



Giunte e Commissioni

RESOCONTO STENOGRAFICO

n. 15

N.B. I resoconti stenografici delle sedute di ciascuna indagine conoscitiva seguono una numerazione indipendente.

12^a COMMISSIONE PERMANENTE (Igiene e sanità)

**INDAGINE CONOSCITIVA SU ORIGINE E SVILUPPI
DEL COSIDDETTO CASO STAMINA**

146^a seduta: mercoledì 30 luglio 2014

Presidenza della presidente DE BIASI

I N D I C E

Audizione di Massimo Dominici, professore aggregato dell'Università
di Modena e Reggio Emilia

PRESIDENTE	Pag. 3, 10, 11 e <i>passim</i>	* DOMINICI	Pag. 3, 14
ANITORI (<i>Misto</i>)	13		
BIANCO (<i>PD</i>)	13		
* CATTANEO (<i>Aut (SVP, UV, PATT, UPT)-</i>			
<i>PSI-MAIE</i>)	12		
D'AMBROSIO LETTIERI (<i>FI-PdL XVII</i>) . .	11		
* FUCXSIA (<i>M5S</i>)	10		
ROMANI Maurizio (<i>Misto-MovX</i>)	12		

N.B. L'asterisco accanto al nome riportato nell'indice della seduta indica che gli interventi sono stati rivisti dagli oratori.

Sigle dei Gruppi parlamentari: Forza Italia-Il Popolo della Libertà XVII Legislatura: FI-PdL XVII; Grandi Autonomie e Libertà: GAL; Lega Nord e Autonomie: LN-Aut; Movimento 5 Stelle: M5S; Nuovo Centrodestra: NCD; Partito Democratico: PD; Per le Autonomie (SVP, UV, PATT, UPT)-PSI-MAIE: Aut (SVP, UV, PATT, UPT)-PSI-MAIE; Per l'Italia: PI; Scelta Civica per l'Italia: SCpI; Misto: Misto; Misto-Italia Lavori in Corso: Misto-ILC; Misto-Liguria Civica: Misto-LC; Misto-Sinistra Ecologia e Libertà: Misto-SEL.

Interviene, ai sensi dell'articolo 48 del Regolamento, Massimo Dominici, professore aggregato dell'Università di Modena e Reggio Emilia.

I lavori iniziano alle ore 14,05.

PROCEDURE INFORMATIVE

Audizione di Massimo Dominici, professore aggregato dell'Università di Modena e Reggio Emilia

PRESIDENTE. L'ordine del giorno reca il seguito dell'indagine conoscitiva su origine e sviluppi del cosiddetto caso Stamina, sospesa nella seduta del 23 luglio scorso.

Comunico che, ai sensi dell'articolo 33, comma 4, del Regolamento, è stata richiesta l'attivazione dell'impianto audiovisivo e che la Presidenza del Senato ha preannunciato il proprio assenso. Poiché non vi sono osservazioni, tale forma di pubblicità è dunque adottata per il prosieguo dell'indagine conoscitiva.

Avverto, inoltre, che della procedura informativa sarà redatto il resoconto stenografico, che sarà reso disponibile in tempi brevi. Soggiungo poi che il ricorso a tale forma di pubblicità è stato autorizzato, in via eccezionale, dal Presidente del Senato, considerato il peculiare rilievo dell'indagine conoscitiva.

È oggi prevista l'audizione di Massimo Dominici, professore aggregato dell'Università di Modena e Reggio Emilia, al quale cedo subito la parola.

DOMINICI. Signora Presidente, la ringrazio per l'invito e l'opportunità di spiegare alla Commissione il mio ruolo all'interno di questa indagine amministrativa che ha riguardato Stamina Foundation.

Faccio un preambolo. La vicenda è nata nell'estate del 2012 – circa due anni fa – quando sono stato incaricato dall'AIFA, dal Centro nazionale trapianti (CNT) e dall'Istituto superiore di sanità di analizzare i campioni prelevati presso gli Spedali civili di Brescia nel corso dell'indagine amministrativa che il Ministero della salute aveva istituito. I campioni sono arrivati in laboratorio e abbiamo fatto una serie di indagini che volevo condividere. Ho preparato delle *slide* che mi consentono di introdurre la tematica delle staminali per consentire alla Commissione di apprezzare il più possibile alcuni tecnicismi, che cercherò di semplificare, che riguardano alcuni aspetti di laboratorio. L'obiettivo è portarvi nel laboratorio e mostrare alla Commissione quello che abbiamo visto.

Parliamo di cellule staminali che sono gravate da una grande aspettativa da parte dell'opinione pubblica, dei pazienti, di noi ricercatori e me-

dici. Sono un medico ematologo e oncologo per cui visito dei pazienti e ho un'attività di ricerca che si occupa da 15 anni di staminali. Le potenzialità di queste cellule sono innumerevoli in patologie croniche acute, acquisite e congenite e questo, in alcuni casi, ha uno sviluppo clinico e, in altri, in realtà è ancora in una fase preclinica e richiede una serie di approfondimenti che il mondo scientifico sta mettendo in atto per capire se queste cellule hanno un beneficio e sono promettenti dal punto di vista clinico.

