

Articoli/Articles

PRIMA DELLE CELLULE STAMINALI. APPUNTI DA DUE
SECOLI DI RICERCHE SULLA RIGENERAZIONE

MAURO CAPOCCI

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Storia della Medicina
Sapienza- Università di Roma, I

SUMMARY

THE HISTORICAL ROOTS OF REGENERATION RESEARCH

The paper reconstructs the historical roots of regeneration research, now a major subject in biomedicine, focussing on the development of concepts and practices from the epigenesis vs preformation debate in the late XVIII century to the experimental embryology in the first half of XX century. In this time span, regeneration attracted a good deal of attention because of its role as a natural experiment for testing developmental as well as physiological hypotheses. It is therefore a useful historical subject in order to understand the pathways of progress in life sciences and to shed some light on the epistemological debates of contemporary biomedicine.

Introduzione

La ricerca e le applicazioni terapeutiche delle cellule staminali nell'ultimo decennio hanno messo al centro dell'attenzione, anche del grande pubblico e non solo degli specialisti, la medicina rigenerativa. Si tratta naturalmente di uno sviluppo della ricerca che ha radici profonde: i fenomeni di rigenerazione in natura sono noti da millenni, e in molte culture sono stati utilizzati per la creazione di miti e leggende influenti. Si pensi al mito di Prometeo, ma anche alle varie narrazioni che riguardano l'eterna giovinezza. Lo stesso

Key words: Regeneration - Stem Cells - Experimental Embryology.

serpente – simbolo della medicina in molte culture – deve il suo utilizzo iconico anche alla sua capacità di “rigenerarsi” periodicamente, con il cambio di pelle che lo mantiene costantemente giovane¹. Questo saggio cercherà di mettere in luce alcuni temi portanti della ricerca sulla rigenerazione tra XIX e XX secolo, individuando oggetti e concetti che sono stati al centro dell’interesse dei ricercatori prima che nella seconda metà del Novecento fosse messa in atto la possibilità di comprendere e sfruttare appieno, grazie a tecniche e approcci completamente nuovi, le potenzialità biologiche e terapeutiche delle cellule staminali.

Nonostante le profonde radici, una “scienza della rigenerazione”, con un esplicito approccio sperimentale, nasce solo nel Settecento². Un lungo processo di scoperta che culmina con Spallanzani e le sue ricerche pubblicate nel 1768 sotto il titolo di *Prodromo di un’opera da imprimersi sopra le riproduzioni animali*, in cui era dettagliata il comportamento rigenerativo di vertebrati come la salamandra, e grazie a numerose osservazioni sperimentali venivano messi in luce i limiti delle capacità riparative di molte specie. La scoperta della rigenerazione nella salamandra alimentava interrogativi e speranze: se le salamandre riescono a riformare le parti del proprio corpo, perché “agli animali terrestri, parlando almeno di quelli, che il volgo chiama perfetti, e che a noi sono i più noti, non è concesso cotal vantaggio?”³. E se questo vantaggio venisse dimostrato in animali più “perfetti”, si chiede ancora Spallanzani, “la lusinghiera speranza di conseguirlo noi pure saremo tentati di escluderla dal novero delle ricerche chimeriche?”⁴.

Ossa e nervi

Gli studi di Spallanzani hanno rappresentato per lungo tempo il punto più avanzato delle ricerche sulla rigenerazione negli animali. Tuttavia, un altro filone di studio si orientò – pur sempre all’interno del dibattito epigenesi-preformismo – verso l’osservazione dei feno-

meni rigenerativi in singole parti dell'organismo, analizzando quindi alcuni processi fisiologici anche di possibile interesse medico. Albrecht Haller nel 1758 pubblicò *Deux mémoires sur la formation des os* in cui descrive diversi esperimenti sull'osteogenesi, condotti sia studiando fratture, sia osservando lo sviluppo embrionale. Le sue ricerche erano parzialmente una risposta critica ai risultati ottenuti qualche anno prima da Henri-Louis Duhamel du Monceau⁵. Fu il pulcino il soggetto principale per le ricerche embriologiche, mentre per l'*ossificazione forzata*, Haller utilizzò cani, gatti e diversi volatili, osservando la progressiva ricostituzione delle strutture ossee grazie a un "succo gelatinoso" proveniente dalle estremità fratturate dell'osso, e soprattutto dal midollo. Questo succo si condensa gradualmente, fino a formare una cartilagine su cui si sviluppa il nuovo osso. Nel callo osseo così formato si ricreano i vasi "assolutamente come nell'ossificazione naturale"⁶. Questo processo, nell'embrione così come nell'individuo maturo, è graduale, e il passaggio da cartilagine a osso vero e proprio avviene in seguito alla crescita dei nuovi vasi all'interno del midollo. È dunque "l'impulso del cuore" – conclude Haller – "la sola causa da cui dipende la formazione, e l'accrescimento di tutte le parti del corpo dell'animale."⁷

Ugualmente, in tutta Europa si studiava la rigenerazione dei nervi dopo un'amputazione. William Cumberland Cruikshank (1745-1800), anatomista assistente di John Hunter a Londra, nel 1776 osservò nei cani la rigenerazione del nervo vago dopo la sezione: un fenomeno "inatteso e impensato", ma "pienamente dimostrato" dai suoi esperimenti⁸. Tuttavia, forse in seguito a un conflitto con il suo maestro Hunter⁹, i risultati ottenuti furono pubblicati nelle *Philosophical Transactions* della Royal Society di Londra solo venti anni più tardi. Prima della pubblicazione, Cruikshank mostrò nel 1778 il reperto all'anatomista, fisico, fisiologo e tossicologo fiorentino Felice Fontana, in visita a Londra. Fontana, che aveva già eseguito alcune amputazioni sperimentali sui nervi senza osservare

rigenerazione, intraprese una breve serie di osservazioni per accertare se effettivamente il reperto anatomico esibito dal collega fosse una reale ricostituzione della fibra nervosa. Fontana verificò che in un tempo anche relativamente breve le due estremità di un nervo tagliato si trovano riunite. Dopo un attento esame microscopico, Fontana si convinse del fatto che le fibre ricostruite erano morfologicamente simili a quelle di un nervo normale. Mancava però l'esperienza cruciale sulla funzionalità dei nervi rigenerati, effettuata stimolando un nervo di cui fosse noto l'effetto. Per mancanza di tempo, Fontana non riuscì a eseguire il test¹⁰. Si dovettero aspettare quasi tre lustri perché venissero ripetuti gli esperimenti di Cruikshank, e si appurasse la funzionalità dei nervi rigenerati. Il lavoro fu pubblicata dal medico inglese John Haighton in un articolo stampato di seguito a quello vecchio di due decenni di Cruikshank, del quale confermava i risultati. Grazie a tagli successivi del nervo vago di un cane, il medico inglese riuscì a provare, oltre alla ritrovata funzionalità, anche l'assenza di percorsi nervosi alternativi: è sempre lo stesso nervo a rigenerarsi¹¹.

