdotto un nucleo di cellula umana adulta, vietando così di brevettare anche scoperte effettuate su embrioni prodotti mediante il processo della clonazione.

La questione dunque si complica anche perché la portavoce della Commissione europea ha affermato che «l'embrione umano è un soggetto di diritto a qualsiasi stadio di sviluppo e questo concetto deve essere recepito da tutti i paesi dell'Unione» (4). La sentenza della Corte europea – di cui hanno dato notizia le maggiori testate giornalistiche italiane (**Figura 3**) – è stata accolta con entusiasmo da chi è contrario

---

<sup>2</sup> La sentenza dei giudici di Lussemburgo pone fine ad un processo, intentato da Greenpeace, a carico di un ricercatore tedesco che rivendicava la brevettabilità di cellule del cervello ottenute da cellule staminali derivate da embrioni umani.



**Figura 3.** Prime pagine di alcuni giornali che riportano la notizia sulla sentenza della Corte europea del 2011.

alla ricerca sulle cellule staminali embrionali ma con scontento da chi è favorevole. Infatti, pur non vietando formalmente la ricerca sulle cellule staminali embrionali, questa sentenza impedisce di brevettare i risultati, mettendo i ricercatori europei in condizione di svantaggio rispetto ai loro colleghi asiatici o statunitensi.

### Riferimenti bibliografici

1. Relazione al Parlamento sulla PMA del Ministero della Salute, 28 giugno 2011.
2. Giovanni Paolo II. Lettera Enciclica "Evangelium Vitae" (25 marzo 1995). *Acta Apostolicae Sedis* 1995, 87:401-522.
3. Milano G, Palmerini C. *La rivoluzione delle cellule staminali*. Milano: Feltrinelli Editore; 2005.
4. Cusmai E. Stop all'uso di embrioni umani per la ricerca su nuovi farmaci. *Il Giornale*, 19 ottobre 2011.

## Capitolo 7

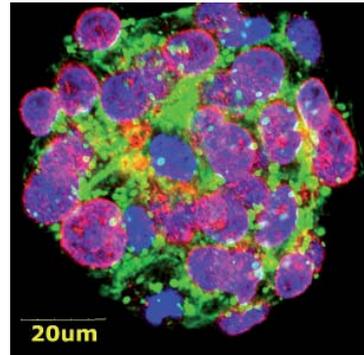
### QUANDO LE CELLULE STAMINALI DIVENTANO CATTIVE: LE CELLULE STAMINALI TUMORALI

Nella maggior parte dei nostri organi e tessuti ci sono cellule staminali. Allora perché – hanno pensato alcuni scienziati – non cercarle anche nei tumori?

Le cellule staminali del nostro corpo si occupano di rinnovare costantemente i tessuti e/o di rigenerarli in caso di danni. Allo stesso modo, le cellule staminali del cancro (**Figura 1**) potrebbero produrre continuamente le cellule tumorali e rigenerare il tumore dopo che questo ha subito un danno, per esempio in seguito alla chemioterapia.

Queste ipotesi hanno stimolato negli anni '90 gli scienziati a cercare l'esistenza di cellule staminali nei tumori.

Le prime cellule staminali tumorali sono state scoperte nei tumori del sangue (leucemie) e sono state riconosciute per la loro caratteristica di ricreare la leucemia umana nei topi da laboratorio (1).



**Figura 1.** Cellule staminali tumorali. (foto Zeuner A.)

#### Cosa sono le cellule staminali tumorali?

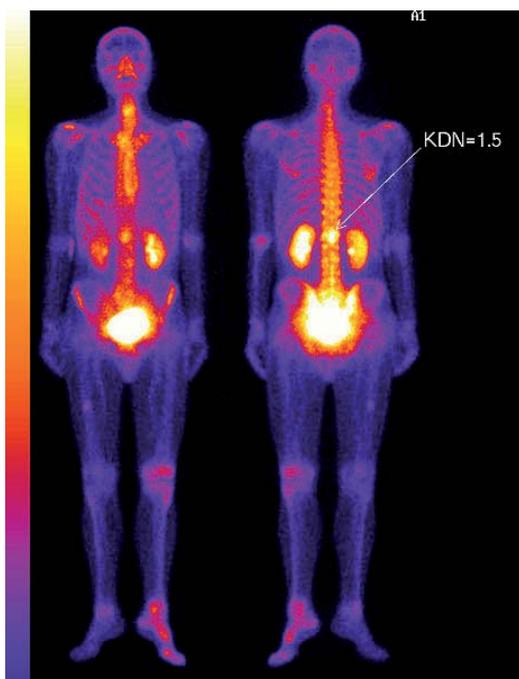
Sono delle cellule presenti solitamente in piccola quantità all'interno di un tumore, che hanno tre principali caratteristiche:

1. sono indispensabili per la crescita del tumore perché generano tutte le altre cellule tumorali.
2. sono molto resistenti ai farmaci antitumorali: spesso sopravvivono alla chemioterapia e riformano il tumore dopo mesi o anni.
3. sono responsabili della formazione di metastasi, cioè della disseminazione del tumore in altre parti del corpo.

#### Perché le cellule staminali tumorali sono importanti?

Se le cellule staminali tumorali sono le “madri” di tutte le cellule che compongono il tumore, solo distruggendole si potrà eliminare definitivamente il tumore stesso e curare il paziente. Viceversa, se la terapia non riuscirà ad eliminare le cellule staminali tumorali ma solo le cellule tumorali figlie, il tumore prima o poi si riformerà.

**Le cellule staminali tumorali rappresentano quindi il primo bersaglio da colpire nella lotta contro il tumore.** Purtroppo le staminali tumorali sono particolarmente resistenti sia alla chemioterapia che alla radioterapia. Questo è



**Figura 2.** Metastasi ossee.  
(foto Pharm-sintez, wikimedia commons)

probabilmente il motivo per cui molti tumori, dopo un'iniziale risposta alle terapie (durante la quale vengono eliminate solo le cellule tumorali figlie ma le staminali rimangono intatte) ricominciano a crescere e prendono il sopravvento.

L'importanza delle staminali tumorali è fondamentale anche per la loro **capacità di formare metastasi**, che sono degli avamposti del tumore che si formano in altre zone del corpo (**Figura 2**). Infatti, il 90% dei malati di cancro muore proprio a causa delle metastasi, che si formano negli organi vitali (come i polmoni, il fegato, il midollo osseo) e ne compromettono le funzioni.

Dei nuovi farmaci in grado di eliminare le cellule staminali tumorali potrebbero eliminare le metastasi o impedirne la formazione, permettendo così di guarire molti tipi di tumore finora incurabili.

