

COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA

PARERE SU

“Terapia cellulare del morbo di Huntington attraverso l’impianto di neuroni fetali”

Risposta a un quesito sottoposto al CNB da parte del Dott. Alessandro Nanni Costa, Direttore del Centro Nazionale Trapianti, in merito alle problematiche etiche connesse alla sorgente delle cellule utilizzate nello studio multicentrico “Terapia cellulare del morbo di Huntington attraverso l’impianto di neuroni fetali” cui partecipa l’Istituto Nazionale Neurologico “Carlo Besta” di Milano (Responsabile: Dott. Stefano Di Donato, Dirigente Medico di II Livello, Direttore dell’Unità Operativa di Biochimica e Genetica e Direttore del Dipartimento di Ricerca Sperimentale e Diagnostica).

PREMESSA

LA MALATTIA DI HUNTINGTON

La malattia di Huntington o Corea di Huntington è un’affezione degenerativa del Sistema Nervoso Centrale, di origine genetica e con una prevalenza di circa 1 caso su 10.000, che insorge nella maggior parte dei casi intorno ai 30-40 anni ed è caratterizzata clinicamente da segni motori (bradicinesia e ipercinesia) e psichiatrici (depressione, irritabilità), e da deterioramento cognitivo. I deficit cognitivi comprendono disturbi dell’attenzione, difficoltà a utilizzare le capacità acquisite e rallentamento dei processi mentali. L’esito della malattia è fatale entro 10-20 anni, durante i quali il malato va incontro a cachessia in un quadro di rigidità posturale e di demenza.

Il gene responsabile della malattia è stato localizzato sul braccio corto del cromosoma 4. Il difetto molecolare è rappresentato dall’espansione di una sequenza ripetuta di tipo CAG nel gene IT15 che codifica una proteina detta « huntingtina ». La funzione di questa proteina è tuttora sconosciuta, anche se si suppone intervenga in alcuni meccanismi legati all’apoptosi (morte cellulare programmata).

La Corea di Huntington comporta principalmente la degenerazione di un’area cerebrale chiamata *striato*, situata nella profondità nel cervello, in cui risiede tra l’altro la “centrale di comando” che coordina i movimenti del corpo.

Non esiste ad oggi alcun trattamento efficace per questa malattia. Tuttavia, numerosi studi sperimentali sul topo, il ratto e il primate non-umano, hanno dimostrato che l’impianto di neuroni striatali fetali permette di ripristinare i deficit clinici provocati sugli animali dalle lesioni neurodegenerative. Nel complesso, i lavori sperimentali confermano la potenzialità terapeutica degli innesti di neuroni fetali omologhi nel caso di degenerazione neuronale indotta sui modelli animali della malattia di Huntington.

Relativamente all'uomo, gli elementi generali su cui si basa il tentativo di curare la malattia di Huntington con l'impianto intracerebrale di neuroni fetali sono stati pubblicati sulla rivista scientifica internazionale *Neuroscience* (Peschanski et al., 1995). Un primo studio pilota riguardante questo tipo di sperimentazione è stato pubblicato sulla rivista *Lancet* (Bachoud-Lévi et al., 2000). I risultati di questo primo studio – che sono anche serviti per organizzare lo studio multicentrico su un numero maggiore di pazienti che è oggetto del Parere del CNB –, sono stati incoraggianti: su cinque pazienti, tre hanno mostrato marcati benefici clinici obiettivi a distanza di due e tre anni, inoltre la tomografia a emissione di positroni ha evidenziato che l'impianto era funzionante. Questi miglioramenti hanno interessato tanto i sintomi motori (riduzione della corea e aumento della rapidità del movimento muscolare) che i deficit cognitivi (miglioramento del livello d'attenzione, delle funzioni esecutive, di attenzione, di pianificazione, della memoria e del linguaggio). Sul piano funzionale generale, tre pazienti hanno recuperato numerose delle capacità perse da molti anni. In un quarto paziente un miglioramento notevole si è verificato solo transitoriamente poiché è andato perduto a causa della distruzione dell'impianto, probabilmente per microemorragie. Nell'ultimo paziente l'innesto è sembrato essere presente ma non era funzionante per meccanismi sconosciuti. Sono peraltro in corso altre due sperimentazioni cliniche pilota, con risultati promettenti: la prima negli Stati Uniti (Hauser et al., *Neurology*, 2002; commento in Greenamyre e Shoulson, *Neurology* 2002), l'altra in Gran Bretagna (Rosser et al., *J Neurol Neurosurg Psych*, 2002).

