

ARTICOLI ORIGINALI

# Stamina: "l'affaire" dell'anno arriva al grande pubblico



**Giuseppe Remuzzi**

IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Bergamo

"Stamina": a febbraio "l'affaire" dell'anno arriva al grande pubblico grazie a giornali e televisioni (e telegiornali) che ne parlano un giorno sì e un giorno no. Molti ammalati, ed è comprensibile, si schierano con Vannoni e Andolina. I politici non sanno bene cosa fare, le istituzioni tendono a non prendere posizioni. Il ministro prima dice no, poi sì, poi *ni*. *"Quello della piccola Sofia è un caso particolare, le cellule staminali per lei si possono usare ma devono essere preparate in un laboratorio autorizzato"*. E adesso chi lo spiega alla gente che le cellule per la leucodistrofia metacromatica non servono e possono anche far male? E come la mettiamo con i genitori degli altri bambini con la stessa malattia (adesso quella cura la vogliono anche loro, come dargli torto?).

Non è stato certo un bello spettacolo: giudici contro Aifa e ministero della salute, e poi la procura di Torino contro Stamina. *"Scienziati e medici, se ci siete battete un colpo"* scrive Paolo Bianco (un grande esperto di cellule mesenchimali) sul Sole 24 Ore.

Ci provo:

1. Per la malattia di Sofia non ci sono cure, nulla di quello che è stato fatto finora ha mai dato nessun risultato.
2. Ci sono cure sperimentali, il trapianto di midollo per esempio. Risultati? Se fatto prima che la malattia si manifesti o nelle primissime fasi c'è qualche piccolo miglioramento, nelle fasi avanzate non serve.
3. Cellule staminali mesenchimali? L'hanno fatto, ci sono diversi studi pubblicati. Risultati: nessun miglioramento, neanche minimo.
4. Altre cure? Si sta provando a correggere il difetto del gene (malato) che porta alla malattia. E lo si fa a Milano, dove c'è uno dei più grandi esperti al mondo di questa tecnica, Luigi Naldini. Risultati: qualcosa c'è, vale la pena di andare avanti.
5. E il metodo Stamina? Quel metodo con la cura della leucodistrofia non c'entra proprio.

Ma la faccenda Stamina può avere ripercussioni negative sul servizio sanitario nazionale e contaminare altri sistemi anche fuori dall'Italia.

Per questo dobbiamo cercare di capire come si è arrivati a questo punto così che tutti quelli che hanno a cuore la salute dei cittadini possano fare la loro parte prima che sia troppo tardi.

Un docente di psicologia dice di aver inventato una cura che guarirebbe gravi malattie del sistema nervoso, dal Parkinson, alla malattia del motoneurone, al coma. È basata su cellule del midollo che si trasformerebbero in cellule del sistema nervoso. Cominciano a farlo a

