

This is the author's final version of the contribution published as:

Germana, Pareti. Il dolore come malattia. PATHOS. 2016 (2) pp: 1-4.

When citing, please refer to the published version.

Link to this full text:

<http://hdl.handle.net/2318/1568880>

Review

Il dolore come malattia

Pain and disease

Germana Pareti

Dipartimento di Filosofia e Scienze dell'Educazione,

Università degli Studi di Torino

CNR Segrate, Milano

Back to 2016

Riassunto Senza trascurare alcune suggestioni provenienti dalla filosofia e dalla fisica, la presente rassegna si propone di illustrare la discussione sullo stato dell'arte nella ricerca e nel trattamento del dolore. Fondamentali progressi si registrano in farmacologia e nelle innovazioni tecnologiche in risposta al dolore neuropatico, cronico e oncologico, con notevoli ricadute sulle prospettive di cura, sui percorsi clinici e sullo status dell'anziano. Due linee programmatiche stanno emergendo in modo particolarmente promettente: la medicina rigenerativa e le applicazioni della bioingegneria.

Parole chiave Dolore, malattia, medicina rigenerativa, bioingegneria

Summary Without neglecting some suggestions coming from philosophy and physics, this review aims to illustrate the discussion on pain research and its management. Substantial progress has been made in pharmacology and in technological innovations in response to neuropathic, chronic and cancer pain, with considerable repercussions on the prospects of care, clinical pathways and on

the status of elderly patients. Two promising programmatic lines are emerging, concerning regenerative medicine and bioengineering applications.

Key words Pain, disease, regenerative medicine, bioengineering

Introduzione

La disamina del dolore continua a essere un argomento forte non solo, com'è prevedibile, in medicina e nell'ambito delle applicazioni scientifiche e biotecnologiche, ma persino ancora in filosofia, dove non ci si limita a considerare il dolore sul piano mentale – dolore inteso come tristezza, sofferenza psichica ecc. – ma si ha l'ardire di trattare quello fisico, somatico, un tema che fin dalla prima metà del Novecento ha infiammato il dibattito filosofico. Gli "analitici" si erano posti il problema se il dolore fosse un "oggetto" di percezione, assimilabile agli oggetti fisici o ai dati sensoriali (come "rosso", "ruvido" eccetera). Che cosa distingue un enunciato del tipo: "Sento dolore alla spalla destra" da "Vedo la mela rossa sul tavolo"?¹ Per quanto il dolore sia connotato fisicamente attraverso una dimensione spazio-temporale somatosensoriale, si avverte una certa resistenza a identificarlo con un oggetto fisico, preferendo darne una caratterizzazione in termini di esperienza soggettiva, in prima persona.² Il dolore pertanto è stato inteso come fatto *privato*, con il quale il soggetto percipiente ha un rapporto intimo, privilegiato, immediato, diretto, inconfutabile, a differenza di quanto accade, per esempio, con la percezione del "rosso". Oggetti materiali e sensazioni come il rosso, il caldo, il dolce ecc. hanno invece una natura *pubblica*, e i giudizi (mio e altrui) su di essi sono, tra l'altro, confrontabili. A proposito del "mio" dolore alla spalla, gli altri non sono in grado di proferire alcunché; quindi sembra sussistere una differenziazione epistemica tra il dolore e gli altri oggetti percettivi, e in ogni modo l'enunciato "Provo dolore alla spalla destra" resterebbe vero persino nel caso in cui la fisiologia attestasse che non c'è nulla che non va nella mia spalla. Non a caso i neurologi indagano sul dolore psicogeno, riguardo al quale sembra difficile risalire a una precisa identificazione causale della sua origine.

