

Il caso Stamina

Il caso Stamina e' il piu' clamoroso caso di uso improprio di terapie non provate con "staminali" mai accaduto nel mondo occidentale. Casi simili, all'ordine del giorno in tutto l'Oriente, sono avvenuti in Germania e negli Stati Uniti, dove si sono invariabilmente chiusi con l'arresto dei proponenti o la loro fuga o, al minimo, la chiusura d'autorita' delle loro pratiche. In Italia, invece, si e' arrivati ad audire in Parlamento i responsabili, e ad avviare a spese della collettivita' una sperimentazione clinica ufficiale vigilata dal Governo. Si e' trattato di una scelta dettata dall'emergenza, che e' stata adottata in considerazione del coinvolgimento emotivo di numerosissimi pazienti e delle loro famiglie, a cui il tutto era presentato, senza esserlo, come una "cura compassionevole" anzi una cura straordinariamente efficace. Era giusto fare chiarezza, era doveroso determinare e far conoscere ai pazienti e allo loro famiglie la realta' delle cose. L'approvazione della legge 57 ha inoltre efficacemente evitato una catastrofe nazionale: ovvero, la legalizzazione di una pratica illegale e il suo uso su larga scala negli ospedali pubblici. Tanto sarebbe accaduto se la versione del decreto Balduzzi emendata e approvata all'unanimita' dal Senato, fosse stata approvata anche dalla Camera. Invece, la Camera ha evitato che fossero derubricate a "trapianti" le somministrazioni di cellule staminali, che sono invece, secondo una legge Europea con valenza di legge dello Stato nei paesi membri, "Terapie Avanzate" basate su specifici "medicinali", e quindi sottoposte a specifiche norme di vigilanza.

Perche' le "terapie avanzate" a base di staminali non sono trapianti

La differenza tra una "terapia avanzata" a base di staminali e un trapianto di cellule risiede nell'entita' della "manipolazione" a cui le cellule sono sottoposte prima della somministrazione a un paziente. Se le cellule sono semplicemente estratte da un donatore e trasferite nel paziente, per ripristinare la funzione di un determinato organo o tessuto, e' un trapianto. Se invece le cellule sono "manipolate estensivamente" tra il prelievo e la somministrazione, o se sono destinate a un organo o tessuto diverso da quello della loro provenienza (esempio, cellule del midollo osseo destinate a curare il tessuto nervoso) non si tratta di un trapianto. La "manipolazione estensiva" e' quella che interviene quando le cellule sono coltivate in vitro prima della somministrazione, al fine di accrescerne il numero o modificarne la funzione. Questo introduce degli specifici rischi che non ricorrono nel caso dei trapianti (legati all'esposizione delle cellule ad agenti chimici, fisici, biologici o microbiologici) e che implicano l'adozione di specifiche cautele, riflesse in modalita' tecniche di preparazione. All'insieme di queste cautele si da' il nome di Good Manufacturing Practices (GMP), pratiche stabilite da norme precise, e precisamente vigilate, e diverse da quelle che intervengono nel caso dei trapianti di cellule. La non osservanza di queste norme, vietata per legge Europea, espone i pazienti a specifici rischi. Nel caso Stamina, le cellule erano preparate non secondo le norme GMP. Per questo, i proponenti e i loro sponsor commerciali volevano che la presunta "terapia" fosse derubricata a trapianto. E questo esattamente stabiliva l'emendamento del Decreto Balduzzi proposto e votato dal Senato, prima del successivo emendamento votato dalla camera e di segno contrario. Se il "metodo Stamina" fosse stato ufficialmente considerato "trapianto", a) moltissimi pazienti sarebbero stati esposti a rischi derivanti dalla somministrazione di cellule inadeguatamente prodotte; b) i costi di produzione delle cellule, coperti da uno sponsor commerciale per fini commerciali, sarebbero stati contenuti; c) la vigilanza dell'AIFA sarebbe stata elusa; d) la necessita' di una sperimentazione formale e controllata, volta a determinare l'effettiva innocuita' ed efficacia della "terapia", sarebbe stata aggirata. Una semplice convenzione con il SSN per la fornitura non gia' di un "medicinale" (che deve essere approvato dall'AIFA prima di essere venduto e somministrato) ma di un "servizio per trapianti", avrebbe potuto permettere la remunerazione del "servizio". Il costo per il SSN, gia' sull'orlo del default quotidianamente, sarebbe stato astronomico. Il beneficio per i pazienti, nullo. Il rischio per i pazienti, enorme.