IL PROGETTO MULTICENTRICO

Al progetto multicentrico afferiscono sei centri di ricerca clinica che hanno già iniziato la sperimentazione coordinati dai Servizi di Neurologia o di Neurochirurgia locali. Cinque si trovano in Francia: il *Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Henry-Mondor* di Créteil, il *CHU Rangueil* di Tolosa, i *CHU* di Nantes e Rennes riuniti, il *CHU* di Lille, e il *CHU* di Angers. Un centro si trova in Belgio, presso l'Ospedale *Erasmé* di Bruxelles.

In totale, in questi centri saranno coinvolti 60 pazienti dei due sessi in età compresa tra i 18 e i 65 anni, dei quali 50 in Francia e 10 in Belgio. Sono in procinto di aderire allo studio anche altri centri in Germania e Svizzera.

L'Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta" si propone di partecipare allo studio multicentrico con 10 pazienti. Il gruppo di ricerca ha una vasta esperienza generale e specifica nello studio delle malattie genetiche degenerative e, come sottolineato dal Dott. Alessandro Nanni Costa, Direttore del Centro Nazionale Trapianti, è ai massimi livelli nel panorama scientifico internazionale di settore.

L'obiettivo della sperimentazione che è oggetto del Parere del CNB, consiste nel dimostrare l'esistenza di un beneficio clinico diretto per i pazienti, di tipo sia cognitivo che motorio, derivante

dalla sostituzione di neuroni striatali degenerati in malati affetti dalla malattia di Huntington con neuroni omologhi provenienti da feti umani, comparando un gruppo trattato con un gruppo campione non trattato. La valutazione dell'efficacia terapeutica prevede il ricorso a una serie di criteri funzionali, fisiologici e anatomici così come descritti in Letteratura scientifica.

Il trattamento applicato ai pazienti consiste nell'innesto intra-striatale di tessuto (neuroni, macroglia, microglia, cellule endoteliali e precursori neuronali e della microglia) proveniente dalle eminenze ganglionari laterali di feti umani nel periodo compreso tra la settima e la nona settimana dal concepimento (cfr. Legge 194/78¹). Vengono effettuati due innesti, il primo nello striato dell'emisfero cerebrale destro, il secondo, due settimane dopo, nello striato sinistro.

Per l'Italia, i tessuti fetali sono ottenuti da interruzioni volontarie di gravidanza effettuate presso la Clinica Mangiagalli - Istituti Clinici di Perfezionamento di Milano, secondo le normative vigenti. In ogni caso, per ciascuno dei centri di ricerca partecipanti al Progetto – compreso l'Istituto Nazionale Neurologico “Carlo Besta” –, la preparazione del prodotto di terapia cellulare coinvolge due strutture differenti che operano indipendentemente: un reparto di ostetricia nel quale effettuare l'interruzione volontaria di gravidanza ai sensi delle normative vigenti nei diversi Paesi, e un centro di terapia cellulare (o un biologo associato al Reparto di Neurochirurgia) che realizza la preparazione del tessuto da innesto e cioè la dissezione e la frammentazione delle eminenze ganglionari, e l'immersione dei tessuti ottenuti in un'apposita soluzione.

L'interruzione volontaria di gravidanza è realizzata per aspirazione mediante una cannula di Karman sotto controllo ecografico.

Il diritto alla riservatezza della donna è garantito ai sensi delle normative vigenti nei diversi Paesi.

I controlli virologici realizzati sul materiale di partenza sono indiretti per il fatto che le procedure dell'interruzione volontaria di gravidanza offrono la possibilità di effettuare sulla madre una serie di esami ematici (i feti sono potenzialmente solo portatori di affezioni virali trasmessi dalla madre).