L'idea secondo la quale il cervello si potrebbe configurare come un sistema complesso³ e che stati superiori dell'attività mentale, tra cui l'intenzionalità e il libero arbitrio, siano incompatibili con la concezione deterministica e riduzionistica dell'uomo e della natura, ha orientato diversi studiosi a ritenere che le neuroscienze si limitino a *descrivere* l'attività corticale, ma non possano *spiegare* il problema fondamentale dell'esperienza conscia.⁴ La difficoltà di trovare una

correlazione in termini causali tra stati fisici e stati mentali ha spinto scienziati e fisiologi a interpretare gli stati psichici, e in particolare l'emergere della coscienza, con gli strumenti della fisica quantistica.⁵ Tra i principi fondamentali della teoria di quanti, infatti, rientra il principio di indeterminazione, che descrive lo stato di incertezza fisica, e che in qualche modo fa da sponda all'ipotesi del carattere individuale e imprevedibile del libero agire. Per quanto negli ultimi anni sia risultato arduo lo sforzo di spiegare l'emergere della coscienza e degli stati mentali, comprese le sensazioni di dolore, nei termini della meccanica quantistica, tuttoggi non mancano strenui tentativi in questa direzione di ricerca, non ultimo quello che fa appello alla scoperta di vibrazioni che accrescerebbero la risonanza nei microtubuli dei neuroni.⁶

Percorsi innovativi La Brain Machine Interface

Di questi (ed altri) aspetti, si è trattato nel recente convegno dedicato a "*Malattia Dolore e Rete Territoriale*" tenutosi presso l'ospedale Niguarda di Milano.⁷ Se da una parte neuroscienziati e filosofi non si stancano di formulare teorie sul binomio coscienza/dolore, da un'altra parte, in ambito clinico e terapeutico, sono ben altri i settori della medicina che mettono a segno risultati ragguardevoli nella conoscenza dei meccanismi del dolore e nella lotta contro le sue varie forme. Qui di seguito se ne darà breve menzione, con particolare riferimento ad alcuni settori disciplinari emergenti, i quali sono ampiamente documentati nella letteratura scientifica degli ultimi anni.

La bioingegneria occupa un posto di tutto rispetto tra le discipline che più si prodigano per migliorare la qualità della vita dei pazienti.⁸ Un settore di studi in continuo sviluppo comprende la Brain Computer Interface (BCI), vale a dire la zona di confine tra cervello e computer, che costituisce una branca rivoluzionaria, nata dalla collaborazione tra ingegneri, medici, computazionalisti, biologi e fisici. A costoro spetta il merito di realizzare strumenti sempre più sofisticati in grado di aiutare le persone con gravi disabilità soprattutto motorie e sensoriali.⁹ Con una *lecture* che affonda le proprie radici nello scenario popolato da robot, androidi e cyborg, Alessandro Vato ha svelato retroscena inimmaginabili per i profani.¹⁰ Le crescenti conoscenze neurofisiologiche sulle specifiche funzioni, alle quali sono deputate le aree corticali, hanno raggiunto una tale densità tecnica, che gli esperti di robotica (specialmente nel settore degli arti artificiali) sono arrivati al punto di sviluppare algoritmi in grado di decodificare le intenzioni motorie dei soggetti, nonostante le difficoltà conseguenti al fatto che le decisioni motorie non siano facilmente separabili da altri segnali provenienti da circuiterie cerebrali che non riguardano specificamente il movimento.¹¹ Pazienti affetti dalla sindrome *locked-in*, i quali conservano comunque una minima possibilità di comunicare con l'esterno, individui paralizzati o con arti amputati che però conservano movimenti residui (per esempio nel petto e nelle spalle, dove sono presenti i nervi a monte del danno), pazienti colpiti da ictus cerebrale: sono i soggetti cui si rivolge la BCI con i suoi marchingegni avveniristici. Tra questi vi sono speciali cuffie da indossare sulla testa per guidare ed eseguire spostamenti che persone con gravi paralisi non sarebbero in grado di compiere, muovendo il joystick posto sul bracciolo della sedia a rotelle.¹² Grazie alla *motor imagery*, il processo mentale preposto al movimento consente di attivare determinate aree cerebrali e, con un sistema che utilizza il segnale EEC, il paziente riesce a imparare svariati comandi (destra, sinistra, avanti, indietro) limitandosi a "immaginare" i movimenti corrispondenti. Le biotecnologie utilizzano nuovi materiali come le fibre di carbonio che rendono gli arti artificiali sempre più leggeri, forti e modulari. Particolare attenzione è dedicata agli "attacchi" (*socket*), che rappresentano l'interfaccia sensibile tra il residuo dell'arto e la protesi: essi debbono assicurare un buon livello di propriocezione e un ottimale controllo motorio, eliminando le sensazioni dolorose.¹³ La sperimentazione su animali ha consentito di mettere a punto un sistema in grado di ricevere ed elaborare segnali per mezzo di sensori mioelettrici, impiantati nei muscoli. L'obiettivo è che l'arto "bionico", nella fattispecie la mano, non si limiti ai due movimenti stereotipati di apertura e chiusura, dichiaratamente insoddisfacenti secondo il parere di molti pazienti. Si tratta allora di trasformare le protesi in strumenti "mind-controlled",¹⁴ che assicurino la consapevolezza sia del movimento sia della posizione del corpo e degli arti. L'arto artificiale dovrà essere concepito non più come qualcosa di estraneo, bensì come un'autentica estensione del corpo. Verrà il giorno in cui il cervello del paziente potrà controllare non soltanto i movimenti intenzionali e volontari, ma anche quelli subconsci,¹⁵ un esito questo che sembra combaciare con le recenti risultanze delle neuroscienze circa l'espressione del libero arbitrio, secondo le quali il concorso delle cosiddette "determinanti inconscie" alla realizzazione di decisioni e azioni volontarie sembra ben più rilevante di quanto non si credesse in passato.¹⁶ Il successo nell'ambito delle neuroprotesi (impianti cocleari, protesi retiniche con matrice di microfotodiodi impiantati sul bulbo oculare ecc.) prelude a una prossima, più ampia, prospettiva che prevede la produzione di protesi neurocognitive,¹⁷ alle quali si chiederà di aumentare o restituire le funzioni e le prestazioni cognitive (di memoria, linguaggio, attenzione eccetera) che sono andate perdute da pazienti affetti da patologie quali l'Alzheimer, l'autismo, l'ictus e i traumi cerebrali.