Vengo ora al motivo per cui usiamo cellule staminali all'interno di percorsi di medicina volta alla rigenerazione dei tessuti. Per esemplificare nella *slide* vedete una parete con un buco, che rappresenta un danno. La staminale agisce come una sorta di mattone; la trapiantiamo e rigenera il mattone malato mediante un processo che si chiama differenziamento: da una cellula in grado di fare poco diventa una cellula capace di riparare il mattone. Accanto a questa proprietà biologica ne stanno emergendo altre che stanno dimostrando che queste cellule hanno la capacità di fungere da protettori per tessuti danneggiati e, quindi, consentono di salvare il tessuto danneggiato fornendo al tessuto stesso una serie di proteine in grado di rigenerare il tessuto. Non è detto che la cosa accada in entrambi i versi, cioè che vi sia un differenziamento e rilascio di molecole. Questo è importante per capire cosa è stato fatto in laboratorio con queste cellule.

Esistono numerosi tipi di cellule staminali. Ci sono, ad esempio, le staminali dell'adulto, di cui mi occupo da tempo e questo è uno dei motivi che ha interessato il caso stamina. Queste cellule possono essere prelevate da varie fonti; in particolare, quella utilizzata storicamente è il midollo osseo, che è contenuto all'interno di tutte le nostre ossa; viene prelevato attraverso una tecnica di aspirazione. Le cellule contengono un *pot-pourri* di elementi cellulari che sono in grado di originare sia cellule del sangue (cellule ematopoietiche) che cellule in grado di rigenerare il tessuto osseo perché sono i precursori dell'osso e della cartilagine. Nel primo caso sono cellule staminali ematopoietiche che hanno un loro utilizzo clinico in ematologia; nel secondo caso, parliamo di cellule staminali mesenchimali che hanno un loro uso clinico attualmente negli aspetti di medicina rigenerativa dell'osso, della cartilagine e anche in alcuni aspetti di cardiologia e di rigenerazione vascolare.

Esaminiamo ora le cellule staminali mesenchimali. È importante inquadrare questa tematica perché impatta sulla problematica «stamina». Si tratta di cellule molto rare. Mi sono permesso di portare un'immagine laboratoristica non semplicissima in cui si vedono dei punti che, in realtà, rappresentano delle cellule appena prese dal tessuto di un paziente. Come noterete dall'immagine, la quota di staminali è molto bassa (0,01 per cento delle cellule complessive). Il resto è costituito da cellule dell'immunità e del sangue; la grossa nuvola di punti che vedete è costituita, infatti, da cellule dell'immunità e del sangue. Esistono dei marcatori che caratterizzano le cellule e consentono di definire se una cellula è una buona staminale mesenchimale o una cattiva cellula contaminante.

Cosa accade quando si seminano queste cellule all'interno delle condizioni di laboratorio? L'immagine mostra un *pot-pourri* di cellule appena prelevate dall'osso; messe in fiasche di coltura emerge una popolazione molto più omogenea; cambia quindi l'aspetto, ma questo è quello che noi vogliamo perché durante questa fase di arricchimento si verifica un'amplificazione di cellule in vitro. Ciò si realizza in sistemi mediante crescita su strati di plastica sui quali le cellule mesenchimali crescono. L'amplificazione delle cellule è estremamente importante perché le purifica riducendo ed eliminando le cellule dell'immunità.

Quella che vedete ora è la stessa immagine di prima, noterete come la piccola nuvola si è arricchita dopo la coltura in vitro. Il processo consente di eliminare le cellule dell'immunità e del sangue e di ottenere una popolazione pura di cellule staminali mesenchimali. È importante parlare di cellule mesenchimali da midollo. Questo tema è stato oggetto di un articolo uscito un anno e mezzo fa perché, da un'esperienza americana su una casistica di quattro anni (dal 2007 al 2011), si è visto come gran parte delle cellule che si utilizzano nella medicina rigenerativa sono staminali mesenchimali di origine osteo-midollare – quelle di cui vi ho parlato oggi – che sono utilizzate in vari ambiti, andando ad infondere nei pazienti da circa 1 a 5 milioni di cellule pro chilo. Arriviamo, quindi, a delle dosi che vanno oltre i 100 milioni di cellule pro chilo. La dose è essenziale per il raggiungimento del beneficio terapeutico in determinate condizioni cliniche, che sono innumerevoli e sono state oggetto di un lavoro più recente qui mostrato.

Ci avviciniamo alla tematica della neurologia perché «stamina» sta impattando in maniera prevalente su questa tematica, ma anche su tutte le branche della medicina, dalla cardiologia all'immunologia e all'oftalmologia.

Per quanto riguarda la tipologia di cellule che andiamo a infondere, utilizziamo cellule da due fonti diverse: esse sono autologhe o allogeniche. Non ci sono alternative: o è l'una, o è l'altra. Cosa vuol dire un trapianto autologo di cellule staminali mesenchimali? Un trapianto autologo è caratterizzato da un isolamento *ex vivo* (vi ho detto di cosa si tratta); una espansione; una purificazione; una caratterizzazione di queste cellule; una loro identificazione; il loro congelamento. Se il prodotto non serve immediatamente, esso viene congelato. Quindi, è il paziente che si dà le proprie cellule. Vedete cosa accade: inizialmente le cellule sono un *pot-pourri*; durante le fasi di coltura e di amplificazione questa componente di cellule mesenchimali si arricchisce, coesistendo inizialmente con cellule che chiamiamo cellule dell'immunità. Scusatemi se cerco di semplificare, ma questo è quello a cui servono: a mantenere l'immunità.