Dal punto di vista strettamente clinico-medico, la capacità rigenerativa del corpo umano era nota solo in parte. Per le parti molli, il processo di cicatrizzazione era per esempio attribuito alla chiusura dei vasi sanguigni. Per le parti dure, come le ossa, pur essendo stati determinati alcuni dei caratteri fondamentali del processo, la terapia possibile era comunque limitata a un ipotetico stimolo alla rigenerazione: un fenomeno di cui – scrive alla metà del secolo Antoine Louis nell'*Encyclopédie* di Diderot e d'Alembert alla voce *Régénération* – siamo “più debitori alla natura che all'arte”. In un *Trattato sulle malattie delle ossa* del 1741, che ebbe diverse edizioni nel corso del Settecento, il chirurgo Jean-Louis Petit non aveva grandi suggerimenti per favorire la formazione del callo osseo: solo consigli dietetici, per fare in modo che il “succo ossoso”, che produce il callo osseo, abbia la giusta composizione. È necessaria dunque un'ali-

mentazione conveniente, con principi balsamici o ingrassanti, di facile digestione o diluenti, per aiutare l'opera della natura¹².

Per lungo tempo la situazione rimarrà simile, con avanzamenti legati soprattutto alla *biologia* piuttosto che alla *medicina* della rigenerazione. Non poteva essere altrimenti data la scarsità di mezzi a disposizione e la difficoltà intrinseca di una vera sperimentazione clinica. La medicina sperimentale e il suo corredo pratico e teorico vedrà la luce solo alla metà dell'Ottocento, mentre la biologia sperimentale vede proprio Spallanzani tra i padri fondatori. Più che un fenomeno da sfruttare terapeuticamente, la rigenerazione rimarrà a lungo un luogo di scontro tra diverse idee della vita.

Evoluzione e rigenerazione

Gli esperimenti di Spallanzani, eseguiti all'interno del dibattito tra epigenesi e preformismo¹³, segnarono un'epoca negli studi sulla rigenerazione, rappresentando probabilmente il punto più avanzato raggiungibile e con quegli strumenti a disposizione. Ci volle del tempo perché la biologia sperimentale entrasse in un nuovo periodo di sviluppo e innovazione. Da un lato, giunsero dei progressi tecnologici: microscopi più potenti, tecniche più affidabili per la preparazione dei campioni, microtomi più stabili e affilati per avere sezioni sempre più sottili.

Dall'altro, ebbero luogo importanti rinnovamenti teorici, tra cui va ricordata soprattutto la teoria cellulare che negli anni Trenta del XIX secolo rese la cellula l'unità fondamentale della vita. Si apriva la strada allo studio delle componenti intracellulari, nonché della natura del processo di sviluppo individuale, in particolare dopo la scoperta – di Karl Ernst von Baer nel 1834 – delle successive suddivisioni cellulari nell'uovo. Veniva posta così una nuova base materiale al dibattito epigenesi-preformismo. Grazie al suo carattere processuale, la teoria epigenetica poteva facilmente inquadrare le nuove scoperte dell'embriologia, mentre i sostenitori del preformismo, nonostante

i microscopi sempre migliori, non riuscivano a vedere le strutture già formate che avrebbero desiderato trovare. Il preformismo si rifugiava sempre più verso una posizione che sosteneva la continuità materiale (più che delle strutture stesse) attraverso le generazioni, e l'uovo presente nell'organismo delle femmine di mammifero ancora prima del concepimento (scoperto sempre da Von Baer nel 1827) era lì a dimostrarla. Tuttavia, mancava la comprensione dei meccanismi alla base della continuità nello sviluppo. Analizzare l'uovo nei suoi componenti fondamentali, e quindi la cellula, era quindi l'unico strumento per venire a capo del problema.

Pochi decenni dopo l'ingresso della teoria cellulare nelle scienze biomediche, fece la sua comparsa un'altra teoria, di impatto probabilmente ancora maggiore. Nel 1859 venne infatti pubblicata l'*Origine delle Specie*, in cui Charles Darwin esponeva la teoria dell'evoluzione per selezione naturale. I fenomeni di rigenerazione appaiono più volte nelle opere darwiniane, collegati ai processi di riproduzione e cicatrizzazione. L'ubiquità di questi processi nel regno animale, seppur in forme diverse e con una distribuzione inintelligibile, era inoltre un ulteriore indizio della comune origine filogenetica degli organismi. L'evoluzionismo aprì la strada a un'interpretazione adattativa della rigenerazione, associata all'ambiente e alle abitudini di vita di una specie. Come scrive Michele Lessona, cui lo stesso Darwin¹⁴ attribuì quest'interpretazione evolutiva della rigenerazione:

*Ci si può vedere un'altra prova della provvidenza della natura, che ha fatto la specie con tutte le attitudini conformi alle condizioni in cui le ha messe a vivere. Ci si può anche vedere una prova di più della tendenza degli animali e delle varie parti dei loro corpi ad adattarsi alle condizioni in cui si vengono trovando.*¹⁵

Un altro effetto della teoria darwiniana fu il rinnovato interesse per i meccanismi dell'eredità, che rappresentavano un punto cruciale per la selezione naturale. Questa aveva infatti necessità di un'ipotesi capace

di spiegare il passaggio dei caratteri da una generazione all'altra, senza tuttavia aprire di nuovo la strada all'ereditarietà dei caratteri acquisiti, che era alla base dell'evoluzionismo lamarckiano. A questo proposito Darwin sostenne una teoria, la cosiddetta pangenesi¹⁶, molto simile a quella di Buffon e Maupertuis, ormai vecchia di un secolo e con poco credito, che non resse alle prove sperimentali che si accumularono in quegli anni sulla base della teoria cellulare portò all'analisi fine dei componenti del nucleo cellulare e dei meccanismi di divisione cellulare. La visione dominante fino agli anni Sessanta dell'Ottocento era quella promossa originariamente da Schleiden, che ebbe un'enorme influenza, in cui da un "blastema indifferenziato" (un fluido essudato dai vasi dell'organismo) si producono delle cellule, grazie al progressivo differenziamento del blastema. Il nucleo, in quest'ottica, non sembrava essere altro che la parete di una nuova cellula figlia che si forma all'interno di una cellula genitrice¹⁷. Tuttavia, dalla metà del secolo molte osservazioni iniziarono a contraddire questa ipotesi, descrivendo le diverse fasi della replicazione cellulare, con la divisione del nucleo e del materiale contenuto, che a sua volta era stato isolato per la prima volta nel 1869 da Fredrik Miescher, il quale l'aveva battezzato con il nome di *nucleina*.