Brescia ma le autorizzazioni non ci sono e così i giudici di Torino mettono sotto accusa il metodo e chi lo propone – l'ipotesi di reato è associazione a delinquere e truffa – e le cure vengono sospese. La gente protesta, intervengono Le Iene, fanno vedere Sofia che dopo la cura Stamina sta meglio. E poi arriva Celentano con una pagina intera sul Corriere del 6 marzo: *"Signor ministro Balduzzi del ministero della Salute, l'altra sera ho avuto modo di vedere il programma Le Iene e ho provato un senso di schifo e di vergogna nel sentire, sullo sfondo di una sua foto, il freddo comportamento da lei espresso attraverso il filo del telefono, dove era chiaro che lei facesse finta di non sentire colui che dall'altra parte del filo"*. Non è così Adriano, mi creda. Ricorda delle sue paure a proposito dei prelievi di organi per il trapianto? Dopo che ne abbiamo parlato, lei è stato più bravo di me a spiegare a nove milioni di telespettatori come stavano davvero le cose. Vediamo se ci riusciamo anche questa volta. Prelevare le cellule, coltivarle in laboratorio, espanderle e trattarle in modo che sappiano eventualmente riparare certi danni è molto, molto difficile: sono attività che si basano su procedure estremamente rigorose, basta non osservarne una e salta tutto. Stamina non segue queste regole e le conoscenze in questo campo non si improvvisano. E allora le cellule, non crescono, si modificano, muoiono: è proprio quello che hanno visto all'Istituto Superiore di Sanità nel controllare i preparati di Stamina. Iniettare quei preparati non è inutile, è pericoloso. L'hanno fatto già in tante parti del mondo, lo chiamano turismo delle cellule: si paga per avere infezioni, tumori e nessun beneficio. (Adriano, sarebbe come comporre musica fuori dalle regole del pentagramma, non funziona. Lei nel suo lavoro è rigoroso e cerca la perfezione, lasci che lo facciamo anche noi nel nostro). *"Ma se la mamma dice che Sofia con le cellule sta meglio..."*. Certi giorni questi malati stanno meglio anche senza fare nulla. E tante volte i miglioramenti le mamme li vedono col cuore, e questo aiuta, moltissimo. Ma se è così, perché adesso altri giudici impongono all'Ospedale di Brescia che tutti gli altri ammalati siano trattati con le cellule? Non lo so, ma è sbagliato. Intanto perché utilizzare come cura qualcosa per cui non c'è evidenza di efficacia contravviene a tutte le regole della medicina. E poi perché non spetta ai giudici stabilire che cosa si può fare e che cosa no per curare le malattie. Quando non si sa più come uscire da questo pasticcio il Parlamento decide di autorizzare una sperimentazione purché le cellule siano preparate con le regole della scienza e in laboratori autorizzati. Lo studio durerà 18 mesi e costerà allo Stato, cioè a tutti noi, 3 milioni di Euro. È stata una decisione giusta? Io penso di sì. Di fronte alla pressione dell'opinione pubblica, al desiderio degli ammalati di essere curati, ai giudici che ti impongono di farlo, il Parlamento non aveva scelta. Imporre a Stamina le regole della scienza e farlo in laboratori che rispettino quelle che ormai tutti chiamano "GMP" – vuol dire buone pratiche per il trattamento delle cellule – era un modo per proteggere gli ammalati. Stamina naturalmente protesta. Fanno riferimento a un brevetto depositato negli Stati Uniti e poi all'autorizzazione dell'Aifa. Ma le cose non stanno affatto così. La richiesta di brevetto c'è ma non è mai stata approvata e l'Aifa non ha mai rilasciato una autorizzazione formale. Ha solo preso atto di un'autocertificazione dell'Ospedale di Brescia: poche righe scritte male e che forzano i termini della normativa.

Ma le bugie hanno le gambe corte. Nature scopre tutto. Il metodo non c'è, ci sono invece una serie di imbrogli. Le fotografie allegate alla richiesta di brevetto non sono originali e non sono nemmeno di Stamina. Le hanno prese da due lavori pubblicati da ricercatori russi, le hanno copiate insomma. Loro dicono che non è vero, che è perché hanno lavorato con i russi e quindi è come se fosse un po' anche il loro lavoro, ma i russi stessi smentiscono e parlano di frode. Intanto per dar seguito al decreto del Parlamento e far partire la sperimentazione è necessario che Stamina presenti all'Istituto Superiore di Sanità quello che si chiede a tutti gli altri. *"Sì, no, non so, vedremo"* dice sostanzialmente l'inventore di Stamina, Davide Vannoni (che fra l'altro chiede certe "garanzie": 1. che il protocollo sia valutato da chi vuole lui e 2. che sia tenuto segreto. Perché?). La cosa va avanti per un bel po'. *"Arriverà a metà luglio"*

dicono, poi "alla fine di luglio". Il primo agosto alle 13 il protocollo arriva all'Istituto Superiore di Sanità. E alle 13.30 la RAI annuncia: "Ecco il protocollo, risultati mai visti prima!". Ma quel protocollo dovrà essere esaminato con i criteri con cui l'Istituto Superiore di Sanità e l'AIFA giudicano tutti gli altri protocolli. I nostri per esempio, quelli che si fanno a Bergamo, che hanno già dimostrato di poter portare benefici agli ammalati di certe forme di leucemie e linfomi. Il protocollo Stamina dovrà essere anche approvato da un Comitato Etico come lo sono quelli di tutti gli altri; serve per capire quanto di quello che si fa è basato prove ed evidenze solide in un campo in cui è facilissimo prendere abbagli e quante garanzie ci sono che gli eventuali vantaggi per gli ammalati superino i rischi che con queste procedure sono sempre in agguato.