Che cosa ha di diverso il trapianto allogenico? Il trapianto allogenico ha di diverso che vi è un donatore sano che dona delle cellule che vengono ad essere infuse in vari soggetti malati. Può esserci un solo donatore sano per multipli soggetti affetti da una determinata patologia. Che cosa non vogliamo in questa fase? Non vogliamo la presenza delle cellule dell'immunità, perché queste cellule si è visto essere associate a tutta una se-

rie di problematiche di cui vi parlerò a breve. La differenza sostanziale è che qui abbiamo due soggetti, mentre nell'altro caso (autologa) ve ne è uno solo. Nel primo caso dobbiamo eliminare queste cellule dell'immunità.

Perché è necessario eliminare l'immunità nel trapianto allogenico di cellule mesenchimali? In primo luogo, perché queste cellule non servono e non sono l'obiettivo della medicina rigenerativa. In secondo luogo, sono dannose perché si associano a reazioni avverse legate alla loro capacità di riconoscere il ricevente come estraneo e, quindi, di aggredirlo. Inoltre, è possibile che il ricevente risponda contro le cellule infuse distruggendo il trapianto e, quindi, sostanzialmente abrogando il possibile beneficio terapeutico. Ovviamente tutto questo non vale per il trapianto autologo.

Scusatemi per questa premessa, ma essa era necessaria per introdurre quello che è il protocollo stamina, per quello che ne sappiamo in realtà. Il titolo della *slide* che vedete è il seguente: «Quello che è stato compreso del Protocollo stamina». Infatti, non ci sono purtroppo lavori scientifici pubblicati; esistono documenti brevettuali parziali su cui ci siamo basati per fare le analisi di cui vi parlerò a breve. Quello che è stato compreso di questo Protocollo parte da ciò che vi ho detto: vi è un aspirato midollare; vi è un isolamento; vi è un'amplificazione in laboratorio; vi sono analisi di laboratorio che sono state fatte; vi sono un congelamento di queste cellule, uno scongelamento e un trattamento con una sostanza che è un derivato della vitamina A che, in realtà, usiamo come integratore alimentare e anche, in qualche caso, come prodotto di bellezza; mi riferisco all'acido retinoico. Questo trattamento veniva fatto e viene tuttora fatto dopo lo scongelamento di queste cellule per un periodo molto breve, così da consentire – secondo gli autori – quello che si chiama un differenziamento in senso neurologico. La parola «differenziamento» ritorna, perché gli autori ed i protagonisti del Protocollo «stamina» hanno l'ambizione di rigenerare il tessuto nervoso di varie patologie.

Successivamente vengono fatte infusioni multiple di circa 200.000 cellule. Esse vengono infuse sia endovena, che dentro il rachide di pazienti – bambini ed adulti – affetti da varie patologie. L'infusione viene quindi semplificata in questo modo: si tratta sostanzialmente di una puntura nella schiena con cui si vanno ad infondere queste cellule. Questo è quello che sappiamo. Sappiamo che le amplificazioni sono state fatte in laboratori non classificati (chiamiamoli così), cioè laboratori *standard* che non hanno seguito criteri di *good manufacturing practice* (GMP), se vogliamo definirla in questo senso.

Che cosa abbiamo visto in questi campioni? Il 1° agosto di due anni fa gli ufficiali dei NAS mi hanno recapitato due provette. Si trattava di due provette da circa un ml e contenenti un cc di liquido congelato. I campioni erano stati prelevati a Brescia ed erano stati recapitati in un contenitore di azoto liquido; essi, quindi, erano perfettamente conservati quando sono arrivati. Il primo problema che abbiamo identificato è stato grosso: l'etichettatura di questi campioni era drammatica. Mia moglie congela in frigorifero generi alimentari di vario tipo e si premura di scrivere quello

che c'è sul prodotto (scusate se semplifico). In questo caso, non sapevamo se dentro c'erano dei fagioli o dei piselli. Questo è stato un punto importante dall'inizio. Siamo risaliti all'identificativo perché avevamo dei registri che i NAS, il Centro nazionale trapianti (CNT) e l'AIFA ci avevano fatto avere. Abbiamo così capito che quelle sigle potevano essere di quel paziente, ma inizialmente è stato molto difficile. La sigla c'era, ma si vedeva molto poco perché era scritta a matita. Questo è stato il primo punto di difficoltà.

Abbiamo quindi cercato di verificare se erano cellule staminali e quale era il prodotto che era stato conservato. I campioni venivano analizzati immediatamente dopo lo scongelamento secondo dei parametri che sono stati decisi, non solo dal sottoscritto, ovviamente, ma anche a livello internazionale. Le cellule venivano quindi messe in vitro (in quelle fiasche che vi ho fatto vedere prima) per capire che faccia avessero, se crescevano, quali erano le caratteristiche di staminalità e soprattutto se erano in grado di creare quei neuroni di cui tanto vi ho parlato e si è parlato negli ultimi due anni.

Quali sono i criteri che, secondo il mondo scientifico internazionale, definiscono queste cellule a livello minimo? Non sto parlando di cose di complessità estrema: sto parlando di cose di base. I criteri sono tre. Il primo è la capacità di aderire alla plastica, quello che vi sto mostrando è un esempio; aderiscono alla plastica e non sono galleggianti, come vi ho fatto vedere prima. In base al secondo criterio, esse devono avere una faccia, un fenotipo immunologico che non è quello delle cellule dell'immunità, di cui vi ho parlato prima, che sono quelle cellule in grado di destare reazioni immunologiche. Quindi, non devono avere questi criteri, ma devono avere dei marcatori che definiamo marcatori di staminalità. Questo è il presupposto. Esse devono essere in grado di fare qualcosa. La staminale in sé è inutile.