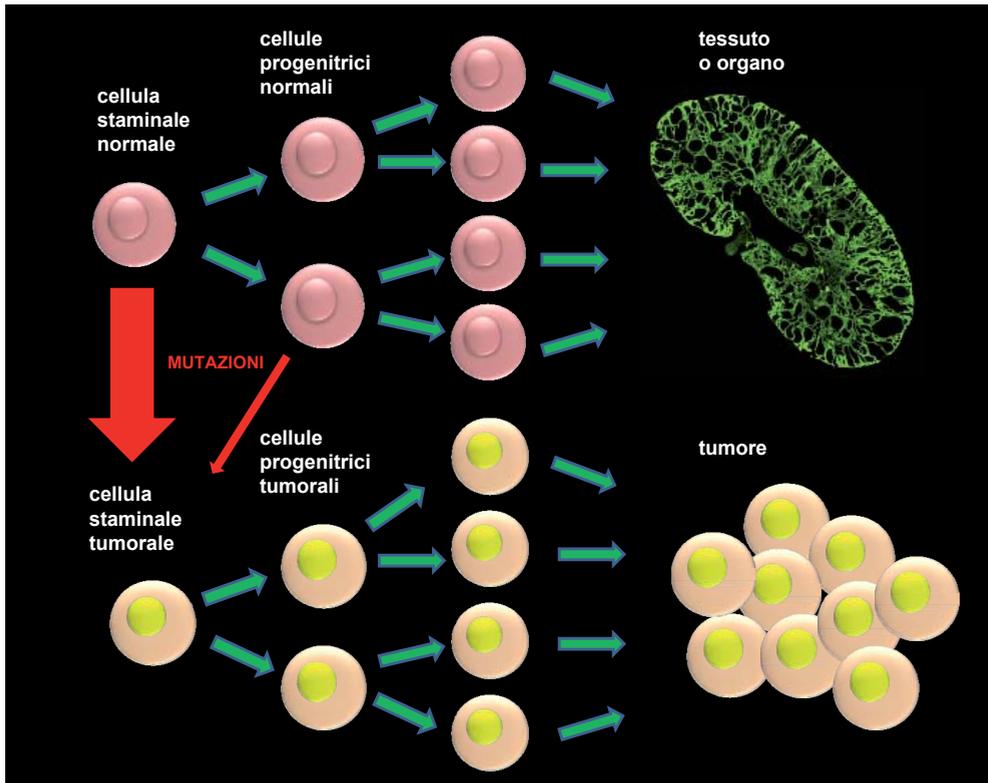
## Da dove vengono le cellule staminali tumorali?

Le cellule staminali delle leucemie si sono rivelate molto simili alle cellule staminali del sangue presenti nelle persone sane. La somiglianza fra le cellule staminali tumorali e le cellule staminali normali è stata osservata anche in altri tumori, come quelli dell'intestino e del cervello. Da queste osservazioni è nata l'ipotesi più semplice sull'origine delle cellule staminali tumorali: le staminali di un tumore derivano dalle staminali del tessuto stesso in cui il tumore si è sviluppato. Per esempio, le staminali del tumore alla mammella derivano dalle cellule staminali normali della mammella che sono andate incontro a un processo di mutazione o di trasformazione maligna.

In seguito è stato visto che le staminali tumorali possono derivare anche da una categoria di cellule chiamate **progenitori**. Questi sono i primi discendenti delle cellule staminali e possiedono una grande capacità di dividersi ma – contrariamente alle staminali – dopo un certo tempo muoiono. Se una cellula progenitrice va incontro a trasformazione maligna può acquisire l'immortalità e diventare a tutti gli effetti una cellula staminale tumorale (**Figura 3**).

## Come sono fatte le cellule staminali tumorali?

A prima vista una cellula staminale tumorale non è diversa da qualsiasi altro tipo di cellula: ha un nucleo che contiene il materiale genetico e un citoplasma, che circonda il nucleo e ospita tutte le attività quotidiane della cellula: trasformare i nutrienti

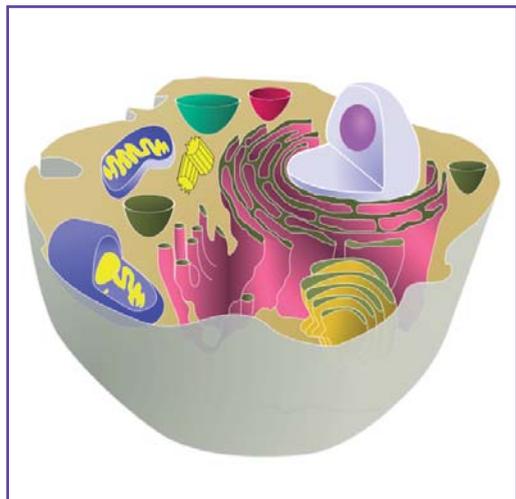


**Figura 3.** Le cellule staminali tumorali possono derivare da cellule staminali normali o da cellule progenitrici e hanno la capacità di generare i tumori.

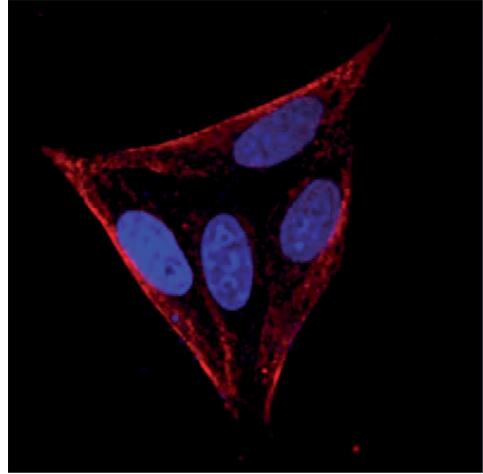
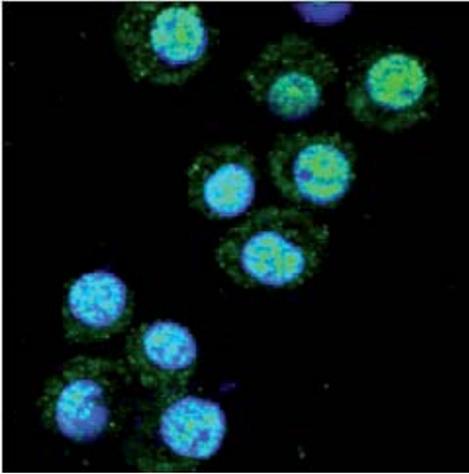
*(foto University of California, Santa Barbara, gentile concessione Biology Image Library)*

in energia per le varie attività cellulari, costruire nuovi componenti per la struttura della cellula ed eliminare quelli vecchi. Il citoplasma a sua volta è rivestito da una membrana, che delimita la cellula e fa da supporto per una miriade di scambi fra l'interno e l'esterno della cellula stessa (**Figura 4**).

In particolare, le cellule staminali tumorali sono piuttosto simili alle cellule staminali normali: hanno una forma tondeggiante e un aspetto abbastanza anonimo, mentre le cellule tumorali specializzate hanno forme diverse a seconda del tessuto in cui si è sviluppato il tumore (**Figura 5**).

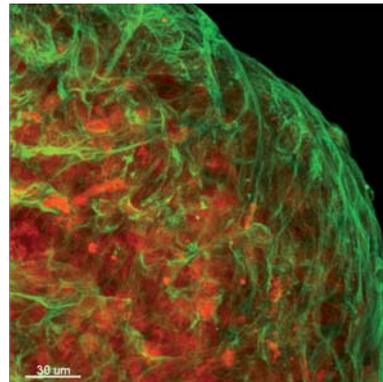
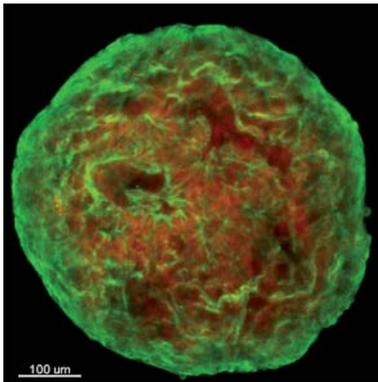


**Figura 4.** L'interno di una cellula.  
*(disegno Woland M., wikimedia commons)*



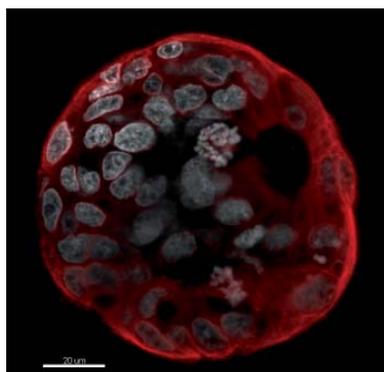
**Figura 5.** Confronto fra cellule staminali tumorali (a sinistra) e cellule tumorali specializzate (a destra) (foto Zeuner A.)

Una particolarità delle cellule staminali tumorali è la tendenza, quando sono tenute in provetta, a formare delle **sfere** composte da cellule staminali e dalle loro cellule figlie (**Figure 6, 7**).