Perche' le cellule staminali mesenchimali non possono curare le malattie neurologiche

Esistono molti diversi tipi di cellule staminali cosiddette "adulte", cioè presenti nei diversi tessuti degli organismi postnatali: ogni tipo è diverso dagli altri, e ogni tipo ha proprietà e funzioni diverse, e specifiche per ogni diverso tessuto. Le cellule staminali della pelle, ad esempio, possono rigenerare la pelle; quelle della cornea, la cornea; quelle del sangue, presenti nel midollo osseo, il sangue. Nessuna cellula staminale adulta può rigenerare tessuti diversi da quello a cui appartiene e da cui è estratta. Né le cellule staminali della pelle, né quelle del sangue, né quelle della cornea, possono rigenerare il tessuto nervoso. Tecnicamente, questo si esprime dicendo che le cellule staminali adulte NON sono PLURIPOTENTI, sono semmai MULTIPOTENTI. Ciò vuol dire che i diversi tipi di cellule del sangue (globuli rossi, globuli bianchi, piastrine) possono tutti essere rigenerati da una sola cellula staminale del sangue, che però non può rigenerare il fegato o il cuore o il cervello. Si conoscono solo due tipi di cellule PLURIPOTENTI, cioè capaci di generare tessuti lontani tra loro come sangue e cervello: le cellule staminali embrionali, e le cellule pluripotenti indotte (iPS). Queste ultime sono la scoperta che è valsa il premio Nobel per la medicina 2012 a Yamanaka. Si ottengono modificando geneticamente cellule adulte.

Le cellule staminali mesenchimali si trovano nel midollo osseo e sono i progenitori dei diversi tessuti che compongono lo scheletro. Possono rigenerare quei tessuti, ma non altri, non il tessuto nervoso. Possono, eventualmente, essere "riprogrammate" geneticamente secondo la tecnica Yamanaka, trasformate così in cellule PLURIPOTENTI, e da lì, semmai, in cellule nervose. Di questo è chiara la possibilità teorica, e molti laboratori studiano come rendere pratica la possibilità teorica. Non siamo ancora vicini all'uso in terapia di cellule riprogrammate. È però prevedibile che ci si possa arrivare.

Dieci o quindici anni fa, la possibilità di isolare cellule pluripotenti da embrioni umani e di usarle per ottenere praticamente ogni tipo di tessuto adulto ebbe grande impatto nel mondo scientifico. Insieme alla possibilità di clonare dei mammiferi (la famosa pecora Dolly) contribuì a diffondere la suggestiva idea che dall'organismo adulto, e non solo dall'embrione, si potessero ottenere cellule "staminali" capaci di generare ogni tipo di tessuto. Molti studiosi perseguirono questa idea, oggi superata. Il metodo Stamina nasce da un articolo scientifico pubblicato in Ucraina nel 2003, ovvero prima che la comunità scientifica riconoscesse definitivamente che le cellule staminali adulte NON sono PLURIPOTENTI. Secondo quell'articolo, si possono trasformare cellule mesenchimali in neuroni. Ma non è così. Per di più, come è stato recentemente dimostrato, i dati della domanda di Brevetto di Stamina, unico documento scritto del "metodo", sono presi di peso dal lavoro Ucraino, e sono presentati come risultato del "metodo" Stamina, mentre sono invece il risultato del "metodo" ucraino, specificamente diverso secondo Stamina. Cioè, varia il metodo, non variano le foto. Secondo notizie recenti la Magistratura starebbe per concludere una inchiesta pluriennale con la richiesta di rinvio a giudizio per i membri di Stamina.