Cosa facciamo nei laboratori? Diciamo alla staminale di diventare tessuto grasso, di diventare osso e di diventare cartilagine. Questo dice che la cellula è un'entità biologica in grado di fare qualcosa e di rigenerare un tessuto. Si è quindi deciso che questi tre tessuti erano i tessuti su cui validare questa proprietà. In sintesi, abbiamo delle cellule che hanno un fenotipo macroscopico definito e – chiamiamola così – un'impronta digitale immunologica ben definita e che sono in grado di fare i tessuti.

Quando abbiamo analizzato le cellule che erano state portate da Brescia a Modena, ci siamo trovati di fronte ad una contaminazione di cellule dell'immunità che, in qualche caso, è arrivata fino al 20 per cento. La cosa ancor più preoccupante è che gran parte di questo 20 per cento era costituito da cellule fortemente immunologiche, cioè fortemente in grado di sviluppare una risposta immunologica. Sulla base delle *slide* che vi ho fatto vedere all'inizio, comprendete che, se queste cellule hanno un uso allogenico, esse sono potenzialmente dannose. Ancor più preoccupante è il fatto che la valutazione dell'impronta digitale di queste cellule in realtà non rispecchiava nemmeno lontanamente. Vi faccio un esempio: il marcatore che vedete, che chiamiamo CD105, doveva essere maggiore

del 95 per cento, ma, in questo caso, era del 15 per cento; praticamente, non vi erano dei marcatori di staminalità.

Vi faccio vedere che cosa abbiamo osservato. Quelle che vedete sono cellule isolate con metodo stamina. Ebbene, le piccole cellule presenti al fianco delle grandi cellule allungate sono le cellule contaminanti di cui vi ho parlato prima. Sono viste a sei ore dallo scongelamento nella prima riga; a 24 ore nella riga di mezzo ed a 48 ore, come potete vedere, esse persistono. Non c'è quindi una popolazione pura di cellule aderenti, ma vi è una contaminazione di queste cellule piccole traslucide che sono le cellule dell'immunità. Quello che abbiamo visto è tra l'altro confermato dai ricercatori dell'Istituto superiore di sanità e dal dottor Sanchez che, in parallelo, ha visto esattamente, in ceco, le stesse cose che abbiamo visto noi.

Qual è allora l'impatto di tutta questa caratterizzazione? I protocolli di infusione stamina, in realtà, da quanto abbiamo compreso, prevedono un uso autologo ed uno allogenico. In entrambi i casi abbiamo quindi la persistenza di queste cellule potenzialmente in grado di indurre una risposta immunologica. Il problema si verifica quando questo prodotto viene utilizzato in maniera allogenica da donatore a paziente. Ancora più preoccupante, come emerso dalle documentazioni che ho visto, il fatto che queste cellule sono state infuse da paziente a paziente, violando uno dei dogmi della medicina rigenerativa che prevede che sia un donatore sano a donare cellule sane ad un paziente e non un paziente ad un paziente.

Le sorprese però non sono finite qui. Leggendo la documentazione che ci è stata fornita, ci siamo accorti che tutte queste tre modalità di infusione avvenivano in qualche caso in uno stesso paziente. Ad esempio, la paziente X-Y ha ricevuto una prima infusione di cellule autologhe. Dal punto di vista immunologico non c'è stata dunque una grossa violazione. La seconda infusione, per motivi che non capiamo, è stata effettuata da un donatore sano e la terza infusione è stata ottenuta da un altro paziente. Si è parlato di trapianti eterologhi multipli, coniando una definizione nuova, che risultano gravati da problematiche relative alle possibili reazioni avverse. Mi riferisco all'immunità e accenno solo al problema della staminalità. Sto parlando cioè di quello che potrebbe essere l'impatto sulla salute pubblica di trapianti eterologhi multipli. Se passa questo messaggio, allora vale tutto; possiamo infondere cellule prese dalla prima persona che passa per strada, negando 50 anni di studi di immunologia dei trapianti, con un impatto non indifferente sulla salute pubblica.

Dal punto di vista immunologico, la conclusione è che le cellule stamina da noi analizzate mostrano livelli elevati di cellule dell'immunità in grado di generare pericolose reazioni avverse in contesti estremamente bizzarri di infusione di cellule.

Parliamo ora di differenziamenti. Abbiamo preso i due campioni stamina e abbiamo provato a differenziarli, conducendo le cellule staminali a produrre grasso. Potete vedere nelle diapositive quello che abbiamo ottenuto. Le immagini parlano da sole. In rosso è indicato il grasso; come potete vedere, si tratta di livelli molto bassi di rigenerazione adiposa. Il

grasso di solito non lo vuole nessuno e quindi si travisa spesso questo differenziamento che, in realtà, è molto importante perché dà l'idea della potenzialità. La situazione è ancora peggiore per l'osso. L'osso lo vogliono in molti e potete vedere quello che accade; inducendo un differenziamento osseo, si ottiene una sostanziale assenza di differenziamento osseo. La cartilagine è un minuto pezzo di circa 100 micrometri rispetto a dimensioni che sono in qualche caso centimetriche.