Medici e ricercatori (dov'è finito l'Ordine a proposito?) a cominciare dai nefrologi dovrebbero tutti insieme prendere le distanze. Perché non cominciamo noi, insomma, con una posizione ufficiale visto che la federazione degli Ordini dei Medici si sta occupando d'altro (di cambiare il codice etico, non più "paziente" ma "persona assistita" per esempio)? I nefrologi - che sono interessati ai possibili benefici delle terapie cellulari per le malattie renali e il trapianto - dovrebbero dissociarsi formalmente da qualcosa che esce dalle regole della medicina e della scienza e che sta ripercorrendo tutte le tappe dell'affare Di Bella che evidentemente a molti giudici e a parte dell'opinione pubblica non ha insegnato nulla. Piuttosto chiediamoci perché all'Ospedale di Brescia hanno potuto fare quello che hanno fatto senza autorizzazione formale, a parte un carteggio fra Regione e Direzione Generale dell'Ospedale che però non basta (e il Comitato Etico che ha autorizzato?). Così medici e infermieri di in un Ospedale pubblico adesso si trovano costretti a dedicare tempo ed energie a una pratica per cui non c'è nella letteratura medica alcuna evidenza di efficacia, che s'è fatta violando le leggi, e che per adesso può soltanto illudere i malati facendogli credere che guariranno, ma questo non è vero. E poi, dove lo trovano adesso, a Brescia, il tempo per fare le altre cose, quelle che servono davvero per curare e guarire? E purtroppo non finisce qui l'apertura di Brescia a Stamina rischia di avere conseguenze devastanti per ammalati e servizio sanitario e non solo da noi. C'è un altro capitolo di questa vicenda che si intreccia con *Cure Alliance*, cos'è? "Is an international not-for-profit, collegial association of scientists, physicians, surgeons, and other professional and/or committed individuals who share the vision and primary objective to develop effective strategies for the cure and eventual eradication of disease conditions now afflicting humankind, and to do so in the fastest, most efficient and safest ways possible".

Insomma, tutto bellissimo sulla carta: un'organizzazione non-profit di scienziati e altri professionisti che vorrebbero eliminare le malattie che affliggono l'umanità, trovando nuove cure e lo vogliono fare in fretta. È quello che vorremmo tutti a dire il vero, medici e scienziati. Ma la scienza ha le sue regole che *Cure Alliance* vorrebbe semplificare. Come? Con protocolli innovativi da approvare senza le lentezze burocratiche delle agenzie regolatorie come succede con l'FDA negli Stati Uniti o con l'Aifa da noi. E gli studi sugli animali? E le prove di sicurezza? E quelle di efficacia? Di questo nei documenti di *Cure Alliance* non si parla. Certo per gli ammalati e per le loro associazioni - su cui fa leva *Cure Alliance* - la loro proposta è più allettante; la scienza è fatta di regole, piccoli passi, verifiche, cambi di rotta. E allora forse non sorprende che *Cure Alliance* abbia attirato l'interesse o forse solo la curiosità di grandi medici, da Anthony Atala a Giulio Cossu a Bruno Gridelli a James Shapiro, ne fanno parte persino Thomas Starzl e Andreas Tzakis. E di grandi imprenditori come Guido e Luca Barilla, Matteo Marzotto, Luca Cordero di Montezemolo, Maria Luisa Trussardi. E persino di Francesca Pasinelli di Telethon e Sergio Dompè che di scienza se ne intendono.

Ad un certo punto però le strade di *Cure Alliance* si incrociano con quelle di Stamina. Come? "*Cure Alliance supporta Stamina*", scrive Paolo Bianco sul Sole 24 Ore, "e ne condivide l'obiettivo di allentare le regole e la vigilanza di organi regolatori come l'Aifa, e di facilitare la commercializza-

zione di 'terapie' prima (senza) che ne sia provata l'efficacia". L'articolo di Paolo Bianco – uno dei massimi esperti di cellule mesenchimali al mondo – spiega come e perché la cura Vannoni non potrà mai funzionare. Non ci sono dati negli animali e mancano persino i presupposti teorici. Non solo, ma le cellule mesenchimali poi non possono essere iniettate agli ammalati con la scusa delle cure compassionevoli e della legge Turco (come sostengono quelli di Stamina). Le cure compassionevoli sono un'altra cosa: si tratta di cure in fase di sperimentazione che vengono impiegate al di fuori degli studi clinici in pazienti che non hanno i requisiti per essere ammessi a un certo studio. Insomma, compassionevole non vuol dire dare non-si-sa-bene-che-cosa a qualcuno che sta per morire con la scusa che la scienza non può far nulla e usare fondi pubblici o peggio ancora farsi pagare.