Fatto sta, curare ad esempio la leucodistrofia metacromatica (LM) con le mesenchimali (Stamina o no) è implausibile per ragioni macroscopiche. Queste ragioni macroscopiche non sono "pregiudizi", ma dati di fatto, pezzi di conoscenza acquisita con cui si devono fare i conti. Quand'anche Stamina avesse (e non ha) inventato un modo di trasformare le mesenchimali in neuroni, non si capisce come si farebbero gli oligodendrociti, cellule gliali che scompaiono nella LM; come le cellule infuse in vena o per via intratecale arriverebbero lì dove servono; che numero di cellule servirebbe; come farebbero le cellule a eliminare le "cicatrici" gliali prodotte dalla malattia, e l'accumulo di solfatidi tossici. Come farebbero a ripristinare i livelli dell'enzima che manca nella LD (arilsulfatasi A). Su un altro versante, nessuno può dire che una terapia sia "innocua" prima che l'innocuità sia dimostrata in studi controllati. È per scoprire gli effetti avversi

che le terapie vengono sperimentate, ed e' solo nel corso delle sperimentazioni che gli effetti avversi (e quelli benefici) si rivelano.

Alcuni propongono che le MSCs abbiano effetti "trofici" che possano rappresentare uno strumento terapeutico. Non e' su questi effetti, ma sul differenziamento neuronale, che il cosiddetto metodo Stamina si fonderebbe. Non sappiamo ancora non solo se questi effetti esistono, ma a cosa siano eventualmente dovuti esattamente. Ed e' ovvio che se lo sapessimo, la via alla terapia sarebbe quella di identificare il fattore trofico e farne un farmaco, piuttosto che provare a somministrare cellule ai pazienti. C'e' da chiedersi per quale motivo chi ritiene che questi effetti esistano e siano terapeuticamente efficaci non intraprenda questa strada con vigore, e preferisca provare direttamente sui pazienti. Almeno una delle ragioni e' che molti di questi studi hanno come orizzonte (commerciale) lo sviluppo di terapie basate sulla somministrazione di cellule.

Che cosa e' giusto attendersi dalle cellule staminali, e che cosa no

Dire che le cellule staminali possono rappresentare una rivoluzione nella medicina, e che da questa rivoluzione possano venire avanzamenti straordinari nella terapia di malattie finora senza soluzione, e' legittimo. E' vero infatti che le cellule staminali e le loro proprieta' biologiche hanno gia' offerto soluzioni insperate in malattie senza speranza. Il trapianto di midollo osseo per le leucemie e altre malattie del sangue si basa esattamente sul trapianto di cellule staminali del sangue, e ha permesso di guarire milioni di persone con malattie incurabili. Il trapianto di pelle negli ustionati gravi salva loro la vita, ed e' possibile perche' la pelle si puo' rigenerare in vitro da cellule staminali. Si puo' rigenerare la cornea da cellule staminali della cornea, e la cornea rigenerata in vitro rida' la vista a occhi l'hanno persa in specifiche circostanze cliniche. Ma niente di tutto questo e' stato facile. Il primo trapianto di midollo osseo fu fatto nel 1957. Tra la nascita dell'idea che il sangue si potesse rigenerare e il 1957 intercorrono quasi 90 anni. I primi pazienti a cui fu trapiantato il midollo morirono tutti, e ci vollero altri 15 anni di studi di laboratorio per arrivare a cominciare a risolvere i problemi, che oggi sappiamo affrontare con successo cosi' da avere una terapia a disposizione. Rigenerare tessuti diversi dal sangue, dalla pelle, dalla cornea, presenta difficolta' specifiche legate alla natura dei diversi tessuti. Per fare l'esempio piu' semplice, il sangue e' fluido, la pelle e' una superficie. Ma un muscolo, ad esempio, ha una struttura tridimensionale complessa che e' difficile ricostruire, anche quando sappiamo quali cellule usare per formare le fibre muscolari. Se un muscolo e' malato, non sappiamo come eliminare il muscolo malato prima di sostituirlo con un "ricambio" migliore. Non e' cosi', di nuovo, per il sangue o la pelle. Il tessuto nervoso, poi, e' il piu' complesso che ci sia. Sia in termini di struttura, sia in termini di funzione. Rigenerare il tessuto nervoso e' la cosa piu' difficile che ci si possa immaginare in questo ambito della medicina. Difficile non significa impossibile, ma possibile non significa facile ne' immediato. Prima che si arrivi a strategie terapeutiche che risolvano problemi neurologici che appaiono oggi insolubili, ci vorra' molto tempo e soprattutto molto lavoro. Tra la biologia delle cellule staminali (ovvero, la capacita' di una cellula di generare un tessuto funzionale) e l'uso delle cellule staminali in clinica c'e' la soluzione di innumerevoli problemi. Per esempio, per quale via somministrarle al paziente. Per esempio, come ricostruire l'architettura del tessuto. Per ricostruire le Twin Towers di Manhattan appena crollate, non serve lanciare mattoni sulle macerie di ground zero. Bisogna prima togliere le macerie, e poi mettere i mattoni ciascuno al suo posto, secondo un progetto preciso, rifacendo tubature e ascensori, e non solo uffici e scrivanie. Ricostruire i tessuti e' lo stesso tipo di problema, con lo stesso tipo di difficolta'.