Per quanto riguarda il fenotipo immunologico e i differenziamenti che abbiamo fatto su queste stesse cellule, utilizzando i protocolli riconosciuti a livello mondiale, esse non sono in grado di rispettare criteri di staminalità. Siamo allora andati avanti e abbiamo cercato di capire se il metodo staminali vuole rigenerare i tessuti nervosi, per cui abbiamo pensato che forse l'osso, la cartilagine e il grasso non fossero degli obiettivi di questo processo di produzione. Abbiamo allora fatto un tentativo di differenziamento neuronale. Abbiamo preso il protocollo descritto nel brevetto statunitense 0149099, depositato nel giugno 2012, due mesi prima della nostra analisi, e abbiamo utilizzato il protocollo che utilizza una soluzione di acido retinoico in etanolo per due ore. Al termine delle due ore di differenziamento sono state condotte indagini microscopiche. Un neurone è caratterizzato dalla presenza di un corpo centrale e da braccine molto piccole. Quello che dovremmo vedere è rappresentato nell'immagine. Queste sono le immagini che abbiamo ottenuto in vitro. Si tratta di un campione non indotto perché non abbiamo detto a queste cellule di fare tessuto nervoso a due ore. Al contrario, abbiamo detto a questi campioni, che vedete sulla destra con le frecce rosse, di fare neuroni. In realtà, quello che si è visto è stata una sorta di artefatto legato a prolungamenti che erano presenti in tutte le condizioni di coltura perché queste cellule sono allungate, crescono e, dopo un po', emettono questi elementi. Uno degli assunti del brevetto depositato da Vannoni e dalla dottoressa Molino era la comparsa di dendriti. In realtà, questi dendriti ci sono sempre e questo trattamento con acido retinoico dal nostro punto di vista non fa nulla. Abbiamo prolungato l'osservazione dalle 2 ore fino alle 24 ore. Non ci siamo quindi fermati a 2 ore, ma abbiamo visto cosa accadeva dopo un giorno di osservazione. Non sono stati osservati cambiamenti significativi. Si sono viste strutture che possiamo definire simil-dendritiche assonali che erano presenti sia nei campioni normali che in quelli indotti e che la letteratura vuole essere artefatti. Ci sono almeno tre pubblicazioni che ho portato con me e che dimostrano la stessa cosa.

Concludo, quindi, ringraziandovi davvero per la vostra attenzione e per l'opportunità di condividere due mesi di lavoro forzato nei laboratori per cercare di capire cosa stava succedendo e dicendo che le cellule che noi abbiamo analizzato non rispettano le minime definizioni di normalità di cellule staminali adulte. Nei due campioni che abbiamo analizzato sono gravate da un'elevata contaminazione di cellule dell'immunità; ricordo che queste cose sono reali, sono accadute, sono stati trattati più di 12 pa-

zienti e in 4 di questi sono avvenuti trapianti eterologhi multipli, con cellule che venivano prese dal congelatore ad occhi chiusi e trapiantate con criteri che non sono ancora chiari. Infine, queste cellule non sono in grado – dai dati che abbiamo visto – di rigenerare tessuti che sono potenzialmente in grado di beneficiare questi poveri bambini affetti da patologie inguaribili che, sulla base di quello che ho visto, non possono giovare di questo trattamento.

PRESIDENTE. Ringrazio il professor Dominici. Cedo quindi la parola ai colleghi che le rivolgeranno delle domande alle quali lei cortesemente potrà replicare.

FUCKSIA (M5S). Signora Presidente, ringrazio anzitutto il professor Dominici.

Innanzitutto vorrei rilevare che la tracciabilità del campione, anche se è l'aspetto che ha apparentemente avuto maggiore diffusione mediatica, è quello che mi preoccupa in misura minore; infatti, siete riusciti a tracciare i campioni attraverso i registri. Il fatto che le sigle sulle etichettature siano state riportate a matita e non a inchiostro potrebbe avere una spiegazione: potrebbero essere stati utilizzati, ad esempio, solventi che avrebbero cancellato l'inchiostro. Questo aspetto mi preoccupa il giusto.

C'è invece un altro punto che vorrei chiarire. Quando lei parla di linfociti, immagino si riferisca a cellule con *marker* tipo CD8 e CD4, con compatibilità in grado di permettere la reazione. Per quanto questo possa essere eclatante nell'assurdità del tutto, finora non è stato dato atto e non ci sono studi che confermano che una cellula mesenchimale possa trasformarsi in cellula nervosa; diversamente, avremmo risolto molte delle malattie degenerative che purtroppo non riusciamo a curare.

Vorrei dunque soffermarmi su due dubbi che ho. Il primo è relativo al trapianto da paziente a paziente che, se fatto in un passaggio intermedio potrebbe anche avere una logica, nel senso che il paziente attivato potrebbe scatenare una reazione di fattori attivi di crescita che potrebbero indirettamente essere da stimolo per un paziente successivo; questa ovviamente è solo un'ipotesi di fantasia.