**Figura 6.** Una sfera formata da cellule di tumore dell'intestino (a sinistra) e un ingrandimento della stessa (a destra), con i nuclei delle cellule colorati in rosso e i citoplasmi in verde (foto Signore M.)

Ma allora come si fa a riconoscere una cellula staminale tumorale? Non è assolutamente facile e si deve ricorrere a tecniche particolari che evidenziano la presenza di alcune proteine esposte sulla membrana della cellula. Queste proteine (**marcatori di membrana**) sono generalmente presenti anche sulle cellule staminali normali, e questo rende molto difficile distinguere i due tipi di cellule. Le staminali tumorali vengono anche riconosciute per la loro proprietà di espellere velocemente alcune sostanze chimiche o per la presenza di particolari enzimi. Tuttavia alcuni di



**Figura 7.** Sfera di cellule staminali di tumore intestinale. Il DNA è evidenziato in bianco e si notano due cellule in fase di divisione con i cromosomi condensati. (foto Signore M.)

questi “segni particolari” cambiano fra tumori di individui diversi e non sono costanti nel tempo. Pertanto l’identificazione delle cellule staminali tumorali è un campo in continua evoluzione, in cui si succedono scoperte e smentite alla ricerca di un modo sicuro e affidabile per riconoscere queste cellule.

## Come si formano le cellule staminali tumorali?

Il processo di trasformazione maligna che porta una cellula staminale o progenitrice a diventare una staminale tumorale consiste in una serie di modifiche del codice genetico (DNA) chiamate mutazioni, che stravolgono i normali ritmi di divisione, invecchiamento e morte della cellula. Le mutazioni sono in gran parte provocate da agenti esterni (come il fumo, un’esposizione eccessiva al sole, sostanze nocive presenti nell’ambiente o nel cibo) ma si verificano anche durante la normale vita della cellula.

Una sola mutazione non basta a trasformare una cellula normale in una cellula tumorale: l’intero processo di trasformazione maligna dura anni e comporta l’accumulo di un gran numero di mutazioni. Alcune di queste faranno sì che la cellula si divida più velocemente del normale, altre la renderanno immortale, altre ancora la renderanno capace di sopravvivere con poco ossigeno e di sfuggire alla sorveglianza del sistema immunitario.

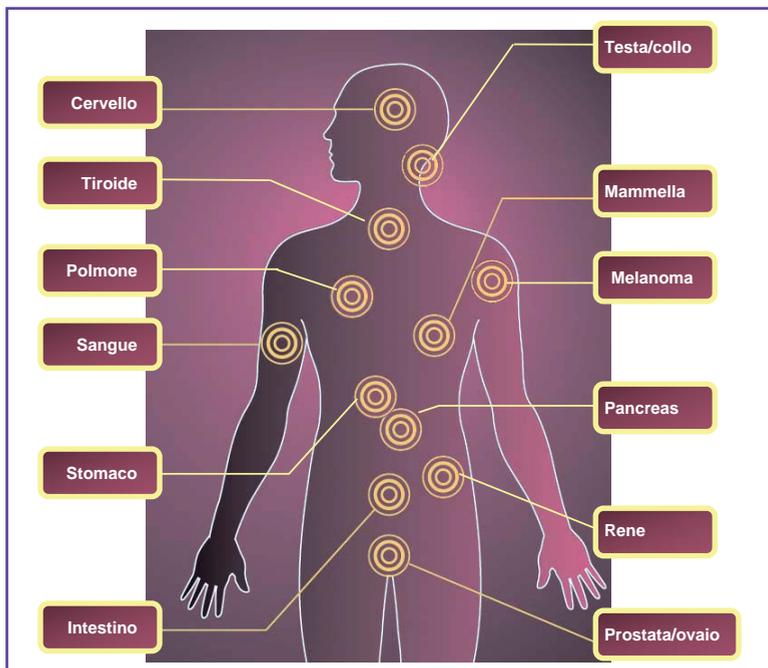
È più facile che la trasformazione maligna avvenga in una cellula staminale piuttosto che in una qualunque altra cellula. Infatti le cellule staminali vivono più a lungo di tutte le altre cellule del corpo e quindi è più facile che accumulino nel tempo un numero di mutazioni tale da diventare tumorali. Inoltre, sono già immortali e quindi non hanno bisogno di mutazioni che gli permettano di diventarlo.

## In quali tumori si trovano cellule staminali tumorali?

Le cellule staminali tumorali sono state trovate in molti – ma non in tutti – i tumori. Le prime ad essere state scoperte sono state le cellule staminali della leucemia mieloide acuta (1997) (1), seguite qualche anno dopo dalle staminali del tumore della mammella (2003) (2) e dei tumori cerebrali (2003) (3).

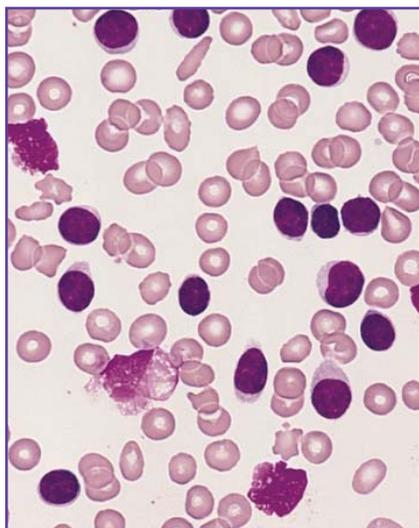
La scoperta delle staminali nei tumori mammari e cerebrali ha dato il via all’identificazione di staminali in molti altri tumori solidi: nel 2007 sono state scoperte le

staminali nei tumori dell'intestino, del pancreas, della testa/collo, seguite negli anni successivi dalle staminali del tumore alla prostata, del polmone, della tiroide, dello stomaco, del rene, dell'ovaio e della vescica (**Figura 8**) (4).



**Figura 8.** I principali tumori da cui sono state isolate cellule staminali tumorali.

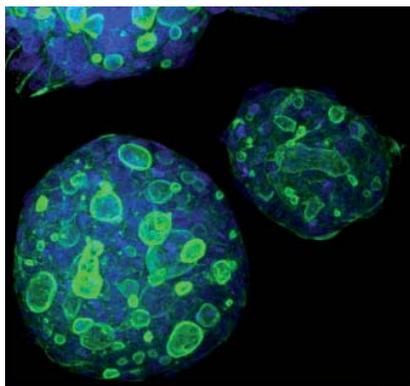
Anche nel campo delle leucemie la ricerca è andata avanti con la scoperta delle staminali della leucemia mieloide cronica, del mieloma multiplo e della leucemia linfocitica acuta (**Figura 9**).



La scoperta delle cellule staminali di melanoma merita un accenno a parte: sebbene sia stata annunciata nel 2005, negli anni successivi sono stati fatti altri annunci contraddittori da parte di gruppi di ricerca diversi. Infine, nel 2008, il colpo di scena: le scoperte precedenti sono state smentite e le cellule staminali del melanoma sono state descritte come cellule molto numerose all'interno del tumore (fino a un quarto della massa totale) e molto elusive, che non potevano essere riconosciute in base ad alcuna caratteristica fisica precisa (5).

**Figura 9.** Cellule di leucemia (in viola) e globuli rossi (in rosa).  
(foto The Armed Force Institute of Pathology, wikimedia commons)

**Figura 10.** Sfere di cellule staminali di tumore intestinale. I nuclei delle singole cellule sono evidenziati in blu, mentre in verde è colorata la beta-catenina, una proteina essenziale delle cellule staminali.  
(foto Signore M.)



**L'Italia è stata all'avanguardia nella scoperta delle cellule staminali tumorali**, con il ritrovamento delle staminali dei tumori del colon (**Figura 10**) e del polmone effettuata dai ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità con il sostegno dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC) (6, 7). Ricercatori dell'Università di Palermo (vedi Appendice B) hanno recentemente scoperto le cellule staminali nei tumori della tiroide (8).

