Ministero del Lavoro, della Salute
e delle Politiche Sociali

Uso appropriato delle cellule staminali del sangue del cordone ombelicale

Elementi informativi essenziali

Cellule staminali emopoietiche: cosa sono

Il termine cellule staminali emopoietiche si riferisce ad una popolazione cellulare in grado di dare origine a tutti gli elementi corpuscolati del sangue periferico (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine).
Queste cellule sono in grado di rigenerare l'ambiente midollare in tutti quei casi in cui esso è stato danneggiato in seguito a patologie (ad esempio aplasie midollari), esposizione accidentali a radiazioni ionizzanti o a trattamenti chemio-radioterapici per la terapia di patologie tumorali.

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche

Per trapianto si intende genericamente un intervento terapeutico che prevede la sostituzione di cellule, tessuti o organi danneggiati o malfunzionanti, con altri funzionanti, provenienti da un soggetto diverso (donatore). In particolare si parla di "trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche" per indicare un trattamento terapeutico nel quale ad una chemio-radioterapia segue l'infusione di cellule staminali emopoietiche prelevate da un donatore sano. Il trapianto di cellule staminali emopoietiche rappresenta una terapia salvavita consolidata e di grande successo per la cura di numerose e gravi malattie del sangue, anche se in questi ultimi anni le indicazioni terapeutiche sono state notevolmente ampliate[1-2].
Dai primi trapianti di midollo osseo, effettuati da Thomas e collaboratori nel 1957[3] è stato calcolato che siano stati trattati un numero sempre crescente di pazienti. Dati recenti mostrano che in Europa vengono effettuati oltre 20.000 procedure di trapianto ogni anno, di cui oltre 5.000 in Italia[4]. Elemento determinante al fine di effettuare una procedura trapiantologica è la possibilità di reperire un donatore compatibile; la ricerca del donatore viene effettuata prioritariamente all'interno della famiglia, ma solo il 25% dei pazienti che necessitano del trapianto dispongono di un donatore compatibile in ambito familiare (generalmente un fratello o una sorella). Per tutti gli altri è necessario effettuare una ricerca nel registro internazionale dei donatori di midollo osseo, nel quale attualmente sono iscritti oltre 12.000.000 di donatori adulti[5].

Le cellule staminali da cordone ombelicale

La difficoltà a reperire per alcuni pazienti un donatore anche nel registro internazionale o la necessità di un intervento terapeutico rapido (la ricerca di un donatore può richiedere vari mesi) hanno spinto a ricercare fonti alternative di cellule staminali emopoietiche rispetto al midollo.
L'osservazione che il sangue placentare contiene cellule staminali emopoietiche ha indotto una serie di studi e sperimentazioni, prima su animali da laboratorio e poi sull'uomo, che hanno confermato la possibilità di utilizzare il sangue prelevato dal cordone ombelicale come fonte alternativa di staminali emopoietiche a scopo trapiantologico[6]. In altre parole, le cellule staminali cordonali sono perfettamente in grado di ricostituire un midollo osseo dopo la sua distruzione ad opera di un trattamento radio-chemioterapico ad alte dosi.
Il primo trapianto di staminali emopoietiche ottenute da sangue cordonale venne effettuato nel 1988 in Francia[7], ad oggi sono stati effettuati oltre 10.000 trapianti con questo tipo di cellule staminali, di cui quasi 700 in Italia, con risultati del tutto sovrapponibili a quelli ottenuti con cellule staminali da midollo o da sangue periferico[8-9].
Il sangue cordonale raccolto immediatamente dopo il parto consente di utilizzare in modo appropriato un elemento biologico la cui relativa immaturità immunologica consente, fra l'altro, di superare, ancorché relativamente, le tradizionali barriere di compatibilità permettendo di effettuare il trapianto anche tra soggetti non perfettamente compatibili, come invece è necessario per le staminali emopoietiche da adulto.