Anche in questo ambito la rigenerazione ebbe un ruolo importante come *experimentum crucis*. Le esperienze che negli anni Ottanta vennero condotte sui protozoi dai tedeschi Nussbaum e Gruber, dimostrarono che è il nucleo a dare specificità a una cellula. Fu infatti visto che se si tagliava via una parte da un paramecio, la parte che conteneva il nucleo riusciva invariabilmente a rigenerarsi, al contrario della parte senza nucleo¹⁸.

L'eredità era dunque nel nucleo: ma di quali cellule? Weismann, separando rigidamente la linea germinale dalla linea somatica, attribuiva la funzione ereditaria esclusivamente alle cellule germinali, le uniche che possedevano nel nucleo tutto il materiale germinale necessario. Infatti, secondo Weismann la "sostanza nucleare" veniva

modificata “qualitativamente” nel corso dello sviluppo, così che il materiale presente nel nucleo delle cellule somatiche risultava diverso da quello contenuto dalle cellule germinali. Il processo di sviluppo ontogenetico era quindi predeterminato in modo necessario dalla struttura molecolare del nucleoplasma, quando fossero presenti le condizioni esterne richieste.

Tra le conseguenze della rigida divisione tra nucleo e soma operata da Weismann ci fu anche la separazione evolutiva – negli organismi complessi – dei processi di rigenerazione dal processo di sviluppo ontogenetico. Tuttavia, Weismann ipotizzò che in alcune specie il germoplasma, o una parte di esso, fosse diffuso in tutto l’organismo, in conseguenza di una selezione positiva di questo carattere peculiare. In questo modello, dal punto di vista filogenetico, la rigenerazione non costituiva una facoltà di base comune a tutti gli organismi, ma piuttosto uno speciale tratto distintivo evoluto nel corso del tempo con un processo darwiniano¹⁹.

La visione di Weismann era condivisa anche da Wilhelm Roux, uno dei fondatori dello studio della *Entwicklungsmechanik*, la meccanica dello sviluppo con l’aspirazione di spiegare l’origine della forma e dell’organizzazione delle diverse parti dell’organismo. Roux e la sua teoria dello sviluppo a mosaico²⁰, insieme alle ipotesi di Weismann, costituivano una sorta di aggiornamento del preformismo, divenuto ora *eredità* di un materiale che rimane costante di generazione in generazione. Roux e Weismann dovettero però ricorrere ad ipotesi *ad hoc* per spiegare la rigenerazione²¹. Non incorreva in tale difficoltà l’approccio di Hans Driesch, secondo il quale lo sviluppo non era la somma dei singoli destini individuali, ma piuttosto il prodotto dell’organizzazione di tutto l’insieme delle cellule²². Una epigenesi rivisitata che implicava non solo lo sviluppo da materia indifferenziata, ma anche i concetti di regolazione e di interazione tra le diverse parti, necessari perché il risultato del processo di sviluppo sia una forma biologica vivente.

Le prime cellule staminali

A cavallo tra Otto e Novecento la ricerca sulle cellule prese due strade principali. Da un lato, orientandosi verso i componenti ultimi della cellula: il nucleo, il materiale al suo interno organizzato in cromosomi, e i meccanismi dell'eredità. Dall'altro, si indagò lo sviluppo delle cellule, il dipanarsi della storia che porta alla formazione di un tessuto, di un organo e infine di un organismo.

Mentre il primo *coté* di ricerca corrisponde alla nascita della genetica, ed ebbe uno sviluppo indipendente che trascende i limiti di questo studio²³, il secondo rappresentava il naturale progresso dell'embriologia sperimentale. Al centro dell'attenzione di questo filone erano i processi che rendevano possibile a un'unica cellula – l'uovo fecondato – dare origine ai diversi tipi cellulari che sono ritrovati nell'organismo adulto. Tuttavia, questo era un problema relativo non solamente all'embrione. Era divenuta sempre più chiara infatti, l'importanza dei processi di rigenerazione nella vita normale degli organismi, la cosiddetta rigenerazione fisiologica.

Il medico italiano Giulio Bizzozero aveva compreso che la vita di un organismo è legata a un "processo continuo, fisiologico di rigenerazione che vale a conservarne immutate la costituzione e le proprietà"²⁴. La rigenerazione non era propria solo degli animali inferiori, ma doveva essere estesa a tutte le specie, compresa la nostra, ed era uno dei processi fondamentali della vita. Bizzozero, nel cui laboratorio istopatologico per oltre due decenni furono studiati i processi fisiologici di rigenerazione e accrescimento, propose anche una classificazione dei tessuti proprio nei termini della loro capacità di rinnovarsi: tessuti ad elementi labili, tessuti ad elementi stabili, tessuti ad elementi perenni²⁵. Tra i primi furono inseriti "quelli i cui elementi continuano a moltiplicarsi per tutta la vita dell'individuo, dando luogo così ad una continua rigenerazione": organi che producono continuamente nuovi elementi e sostanze necessari all'orga-

nismo (milza, il midollo delle ossa, le ghiandole linfatiche, l'ovaia, il testicolo) e gli epitelii di rivestimento. Stabili sono invece i tessuti "i cui elementi si moltiplicano per scissione fino alla nascita, o anche, qualche tempo dopo la nascita, quando, cioè, gli elementi stessi hanno già assunto i loro caratteri specifici": tra questi Bizzozero annovera fegato, rene, pancreas, alcuni tipi di ghiandole, tessuto osseo, cartilagineo e connettivo. Del terzo gruppo fanno parte i tessuti per i quali "la moltiplicazione per mitosi cessa in un periodo assai precoce della vita embrionale, prima ancora che gli elementi abbiano assunto i loro caratteri specifici": fanno parte dell'insieme la muscolatura striata e il tessuto nervoso. La sua classificazione fu da subito accolta con favore dalla comunità scientifica, rimanendo talmente influente da esser definito una sorta di "dogma centrale della biologia cellulare": un dogma molto longevo, durato praticamente fino alla fine del Novecento quando è stato dimostrato che anche nel sistema nervoso esistono riserve di cellule staminali capaci di rinnovare i tessuti neurali²⁶.