C'è un'altra cosa che non riesco a capire. Avete detto di aver utilizzato il protocollo descritto nel brevetto statunitense. Poiché gli Stati Uniti non hanno concesso tale brevetto, mi domando quale brevetto abbiate ottenuto non essendo questo mai stato approvato all'estero. In secondo luogo, penso che seguire un protocollo molto generico e intervenire autonomamente senza condividere tutte le tappe lasci molto arbitrio sulla qualità del risultato. A volte, una piccola sfumatura, un piccolo gesto, l'agitazione di una provetta a una velocità diversa potrebbero produrre effetti differenti. Mi chiedo allora perché non sia stato previsto – dato che utilizzando le provette in vitro non si fa nessun danno – un percorso parallelo con delle persone che avevano attivato il protocollo e fatto certi studi. Anche se penso che il risultato sarebbe stato ugualmente negativo, magari però avrebbe evitato, a seguire, tanti dubbi. Analogamente, mi chiedo se

all'Istituto superiore di sanità abbiano proceduto nella sperimentazione a doppio cieco nello stesso modo ovvero abbiano utilizzato criteri diversi.

D'AMBROSIO LETTIERI (*FI-PdL XVII*). Professor Dominici, l'esautività del suo intervento non dovrebbe indurmi a fare domande. Tuttavia, beneficio del Resoconto che sarà utilizzato dai relatori dell'indagine conoscitiva, per porle alcune domande molto semplici. Sono convinto che la possibilità che avrà di ribadire i concetti già esposti ci consentirà anche di imboccare la migliore strada per dare un senso compiuto e un'efficacia al faticoso lavoro che, con rigore, la Commissione sta svolgendo con i due relatori.

Le domande si riferiscono a due aspetti: il primo è quello della possibile efficacia terapeutica del metodo; il secondo si riferisce al potenziale rischio per la salute dei soggetti a cui viene somministrato il metodo stammina. Lei ha puntualmente detto che secondo gli studi internazionali occorre utilizzare almeno un milione di cellule staminali pro chilo e che invece risulterebbe che il metodo ne ha utilizzate soltanto 200.000. Se andassimo a comparare, quindi, il metodo con un sistema farmacologico di tipo tradizionale, già il sottodosaggio determinerebbe una vulnerabilità dei principi potenziali di efficacia terapeutica.

Il secondo punto è il rischio per la salute. Tale rischio si riferisce soltanto alla presenza di cellule dell'immunità? Si limita soltanto alla possibilità che le cellule dell'immunità, che non dovrebbero esserci, possano provocare risposte immunologiche gravi al paziente trattato? Si possono definire le cellule dell'immunità degli inquinanti? Sarebbero gli unici o ce ne sarebbero altri nel sistema di preparazione? Per quanto riguarda il sistema di preparazione, come lei ben sa, il metodo utilizzato è stato quello del GLP e non il GMP. Ritiene pertanto che vi sia stato un errore nell'ambito delle autorizzazioni connesse con l'approntamento delle cellule? Il Comitato etico degli Spedali civili di Brescia che hanno approvato la terapia avrebbero operato in difformità alle disposizioni?

PRESIDENTE. Non è consono all'indagine conoscitiva un tipo di domanda posta in questi termini. Senatore D'Ambrosio Lettieri, dovrebbe riformularla.

D'AMBROSIO LETTIERI (*FI-PdL XVII*). Un'indagine svolta a fini di consulenza per conto degli organi di polizia giudiziaria dovrebbe consentire di fare una valutazione sulla legittimità delle autorizzazioni rilasciate dal Comitato etico degli Spedali civili di Brescia. Questo è il senso della mia domanda. Mi rendo conto che forse non compete alla sua responsabilità specifica perché lei ha fatto degli esami; tuttavia, da persona di scienza, ritiene che il presupposto normativo sia stato debole o addirittura inesistente? L'autorizzazione del Comitato etico degli Spedali civili di Brescia poteva essere rilasciata in modo fondato ovvero ci sono dei punti di criticità in questa procedura?

PRESIDENTE. Voglio ricordare che l'accertamento delle responsabilità non compete all'indagine conoscitiva, come strumento definito dal Regolamento, e a questa Commissione. Vi pregherei di modulare pertanto le domande in modo consono allo strumento che, insieme, abbiamo scelto di utilizzare.

ROMANI Maurizio (*Misto-MovX*). Professor Dominici, sono un medico, ma la mia domanda sarà – come si suol dire – terra terra. Da quello che ho capito è che avrebbe dovuto essere infuso un milione di cellule pro chilo mentre ne sono state iniettate 200.000. È possibile che non vi siano state reazioni avverse essendo state iniettate 200.000 cellule pro chilo invece di un milione per uno svariato numero di volte? Utilizzare in una prima iniezione cellule autologhe, nella seconda cellule da donatore sano a paziente e nella terza cellule da paziente a paziente potrebbe essere, secondo le sue conoscenze, il motivo per cui ci può essere stata una certa risposta? Le rivolgo domande semplici perché sono quelle che l'opinione pubblica farà a noi. Alla fine abbiamo dato delle informazioni e abbiamo spinto l'organismo a reagire ad un'informazione, come se facessimo una Tecar.

Volevo sapere infine: siccome la contaminazione è stata dimostrata ed è sicura, quante reazioni avverse ci sono state nei casi clinici presi in esame? Nessuno ha mai parlato di reazioni avverse purtroppo.

CATTANEO (*Aut (SVP, UV, PATT, UPT)-PSI-MAIE*). Ringrazio il professor Dominici che, nell'ottobre 2012, ha preparato una relazione che racconta nel dettaglio questi dati (24 pagine piuttosto dettagliate) che chiedo – se è possibile – di mettere agli atti della Commissione. Tra l'altro, questo documento era a disposizione anche del ministro Balduzzi sei mesi prima del famoso decreto.