Banche di conservazione del cordone ombelicale

La possibilità di effettuare trapianti con sangue cordonale ha indotto la costituzione di vere e proprie "banche", dove vengono conservate le unità di sangue cordonale raccolte. Il numero delle banche di sangue cordonale è aumentato in questi ultimi anni molto rapidamente. In tutto il mondo oltre 400.000 campioni sono stati criopreservati e sono al momento disponibili all' uso trapiantologico in oltre 100 banche.
L'unità di sangue cordonale, dopo la raccolta in sala parto, viene inviata alla banca, dove viene sottoposta ad una serie di controlli specifici per verificare l'idoneità alla conservazione e definire le caratteristiche immunologiche finalizzate all'analisi della compatibilità fra donatore e ricevente.
I dati relativi alle unità cordonali conservate presso la banca vengono trasmessi al Registro Internazionale dei Donatori di Midollo Osseo che rende visibili tali dati in tutto il mondo.
In Italia, le banche di sangue cordonale, istituite esclusivamente all'interno di strutture pubbliche, svolgono la loro attività in base a standard di qualità e sicurezza definiti a livello nazionale ed internazionale.
La rete nazionale italiana è attualmente composta da 18 banche, distribuite su tutto il territorio nazionale, ed è coordinata a livello centrale dal Centro Nazionale Sangue in collaborazione con il Centro Nazionale Trapianti, per i rispettivi ambiti di competenza. Le unità di sangue cordonale conservate presso le banche italiane sono circa 20.000 e di queste al 31 dicembre 2008, circa 800 sono state utilizzate a scopo trapiantologico, sia in Italia che all'estero.
In queste strutture vengono conservate le unità di sangue cordonale donate a scopo allogenico, ovvero a disposizione della collettività, e per uso "dedicato", ovvero per il neonato o per un familiare, in genere un fratello o una sorella del nascituro, che presenti una patologia per la quale risulti scientificamente fondato e clinicamente appropriato l'utilizzo di cellule staminali da sangue cordonale, o in caso di famiglie ad alto rischio di avere ulteriori figli affetti da particolari malattie genetiche.
I programmi di raccolta a scopo trapiantologico vengono gestiti dalle banche pubbliche in stretta collaborazione con ematologi, oncologi e genetisti.

Il trapianto allogenico

L'impiego del trapianto allogenico è appropriato in tutti quei casi in cui vi è la necessità di sostituire un "midollo malato" con uno sano prelevato da un donatore (donatore familiare e non familiare). L'effetto combinato del trattamento chemio –radioterapico e dell'infusione di cellule staminali emopoietiche allogeniche comporta:

1. eradicazione della malattia;
2. creazione dello spazio necessario per l'impianto delle cellule staminali allogeniche (attecchimento);
3. distruzione del sistema immunitario del paziente per la prevenzione di un rigetto;
4. ricostituzione dell'ambiente midollare da parte delle cellule infuse dopo un periodo di aplasia (periodo durante il quale il paziente è a rischio di infezioni e di emorragie a causa della mancanza di globuli bianchi e piastrine, che insieme ai globuli rossi sono stati distrutti dalla chemio-radioterapia);
5. eliminazione delle cellule malate rimaste dopo il trattamento chemio e/o radioterapico, grazie alla capacità di particolari tipi di globuli bianchi del donatore di riconoscere come estranee e distruggere le cellule malate residue, in tal modo effettuando una vera e propria "terapia cellulare" (Graft versus Leucemia" –GVL-, ovvero "reazione del trapianto verso la leucemia").