Quando nel 1869 si capi' che le cellule del midollo osseo generavano quelle del sangue, illustri clinici pensarono bene di prendere il midollo osseo bovino e somministrarlo per bocca (crudo) ai pazienti anemici. Non c'era modo che potesse funzionare, perche' non c'era modo che dallo stomaco le cellule del midollo arrivassero al midollo dei pazienti. Ci vollero 80 anni per capire che le cellule del midollo devono essere somministrate per via venosa, e che per quella via raggiungono

il midollo osseo, vi si collocano e una volta collocate lì funzionano. Ma quando si capì che nel midollo osseo ci sono anche le cellule staminali mesenchimali (progenitori dell'osso), allora qualcuno provò (14 anni fa) a trapiantarle nei pazienti con Osteogenesi Imperfetta (una devastante malattia genetica dello scheletro) per via venosa, pensando che se la via funzionava per le cellule che rigenerano il sangue potesse funzionare allo stesso modo per quelle che rigenerano l'osso. Non è così'.

I modi diversi in cui le cellule staminali aiutano la medicina

Ricostruire un tessuto, però non è la sola cosa che rende importanti le cellule staminali. Un altro modo in cui le cellule staminali possono fornire soluzioni è attraverso la comprensione dei meccanismi delle malattie. I meccanismi delle malattie sono, ad esempio, ciò che sta in mezzo tra la causa della malattia, per esempio un gene mutato, e la disfunzione delle cellule che compongono i tessuti. Se ci sono circa 2000 malattie genetiche che non hanno soluzione, non è perché non si conosca il gene mutato che le causa. È perché non si conosce in che modo quel gene mutato produce cellule che funzionano male. Capire questo può significare trovare dei farmaci che correggono specifici meccanismi. In questo, la conoscenza delle cellule staminali e il loro uso non come "rimedio" ma come "scena del crimine" in cui cercare le tracce del colpevole sarà di crescente importanza nei prossimi anni. Da questa nuova direzione, c'è molto da aspettarsi per molte malattie diverse, compresa la SLA.