Nello stesso anno in cui Bizzozero esponeva questa classificazione, veniva introdotta – in area germanica – l'espressione "cellule staminali" (*Stammzellen*). È probabilmente Jacob Keller a farne uso per la prima volta osservando gli animali nel 1894²⁷, dopo averle osservate nell'intestino dei Turbellari fissipari. Al microscopio "queste cellule, che chiamerò *cellule staminali*, sono facili da distinguere dalle cellule connettive differenziate che le circondano" (enfasi nell'originale). La funzione rigenerativa di queste "cellule connettive indifferenziate" era stata osservata da diversi autori sia nell'intestino che nel sistema nervoso. Dunque, conclude Keller:

*"la funzione delle cellule staminali [stammzellen] è doppia: 1) nella plannaria hanno il compito della rigenerazione ed eventualmente si prestano alla proliferazione fissipara e 2) fornire a un determinato momento gli organi sessuali."*²⁸

La denominazione non sarà immediatamente adottata da tutti: quasi quindici anni più tardi queste cellule sono chiamate, sempre in una pubblicazione di area tedesca²⁹, “Stamzellen”, “formative cells”, “freie Bindegewebzellen”, “embryonale Zellen”, “Neoblasten”: una diversità di nomi che riflette la progressiva specializzazione delle scienze della vita, e che si è conservata praticamente immutata fino a pochi anni fa. La diversità terminologica derivava inoltre dalle peculiari potenzialità delle cellule staminali conosciute: a seconda degli organismi e dei tessuti in cui venivano osservate, veniva loro dato un nome. Va poi sottolineato il termine “polyblast”, utilizzato da Alexander Maximow sin dal 1906 per indicare le cellule capaci di dare origine agli altri elementi del sangue: un’intuizione che fu accettata solo diversi decenni dopo³⁰.

Tuttavia sulla loro funzione vi era poco dubbio, e già nel secondo decennio del Novecento era chiaro che la loro destinazione finale, cioè il tessuto cui davano vita, fosse dovuta a “fattori estrinseci alle cellule staminali”³¹. Fattori costanti, che nella rigenerazione fisiologica replicavano la determinazione che avviene nell’ontogenesi: è ciò che per esempio misero in luce nel 1929 gli studi di Tchang Yung-Täi³², i quali provarono l’esistenza nell’epitelio intestinale di molti insetti di “petites cellules basales indifférencies” che danno vita a due diversi tipi di cellule incapaci di trasformarsi tra loro:

*Sembrirebbe naturale considerare questi fenomeni di differenziamento per “dicotomia differenziale” delle linee cellulari come il semplice prolungamento nell’adulto dei fenomeni analoghi osservati nel corso dell’ontogenesi. Le cellule a potenzialità multipla che sono la sorgente di tale differenziamento rappresenterebbero dei veri tipi cellulari embrionali, persistenti tra i tipi specifici dell’adulto: considerarle in questa prospettiva è coerente con il carattere di debole differenziamento morfologico che esse generalmente presentano.*³³

Sono queste *cellules-souches*, “una categoria di elementi a potenzialità istogenetica multipla” perché “scappate alla determinazione

istogenetica” che avviene nell’embrione, ad avere il ruolo principale nella rigenerazione fisiologica, almeno nella planaria. In effetti, nel 1928, con l’uso dei raggi X ormai ampiamente diffuso, vi fu chi rese una planaria incapace di rigenerarsi, irradiandola: per quanto fosse ancora vitale, l’animaletto era divenuto incapace di rimettere in moto il fenomeno. L’analisi al microscopio rivelò che “le cellule formative erano così ridotte nel numero, che sembrava non ce ne fosse rimasta alcuna in molti degli esemplari” sottoposti al trattamento³⁴. Uguali risultati di inibizione furono ottenuti sugli urodeli già all’inizio del secolo da Gustav von Tornier che invece di usare i raggi X aveva perfettamente suturato la mutilazione della coda in un tritone, evidenziando come la cicatrizzazione sia “antagonista” alla rigenerazione, un antagonismo che Tornier definì “lotta dei tessuti”³⁵.

Potenzialità

La questione della potenzialità e del mantenimento della potenzialità nelle cellule somatiche era al centro della ricerca sulla rigenerazione e dell’embriologia sperimentale. Dopo aver osservato la flessibilità delle cellule dell’embrione nelle primissime fasi seguenti la fecondazione, ci si interrogava infatti fino a che punto le cellule già instradate verso un risultato (la formazione di un organo, per esempio) potessero modificare il proprio destino. Per mezzo di ingegnosi esperimenti di trapianti, spostando da una parte all’altra dell’organismo degli abbozzi di arto durante la rigenerazione, fu evidenziata l’esistenza di una gerarchia stabilita progressivamente nel corso dello sviluppo ontogenetico e della rigenerazione³⁶.

Tuttavia, la determinazione della “polarità” era un problema complicato, la cui soluzione fu cercata anche nelle analisi chimico-fisiche degli ambienti in cui hanno luogo sviluppo e rigenerazione, come fece per esempio Jacques Loeb alla fine dell’Ottocento. Loeb cercò di determinare quali condizioni fossero necessarie per i fenomeni della vita, realizzando esperimenti in cui venivano variati i parametri

chimico-fisici: l'esposizione al sole, la salinità dell'acqua in cui far sviluppare gli organismi, l'applicazione di correnti elettriche, l'effetto della forza di gravità, la concentrazione di ossigeno³⁷.

Grazie a questi esperimenti, Loeb definì la capacità di rigenerazione in base alla presenza o meno di "materiale grezzo" embrionale (la sostanza dell'ovulo). Cioè, gli organismi che riescono a rigenerare sono quelli che mantengono questo materiale embrionale indifferenziato anche nell'età adulta. Questo materiale normalmente viene "utilizzato nella produzione delle specifiche sostanze organogenetiche"³⁸, e quest'affermazione mostra chiaramente il fatto che Loeb non pensava a qualcosa di simile alle cellule staminali, ma piuttosto a un protoplasma che prende forma gradualmente, esprimendo le potenzialità dell'organismo.