Il trapianto autologo

Gli effetti sopra elencati e soprattutto l'ultimo effetto non possono essere ottenuti se le cellule emopoietiche provengono dal paziente stesso (trapianto autologo), dal momento che viene completamente a mancare la possibilità di una "terapia cellulare". Le cellule generate dalle staminali del paziente infatti molto spesso possono non essere in grado di riconoscere come estranee le cellule malate, dato che esse provengono comunque dallo stesso organismo. Un altro problema deriva dal fatto che le cellule staminali infuse del paziente potrebbero contenere cellule malate residue, in grado di determinare una ricomparsa della malattia.
Questi concetti, che sono alla base della scienza trapiantologica, sono applicabili anche ai trapianti di cellule staminali emopoietiche da sangue cordonale. La mancanza di un razionale scientifico della conservazione ad uso autologo scaturisce proprio da queste evidenze scientificamente comprovate. Pertanto, se la conservazione del sangue cordonale può avere un razionale nel caso in cui vi sia un familiare (generalmente un fratello o una sorella) affetto da una patologia curabile con un trapianto allogenico, non esistono evidenze scientifiche che giustificano una conservazione puramente autologa, dedicata allo stesso neonato.
L'attività di conservazione autologa del sangue cordonale non è autorizzata in Italia, ma viene svolta da banche private istituite presso altri Paesi europei e extraeuropei, presso le quali è possibile esportare e conservare il sangue cordonale ad uso "personale". Ai fini della esportazione per uso autologo, è consentito il prelievo del sangue cordonale nei punti nascita pubblici e privati.
La legislazione italiana prevede che il Servizio Sanitario Nazionale assicuri, attraverso risorse finanziare pubbliche, la tutela della salute come fondamentale diritto dell'individuo, nel rispetto della dignità e della libertà della persona umana, senza distinzione di condizioni individuali o sociali e secondo modalità che assicurino l'eguaglianza dei cittadini e le pari opportunità di accesso alle prestazioni assistenziali.
Tutte queste attività sono a carico del Servizio Sanitario Nazionale e non comportano alcuna spesa da parte del cittadino, dal momento che si configurano come livelli essenziali di assistenza (LEA), cioè prestazioni e servizi che sono erogati a carico del servizio pubblico in quanto sostenute dall'evidenza scientifica di un significativo beneficio in termini di salute a livello individuale e/o collettivo e risultano appropriate sotto il profilo clinico rispetto alle specifiche esigenze.
In un contesto in cui è sempre più elevato il livello di attenzione alla erogazione, nell'ambito del SSN, di prestazioni e servizi appropriati, da alcuni anni ha preso campo e viene pubblicizzata l'attività di conservazione autologa del sangue cordonale, indipendentemente dall'esistenza di condizioni patologiche in atto o potenziali, ma come "*assicurazione biologica*" per il neonato. Tale attività ed i presupposti che la muovono non solo non rispondono ai principi di efficacia e di appropriatezza come sopra definiti, ma aprono importanti problemi etici.

Il Glossario che segue è finalizzato a fornire definizioni scientificamente corrette e comprensibili per il lettore non esperto, di alcuni termini ed aspetti fondamentali, relativi alle cellule staminali emopoietiche, alle modalità con cui vengono prelevate e soprattutto alle indicazioni cliniche per le quali vengono utilizzate.

Glossario

Cellule staminali
Le cellule staminali sono progenitori cellulari ad alto potenziale proliferativo in grado di auto rinnovarsi (cioè capaci di riprodurre cellule figlie uguali a se stesse) e di generare uno o più tipi cellulari specializzati (cioè capaci di dare origine a tutte le cellule specializzate che costituiscono vari tessuti ed organi).
Le cellule staminali sono comunemente suddivise in 2 categorie:
- cellule staminali embrionali (ECSs);
- cellule staminali adulte/somatiche (ASCs).

Le cellule staminali adulte (ASCs), sono state identificate a livello di vari organi e tessuti (midollo osseo, pancreas, osso, cartilagine, fegato, cute, sistema nervoso e tessuto adiposo).

Cellule staminali emopoietiche
La maggior parte delle conoscenze sulle cellule staminali adulte deriva da studi sul sistema emopoietico, che è il sistema del corpo umano deputato a generare e rigenerare le cellule del sangue, con una perdita e ricostituzione giornaliera di oltre un miliardo di cellule. Le cellule staminali emopoietiche, appartengono alla categoria delle cellule staminali adulte/somatiche; sono presenti nel midollo osseo, nel sangue periferico e nel sangue cordonale. Nel midollo osseo la percentuale di cellule staminali emopoietiche varia dal 1% al 3% della popolazione cellulare presente, nel sangue periferico da 0,01% a 0,1% e nel sangue cordonale da 0,1% a 0,04%.
Queste cellule sono deputate alla produzione degli elementi cellulari del sangue periferico (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine). Il midollo osseo è il principale organo emopoietico, la cui attività inizia verso il 5°-6° mese della vita fetale e continua nella vita post-fetale. Tale attività è presente all'interno delle ossa piatte di cranio, scapole, costole, bacino e delle estremità prossimali delle ossa lunghe (omero e femore), nelle cui cavità esso è contenuto. Il midollo osseo contiene oltre alle cellule staminali emopoietiche (deputate alla produzione delle cellule del sangue), anche altre cellule staminali non emopoietiche, denominate mesenchimali (in grado di produrre tessuto adiposo, cartilagineo e osseo).