Gli interessi commerciali dietro le cellule staminali mesenchimali

Come progenitori dei tessuti scheletrici, le cellule staminali mesenchimali offrono concrete e importanti opzioni terapeutiche per le malattie dello scheletro. Possono permettere, ad esempio, interventi di ricostruzione di ossa e cartilagini. Possono aiutare a comprendere e curare devastanti malattie dello scheletro (la displasia fibrosa, ad esempio, una malattia di bambini e adolescenti che causa deformità, invalidità, fratture spontanee, dolori intrattabili e raramente la morte). Ma interessi commerciali specifici (company che commercializzano cellule mesenchimali) vorrebbero che le cellule mesenchimali fossero anche efficaci per curare ciò che non possono curare (l'autismo, la SLA, la sclerosi multipla, le transezioni del midollo spinale, perfino la colite e l'incontinenza urinaria). È un business, ed è un business che arriva perfino sulle pagine delle riviste scientifiche, creando un problema serio a chi invece lavora seriamente nel campo specifico. Quello che Stamina va dicendo, che si possa curare la SLA con le mesenchimali, non è molto diverso da quello che dicono imprese commerciali mosse da interessi diversi dalla cura del paziente o dall'efficacia della medicina. Tutti questi effetti miracolistici delle "mesenchimali" sarebbero ottenuti attraverso l'infusione (endovenosa, intratecale) di cellule, ma le cellule mesenchimali infuse in vena non sopravvivono, muoiono anzi e scompaiono entro 72 ore, dopo aver attivato processi come la coagulazione del sangue o la cascata del complemento, che di per sé sono effetti avversi. Non si sa quasi nulla dei modi in cui le "mesenchimali" dovrebbero rappresentare un beneficio per malattie di organi che non sono lo scheletro.

Perché nel campo delle staminali abbondano i ciarlatani

Le cellule staminali non sono soltanto un campo nuovo della medicina. Sono allo stesso tempo un mercato farmaceutico potenziale ed emergente. Esistono intorno alle cellule staminali importanti interessi economici, leciti e meno leciti. Esiste, soprattutto, uno scenario mondiale nel quale la ricerca medica e biologica sono pressate esse stesse da quegli interessi. Esistono interessi a mettere sul mercato nuove terapie nel tempo più breve possibile, ma l'interesse fondamentale dei malati e dei ricercatori è invece mettere a disposizione non terapie che siano commerciabili, ma terapie che

siano efficaci. Le due cose possono coincidere, ma possono non coincidere. Una terapia efficace si basa su una conoscenza di base adeguata. Oggi questo mercato e' infestato da pirati, che si rivolgono specificamente ai pazienti con le malattie piu' gravi, offrendo rimedi e pelosa compassione. Rinasce, in uno scenario nuovo, un fenomeno gia' visto un secolo fa, ovvero la fioritura dei ciarlatani. Un secolo fa, il mercato dei farmaci era libero. Ognuno poteva dire di aver scoperto e prodotto un rimedio, il "nostrum remedium". Tipicamente, il rimedio curava tutto, dalla colite al cancro, dalla polmonite al mal di denti. Tutto, e nello stesso modo. Il rimedio era "esotico", faceva leva su un principio misterioso e seducente. L'olio di serpente, l'elisir di lunga vita, erano questo. Fiorivano i ciarlatani grazie alla nascente industria della pubblicita'. Oggi il principio misterioso e seducente sono le "staminali", e il web sostituisce i poster pubblicitari di un secolo fa. Fini', l'epoca dei ciarlatani, quando nacque la vigilanza del governo. Si dimostro' che l'olio di serpente tutto conteneva meno che l'olio di serpente, e se ne vieto' la pubblicita' fraudolenta. Nacque cosi' la Food and Drug Administration (FDA, di cui EMA e AIFA sono per noi gli equivalenti). Se oggi chiamiamo farmaci la digitale e il cortisone, ma non lo shampoo alle erbe o l'eroina, e' per questo. Dalle cellule staminali, allo stesso modo, nascono terapie e nascono ciarlatani, cosi' come dall'idea di farmaco nacquero terapie e ciarlatani un secolo fa.