Invece, la "potenzialità" di una cellula fu un concetto utilizzato negli anni immediatamente successivi, e legato alla questione dell'induzione: nel corso dello sviluppo le cellule perdevano potenzialità perché venivano "indotte" verso il loro destino finale. Se era stato messo in chiaro che la singola cellula aveva al proprio interno del materiale immutabile nell'arco della vita, si doveva spiegare la diversità delle cellule adulte, dei tessuti, e quindi la regolazione del processo di induzione. Si trattava di risolvere il cosiddetto "paradosso dello sviluppo": cellule con lo stesso materiale che danno vita a tessuti diversi.

Organizzatore, campi, gradienti

La soluzione di questo paradosso fu l'oggetto di un vasto programma di ricerca che culminò negli anni Trenta del XX secolo, in cui si misero a punto tecniche e concetti utili per descrivere, ed eventualmente spiegare, i processi di morfogenesi. "Induzione" e "organizzatore" furono due dei concetti chiave di questo filone di ricerca, che mise a fuoco le relazioni che intercorrono tra le diverse cellule e tra i diversi livelli di gerarchia organizzativa all'interno dell'organismo. È questo sicuramente il caso della serie di esperimenti

compiuti da Hans Spemann con la collaborazione della studentessa Hilde Mangold³⁹. Già nel primo decennio del Novecento Spemann aveva studiato l'induzione embrionale, confutando sperimentalmente lo sviluppo "a mosaico" di Roux. Aveva poi successivamente condotto numerosi esperimenti a proposito dell'induzione di alcuni specifici organi, come l'occhio, l'orecchio e il fegato, e alla metà degli anni Dieci del Novecento spostò l'attenzione verso l'embrione, pubblicando nel 1918 alcuni importanti risultati che mostravano che la prima importante determinazione embrionale avviene durante lo stadio di gastrula. Gli esperimenti, tecnicamente molto difficili, consistevano soprattutto nel trapianto di alcune parti di gastrula dall'embrione di una salamandra a quello di una salamandra di un'altra specie, con cellule di colore diverso. In questo modo, era possibile distinguere ciò che proveniva dal trapianto e ciò che apparteneva all'ospite. Tra il 1921 e il 1924 la Mangold dimostrò che se veniva trapiantata una precisa parte dell'embrione durante la fase di gastrulazione, nella gastrula che riceveva il trapianto prendeva avvio lo sviluppo di un secondo embrione. Questa parte, il labbro dorsale del blastoporo, è quella che normalmente dà origine al cordomesoderma⁴⁰, e nel trapianto induceva le cellule dell'ospite a formare una nuova notocorda: "questa parte può quindi essere designata come un organizzatore"⁴¹. Gli esperimenti mostravano un processo di sviluppo estremamente armonioso nel quale ogni parte è ben integrata, anche nell'embrione secondario.

L'organizzatore è quindi un punto da cui si "emana la determinazione", causando un "gradiente di differenziamento" ovvero un "campo di organizzazione"⁴². Il concetto di campo venne immediatamente ripreso da Paul Weiss, che studiava più specificamente i fenomeni di rigenerazione perché li considerava "della stessa natura e legati agli stessi principi dei processi ontogenetici"⁴³. Il campo ("un'astrazione" secondo Weiss, che diventa però oggetto di ricerca dotato di esistenza fisica perché dagli esperimenti emergono carat-

teristiche empiriche che possono essere associate al termine teorico) è definito come “la condizione cui un sistema vivente deve la sua tipica organizzazione e le sue specifiche attività”⁴⁴. Nello sviluppo, così come nella rigenerazione, le proprietà del campo interagiscono dinamicamente con il substrato materiale del campo, dando luogo a un processo epigenetico in cui il differenziamento è progressivo. La rigenerazione è quindi il frutto delle proprietà di un campo applicate su un materiale che è, in base ai risultati ottenuti da Weiss a metà degli anni Venti), omogeneo e indifferenziato: un serbatoio cui l’organismo può attingere in caso di necessità, e al cui interno hanno una certa rilevanza delle cellule indifferenziate

*il cui precedente differenziamento è stato arrestato a qualche livello inferiore, e che, in questa condizione quiescente, sono sparse tra le cellule del tessuto, specifiche e maggiormente differenziate.*⁴⁵

Proprio il fatto che nel corso della rigenerazione il blastema (la massa di cellule da cui trarrà origine la nuova parte rigenerata) non sia formato da cellule tessuto-specifiche (cioè, che provengono dagli stessi tessuti cui daranno luogo nella parte rigenerata) è ciò che spinge Weiss a parlare di un processo epigenetico e non preformista, diretto dal campo di cui il blastema fa parte. La stessa specificità del campo viene acquisita in maniera progressiva. Gli esperimenti di Weiss infatti mostravano che un abbozzo di arto rigenerato, se trapiantato in un’altra zona del corpo, continuava a svilupparsi come un arto: ciò accadeva però solo dopo una determinata soglia, superata la quale la specificità del campo diventa irreversibile. L’emergere del campo, che Weiss chiamò anche ‘autorganizzazione’, era dunque funzione di quale substrato materiale? Delle cellule che ne facevano realmente parte, o di quelle vicine, che le influenzavano?