Notevole interesse suscitano i dispositivi impiantabili, ai quali ci si rivolge per affrontare il *mare magnum* del dolore cronico e neuropatico, quando i trattamenti di prima linea risultano inefficaci o non sufficienti. Gli esperti riconoscono che il dolore neuropatico può risultare ancora più severo di quello cronico (di cui peraltro costituisce una forma), e non si perde occasione per metterne in rilievo l'incidenza e il ruolo di causa determinante di sofferenze fisiche e psicologiche, di tensioni familiari e financo sociali, di disabilità e assenteismo dal lavoro con ripercussioni negative non solo sulla qualità della vita di chi ne soffre, ma anche sui costi economici per la società. Quando falliscono le terapie tradizionali, è possibile ricorrere a soluzioni interventistiche, tra le quali si impone la neurostimolazione midollare,¹⁸ una tecnica miniminvasiva e reversibile che consente di modificare la percezione del dolore neuropatico e ischemico per mezzo della stimolazione delle colonne dorsali del midollo spinale.¹⁹ Si tratta di una procedura che comporta l'impianto chirurgico o percutaneo di elettrocatteteri, i quali – collegati a un neurostimolatore (impiantato sotto la cute) – sono in grado di trasmettere al midollo spinale una stimolazione a bassa tensione al fine di ridurre la sensazione dolorosa, che viene percepita sotto forma di un formicolio (parestesia). Oltre che per il trattamento e il recupero delle funzioni motorie, la neurostimolazione midollare sembra poter

avere future applicazioni anche per la cura del morbo di Parkinson.²⁰ Quello della neurostimolazione midollare è stato uno dei "main theme" del congresso milanese, che ha ospitato numerosi interventi sul trattamento del dolore in ambito neurochirurgico e ortopedico, specialmente a carico della colonna vertebrale, una struttura che sempre più si va rivelando sede di patologie particolarmente debilitanti.

Percorsi innovativi La medicina rigenerativa

La bioingegneria non va intesa soltanto come il campo di ricerca nel quale si producono arti bionici o sensori da posizionare su un braccio robotico. Un altro dei suoi ambiti preferenziali è la cosiddetta ingegneria dei tessuti (*tissutal engineering*), che rappresenta un'evoluzione delle conoscenze sullo sviluppo dei biomateriali e mira a "combinare" molecole, cellule e matrici (*scaffold*) in tessuti funzionali, che possano sostituire o restaurare tessuti danneggiati o addirittura organi interi.²¹ Tessuti "ingegnerizzati" di questo tipo, cioè artificialmente progettati, sono la pelle e le cartilagini artificiali.²² Di grande impatto per la ricerca futura è l'intersezione in cui l'ingegneria incontra la medicina rigenerativa, mettendo capo a una sinergia di risorse, che il corpo dovrebbe poter sfruttare. L'obiettivo è di far "interagire", a fini di auto-guarigione, i mezzi e i sistemi già presenti nel corpo, utilizzando il supporto di materiali biologici esterni, in maniera tale da ricreare e ricostituire tessuti e organi. Il corpo, insomma, dovrebbe essere messo in condizione di potersi riparare da sé.