La liberta' di cura

Molto si e' detto della liberta' di cura. Ognuno e' libero certamente di scegliere. Come curarsi, se curarsi, dove curarsi. Ma nessuno mai si cura da solo. E nessuno mai sceglie da solo. Nessuno avrebbe scelto di curarsi con Stamina, se Stamina non avesse proposto a qualcuno la propria cura. Chi ha scelto Stamina, si e' affidato a Stamina. Stamina ha detto ai pazienti quello che dice solo Stamina, e che nessuno puo' verificare. Un medico vero, invece, dice ai suoi pazienti non solo quello che sa lui, ma quello che e' noto ad altri, quello che e' verificato. Il medico vero non e' "libero di curare" come gli pare. Ha il compito di curare secondo quanto e' noto, di tradurre in cura individuale una conoscenza che e' collettiva. E in paesi come l'Italia che hanno la fortuna di un Servizio Sanitario pubblico e universalista, anche di usare per la cura dell'individuo le risorse (umane, sociali, conoscitive, strutturali, e finanziarie) che sono di tutti e per tutti. E chi crede di esercitare una liberta' soggettiva nello scegliere di curarsi con l'olio di serpente, e' certamente libero di farlo. Ma la scelta di farlo, sua, libera, individuale, deve anche essere responsabile. Invece, chi sceglie Stamina invece della medicina, vuole poi che la cura sia ordinata da un Tribunale della Repubblica, approvata dal Governo, praticata in un Ospedale pubblico, e pagata dal SSN. Vuole che la sua cura con l'olio di serpente sia responsabilita' di tutti noi.

La compassione e la speranza

Tecnicamente, il termine "uso compassionevole" di una terapia si riferisce all'uso di una terapia innocua ed efficace ma non ancora formalmente approvata o disponibile in commercio. L' "uso compassionevole" e' l'uso individuale, nel singolo caso, per una specifica malattia, di uno specifico rimedio in corso di sperimentazione. Quello che Stamina ha fatto e' invece l'uso indiscriminato, in molte malattie diverse ed estranee l'una all'altra, in molti pazienti diversi, ripetuto e ripetitivo, dello stesso "rimedio", senza che ne esista prova di innocuita' ed efficacia, e senza che sia mai esistita alcuna sperimentazione. Oggi sappiamo, senza che sia mai esistito un "metodo Stamina". Oltre che con l'uso compassionevole di un farmaco inteso in senso tecnico e normativo, questo niente ha a che fare con la compassione come sentimento umano. E' semmai lo sfruttamento cinico e abusivo dei persone vulnerabili. La speranza, a sua volta, ha un contorno reale, ed e' questo contorno reale che la distingue dal *miraggio* della speranza. Se so che una terapia funziona nel 30% dei casi, la mia speranza e' essere in quel 30%. Ma che quel 30% di probabilita' (speranza) esista, lo puo' dire solo uno studio controllato, che rivela quella probabilita'. E' per questo che non esiste speranza se non attraverso la conoscenza. Il miraggio della speranza e' invece quello che Stamina ha offerto ai

pazienti. Il miraggio della speranza e' un'illusione. Perfino l'illusione puo' essere umanamente giustificata, e qualcuno puo' perfino volere semplicemente un'illusione. Ma nel caso singolo, nel chiuso di un rapporto personale o di una scelta individuale. L'illusione proposta al pubblico come speranza e' invece una truffa ignobile. Chi sta male e sente dire in televisione che si guarisce dalla sua malattia non riceve una speranza, ma solo un inganno.

Le malattie gravi, i malati gravi non hanno bisogno di compassione pelosa e inganni. Hanno bisogno anzitutto di capire come stanno le cose. Hanno bisogno di solidarieta', assistenza, e parte centrale di solidarieta' e assistenza e' la conoscenza. I pazienti con le malattie piu' gravi sono i piu' vulnerabili. A loro si deve rispetto, non solo perche' le malattie che offendono il corpo non devono offendere l'intelligenza delle persone. Non solo perche' devono essere protetti dalle frodi. Ma perche' la loro battaglia non possono combatterla da soli, e perche' la loro battaglia non e' solo loro. E' la stessa battaglia di tutti i pazienti con le stesse malattie che un rimedio non hanno avuto, e di quelli che forse lo avranno in futuro. E' la stessa battaglia che combatte chi studia e lavora per questo, e per quel principio fondamentale per cui il tuo interesse a guarire e' l'interesse di tutti, e di quello che chiamiamo lo Stato. Pazienti e medici e ricercatori sono alleati in quella battaglia.

Prof. PAOLO BIANCO

DIP. MEDICINA MOLECOLARE

Settore Scientifico-Disciplinare: MED/08 ANATOMIA PATOLOGICA