L'utilizzo di tessuto fetale prevede l'acquisizione di un consenso informato da parte della donna e il suo reperimento non implica alcuna forma di retribuzione o compenso, né alcun tipo di incentivo di tipo economico o di altro genere.

IL QUESITO SOTTOPOSTO AL CNB

Il quesito sottoposto al CNB riguarda unicamente una valutazione delle problematiche etiche connesse alla sorgente delle cellule utilizzate nel progetto in esame. Il quesito non riguarda quindi le

¹ Legge 22 maggio 1978 n. 94, “Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza”. ART. 4 - Per l'interruzione volontaria della gravidanza entro i primi novanta giorni, la donna che accusi circostanze per le quali la prosecuzione della gravidanza, il parto o la maternità comporterebbero un serio pericolo per la sua salute fisica o psichica, in relazione o al suo stato di salute, o alle sue condizioni economiche, o sociali o familiari, o alle circostanze in cui è avvenuto il concepimento, o a previsioni di anomalie o malformazioni del concepito, si rivolge ad un consultorio pubblico istituito ai sensi dell'articolo 2, lettera a), della legge 29 luglio 1975 numero 405 , o a una struttura socio-sanitaria a ciò abilitata dalla regione, o a un medico di sua fiducia.

problematiche bioetiche relative al reclutamento, al consenso e alle garanzie per i pazienti, o inerenti l'efficacia terapeutica e i rischi connessi con i trattamenti previsti, né qualsiasi altra questione etica o deontologica connessa con i protocolli di sperimentazione clinica. A tal riguardo, il CNB prende atto che per tutti questi aspetti il Progetto è sottoposto all'opportuna disamina da parte dei Comitati etici competenti che auspica sia la più ampia e approfondita possibile in relazione alla particolare delicatezza e criticità della sperimentazione in oggetto.

Un'ulteriore precisazione è inoltre doverosa. Il quesito non concerne una valutazione etica dell'interruzione volontaria di gravidanza in sé. Il Parere non fa pertanto alcun riferimento diretto a tale lacerante e drammatica questione bioetica.

RISPOSTA AL QUESITO

Il reperimento di tessuti fetali da feti morti a seguito di interruzione volontaria di gravidanza e il suo utilizzo a fini scientifici e/o terapeutici, pur non configurandosi come bioeticamente illeciti in linea di principio, sollevano tuttavia alcune gravi perplessità in ordine al rischio che tali pratiche possano in

qualche modo costituire un incentivo all'aborto.

Il CNB ritiene pertanto che l'ammissibilità bioetica delle suddette pratiche sia da subordinarsi in primo luogo all'accertabilità della piena indipendenza come chiara separazione dei rispettivi processi decisionali tra il personale medico e/o l'istituzione sanitaria che praticano l'interruzione volontaria della gravidanza, e i ricercatori e/o l'istituzione di ricerca che praticano la sperimentazione scientifica o clinica.

Accertata tale indipendenza, ovvero sussistendo l'assoluta garanzia che l'esecuzione dell'interruzione volontaria di gravidanza non sia in alcun modo finalizzata all'utilizzo dei tessuti fetali a fini sperimentali e/o terapeutici, il reperimento di tessuto fetale da interruzione volontaria di gravidanza e il suo utilizzo ai predetti fini scientifici e/o terapeutici sono da ritenersi pratiche *moralmente ammissibili* ove vengano soddisfatte le seguenti condizioni²:

1. nessun genere di vantaggio, incentivo o interesse intercorre tra i due soggetti implicati, ovvero tra il personale medico e/o l'istituzione sanitaria che praticano l'interruzione volontaria della gravidanza, e i ricercatori e/o l'istituzione di ricerca che praticano la sperimentazione scientifica o clinica;
2. il consenso da parte della donna e, ove possibile, da parte di entrambi i genitori è acquisito previa adeguata informazione. Tale consenso viene richiesto solo successivamente all'esecuzione dell'interruzione volontaria di gravidanza al fine di evitare che la previsione dell'utilizzo a fini

² Si confronti anche il Documento del CNB *Identità e Statuto dell'embrione umano*, 22 giugno 1996.

scientifici e/o terapeutici del tessuto fetale possa costituire un indebito incentivo al ricorso a tale pratica;