In medicina rigenerativa, peculiare attenzione è riservata al processo con cui le cellule costruiscono la matrice extracellulare, che non solo fa da sostegno, ma costituisce anche una stazione di ricambio ai fini della comunicazione cellulare, per esempio quando le cellule si trovano a dover trasmettere un segnale a una cellula bersaglio attraverso una molecola di segnalazione. La medicina rigenerativa si propone di manipolare questi processi per "rammendare" tessuti danneggiati o crearne di nuovi, servendosi di materiali che vanno dalle proteine alla plastica, o ricavandoli dalle cellule di un organo donatore. L'obiettivo di queste metodiche è creare matrici che si combinino con le cellule del paziente e che non vadano incontro a fenomeni di rigetto.²³ Sebbene in laboratorio siano già stati ricreati con successo tessuti di organi complessi come il cuore, il fegato, i polmoni, l'impianto sull'uomo è un obiettivo ancora di là da venire; nondimeno l'impiego di questi tessuti è utile per la ricerca, compresa quella farmacologica. Qui di seguito alcune applicazioni su pazienti umani. Dall'intestino del maiale si ottiene un biomateriale utile per curare le ferite sull'uomo;²⁴ un gel biologico viene iniettato con successo nella cartilagine danneggiata a seguito di microfratture in maniera tale da creare un ambiente atto alla rigenerazione; nel ginocchio un nuovo adesivo biologico si combina al gel e alla cartilagine lesionata, consentendo la rigenerazione del tessuto cartilagineo con diminuzione del dolore a distanza di sei mesi dall'operazione.²⁵ La ricerca guarda con speranze di successo specialmente all'utilizzo delle cellule staminali mesenchimali (MCS), che non sono embrionali, fetali o derivate dalla placenta, ma provengono dal midollo osseo, dal fluido sinoviale e da tessuti adiposi.²⁶ Ciò che contraddistingue queste cellule è la loro abilità di migrazione: a seguito di somministrazione (in genere) endovenosa esse migrano fino al tessuto danneggiato o nel quale è in corso un processo infiammatorio. Gli studiosi sono concordi nel riconoscere l'alta capacità rigenerativa associata alla plasticità di queste cellule, i cui effetti terapeutici sembrano conseguenti alla funzione paracrina che esse svolgono grazie alla produzione di molecole bioattive, in grado di modificare la fisiologia dell'ambiente locale delle cellule circostanti.

Tra le applicazioni cliniche, oltre a quelle che si richiamano alle note proprietà immunomodulatorie delle cellule MSC, vanno comprese le strategie di impiego che mirano, se non a guarire completamente, almeno a migliorare la qualità della vita di pazienti affetti da svariate patologie.²⁷ In particolare, a seguito della loro somministrazione locale, si evidenziano miglioramenti nelle mucose e nelle fistole di pazienti affetti dal morbo di Crohn;²⁸ in ambito bio-ortopedico, si utilizzano relativamente alle patologie di ossa e cartilagine, soprattutto nella riparazione di menisco, tendini, legamenti e muscoli.²⁹ Il loro impiego è efficace per la rigenerazione della pelle e in chirurgia plastica.³⁰ Le cellule mesenchimali agiscono sugli effetti delle ustioni,³¹ sia per i summenzionati meccanismi paracrini nei confronti delle cellule residenti, sia per la secrezione del fattore di crescita. Esse controllano i processi infiammatori, curano le ferite croniche, sulle quali possono essere somministrate in maniera topica, direttamente sulla ferita o iniettate nei tessuti vicini. E le prospettive di utilizzo non si fermano qui, anzi. Le applicazioni che appaiono particolarmente promettenti riguardano le malattie neurodegenerative. Difatti le cellule mesenchimali sembrano manifestare la proprietà di differenziarsi in tutti i tipi di cellule nervose mature, acquisendone le caratteristiche morfologiche, le proprietà elettrofisiologiche e di marcatori neurali.³² Siccome il cervello adulto contiene un numero limitato di staminali in aree circoscritte, il sistema nervoso centrale ha ridotte capacità di rigenerare i tessuti perduti. Pertanto le strategie che mirano a sostituire le cellule dei tessuti danneggiati rappresentano un insieme di potenzialità terapeutiche, che troveranno sempre maggiori applicazioni in un ventaglio di malattie neurologiche, quali i morbi di Parkinson e di Alzheimer, la corea di Huntington e la sclerosi amiotrofica laterale.³³