## Le cellule staminali tumorali: il nemico numero uno?

Distuggere le cellule staminali tumorali è una delle sfide più grandi per gli scienziati che fanno ricerca sul cancro. Una sfida che da una parte offre la possibilità di curare più efficacemente i tumori, dall'altra deve superare molti ostacoli.

L'ostacolo principale è rappresentato dalla **somiglianza fra le cellule staminali tumorali e le cellule staminali normali**. Se le cellule staminali tumorali sono molto simili alle cellule staminali normali, è molto probabile che una nuova terapia anticancro diretta contro le staminali tumorali finisca per distuggere anche le staminali normali. Distuggere le staminali normali dell'intestino, del fegato o del midollo osseo causerebbe in breve tempo la morte del paziente, quindi una terapia che comporta questo rischio non sarebbe accettabile.

Per risolvere questo problema è necessario imparare a distinguere con sicurezza le cellule staminali tumorali dalle staminali normali, in modo da sviluppare terapie che colpiscano selettivamente le prime. Ma, considerato che le staminali normali sono poco numerose e per lo più ancora sconosciute (con l'eccezione delle staminali del sangue e del cervello), la strada che porta in questa direzione è ancora tutta da percorrere.

Un altro ostacolo è rappresentato dal fatto che le cellule staminali tumorali sono particolarmente resistenti alla chemioterapia e alla radioterapia. Fra le loro specialità infatti c'è anche una particolare capacità di espellere velocemente le sostanze chimiche nocive e di riparare con grande efficienza i danni provocati alle strutture cellulari dalle radiazioni. Spesso inoltre le staminali tumorali si dividono poco (lasciando alle cellule progenitrici il compito di produrre la grande massa delle cellule tumorali) e di conseguenza sono poco attaccabili dalla chemioterapia, che invece colpisce di preferenza le cellule che si dividono velocemente.

Per distruggere le staminali tumorali è necessario studiarle a fondo in modo da capire i loro punti deboli. Una volta trovati dei processi o delle caratteristiche su cui le staminali tumorali basano la loro sopravvivenza, si potranno sviluppare delle nuove **terapie mirate**, che colpiscano efficacemente le cellule staminali tumorali senza danneggiare eccessivamente le cellule normali. Un po' come cercare di eliminare i capi di un esercito nemico senza danneggiare la popolazione. È un obiettivo realizzabile? La ricerca dei prossimi anni servirà a capire anche questo.

### **Riferimenti bibliografici**

1. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nature Medicine* 1997;3(7):730-7.
2. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, *et al.* Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2003;100(7):3983-8.
3. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, *et al.* Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Research* 2003;432(7015):5821-8.
4. Alison MR, Lim SM, Nicholson LJ. Cancer stem cells: problems for therapy? *Journal of Pathology* 2011;223(2):147-61.
5. Quintana E, Shackleton M, Sabel MS, *et al.* Efficient tumour formation by single human melanoma cells. *Nature* 2008;456(7222):593-8.
6. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, *et al.* Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007;445(7123):111-5.
7. Eramo A, Lotti F, Sette G, *et al.* Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. *Cell Death and Differentiation* 2008;15(3):504-14.
8. Todaro M, Iovino F, Eterno V, *et al.* Tumorigenic and metastatic activity of human thyroid cancer stem cells. *Cancer Research* 2010;70(21):8874-85.



## **Appendice A**

---

### **Esperienze del progetto per le scuole “Il lungo ed affascinante viaggio della ricerca sulle cellule staminali”**



# Cellule staminali: alcune proposte didattiche

Mariada Muciaccia  
Professoressa, Liceo "Terenzio Mamiani", Roma

Nel mondo di oggi siamo di fronte ad un susseguirsi di nuove idee e proposte che incidono sulla vita quotidiana di tutti noi: ricerca e innovazione sono, infatti, i principali motori di sviluppo della società contemporanea. Si può dire che dalla nascita della metodologia sperimentale "la scienza è un fatto pubblico", per questo la scuola ha la responsabilità di formare cittadini in grado di muoversi e di agire in un simile contesto in modo consapevole, e il mondo accademico ha il compito di interagire con il mondo della scuola per consentire una corretta percezione dei processi che caratterizzano la ricerca scientifica.

In questa sezione verrà affrontato l'insegnamento delle cellule staminali da due punti di vista complementari. Nella prima parte (imparare le cellule staminali) è raccontata l'esperienza di un progetto che ha consentito ad insegnanti e ragazzi di avvicinarsi al cuore del problema, collaborando con uno dei più importanti centri di ricerca nel settore, per conoscere i principali strumenti adoperati dai ricercatori e le basi scientifiche delle ricerche in corso. Nella seconda parte (insegnare le cellule staminali) è riportata l'elaborazione di una lezione-tipo sulle cellule staminali direttamente nella lingua della comunità scientifica: l'inglese. L'uso dell'inglese e di tecniche di apprendimento interattivo possono infatti stimolare la motivazione degli studenti e avvicinarli in modo naturale all'argomento trattato.

## Imparare le cellule staminali: un progetto in collaborazione con l'EMBL

Nel corso dell'anno scolastico 2010-2011 alcuni docenti del Liceo Mamiani con le proprie classi hanno partecipato al progetto "Il lungo ed affascinante viaggio della ricerca sulle cellule staminali", organizzato dall'EMBL (*European Molecular Biology Laboratory*, la principale istituzione in Europa per la ricerca in biologia), in collaborazione con l'Università "Sapienza" di Roma e l'ANISN (Associazione Nazionale Insegnanti di Scienze Naturali). Il tema delle cellule staminali si presta particolarmente bene per esemplificare le peculiarità e i molteplici aspetti della ricerca scientifica. Il progetto, infatti, è stato un esperimento, conclusosi con successo, di dialogo e interazione tra il sapere scientifico della scuola e quello delle istituzioni, attraverso il quale si è riusciti a diffondere la cultura scientifica e a creare un contatto costruttivo tra chi fa scienza, chi la insegna e chi deve apprendere.

Le finalità del progetto erano:

- avvicinare gli studenti al mondo della ricerca, diffondendo la cultura scientifica e formarli alla complessità del mondo attuale;
- stimolare un atteggiamento critico e di consapevolezza del significato della ricerca;
- sollecitare il desiderio di scoperta, stimolando così la voglia di intraprendere ricerche;

- far sì che gli studenti vivano la scienza come un'esperienza globale, da condividere con altri, abituandosi alla valutazione tra pari;
- valorizzare le competenze relazionali e le competenze dinamiche.

### **Come nasce il progetto**

Ormai da diversi anni UniStem, il Centro Interdipartimentale di Ricerca sulle Cellule Staminali dell'Università di Milano, organizza una giornata rivolta agli studenti delle scuole medie superiori, che fa il punto sullo stato della ricerca sulle cellule staminali, con la finalità prioritaria di avvicinare i cittadini del futuro alla ricerca e diffondere il significato culturale dell'attività scientifica. Quest'anno hanno partecipato anche le Università di Firenze, di Torino e "Sapienza" di Roma. Quest'ultima ha coinvolto l'ELLS (*European Learning Laboratory for the Life Sciences*) dell'EMBL di Monterotondo, che ha proposto di preparare i ragazzi alla giornata con un progetto specifico.

L'evento ha, quindi, rappresentato la fase conclusiva di un percorso articolato e complesso che l'ELLS ha coordinato in collaborazione con l'ANISN e "Sapienza", e con il supporto della Fondazione Antonio Ruberti.