3. le modalità e le procedure dell'interruzione volontaria di gravidanza non sono modificate o modulate in funzione della necessità di reperire tessuto fetale e delle finalità scientifiche o terapeutiche. Nessun trattamento preventivo funzionale alle finalità scientifiche o terapeutiche dell'utilizzo di tessuto fetale è praticato sulla donna e/o sul feto nel corso della gravidanza;

4. il diritto alla riservatezza della donna è garantito ai sensi delle leggi vigenti;

5. l'utilizzo di tessuto fetale riguarda unicamente pratiche di elevata rilevanza scientifica e/o terapeutica per le quali non esistono metodi alternativi con requisiti paragonabili. In ogni caso, ove possibile, è sempre preferibile ricorrere a materiale fetale proveniente da aborto spontaneo piuttosto che da interruzione volontaria di gravidanza;

6. ogni progetto che preveda il reperimento di tessuto fetale da interruzione volontaria di gravidanza o da aborto spontaneo e il suo utilizzo a fini scientifici e/o terapeutici è sottoposto a valutazione etica preventiva da parte del comitato etico competente. La valutazione riguarda anche l'attendibilità scientifica dell'équipe proponente la ricerca o l'applicazione dei trattamenti a fini terapeutici, nonché l'accertabilità della piena indipendenza tra il personale medico e/o l'istituzione sanitaria che praticano l'interruzione volontaria della gravidanza, e i ricercatori e/o l'istituzione di ricerca che praticano la sperimentazione scientifica o clinica;

7. la donazione di tessuto fetale da interruzione volontaria di gravidanza o da aborto spontaneo a fini scientifici e/o terapeutici non implica alcuna forma di commercializzazione, retribuzione o compenso. In nessun caso il tessuto fetale può essere oggetto di compravendita da parte della madre o tra soggetti terzi.

Riguardo a quest'ultimo punto, il CNB auspica che si intervenga a livello nazionale ed europeo perché un divieto di commercializzazione di cellule e tessuti di origine fetale provenienti da interruzione volontaria di gravidanza o da aborto spontaneo venga al più presto formalizzato attraverso norme specifiche e inequivocabili che consentano anche di arginare il fenomeno crescente e preoccupante dei "fetal tissue brokers", e cioè dei "mediatori di tessuti fetali". Questi – in assenza di norme, o di armonizzazione delle stesse sul territorio dell'Unione Europea – traggono consistenti profitti dal reperimento e dallo stoccaggio di tessuti fetali da aborto. Tale circostanza potrebbe indurre surrettiziamente cambiamenti significativi nelle tecniche di aborto al fine di facilitare la raccolta di certi tipi di tessuti e organi fetali e potrebbe costituire un incentivo, difficilmente quantificabile ma realistico, al ricorso all'interruzione volontaria di gravidanza.

NOTE

Pur condividendo in linea di principio il contenuto del Parere su Terapia cellulare del morbo di Huntington attraverso l'impianto di neuroni fetali, esprimo perplessità sull'utilizzo di tessuti fetali provenienti da interruzioni volontarie di gravidanza, poiché è difficoltosa - nella prassi - una totale indipendenza tra l'équipe che esegue l'interruzione volontaria di gravidanza e l'équipe che lavora i tessuti ottenuti data la necessità di programmare i tempi, le modalità del suddetto intervento e le procedure successive di dissezione e sospensione dei tessuti.

Maria Luisa Di Pietro

Allegati

1. Lettera del Dott. Alessandro Nanni Costa, Direttore del Centro Nazionale Trapianti, relativa al quesito rivolto al CNB.
2. Domanda di autorizzazione, con relativi allegati, per uno studio clinico di fase II con prodotto di terapia cellulare senza manipolazione estensiva dal titolo: “Terapia cellulare della Malattia di Huntington tramite l’impianto di neuroni fetali”, rivolta al Ministero della Salute dal Dott. Stefano Di Donato (Dirigente Medico di II Livello, Direttore dell’Unità Operativa di Biochimica e Genetica e Direttore del Dipartimento di Ricerca Sperimentale e Diagnostica, Istituto Nazionale Neurologico “Carlo Besta”, Milano).