Conclusioni

I progressi finora conseguiti e quelli prossimi futuri legati alla bioingegneria, ma soprattutto alla medicina rigenerativa, pongono sul tappeto molte prevedibili questioni etiche, specialmente in un paese come l'Italia, che è regolato da leggi antiquate e restrittive sui temi e problemi suscitati dall'avanzamento nella ricerca biomedica. Il rischio di un divario con i paesi che godono di legislazioni meno severe, e nei quali quindi si possono condurre sperimentazioni più competitive, è però attenuato dalla condivisione dei risultati scientifici realizzata grazie alla divulgazione sulle riviste internazionali, che rendono quei risultati immediatamente disponibili ai ricercatori, i quali potranno poi farne uso nelle proprie linee di ricerca.³⁴

A proposito delle cellule staminali embrionali si osserva che, al di là delle questioni etiche, permangono timori sul loro impiego in lunghi periodi, in quanto sarebbero difficili da controllare e potrebbero trasformarsi in cellule tumorali. L'impiego di staminali pluripotenti indotte sembrerebbe poter superare l'ostacolo di tipo morale, ma neppure in questo caso sembra venir meno il rischio di trasformazioni tumorali. L'ulteriore speranza prospettata dalle mesenchimali stromali appare invece smorzata dal riconoscimento del carattere temporaneo dei benefici, che non sarebbero il prodotto di una vera e propria rigenerazione cellulare.³⁵ Inoltre, nonostante gli sviluppi della ricerca anche in Italia, si rileva che l'accertamento del grado di multipotenzialità di queste cellule rispetto a quelle embrionali è tale da richiedere ancora molte verifiche.³⁶

Nondimeno nessun ricercatore serio sarà mai disposto a rinunciare al circolo virtuoso che si genera dal connubio tra ricerca di base e clinica. Coniugandosi al valore inalienabile della libertà nella ricerca, la tutela della salute si concretizza nella lotta contro le malattie, e uno dei suoi percorsi più nobili consiste nel tenere a bada il dolore, esso stesso malattia.