Cure Alliance risponde all'articolo di Paolo Bianco via facebook, cercando adepti. *"Da qui al 2020 tu o qualcuno dei tuoi cari avrà una malattia incurabile. Vivrà? dipende da quello che succederà da adesso ad allora, da quali ostacoli si sovrapporranno a possibili cure. Iscriviti a Cure Alliance e cureremo milioni di persone"* come dire più tanti siamo più riusciremo ad infrangere le regole. E adesso facciamo un salto indietro. Da qualche anno Stamina è in contatto con Medestea, una multinazionale dei farmaci fondata da Gianfranco Merizzi, che si occupa di moltissime cose, dall'Aids, ai vaccini, alle cure anticancro, alla cosmetica (soprattutto) e per molte di queste cose utilizza cellule staminali. Nel 2012 Medestea Stem Cells elabora un *business model* pronto per essere lanciato nel 2013 e nel loro sito scrivono letteralmente: *"This is by far the project with the highest business potential"*. Insomma, le cellule consentono di fare affari, forse, come null'altro. Da qui in poi è persino difficile distinguere tra Stamina e Medestea di Gianfranco Merizzi, entrambe in contatto con Cure Alliance attraverso Camillo Ricordi, che a sua volta fa riferimento in molti dei suoi scritti e delle sue relazioni ad Arnold Caplan, fondatore di Osiris. Ma Camillo Ricordi ha un passato di scienziato, scienziato vero, un po' ottimista forse. Ha battuto il diabete con le cellule staminali già dal 2005 e a Miami arrivano da lui ammalati da "ogni angolo del mondo". Ma davvero le cellule staminali curano il diabete? Chissà, forse in futuro, non adesso. Quest'anno l'International Symposium of the Cell Transplant Society si è fatto a Milano. L'hanno organizzato Livio Luzi e Camillo Ricordi. Si parla di isole pancreatiche – uno dei cavalli di battaglia di Ricordi, nel bene e nel male – e di cellule staminali. Ma tutti aspettano la relazione di Paolo Bianco che parte benissimo, dalla sua *review* sulle cellule mesenchimali pubblicata su Nature Medicine e stabilisce alcuni punti fermi: cosa sono queste cellule, cosa possono fare e cosa no e in che cosa si trasformano, qualche volta, non sempre, e in che condizioni. E finisce con Stamina. Racconta di Vannoni, Merizzi, Caplan e Ricordi. Svela gli imbrogli di Stamina e certe uscite enfatiche di Caplan su Cell Stem Cell, anche le grandi riviste prendono cantonate qualche volta. È la relazione più elegante, più colta e più argomentata a cui mi sia mai capitato di assistere negli ultimi dieci anni. In sala c'è Ricordi. L'atmosfera è da cavalleria rusticana. Appena Paolo Bianco finisce di parlare interviene Ricordi. Per chiedere? Per commentare? No, la sua è una contro relazione che pare non debba finire mai, elegante però. Altri dati? Altre evidenze? No, tutt'altro. *"Ho visto il protocollo, è un buon protocollo"* (Camillo, perché tu sì e il Ministro no?). *"Ho parlato con i neurologi che hanno in cura i bambini di Vannoni. Vedono dei miglioramenti che non si sarebbero mai aspettati"*. Non è scienza questa, sono aneddoti di nessun valore. Camillo Ricordi lo sa bene. Proprio mentre a Milano si discute di Stamina e di Vannoni l'International Society for Cellular Therapy diffonde un libro bianco per mettere in guardia gli ammalati dal turismo di cellule. Cosa c'è scritto? Che i malati devono essere informati sui costi, sui rischi e sui potenziali benefici e su come vanno a finire i trattamenti con le cellule. Che un solo tipo di cellule non potrà mai trattare una moltitudine di malattie. Che i malati devono firmare un consenso dove c'è scritto tutto quello che gli sarà fatto e che devono sapere come sono andati a finire gli studi fatti finora e essere certi che tutti questi studi siano stati approvati dell'ente regolatorio (FDA o Aifa per intenderci). E poi devono sapere se i medici che fanno

questo trattamento hanno rapporti economici con le industrie che preparano le cellule ed eventualmente che tipo di rapporti. Insomma, tutto molto diverso da quello che sta succedendo qui da noi con Stamina e che potrà succedere se questi trattamenti si svilupperanno attraverso Medestea. Ma Camillo Ricordi va avanti per la sua strada, fonda un giornale per chiedere *“che la pratica di infondere cellule diventi trapianto e possa essere così somministrata fuori dalle regole”* e anche *“cosa c’entra l’FDA se un medico decide di trattare un paziente con le sue cellule?”*.

Insomma, l’editoriale di Camillo Ricordi, pubblicato a pagina 1 del primo numero del giornale di Camillo Ricordi, non ha nulla di scientifico. Peccato, perché Ricordi una volta era uno scienziato, che adesso però scrive *“sarebbe criminale non valutare il metodo Vannoni e non fare chiarezza”*. Così rischia di compromettere la sua reputazione certo, ma anche quella di chi si è fidato di lui e che proprio in questi giorni lo ha messo a capo di Ri. Med, un grande istituto di ricerca che sorgerà a Palermo destinato a diventare un vanto per l’Italia della scienza e per il Sud. Perché lo fa? Non lo so. A me pare che Ricordi stia sbagliando questa volta, forse più che in passato. Camillo: *“Would you reconsider?”*.