Anche Weiss si interrogava dunque sulla natura del gradiente di diversità che dava origine a delle differenze all’interno di un contesto omogeneo. La natura chimica (come sostenuto da Loeb) era la più

comunemente ipotizzata, ma un altro influente embriologo, Charles Manning Child interpretò il gradiente come “tasso di attività metabolica”. Secondo Child, l’organizzazione stessa dell’organismo era dovuta a un gradiente metabolico: nella direzione di questo gradiente si stabiliscono gli assi lungo cui si sviluppa l’individuo. Lo stesso concetto di individualità dipende direttamente da un tale gradiente:

Le relazioni tra le parti, dipendenti in ultima analisi dalle differenze, costituiscono la fondazione dell’unità e dell’ordine dell’individuo organico, il punto di partenza dell’individuazione fisiologica. L’individuo organico, come entità vivente che possiede qualche grado di unità e ordine fisiologici – e non meramente fisici – consiste nelle sue forme più semplici in uno o più gradienti in una parte di una cellula, in una cellula, o in una massa cellulare [...]. Il processo di individuazione è il processo di creazione di uno o più gradienti come condizione più o meno permanente.⁴⁶

Una concezione che individuava le radici biologiche dell’individuo, definendolo esplicitamente in modo epigenetico. E così come i fenomeni di rigenerazione tipici della planaria dipendevano “dalle relazioni di subordinazione e dominanza determinate dalle relazioni di attività metabolica tra le diverse parti”⁴⁷, anche la rigenerazione di parti del corpo sarebbe interpretabile in questo quadro: per esempio, l’aumento della temperatura potrebbe aumentare il metabolismo e il potere rigenerante⁴⁸. Similmente, l’influenza che i nervi che sembrano avere sulla capacità di rigenerazione potrebbe essere dovuta al fatto che l’impulso nervoso è in grado di stimolare l’attività metabolica: ciò consentirebbe alle cellule di raggiungere la soglia di attività necessaria a riprodurre la parte di organismo. Secondo Child, l’aumento del tasso metabolico costituiva una sorta di ringiovanimento delle cellule, che proprio nel loro stato “giovanile” dimostravano un’attività metabolica maggiore. L’idea di Child di un metabolismo accelerato nelle zone di rigenerazione ha aperto la strada a numerose ricerche sperimentali sui tassi di attività, misurando per esempio il consumo di ossigeno da parte delle

cellule durante il processo di rigenerazione, come fece Lester G. Barth nella seconda metà degli anni Trenta⁴⁹.

Tuttavia, rispetto al differenziamento ontogenetico, la comprensione del processo di rigenerazione doveva includere anche il chiarimento della natura e del funzionamento del segnale che dà inizio al fenomeno in seguito a una ferita. Secondo Abeloos⁵⁰ si trattava soprattutto di un segnale chemiotattico, simile a quello che spinge i fagociti verso l'infezione, che necessita della presenza di alcune particolari sostanze. Queste sostanze erano considerate probabilmente affini agli ormoni che stimolavano la mitosi.

Tra sperimentazione e speculazione

L'embriologia sperimentale negli anni Trenta aveva raggiunto un limite: solo grazie al nuovo approccio molecolare della seconda metà del Novecento, e al contributo della genetica, si è riusciti a superare l'impasse teorica in cui si era trovato chi aveva cercato di far luce sull'organizzatore e i processi di morfogenesi. Tuttavia, l'enorme messe di dati e lo sviluppo di tecniche raffinate da parte degli embriologi sperimentali hanno lasciato un'impronta inconfondibile nella biomedicina contemporanea. Basti pensare all'esperimento di clonazione immaginato da Spemann⁵¹, o alle colture cellulari che Ross Harrison mise a punto per studiare il differenziamento delle fibre nervose nell'embrione e nei processi di rigenerazione⁵².

Per molti di questi ricercatori, e in particolare da parte di Spemann, vi era un sostanziale disinteresse per la genetica: era considerato importante scoprire i meccanismi di generazione della diversità cellulare, più che l'uniformità del loro materiale ereditario. Tuttavia, alla metà del secolo, complice una nuova attitudine più strettamente materialista e riduzionista, i concetti centrali dell'embriologia sperimentale (come induzione e organizzatore) vennero messi da parte, considerati in odore di vitalismo. Ciò anche in conseguenza del fatto che il notevole sviluppo tecnologico che accompagnò l'esplosione

dell'embriologia sperimentale nella prima metà del Novecento era associato allo sviluppo di riflessioni ampie e speculative su temi filosofici, che discutevano spesso i “principi” e davano centralità ai concetti, come abbiamo visto con Child e lo stesso Spemann.

Non va comunque dimenticato che all'origine di tali speculazioni teoriche, vi era un approccio sperimentale che produsse un'enorme massa di dati che andavano sistematizzati e interpretati coerentemente, in modo poi da indirizzare anche la stessa sperimentazione. La passione sperimentale era ben esemplificata da Spemann, che applicò metodicamente e in modo onnicomprensivo un approccio che considerava l'organismo nel suo complesso una sorta di macchina, i cui pezzi si potevano quindi modificare, spostare, manipolare. Quest'approccio manipolativo accomunò un'intera generazione di embriologi, che incessantemente sottoposero gli embrioni di moltissimi organismi a ogni sorta di vessazione. Da un lato all'altro dell'oceano, si partecipò alla creazione di un vero e proprio “paradigma” dell'embriologia sperimentale: un paradigma organicistico – caratterizzato da linguaggi, metafore e pratiche comuni – successivamente messo da parte dall'approccio metodologicamente riduzionista della genetica. Le grandi abilità sperimentali furono messe a frutto per studiare argomenti più vicini alla fisiologia e quindi passibili anche di un'applicazione terapeutica, pur mantenendo uno scambio bilaterale tra la ricerca di base e la clinica. Lo sviluppo di nuove tecniche chirurgiche per i trapianti, che valsero al medico francese Alexis Carrell il premio Nobel nel 1912, fu sfruttato per esempio per spostare tra diversi individui parti anche molto complesse come l'occhio o interi arti⁵³, nelle quali veniva poi osservata la rigenerazione delle fibre nervose e muscolari, oltre che dei vasi sanguigni. In ambito medico, questi studi hanno aiutato soprattutto lo sviluppo della chirurgia e dell'immunologia, che proprio grazie ai trapianti ha messo le basi per una teoria della compatibilità tra tessuti di individui diversi e dei processi di creazione dell'immunità.

Conclusione

La ricerca sulla rigenerazione da diversi secoli ha individuato questioni fondate per biologia nel suo complesso. Nella seconda metà del Novecento, inoltre, ha assunto una nuova rilevanza in ambito medico: la ricerca sulle cellule staminali ha reso la rigenerazione una concreta possibilità terapeutica, non più solo un banco di prova per le teorie dello sviluppo. All'alba della medicina rigenerativa, è utile rintracciare le radici storiche di pratiche e concetti che hanno un così vasto impatto economico e culturale. Questo nuovo ambito di ricerca è il luogo di incontro di molti diversi filoni di studio, coagulatisi anche istituzionalmente (con dipartimenti, centri di ricerca, riviste) intorno a degli oggetti biomedici "trasversali", che attraversano praticamente l'intero spettro delle scienze della vita. I concetti, le teorie, le metafore e le pratiche che si sono incontrate provengono da comunità scientifiche talmente diverse tra loro che ancora pochi sono i punti teorici che siano ampiamente condivisi⁵⁴. La prospettiva storica ha dunque una duplice utilità. Da un lato aiuta a comprendere la complessità dell'impresa scientifica e in particolare della biomedicina, in cui diversi filoni di ricerca possono arrivare a coalescenza dopo secoli di separazione, anche per mezzo delle possibili applicazioni pratiche nella terapia. Dall'altro, consente di individuare e situare epistemologicamente questioni fondanti dei dibattiti scientifici e bioetici contemporanei, che in ultima analisi riguardano la nostra idea del vivente e dell'individuo, e la natura del sapere e della pratica medica.