Bibliografia

- 1) "Pain" in Stanford Encyclopedia of Philosophy, <http://plato.stanford.edu/entries/pain/>
- 2) Kuusela O, McGinn M (eds.). *The Oxford Handbook of Wittgenstein*, (2011) Oxford UP, 268.
- 3) De Benedittis G. È davvero tutto nella mia mente? Il dolore psicogeno rivisitato. *Pathos* 2008; 15: 16-24.
- 4) Tiengo M. (ed.) *La percezione del dolore: ruolo della corteccia frontale*, (2001) Springer.
- 5) <http://physics.about.com/od/QuantumConsciousness/f/IsConsciousnessQuantum.htm>
- 6) Gosh S, Sahu S, Bandyopadhyay A. Evidence of massive global synchronization and the consciousness: Comment on "Consciousness in the universe: A review of the 'Orch OR' theory" by Hameroff and Penrose. *Phys Life Rev* 2014; 11: 83-84.
- 7) *Malattia Dolore e Rete Territoriale* XI edizione, Aula Magna, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, 10-11 marzo 2016.
- 8) Gallagher P, Desmond D. Measuring quality of life in prosthetic practice: benefits and challenges. *Prosthet Orthot Int* 2007; 31: 167-76.
- 9) Zickler C, Di Donna V et al. BCI application for People with Disabilities: Defining User Needs and User Requirements. Paper presented at the AAATE 25th Conference, Florence; Schouenborg J, Garwicz M, Danielsen N. *Brain Machine Interfaces. Implications for Science, Clinical Practice and Society* (2011) Elsevier.
- 10) Vato A. *Arrivano i Cyborg. Dove neuroscienze e bioingegneria si incontrano* (2015) Hoepli.
- 11) Zimmerman R et al. What's Your Next Move? Detecting Movement Intention for Stroke Rehabilitation. In Guger C, Allison Brendan Z, Edlinger G (eds.). *Brain-Computer Interface Research. A State-of-Art*. (2013) Springer: 23-38.
- 12) Casadio M, Ranganathan R, Mussa-Ivaldi FA. The body-machine interface: a new perspective on an old theme. *J Mot Behav*. 2012; 44: 419-33.
- 13) Amputee Coalition. Resource for the new aputee
- 14) Hotson G, McMullen DP et al. Individual finger control of a modular prosthetic limb using high-density electrocorticography in a human subject. 2016 *J Neural Eng*. 13, 026017.
- 15) Lew E, Chavarriaga R et al. Detection of self-paced reaching movement intention from EEG signals. *Front Neuroeng*. 2012; 5: art. 13:1-16.
- 16) Soon CS et al. Predicting Free Choices for Abstract Intentions. *Proc Natl Acad Sci*. 2013; 110: 6217-6222.
- 17) Berger T W, Ahuja A et al. Restoring lost cognitive function. *Ieee Eng Med Biol Mag*. 2005; 24: 30-44.
- 18) *Spinal cord stimulation'role in managing chronic disease symptoms*. *Brit Pain Soc & Soc Brit Neurol Surg. Spinal Cord Stimulation for the Management of Pain*. British Pain Soc 2005.
- 19) Zhou D, Greenbaum E (eds.) *Implantable Neural Prostheses 2*. (2010) Springer.
- 20) Nishioka K, NaKajima M. Beneficial Therapeutic Effects of Spinal Cord Stimulation in Advanced Cases of Parkinson's Disease With Intractable Chronic Pain: A Case Series. *Neuromodul*. 2015; 18: 751-53.
- 21) Nih. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. <http://tej.sagepub.com/content/current>; Marx V., *Tissue Engineering: Organs from the Lab*. *Nature*. 2015; 522: 373-77.
- 22) Meyer U, Wiesmann HP. *Bone and Cartilage Engineering*. (2006) Springer.
- 23) Hosseinkhani M, Mehrabani D et al. *Tissue Engineered Scaffolds in Regenerative Medicine*. *World J Plast Surg*. 2014; 3: 3-7.

- 24) Piore A, Lewis S. How pig guts became hope regenerating human limbs. Discovermagazine.com 2011, jul-aug: 13
- 25) Mithoefer K, McAdams T et al. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med.* 2009; 37: 2053-63.
- 26) De Girolamo L, Lucarelli E et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cells: a New "Cell as Drugs" Paradigm. Efficacy and Critical Aspects in Cell Therapy. *Curr Pharm D.* 2013; 19: 2459-2473.
- 27) Mesenchymal cell news. Reviews.
- 28) Dalal J, Gandhi K, Domen J. Role of the Mesenchymal Stem Cell Therapy in Crohn's Disease. *Ped Res.* 2012; 71: 445-51.
- 29) Gupta PK, Das AK et al. Mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis. *Stem Cell Res Ther.* 2012; 3: 25.
- 30) Eun S-C. Stem Cell and Research in Plastic Surgery. *J Korean Med Sci.* 2014; 29: S167-S169.
- 31) Ghieh F et al. The Use of Stem Cells in Burn Wound Healing: a Review. *Bio Med Res Intern* 2015; 2015: 1-9.
- 32) Mareschi K, Novara M., Rustichelli D et al. Neural Differentiation of Human Mesenchymal Cells: Evidence for Expression of Neural Markers and eag K+ Channel Types. *Exp Hematol* 2006; 34: 1563-72.
- 33) Sharma S, Gupta DK. Stem-cells Therapy for Neurologic Diseases. *JNACC* 2015; 2: 15-22.
- 34) Commissione della Tavola Valdese per i problemi posti dalla scienza. Cellule staminali. Aspetti scientifici e questioni etiche.
- 35) Cattaneo E. Le applicazioni delle cellule staminali in medicina rigenerativa. 3° ciclo incontri "Scienza, Innovazione e Salute"
- 36) <http://presidenza.governo.it/bioetica/testi/271000.html>