Sorgenti
di cellule staminali emopoietiche
Le cellule staminali emopoietiche possono essere ottenute:
- dal midollo osseo (prevalentemente a livello delle ossa piatte del bacino);
- dal sangue periferico dopo specifico trattamento farmacologico del donatore finalizzato ad aumentare il numero delle cellule staminali in circolo, da 100 a 160 volte il valore normalmente presente nel sangue periferico;
- dal sangue placentare prelevato dal cordone ombelicale dopo la nascita del bambino.

Trapianto
Intervento terapeutico che prevede la sostituzione di cellule, tessuti o organi danneggiati o malfunzionanti, con altri funzionanti, provenienti da un soggetto diverso (donatore).

Cellule staminali emopoietiche allogeniche
Cellule staminali emopoietiche ottenute da un donatore e idonee per l'infusione in un'altra persona.

Cellule staminali emopoietiche autologhe
Cellule staminali emopoietiche prelevate e applicate nella stessa persona.

Tipi di trapianto di cellule staminali emopoietiche
Il trapianto di midollo osseo (TMO) con-

siste nella infusione per via endovenosa di un numero adeguato di cellule staminali (nell'ordine di 10^8 cellule nucleate/kg di peso corporeo del ricevente) in un paziente nel quale è stata intenzionalmente indotta una aplasia midollare irreversibile mediante un trattamento farmacologico citossico sovramassimale. In altre parole, si distrugge il midollo osseo del paziente (che contiene le cellule neoplastiche o affette da difetto congenito o acquisito, a seconda del tipo di malattia) per sostituirle con le cellule staminali emopoietiche di un soggetto sano (V. definizione di trapianto allogenico) o con le staminali emopoietiche prelevate dallo stesso paziente (V. definizione di trapianto autologo).
Gli studi di molti anni hanno permesso di mettere a punto diverse modalità di trapianto midollare, definiti, a seconda della provenienza delle cellule staminali, rispettivamente TMO allogenico, singenico, autologo.

Trapianto allogenico: questo tipo di trapianto consiste nel prelievo da un donatore sano compatibile di un numero adeguato di cellule staminali emopoietiche e nella loro successiva introduzione in un paziente adeguatamente "preparato" per riceverle.
La preparazione del paziente prevede un trattamento chemio/radioterapico, che viene definito "regime di condizionamento", in quanto rappresenta la "condizione" necessaria per l'impianto delle cellule staminali emopoietiche del donatore.
La finalità del regime di condizionamento è quella di ottenere da una parte l'eliminazione della popolazione cellulare malata e dall'altra di annullare il sistema immunitario del ricevente in modo tale da ottenere l'impianto (attecchimento) stabile delle cellule staminali emopoietiche del donatore. Questo fenomeno è documentato dalla ricomparsa nel sangue periferico di una specifica categoria di globuli bianchi (granulociti), successivamente delle piastrine ed infine dei globuli rossi. Le cellule del donatore hanno un duplice compito: a) quello più generale di sostituire il midollo osseo distrutto dal regime di condizionamento; b) quello più specifico di eliminare le cellule malate rimaste dopo il trattamento chemio e/o radioterapico, grazie alla capacità di particolari tipi di globuli bianchi del donatore di riconoscere come estranee e distruggere le cellule malate residue, in tal modo effettuando una vera e propria "terapia cellulare". Questo straordinario effetto del trapianto di cellule staminali emopoietiche è denominato "Graft versus Leucemia" (GVL), ovvero "reazione del trapianto verso la leucemia".
Per questo tipo di trapianto le cellule staminali emopoietiche possono derivare da:

- donatore appartenente al nucleo familiare, generalmente fratello o sorella; nel caso in cui il donatore e il ricevente siano gemelli omozigoti, si parla di donatore singenico;
- donatore non familiare (donatore volontario adulto iscritto al registro donatori di midollo osseo o unità di sangue cordonale conservata presso una banca di sangue cordonale).