### **Perché il progetto**

L'idea dei ricercatori (Rossana De Lorenzi e Tommaso Nastasi dell'EMBL) che hanno guidato tutte le attività è stata quella di proporre un approccio aperto e problematico al tema della ricerca sulle cellule staminali, tema che si presta particolarmente bene a questa modalità perché attuale, complesso e controverso.

Gli organizzatori hanno creato condizioni per un nuovo modo di acquisire conoscenze, coinvolgendo gli alunni in un processo di costruzione del sapere, che ha reso il processo di apprendimento attivo e collaborativo.

L'obiettivo è stato quello di far capire ai ragazzi come funziona realmente la ricerca scientifica.

Le novità principali del progetto consistono quindi essenzialmente nelle metodologie adottate, fondate sull'*inquiry* e sulla centralità degli studenti. Il ruolo dell'insegnante e degli altri adulti coinvolti è quello di coordinare, supportare il gruppo, e non di trasferire passivamente conoscenze.

Lo studio degli sviluppi della ricerca sulle staminali si offre anche ad un cambiamento dei ruoli tradizionali: studenti e professori imparano insieme. È ormai, infatti, risaputo che l'insegnamento *ex cathedra*, dall'alto, non garantisce il miglior risultato, e il rimettersi in gioco è stata un'esperienza molto stimolante.

Inoltre, poiché gli studi più recenti nel campo della biologia non sono facilmente riproducibili in un laboratorio scolastico, la collaborazione con centri di ricerca ha avuto un ruolo molto importante, consentendo di mettere in pratica le più aggiornate metodologie sperimentali e di far comprendere prima e acquisire poi l'atteggiamento mentale dello sperimentatore, che lavora per problemi.

Il ruolo dei giovani ricercatori dell'EMBL è stato indispensabile: hanno sostenuto i docenti in ogni momento del percorso e, soprattutto, hanno fatto da ponte generazionale tra studenti e insegnanti favorendo la crescita di interesse e di motivazione; e la motivazione spesso, nei ragazzi di questa età, può consentire il superamento delle debolezze scolastiche.

È stato importantissimo, infine, il contatto stretto con il mondo della ricerca: gli studenti sono i cittadini del futuro ed è fondamentale che il mondo della ricerca si apra verso la scuola, perché saranno loro a valutarla e a darle o no un ruolo primario nella società.

### ***I principali step del progetto***

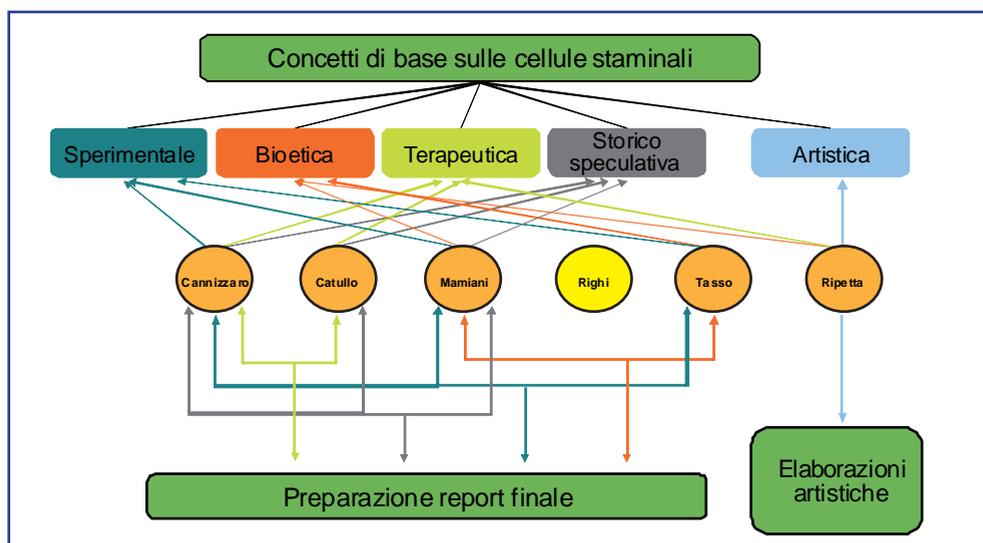
Partendo dalla consapevolezza che la conoscenza vera si raggiunge attraverso un percorso che si porta avanti giorno dopo giorno e non solo partecipando ad un evento, l'idea dei ricercatori dell'EMBL è stata di creare un progetto, sperimentando metodi nuovi, che portasse gli studenti a vivere il momento della conferenza in modo attivo, avendo già acquisito conoscenze di base e, soprattutto, motivazione.

Hanno partecipato al progetto 400 studenti di alcuni licei dell'area romana coordinati dai propri insegnanti.

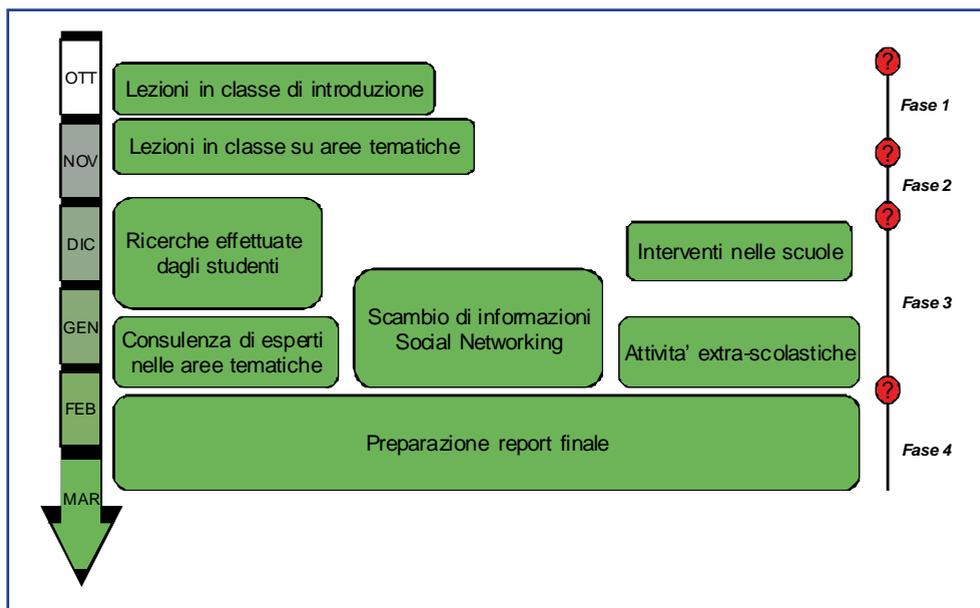
Ad una prima fase di acquisizione di conoscenze di base, relative alle cellule staminali, gestita direttamente dagli insegnanti nelle classi, ha fatto seguito la scelta e l'approfondimento individuale di un'area tematica da parte di ciascuna classe, individuata tra l'area storico speculativa, l'area bioetica, l'area sperimentale e l'area terapeutica: 4 aree in cui il tema della ricerca sulle cellule staminali è stato scorporato.

La fase successiva è stata lo sviluppo di una o più attività che prevedessero l'interazione e il ruolo attivo degli studenti, diverse a seconda dell'area prescelta: attività di laboratorio per gli studenti dell'area sperimentale, visita ai laboratori dell'EMBL e gioco di ruolo per gli studenti dell'area terapeutica, visita al museo di storia della scienza e discussione con esperti, per gli studenti delle aree storico speculativa e bioetica.

Infine gli studenti, arricchiti da questo bagaglio di conoscenze, approfondimenti e soprattutto dalla consapevolezza rispetto al problema, dopo un confronto con gli studenti delle altre classi che avevano approfondito la stessa area, hanno elaborato un proprio prodotto, in modo assolutamente autonomo, scegliendo la modalità espressiva che preferivano (Figure 1 e 2).