BIBLIOGRAFIA E NOTE

1. Cfr. BUNN J.T., *Origin of the caduceus motif*. JAMA 1967; 202: 615-9 e WILLIAMS N.W., *Serpents, staffs, and the emblems of medicine*. JAMA 1999; 281: 475.

2. Cfr. i vari saggi in DINSMORE C., *A history of regeneration research: milestones in the evolution of a science*. Cambridge, Cambridge University Press. 1991. Un'altra fonte sul dibattito sulla rigenerazione prima di Spallanzani è DAWSON V.P., *Nature's Enigma. The Problem of the Polyp in the Letters of Bonnet, Trembley and Réaumur*. Philadelphia, American Philosophical Society. 1987.
3. SPALLANZANI L., *Prodromo di un'opera da imprimersi sopra le riproduzioni animali*. Modena, Giovanni Montanari. 1768, p. 102.
4. Ibid.
5. DUHAMEL DE MONCEAU H.-L., *Mémoires sur les os*. Memoires de l'Académie Royale des Sciences. 1742-43: 87-146. Su Duhamel du Monceau e i suoi esperimenti sull'osteogenesi, si veda DELAPORTE F., *Theories of osteogenesis in the eighteenth century*. J Hist Biol. 1983: 16, 343-360.
6. HALLER A., *Deux Mémoires sur la Formation des Os, Fondés sur des Experiences*. Lausanne, Marc-Michel Bousquet. 1758, pp. 39-41.
7. Ibid., p. 262. Cfr. anche MONTI M.T., *Il Preformismo Rivisitato e i suoi Esiti Vitalisti*. In: PETRUCCIOLI S., *Storia della Scienza*. Roma, Istituto dell'Enciclopedia Italiana, 2002, vol.VII, 680-694.
8. CRUIKSHANK W., *Experiments on the nerves, particularly on their reproduction; and on the spinal marrow of living animals*. Philosophical Transactions of the Royal Society of London 1795; 85: 177-189, a p. 184.
9. L'esperimento di Cruikshank aveva originariamente un altro scopo, e dimostrava – oltre alla rigenerazione – l'indipendenza dai nervi del movimento cardiaco. Hunter attribuì il ritardo al fatto che gli esperimenti contraddicevano le opinioni di Haller, legato da amicizia all'allora presidente della Royal Society, sir John Pringle. Cfr. OCHS S., *The early history of nerve regeneration beginning with Cruikshank's observations in 1776*. Medical history 1977; 21: 261-274.
10. FONTANA F., *Traité sul le vènin de la vipere, sre les poisons americains, sur le laurier-cerise et sur quelques autres poisons végetaux. On ya joint des observations sur la structure primitive du corps animal, différentes expériences sur la reproduction des nerfs, et la description d'un nouveau canal de l'oeil*. Florence, 1781.
11. HAIGHTON J., *An experimental inquiry concerning the reproduction of nerves*. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. 1795; 85: 190-201.
12. PETIT J.-L., *Traité des maladies des os*. Paris, P.G. Cavellier. 1741, vol.II, pp.50-52.

Le ricerche sulla rigenerazione

13. Spallanzani era un convinto preformista, e l'anomalia rappresentata dai fenomeni rigenerativi (e in particolare la ricrescita di parti del corpo mostruose) non ne scosse le credenze. Tuttavia, non poté utilizzare i risultati nelle argomentazioni contro gli epigenisti, in particolare contro Buffon. Cfr. SPALLANZANI L., *Dissertazioni di fisica animale, e vegetabile*. Modena, Società Tipografica. 1780, vol. 1.
14. Nella seconda edizione di *Variation of Animals and Plants*, London, John Murray. 1875, vol. II, p. 358.
15. LESSONA M., *Sulla riproduzione delle parti in molti animali*. Atti della Società Italiana Scienze Naturali 1868; IX: 493-496.
16. La teoria è esposta nel capitolo XXVII di *Variation of Animals and Plants*.
17. HUGHES A., *A history of cytology*. London, Abelard-Schuman. 1959.
18. WEISMANN A., *The continuity of the germ-plasm as the foundation of a theory of heredity*. In: *Essays upon heredity and kindred biological problems*. Oxford, Oxford at Clarendon Press, 1889, 161-249, a p. 185. Il saggio è del 1885.
19. WEISMANN A., *The Germ Plasm. A theory of heredity*. London, W. Scott. 1893.
20. Secondo questa ipotesi, ogni cellula è indipendente dalle altre, ma tutte insieme danno vita a un'organizzazione complessa. Si veda ROUX W., *Beiträge zur Entwickelungsmechanik des Embryo*. Virchow Archiv für pathologisches Anatomie und Physiologie und klinische Medizin 1888; 144: 113-153. Tradotto in WILLIER B.H. e OPPENHEIMER J.M., *Foundations of Experimental Embryology*. Englewood Cliffs, Prentice-Hall, 1964, pp. 2-37.
21. Quali l'esistenza di determinanti ereditari aggiuntivi negli organi capaci di rigenerarsi, una sorta di riserva di materiale ereditario attivata al momento opportuno.
22. Si veda DRIESCH H., *Entwicklungsmechanik Studien I*. Zeitschrift für Wissenschaftliche Zoologie 1892; 53: 160-178. Tradotto in WILLIER B.H. e OPPENHEIMER J.M., op. cit. nota 20, pp. 38-50. La visione di Roux fu criticata anche da Oskar Hertwig, che lavorò egualmente sulle uova di rana, e che intuì che il blastomero ucciso da Roux forse non era completamente inerte, ma esercitava una sorta di influenza sullo sviluppo dell'embrione.
23. Va qui sottolineato il contributo di Thomas Hunt Morgan, che nella seconda parte della sua carriera cercò nella nuova genetica le risposte ai problemi posti dall'embriologia e dalla rigenerazione in particolare. Nel 1901 Morgan pubblicò una monografia dal titolo *Regeneration* (New York, Macmillan & Co.) in cui sistematizzò le conoscenze relative alla rigenerazione acquisite fino ad allora. Morgan ebbe poi il premio Nobel per il suo contributo alla teoria cromosomica. Sul lavoro di Morgan relativo alla rigenerazione, si vedano