Ho solo una domanda. Professor Dominici, lei ha citato un medico dell'Istituto superiore di sanità, il dottor Sanchez. Ciò mi ha fatto venire in mente che, a un certo punto, c'è stato un comunicato stampa. Lei ha detto: l'Istituto superiore di sanità ha verificato le stesse misurazioni e, quindi, non c'è niente; non ci sono staminali, non ci sono inquinanti, eccetera. Questo comunicato stampa, però, è stato più volte ripreso dai familiari dei malati. Mi riferisco a un comunicato stampa del Ministero della salute del 23 agosto 2012 (comunicato stampa n. 173), che si riferisce all'ispezione effettuata a Brescia. In questo comunicato si dice la commissione di ispezione del Ministero ha prelevato i campioni di cellule dagli Spedali civili di Brescia (probabilmente sono gli stessi che ha analizzato il professor Dominici). Si continua dicendo: «La correttezza della procedura è dimostrata dal fatto che l'analisi della vitalità delle cellule, effettuata presso l'ISS (...), su campioni prelevati e trasportati in conformità agli *standard* internazionali previsti per il trasporto di cellule staminali

criopreservate ad uso terapeutico (...), è risultata essere del tutto adeguata a qualsiasi uso terapeutico.» Questo comunicato stampa è stato più volte ripreso dai familiari dei malati per dire che dentro quei preparati c'è materiale terapeutico. Questo viene detto dall'Istituto superiore di sanità.

La mia domanda non è per il professor Dominici, ma – di nuovo – per il Presidente. Vorrei sapere se è possibile sottoporre questa domanda al Ministero della salute e/o all'Istituto superiore di sanità. In altre parole, vorrei sapere se ci possono fornire le loro analisi. Che cosa sta dietro questo comunicato stampa che veramente confonde i cittadini? Qual è la commissione che ha preso parte all'ispezione (si parla infatti di membri della commissione di ispezione)? Qual è il verbale? Se lei mi autorizza, signora Presidente, formulerò una domanda da sottoporre al Ministero e all'Istituto superiore di sanità in relazione a questo comunicato stampa e a come esso si correla con l'analisi del professor Dominici, che invece va in tutt'altra direzione. Credo di non avere altro da aggiungere.

PRESIDENTE. Senatrice Cattaneo, le rispondo subito. Quanto da lei chiesto rientra assolutamente nei compiti e nelle funzioni di questa indagine conoscitiva. La sua domanda pertanto verrà tradotta in un atto secondo modalità concordate con voi relatori. Quindi, decideremo insieme se procedere eventualmente a un'audizione di esponenti del Ministero della salute e dell'Istituto Superiore di Sanità.

BIANCO (PD). Signora Presidente, intervengo molto velocemente anzitutto per ringraziare il professor Dominici per il lavoro svolto, che lessi a suo tempo e di cui ero già a conoscenza, e soprattutto per aver saputo tradurre la complessità della materia in elementi assolutamente intelligibili a tutti. Quindi, due volte grazie.

La mia unica domanda è la seguente. Professor Dominici, è in grado di dirci o, per certi aspetti, di confermarci lo stato dell'arte delle evidenze scientifiche in materia in Italia e nel mondo? In altre parole, le risulta che centri di ricerca siano riusciti effettivamente a standardizzare delle metodiche che prevedano la conversione delle cellule mesenchimali adulte in neuroni? Esiste una documentazione in materia accreditata? Esistono sperimentazioni in questo momento in atto in qualche parte del mondo di cui lei è a conoscenza? Oppure questa è e resta, per certi aspetti, una grande ipotesi che sta nel termine «mesenchimale staminale», perché a tutt'oggi non siamo in grado, in realtà, di operare questa conversione?

ANITORI (Misto). Professor Dominici, la ringrazio infinitamente per la chiarezza dell'esposizione e le faccio una domanda velocissima. Nel caso delle infusioni allogeniche, il paziente, oltre al rischio della risposta immunitaria, è esposto ad altri rischi di malattie trasmissibili? Se sì, quali? HCV? Altre?

PRESIDENTE. Professor Dominici, lei ha un compito pressoché impossibile, perché alle ore 15 dobbiamo assolutamente chiudere la seduta ed essere in Aula.

Le do la parola.

DOMINICI. Signora Presidente, ringrazio per le domande che sono state fatte e che consentono un filo in più di approfondimento.

Rispondo anzitutto alla domanda della senatrice Fucksia in materia di tracciabilità ed etichettatura. Certamente esso è, a mio avviso, uno dei problemi in realtà più grandi perché provette che sono destinate all'uso clinico non devono essere marcate con matita solo perché vanno a contatto con dei solventi. La tecnologia prevede che ci sia un'etichettatura, per così dire, da supermercato. Per spiegare in maniera molto semplice, mi riferisco a un codice a barre che consenta, con un costo minimo, ma veramente minimo, di tracciare esattamente chi e cosa. Questo è un punto che può andar bene se il campione va in un modello preclinico, mentre sui pazienti la tecnologia ci dà una grande mano su questo aspetto.

Passo alla domanda sul brevetto. In realtà, il brevetto era stato depositato con l'intenzione di registrarlo, quindi gli autori hanno dettagliato. Ricordo che un brevetto è un protocollo che deve essere scritto in maniera precisa perché in questo modo la persona che lo vuole eventualmente copiare non può farlo: più dettagliato è, più è ovviamente difficile creare una frode. Quindi il brevetto, per altro unico documento pubblicato, è stato per noi una guida importante.