**Figura 1.** Schema del progetto.



**Figura 2.** Sviluppo temporale del progetto.

Inoltre non è stato trascurato l'uso di *social network* che hanno consentito una rapida comunicazione tra gruppi di lavoro: è stato, infatti, aperto un gruppo chiuso su Facebook, cercando di sfruttare l'abitudine dei ragazzi adolescenti ad usare questo sistema di comunicazione.

Le fasi di approfondimento e confronto, la creazione di gruppi collaborativi tra i vari istituti e all'interno dello stesso su aspetti diversi, le attività sperimentali, l'uso di strumenti di comunicazione, hanno trovato giusta conclusione nella produzione di lavori presentati durante il convegno conclusivo tenutosi presso l'Università "Sapienza" di Roma, in videoconferenza con le altre Università italiane coinvolte.

Un compito particolare hanno avuto gli studenti del Liceo Artistico che hanno prodotto ed esposto in questa occasione delle opere d'arte davvero stupende nella totale libertà di scelta dei materiali. Le opere e la presentazione del progetto sono raccolte in una dispensa che è stata distribuita a tutti i partecipanti.

### **Il percorso della II L del Liceo Mamiani**

Gli studenti della II L del Liceo Mamiani hanno scelto di approfondire l'area terapeutica e, dopo alcune lezioni sui concetti di base (processi di sviluppo e differenziamento, regolazione genica negli eucarioti, classificazione delle cellule staminali e concetto di potenza, staminali embrionali, staminali adulte e loro utilizzo, clonazione), utilizzando le ricche bibliografia e sitografia forniteci, hanno esaminato, in classe e a casa, i problemi relativi alle applicazioni terapeutiche che utilizzano cellule staminali, le difficoltà di uso delle cellule staminali in terapia, lo stato dell'arte e le prospettive future, e i vantaggi nell'uso delle cellule staminali nei trapianti; sono stati particolarmente utili in questa fase i siti suggeriti dai ricercatori dell'EMBL.

Abbiamo studiato insieme e, giorno dopo giorno, ci siamo costruiti una conoscenza specifica, diventando però consapevoli di sapere ancora molto poco sul tema affrontato.

Grazie alla collaborazione dei docenti del Consiglio di classe, il tema è stato seguito nella sua complessità, evidenziando anche le implicazioni filosofiche, etiche, storiche e sociali.

A questo punto, dopo le attività laboratoriali e la visita ai laboratori dell'EMBL, in totale autonomia gli studenti hanno scelto di produrre un video in cui tutti i problemi legati alla terapia con le cellule staminali sono stati presentati in forma di dialoghi medico-paziente o ricercatore-giornalista (impersonati da alcuni di loro), mentre i concetti più complessi sono stati esposti con l'aiuto di disegni animati creati appositamente. Un gruppo ha curato la sceneggiatura, un altro le riprese e il montaggio e un altro le animazioni.

L'ambiente collaborativo ha stimolato la partecipazione attiva di tutti gli studenti, che hanno lavorato in un clima di cooperazione e condivisione del progetto, in cui ciascuno ha avuto le proprie responsabilità mettendo in gioco le proprie competenze, ma ha anche potuto contare sul supporto del gruppo.

Il video, insieme ai prodotti degli altri studenti partecipanti, è stato presentato in occasione della giornata UniStem del 18 marzo 2011.

### ***La scuola estiva: un'esperienza di vita in laboratorio***

Infine gli studenti che hanno presentato una motivata richiesta, hanno frequentato una *Summer School* presso l'EMBL di Monterotondo, con la opportunità per i partecipanti di fare esperienza diretta in un ambiente di ricerca e di potersi orientare più facilmente nelle future scelte universitarie.

Gli studenti hanno preso parte all'attività di ricerca e alle altre iniziative scientifiche dell'istituto e hanno appreso le modalità di conduzione di una ricerca scientifica. Le attività svolte dal 4 al 15 luglio 2011 hanno riguardato le tecniche di base di un laboratorio di ricerca, le tecniche di studio di un sistema biologico, l'introduzione alle tecnologie avanzate per lo studio dei sistemi cellulari ed, infine, l'esperienza diretta di un progetto di ricerca.

Cinque studenti della II L hanno partecipato alla *Summer School* e ne sono tornati entusiasti. Ecco le parole che mi scrive uno di loro:

"Ho seguito i corsi di training alle tecniche basilari e più comuni di biologia molecolare fra cui PCR, analisi di sequenze, immunofluorescenza, elettroforesi su gel di proteine, western blotting, e microscopia confocale. È stata una settimana molto intensa ma ho avuto la possibilità di avvicinarmi a queste tecniche, qui usate quotidianamente. (...) La seconda settimana è stata sicuramente la più entusiasmante. Ho infatti vissuto secondo quelli che sono i vari ritmi di laboratorio. Tutte le mattine mi presento in laboratorio dove il team è pronto a lavorare nella Mouse House. Infatti il team studia le mutazioni all'interno della fase M del ciclo cellulare, cercando di capire come fermare la ricomparsa del tumore dopo la sua rimozione. (...) Ho anche seguito il lab meeting che si tiene ogni settimana per seguire i progressi del gruppo. Ho potuto notare che molto forte è l'interazione non solo all'interno del gruppo ma anche con scienziati al di fuori dei laboratori EMBL dislocati in Europa. Questa è stata sicuramente un'immensa opportunità, vedere quale è la vita di laboratorio, come è fare ricerca, quale è l'atmosfera che si vive nell'ambito della ricerca e posso dire che è stata un'esperienza veramente unica!"

## Insegnare le cellule staminali: una lezione in lingua inglese

### Che cosa è il CLIL?

L'acronimo CLIL (*Content and Language Integrated Learning*) indica l'insegnamento in lingua di una disciplina curricolare.

Insegnare in una lingua straniera non prevede solo una semplice traduzione di concetti, ma implica l'utilizzo di metodologie specifiche che tengano conto della barriera rappresentata dalla lingua; metodologie che portano il docente a riflettere maggiormente sul processo di apprendimento e sul modo di comunicare, riducendo i tempi di lezione frontale e sviluppando strategie appropriate che rendano gli studenti sempre protagonisti dell'acquisizione di conoscenze.

Le strategie CLIL sono una varietà di attività semplici mirate all'apprendimento esperienziale e interattivo: imparare facendo, collaborando con i pari e non solo guardando e memorizzando (es. *brainstorming*, *code switching*, *chunking*, *scaffolding*, *collaborative learning*).

Viene così favorita la motivazione, perché lo studente è protagonista del proprio processo di apprendimento e, nello stesso tempo, accresce la sua consapevolezza dell'utilità di saper padroneggiare una lingua straniera.

Ho partecipato quest'estate ad un corso di formazione in servizio, utilizzando le opportunità offerte dal *Lifelong Learning Programme*, programma Comenius. Il corso si è tenuto ad Exeter dal 31/7 al 13/8 2011 ed ha avuto come tema: "Content and language integrated learning for Maths and Science teachers". L'obiettivo è stato quello di fornire allo stesso tempo sia metodologie (*practical ideas*) sia competenze linguistiche, per poter insegnare discipline scientifiche in inglese.

Durante il corso ho avuto modo di sperimentare questo approccio pedagogico insieme ad altri colleghi europei e sotto la valida guida dei docenti dell'IPC; con grande professionalità A. McLaren e C. Pickles hanno migliorato le nostre competenze linguistiche e ci hanno fatto svolgere semplici attività relative a contenuti scientifici, riproducibili in classe. Infine i corsisti, divisi in piccoli gruppi, hanno preparato una "microteaching", utilizzando gli spunti metodologici acquisiti durante le lezioni.

Il mio gruppo, formato da me, Gosia Kozielowicz, Roberto Tartari, Silvia Vanzo, ha scelto di tenere ai colleghi una lezione in inglese dal titolo: "Introducing stem cells", sviluppando attività semplici, che prevedono una modalità di apprendimento interattivo e consentono un iniziale approccio con la complessità del tema delle cellule staminali.