- MAIENSCHHEIN J., T.H. Morgan's regeneration, epigenesis, and (w)holism. In: DINSMORE C., nota 2, 133-149 e CAPOCCI M., *La Rigenerazione Dal Mito Alle Cellule Staminali*. In: STANZIONE M., *Epigenetica. Un nuovo modello per la complessità nelle scienze e nella filosofia*. Soveria Mannelli, Rubbettino, in corso di stampa.
24. BIZZOZERO G., *Accrescimento e rigenerazione nell'organismo*. In: *Atti dell'XI Congresso Medico Internazionale*. Roma, Rosenberg & Sellier, 1894, 276-306, p. 278.
 25. Ibid., pp. 284-285.
 26. MAZZARELLO P., CALLIGARO A.L. e CALLIGARO A., *Giulio Bizzozzero: a pioneer of cell biology*. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001; 2: 776-81.
 27. In inglese, sembra che il primo a usare il termine sia stato E.B. Wilson nel 1896, nella prima edizione di *The Cell*. Si veda. MAIENSCHHEIN J., *Whose View of Life? Embryos, Cloning and Stem Cells*. Cambridge (MA), Harvard University Press. 2003, p. 211.
 28. KELLER J., *Die ungeschlechtliche Fortpflanzung der Süßwasserturbellarien*. *Jenaische Zeitschrift für Naturwissenschaft* 1894; 28: 370-407.
 29. STEINMANN P., *Untersuchungen über das Verhalten des Verdauungssystems bei der Regeneration der Tricladen*. *Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen* 1908; 25: 523-568.
 30. KONSTANTINOV I.E., *In search of Alexander A. Maximow: the man behind the unitarian theory of hematopoiesis*. *Perspect Biol Med*. 2000; 43: 269-76.
 31. DANCHAKOFF V., *Differentiation by Segregation and Environment in the Developing Organism*. *The American Naturalist* 1917; 51: 419-428.
 32. Citati in ABELOOS M., *La régénération et les problèmes de la morphogénèse*. Paris, Gauthier-Villars. 1932.
 33. Ibid., pp. 77-78.
 34. CURTIS W.C., *Old Problems and a New Technique*. *Science* 1928; 67: 141-149.
 35. Cit. in: ABELOOS M., op. cit. nota 32, p. 101.
 36. Ibid., in particolare la parte III, "Régénération et croissance", pp. 103ss.
 37. Gli studi sono raccolti in: LOEB J., *Studies in general physiology*. Chicago, The University of Chicago Press. 1905.
 38. LOEB J., *Remarks on regeneration*. In: LOEB J., nota 37, pp. 338-344. Il saggio è del 1895.
 39. Spemann ricevette il premio Nobel nel 1935. La Mangold morì invece lo stesso anno in cui pubblicarono i loro risultati più importanti. Sul ruolo della

Le ricerche sulla rigenerazione

- Mangold negli esperimenti di Spemann si veda HAMBURGER V., *Hilde Mangold, co-discoverer of the organizer*. J Hist Biol. 1984; 17: 1-11.
40. Il cordomesoderma è la parte del foglietto embrionale mesodermico che dà origine alla notocorda, la struttura tipica dei Cordati che nello sviluppo dei Vertebrati è sostituita dalla colonna vertebrale.
 41. SPEMANN H. e MANGOLD H., *Über Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren*. Archiv für Mikroskopische Anatomie und Entwicklungsmechanik 1924; 100: 599-638. Tradotto e ristampato in: WILLIER WILLIER B.H. e OPPENHEIMER J.M., op. cit. nota 20, pp. 146-184.
 42. Sull'importanza del concetto di organizzatore c'è una vasta bibliografia. Segnaliamo soprattutto i contributi di HAMBURGER V., *The heritage of experimental embryology*. Oxford, Oxford University Press, 1988; HORDER T.J., *The organizer concept and modern embryology: Anglo-American perspectives*. Int J Dev Biol. 2001; 45: 97-132, SANDER K. e FAESSLER P.E., *Introducing the Spemann-Mangold organizer: experiments and insights that generated a key concept in developmental biology*. Int J Dev Biol. 2001; 45: 1-11.
 43. WEISS P.A., *Principles of development; a text in experimental embryology*. New York, H. Holt and company. 1939, p. 289.
 44. Ibid., p. 291.
 45. Ibid., p. 466.
 46. CHILD C.M., *Individuality in organisms*. Chicago, Univ. of Chicago Press. 1915, pp. 40-41.
 47. Ibid., p. 126.
 48. CHILD C.M., *Form Regulation in Cerianthus, II. The Effect of Position, Size and Other Factors upon Regeneration. (Continued)*. Biological Bulletin 1903; 6: 1-11.
 49. BARTH L.G., *Quantitative Studies of the Factors Governing the Rate of Regeneration in Tubularia*. Biological Bulletin 1938; 74: 155-177.
 50. ABELOOS, M., op. cit. nota 32, p. 95ss.
 51. SPEMANN H., *Embryonic development and induction*. New Haven, Yale University Press. 1938. Il trasferimento nucleare fu poi realizzato solo nel 1952, con cellule embrionali di *Rana pipiens*.
 52. HARRISON R.G., *Observations on the living developing nerve fiber*. The Anatomical Record 1907; I: 117-118.
 53. PRZIBRAM H., *Autophoric Transplantation, Its Theory and Practise*. The American Naturalist 1922; 56: 548-559. SCHWIND J.V., *Successful Trans-*

Mauro Capocci

plantation of a Leg in Albino Rats with Reestablishment of Muscular Control.
Science 1936; 84: 355.

54. Si vedano per esempio i dibattiti sulle definizioni della cellula staminale e sul transdifferenziamento delle cellule staminali somatiche.

Correspondence should be addressed to:

mauro.capocci@uniroma1.it