È stata fatta poi una domanda sul fatto che non ci fosse stato una sorta di supporto. Questo è quello che mi è stato chiesto. Anzitutto era in corso un'indagine di polizia; è quindi chiaro che non posso rispondere su come mai questo non sia stato fatto. Noi abbiamo operato su incarico e, tra l'altro, non sapendo nemmeno che all'Istituto superiore di sanità si stava facendo una procedura in cieco. Quindi, può darsi che qualcun'altro lo abbia fatto, ma noi non lo sappiamo. In questo momento sappiamo che quello che abbiamo visto era sovrapponibile a ciò che è stato visto all'Istituto superiore di sanità, almeno per la parte delle indagini molecolari. Spero di aver risposto ai suoi quesiti.

Il senatore D'Ambrosio Lettieri ha parlato di efficacia terapeutica relativa alle dosi. L'infusione di un milione, di 200.000 o di 10.000 cellule è un problema relativo perché la medicina si basa su studi che vanno a dimostrare che 100 milligrammi di aspirina sono in grado di prevenire l'infarto o l'ictus cerebrale. Ma come si è arrivati a questi 100 milligrammi di aspirina? Sono stati fatti degli studi che hanno visto che quei 100 milligrammi erano adeguati all'efficacia terapeutica. Quindi quello che dico è che 200.000 cellule infuse possono anche essere sufficienti, se però esistono dei dati preclinici solidi che dimostrano che quelle 200.000 cellule sono associate a un beneficio terapeutico.

Ad oggi tutto questo non c'è. Non esiste. Non esiste nella letteratura e nella brevettazione e noi, ovviamente, facciamo un salto nel buio, infondendo 200, 100 o 50, senza sapere esattamente qual è il rapporto tra la

dose che andiamo a somministrare e il beneficio terapeutico. Questo è l'aspetto mancante in tutta questa vicenda perché non ci sono evidenze pre-cliniche in grado di dimostrare che tutto questo è terapia.

Quanto riguarda al rischio dell'immunità, esso è irrilevante. Faccio un passo indietro. Si parlava di GMP, che vuol dire processare uno stesso campione nello stesso modo, avendo alla fine del processo la stessa qualità di prodotto. Noi abbiamo analizzato due campioni, che erano notevolmente diversi l'uno dall'altro. Ciò vuol dire che il controllo qualità di questo processo di produzione era sostanzialmente lasciato al caso. Il GMP è una regola. Noi ci adattiamo alla regola per consentirci di avere un prodotto che venga infuso in 1, 100 o 1000 pazienti e che sia lo stesso. Questo perché lo stesso prodotto avrebbe dovuto essere associato ad un beneficio terapeutico; aspetto ancora una volta mancante.

Mi è stata posta poi una domanda sul Comitato etico, alla quale non mi sento di rispondere in un senso o nell'altro. Devo dire che quanto riportato nei consensi informati che ho visto non corrispondeva a quello che in effetti accadeva nei pazienti. È quindi possibile che su questi consensi informati non fossero scritti degli elementi fondanti per farli comprendere a chi doveva approvare e a chi doveva siglare il consenso alla procedura. Si parlava di staminali, ma, in realtà, avete visto che si infondeva altro. Questo altro, questo rischio non era segnalato.

Il senatore Maurizio Romani ha parlato di dosi. Credo di avere già risposto al suo quesito. Gli *standard* attuali vogliono che si infondano almeno dall'1 ai 5 milioni per chilo in varie applicazioni, dalla cardiologia alla malattia da trapianto verso l'ospite. Ribadisco però che non mi focalizzerei su 200.000 o su un milione di cellule. Mi spiego: 200 va bene, se prima di arrivare ad esso, so che 100 non andava bene, che 50 non andava bene e che 300 era troppo; quindi 200 è la dose giusta per quel beneficio terapeutico, che peraltro non c'è. Questo è il punto fondamentale.

Si è poi parlato di risposte avverse. Direi però che le risposte avverse sono legate al fatto che, essendoci poco controllo nel processo, nulla garantisce che in questi pazienti invece di essere infuso solo un 20 per cento di cellule di immunità si possa arrivare al 50, perché non vi è controllo sul prodotto che veniva e che viene ancora oggi ad essere infuso, con dei rischi enormi.

La senatrice Cattaneo ha posto un quesito che, in realtà, non è diretto a me; per cui – se mi è consentito – lo tralascerei.

Il senatore Bianco mi ha posto una domanda sullo stato dell'arte e delle metodiche. Ci sono studi in corso, che sono effettuati all'interno di sperimentazioni cliniche controllate. Ci sono ricercatori che, dopo aver mostrato che in modelli animali vi era un certo beneficio terapeutico, avendo chiesto l'autorizzazione ed avendola ottenuta, hanno cominciato a fare studi di fase uno su pazienti, di fase due su un numero sempre maggiore di pazienti; ad oggi, non ci sono comunque studi clinici di fase tre per malattie neurologiche. Se vuole sapere la mia opinione, non credo che queste cellule mesenchimali siano in grado di diventare neuroni; sarebbe

un salto dal punto di vista ontologico troppo rilevante. Tale salto non lo faremo nel 2014, ma forse tra cinque anni.

PRESIDENTE. Ringrazio il professor Dominici e dichiaro conclusa l'audizione.

Rinvio il seguito dell'indagine conoscitiva in titolo ad altra seduta.

I lavori terminano alle ore 15.