Nel riquadro sono riportati gli step principali e i punti focali della nostra lezione.

Quanto prima è mia intenzione sperimentare in classe con i miei studenti la validità di questo modulo didattico.

In ultima analisi, sia nel progetto sulle staminali sia nel modulo CLIL si adottano strategie di apprendimento attivo e cooperativo che evitano la trasmissione passiva delle conoscenze; questa modalità richiede maggiore impegno e tempo da parte dell'insegnante che deve costruirsi i materiali e programmare *step by step* il proprio lavoro, ma sicuramente dà grande soddisfazione perché coinvolge gli studenti profondamente, consentendo in modo sicuro il raggiungimento degli obiettivi didattici prefissati.

## MICRO TEACH UNIT – PLAN OF WORK AND GENERAL ORGANISATION

IPC Exeter – CLIL for science and maths teachers

WORK GROUP produced by Gosia Kozielowicz, Mariada Muciaccia, Roberto Tartari, Silvia Vanzo

To be presented to peer groups on Thursday, Aug 11<sup>th</sup> 2011.

TUTOR: Alison McLaren

### TITLE: Introducing Stem Cells (SC)

CONTENTS: stem cell biology basics

LEARNERS: students aged 16+

SPECIFIC AIMS: to learn the definition of a stem cell and blastocyst  
to learn the two types of stem cells, embryonic and adult, and their characteristics  
to learn the similarities and differences between embryonic and adult stem cells  
to participate in group activities and improve English-language skills

LANGUAGE SKILLS: reading, listening, speaking, writing

METHODOLOGIES: variety of approaches; active learning; creative and critical thinking; collaborating.

WEB SOURCES: pbs.org; eurostemcell.org

STEPS: activities, materials, estimated time

- 1 Brain storming (eliciting what students know): "What is a stem cell?". Board (2 min.)
- 2a) Oral comprehension (listening): frontal lesson, supported by written information and visual material: "A life story", "Where are SMs found?" "In which way are Stem Cells different...?".
- 2b) Motivating: easy test. Place words in the right spaces. Paper sheet n° 1 (3 min.)
- 3a) Audiovisual information: watching two short animations ("Human Development and Stem Cells"; "Mapping Cell Fates")  
The most demanding step. Projector. (5-6 min.)  
Websites used for this activity:  
[http://www.pbs.org/wgbh/nova/teachers/activities/pdf/0305\\_03\\_nsn\\_01.pdf](http://www.pbs.org/wgbh/nova/teachers/activities/pdf/0305_03_nsn_01.pdf)  
Human Development and Stem Cells  
[http://www.hhmi.org/biointeractive/media/human\\_emb\\_dev-lg.mov](http://www.hhmi.org/biointeractive/media/human_emb_dev-lg.mov)  
Mapping Cell Fates  
<http://www.hhmi.org/biointeractive/media/differentiation-lg.mov>  
What is a stem cell?  
<http://learn.genetics.utah.edu/units/stemcells/whatissc/>  
What are some different types of stem cells?  
<http://learn.genetics.utah.edu/units/stemcells/sctypes/>
- 3b) Writing: filling up a diagram with a list of words. Paper sheet n° 2 (2 min.)
- 4 Reading and collaborative-learning activity. Kinesthetic learning in a non-judging context. "Match words and definitions" (totipotency, pluripotency, etc.). Basic vocabulary for stem cells. Paper slips, cut out from Paper sheet n° 3.
- 5 Reading, listening, writing: "mutual dictation". (10 min.)  
ONLY read the text and use it:  
- to check the results of the previous activity (step 4 "match...") and  
- as a guide for the next activity (step 6 card game)  
Paper sheet n° 4. SV (2 min.)
- 6 Cards with different stem cells (cut out from Paper sheet n° 5) GK (5-6 min.)  
Speaking activity. Peer testing and teaching.  
Card game – Guess the right answer: "Who am I and where can you find me?"  
The teacher attaches one card with the word to guess on the back of each student.  
The student asks for information about the word from other students.  
If he/she guesses the word, he/she can put away the card and give it to the teacher.
- 7 Individual homework: studying, writing.  
Answer to questions on a separate sheet of paper.

## ***Per saperne di più***

Di seguito si riportano alcune fonti utili a scopo didattico:

- Film di 10 minuti sui concetti fondamentali legati alle cellule staminali e al loro utilizzo terapeutico  
<http://eurostemcell.org/films/a-stem-cell-story/Italian>
- Dossier sulle principali nozioni che riguardano le cellule staminali)  
[http://www.torinoscienza.it/dossier/cellule\\_staminali\\_cosa\\_sono\\_e\\_perche\\_sono\\_interessanti\\_3799](http://www.torinoscienza.it/dossier/cellule_staminali_cosa_sono_e_perche_sono_interessanti_3799)
- Sito web che approfondisce aspetti biologici ed etici delle cellule staminali, proponendo alcune attività interattive  
[http://www.bionetonline.org/italiano/content/sc\\_intro.htm](http://www.bionetonline.org/italiano/content/sc_intro.htm)
- Altri siti web  
<http://www.stemcellresources.org/index.html>  
<http://learn.genetics.utah.edu/content/tech/stemcells/>  
<http://www.hhmi.org/biointeractive/stemcells/lectures.html>

## Le cellule staminali viste dai ragazzi: un matrimonio fra arte e scienza

In questa sezione è riportata una selezione di opere artistiche eseguite dagli studenti del liceo artistico Ripetta di Roma in seguito alla visita ai laboratori dell'EMBL, organizzata nell'ambito del progetto "Il lungo ed affascinante viaggio delle cellule staminali".

Le autrici desiderano ringraziare il Dott. Tommaso Nastasi, *science education officer* dell'EMBL, per aver curato la raccolta delle opere e gli insegnanti che col loro impegno hanno reso possibile la partecipazione degli studenti al progetto. Ma soprattutto si ringraziano gli autori delle opere, che con la loro creatività hanno rivestito le cellule staminali di colori e significati meravigliosi.

Le opere selezionate sono riportate in ordine alfabetico dell'autore.

---



**Alessia Beltrami**

La vita è come un soffio che ci sfugge dalle mani



**Luca Chilla**

Rigenerando il nostro punto di vista, riusciremo tutti a vedere oltre?



**Maria Laura Galviati**

Cellule: materia vivente capace di ricreare, generare e moltiplicarsi  
come un fiore che può nascere dal nulla



**Valeria Grusso**

Ying Yang skeletons - dualismo tra ricerca scientifica e problematica bioetica



**Brenda Lee Lanuza**

La vita è come un pendolo che oscilla tra morale e scienza



**Carolina Linkowski**

Arcobaleno - Cellule staminali come arcobaleno della scienza



**Rossella Macrina**

Cellule staminali e H<sub>2</sub>O come fonte di vita!



**Cardenas Narvaez**

Nell'infinito, tra mille corpi materiali e immateriali immobili e incorrumpibili l'incontro con le cellule che mi hanno sorpresa. Lì ho capito l'immortalità delle nostre idee



**Celeste Parmegiani**

È un tocco fatale a volte la vita... tutto può essere in mano ad un gesto: la donazione di qualche cellula può essere un atto d'amore per nascere di nuovo



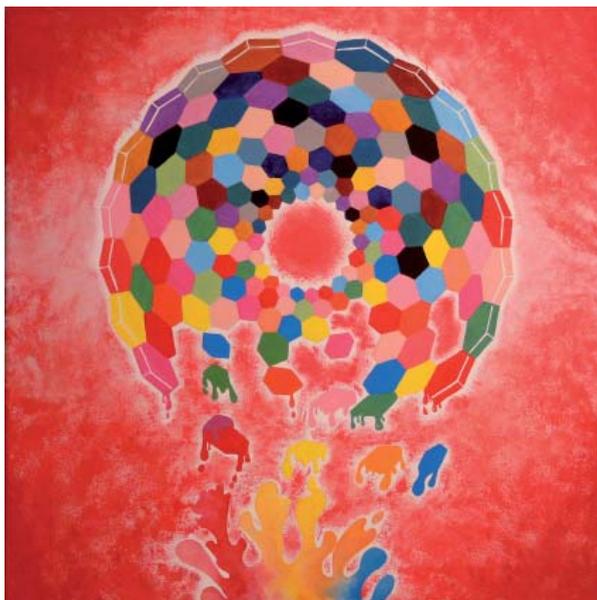
**Ginevra Pisani**

Per chi non può vedere, per chi non può parlare... c'è ancora chi non vuole ascoltare.  
Ma ci sarà sempre qualcuno che continua a cercare perché... chi Ricerca... trova!



**Manuel Recchia**

La vita nasce dalla fantasia. Ed ecco che siamo tutti diversi



**Silvia Sacco**

Tutto inizia in una molteplice unità... in un vortice di colori... in un insieme di sogni...  
per dare vita ad una sola speranza



**Miryam Saturno**

Inesorabilmente scorre, riaffiora e si ricrea dal niente



## Appendice B

---

### **Chi lavora sulle cellule staminali in Italia**





**Elena Cattaneo**

Il laboratorio diretto da Elena Cattaneo è impegnato nello studio dei fattori che influenzano il differenziamento delle cellule staminali neurali e dei meccanismi responsabili di malattie neurodegenerative, come la Corea di Huntington.

La Cattaneo sostiene un'intensa attività di divulgazione volta al riconoscimento della legittimità delle ricerca sulle staminali embrionali umane in Italia e la sua rilevanza scientifica.



*Dipartimento  
di Scienze Farmacologiche,  
Università degli Studi  
di Milano, Milano*

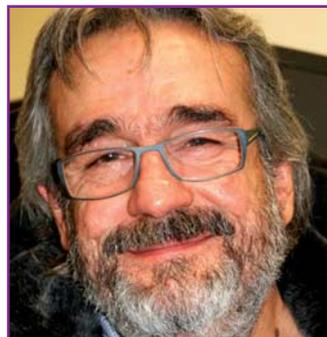


**Giulio Cossu**

Il gruppo di ricerca diretto da Giulio Cossu è impegnato nella sperimentazione di particolari cellule staminali, dette mesoangioblasti, per la cura della distrofia muscolare di Duchenne. I risultati degli esperimenti condotti finora sono incoraggianti, per cui i ricercatori sono attualmente impegnati a trasferire questa strategia terapeutica sull'uomo.



*Istituto di Ricerca per le  
Cellule Staminali, Fondazione  
Istituto San Raffaele  
Del Monte Tabor, Milano*



## Michele De Luca

Michele De Luca è stato pioniere nel proporre le cellule staminali epiteliali per la cura delle grandi ustioni. Nel corso degli ultimi anni, il suo gruppo ha sviluppato una serie di protocolli clinici di frontiera sull'uso delle cellule staminali per il trattamento di malattie e danni a carico della pelle e degli occhi.

**UNIMORE**  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI  
MODENA E REGGIO EMILIA



*Centro di Medicina  
Rigenerativa "Stefano Ferrari",  
Università degli Studi  
di Modena e Reggio Emilia*



## Ruggero De Maria

L'équipe di ricercatori diretta da Ruggero De Maria si occupa da diversi anni di studiare i meccanismi di sopravvivenza delle cellule staminali tumorali, settore della ricerca cui ha contribuito con la scoperta delle staminali del tumore del colon e del polmone.

Ha inoltre creato una biobanca di queste cellule per lo screening di farmaci antitumorali innovativi.

Da novembre 2011 è Direttore scientifico dell'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena.



*Dipartimento di Ematologia,  
Oncologia e Medicina  
Molecolare, Istituto Superiore  
di Sanità, Roma*



## Pier Giuseppe Pelicci

Il gruppo di ricerca di Pier Giuseppe Pelicci studia i meccanismi coinvolti nello sviluppo del tumore e dell'invecchiamento.

Recentemente, si è concentrato sullo studio delle cellule staminali e dei processi che sono alla base delle differenze biologiche tra cellule staminali normali e tumorali, utilizzando modelli animali di cancro al seno e di leucemia, allo scopo di individuare bersagli molecolari utili per lo sviluppo di nuove cure anti-cancro.



## **Giorgio Stassi e Matilde Todaro**

Il laboratorio dei coniugi Giorgio Stassi e Matilde Todaro si occupa di studiare i meccanismi di resistenza alla chemio/radioterapia delle cellule staminali tumorali e ha scoperto le cellule staminali del tumore alla tiroide.

La finalità principale delle loro ricerche è la scoperta di nuove terapie per eliminare le staminali maligne e sconfiggere i tumori.



*Dipartimento di Discipline  
Chirurgiche ed Oncologiche,  
Università degli Studi  
di Palermo*



**Angelo Vescovi**

Angelo Vescovi è noto per i suoi studi sulle staminali del cervello. Il suo gruppo si occupa di studiare queste cellule allo scopo di curare malattie neurodegenerative e lesioni cerebrali. Attualmente è impegnato nella prima sperimentazione umana con cellule staminali neurali, prelevate da feti abortiti spontaneamente, in pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica.



*IRCCS  
Casa Sollievo della Sofferenza  
di San Giovanni Rotondo*



## L'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ E LA SCUOLA

L'Istituto Superiore di Sanità da anni propone attività e progetti indirizzati ai docenti e studenti di istituti di istruzione secondaria per promuovere la cultura scientifica nelle scuole producendo diverso materiale didattico.

Si tratta di pubblicazioni eterogenee: alcune, prodotte dal 2001 al 2007, che possono essere considerate la genesi della collana "Dispense per la scuola" e condensano conoscenze scientifiche aggiornate con punti di vista innovativi sulla didattica; e altre su tematiche rilevanti in sanità pubblica, contenute in rapporti, articoli di riviste, concorsi, manifestazioni e diapositive.

Tutti i documenti sono disponibili online gratuitamente nel sito [www.iss.it](http://www.iss.it) alla sezione "La scuola e noi" nella pagina delle Pubblicazioni\*.

### COLLANA "DISPENSE PER LA SCUOLA"

- 2008 Rossi AM, Gracceva G (Ed.). *Gli animali di Ulisse Aldrovandi: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (Dispense per la scuola 08/1).
- 2008 Bedetti C, Barbaro MC, Rossi AM (Ed.). *L'uso e l'abuso degli animali: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (Dispense per la scuola 08/2).
- 2009 Barbaro MC, Radiciotti L (Ed.). *Aspetti biologici e di salute della differenza di genere. Incontro con gli studenti di scuole medie superiori. Roma, 26 marzo e 24 aprile 2009. XIX Settimana della Cultura Scientifica e Tecnologica. Atti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Dispense per la scuola 09/1).
- 2011 Zeuner A, Palio E. *Le cellule staminali: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Dispense per la scuola 11/1).
- 2011 Barbaro MC, Salinetti S (Ed.). *Femmine e maschi: cervelli diversi? Un approccio alla salute partendo dalle differenze di genere. Roma, 14 maggio 2010. Atti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Dispense per la scuola 11/2).

---

\* [www.iss.it/publ/scuo/cont.php?id=2190&lang=1&tipo=15&anno=](http://www.iss.it/publ/scuo/cont.php?id=2190&lang=1&tipo=15&anno=)



*Stampato da De Vittoria srl  
Via degli Aurunci, 19 – 00185 Roma*

*Supplemento 1, al n. 10 vol. 24 (2011)  
del Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità  
ISSN 0394-9303*

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: Enrico Garaci  
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 475/88 del 16 settembre 1988