Trapianto autologo: termine improprio con il quale viene indicato un trattamento chemio/radioterapico ad alte dosi di farmaci a cui segue l'infusione di cellule staminali emopoietiche provenienti dal paziente stesso, precedentemente prelevate. Tale procedura rientra in protocolli specifici per il trattamento di particolari patologie e ha l'obiettivo primario di stabilizzare e consolidare i risultati ottenuti con i cicli chemioterapici a cui il paziente è stato precedentemente sottoposto. I limiti di questo trattamento consistono nel fatto che le cellule infuse possono contenere cellule malate residue, dalle quali potrebbe derivare una ripresa della malattia, e dall'assenza di una risposta da parte delle cellule infuse nei confronti di cellule malate residue dopo la stessa terapia, dal momento che, appartenendo alla stessa persona, possono non essere riconosciute come estranee.
Lo scopo di questa procedura è essenzialmente quello di ripopolare il midollo osseo del paziente con le proprie cellule staminali emopoietiche, dopo una chemio e/o radioterapia. Per questo trattamento non è indicata la conservazione autologa di cellule staminali emopoietiche del sangue cordonale raccolte alla nascita, per le seguenti motivazioni:

- le cellule del sangue da cordone ombelicale hanno una significativa probabilità di contenere gli stessi difetti genetici e/o predisponenti che possono essere alla base della malattia;
- queste cellule possono essere raccolte prima della terapia dal sangue periferico dello stesso paziente previa stimolazione con specifici farmaci biologici, denominati "fattori di crescita".

Pertanto, si ribadisce che le indicazioni per la conservazione del sangue cordonale alla nascita, in vista di un futuro trapianto emopoietico autologo sono al momento inesistenti. È importante non confondere la conservazione ad uso effettivamente "autologo" (cellule di una persona destinate alla stessa), con la conservazione a scopo "dedicato", in cui l'obiettivo è quello di un possibile trapianto allogenico intra-familiare. La conservazione del sangue cordonale a scopo "dedicato", finalizzata a disporre di cellule in caso di necessità per un membro della famiglia e può risultare utile in caso di famiglie a rischio di specifiche patologie o nell'ambito delle quali un soggetto sia già affetto da una malattia per la quale è indicato il trapianto emopoietico (esempio tipico di quest'ultimo caso è la forma grave di anemia mediterranea, la "talassemia major")

Banca di cellule o tessuti

Una banca di cellule o tessuti, o "istituto dei tessuti" (come definito all'articolo 3 del Decreto legislativo 191/2007)[10] è una struttura o un'unità di un ospedale pub-

blico, o un settore di un servizio trasfusionale, o una struttura sanitaria senza fini di lucro, in cui si effettuano attività di lavorazione, conservazione, stoccaggio e distribuzione di tessuti e cellule umani.

Banca di sangue cordonale
È una banca nella quale vengono trattate e conservate le unità di sangue cordonale raccolte. E' anche la struttura che si occupa della distribuzione delle unità di sangue cordonale presso il Centro Trapianti di midollo, dove il paziente per il quale l'unità è stata selezionata è ricoverato.

Tipizzazione HLA
Test condotti per identificare le caratteristiche immunogenetiche di un paziente, con riferimento al sistema HLA ("Human Leukocyte Antigens" – antigeni presenti sui globuli bianchi umani).
Tali test sono utilizzati per creare le banche dati di donatori di cellule staminali emopoietiche e, nelle fasi preliminari al trapianto emopoietico, per stabilire la compatibilità tra donatore e ricevente.

Raccolta e conservazione allogenica (donazione)
- Il sangue da cordone ombelicale è donato per essere messo a disposizione della collettività. La donazione è volontaria, gratuita e anonima.
- Le banche presso le quali sono conservate sono strutture pubbliche e fanno parte del Servizio Sanitario Nazionale.
- La raccolta e la conservazione non comportano alcun onere per la donatrice e per la famiglia.
- Le banche devono garantire la conformità a requisiti di qualità e sicurezza molto rigorosi ed internazionalmente accettati per l'impiego delle cellule a fini terapeutici.

Raccolta e conservazione dedicata
- Il sangue da cordone ombelicale è dedicato ad un familiare, compatibile, generalmente un fratello o una sorella, affetto da una patologia per la quale è indicato un trattamento terapeutico che prevede l'utilizzo di cellule staminali emopoietiche (trapianto allogenico).
- La raccolta e la conservazione non comportano alcun onere per la donatrice e per la famiglia.
- Le banche presso le quali sono conservate hanno le stesse caratteristiche di quelle deputate alla conservazione allogenica.

Raccolta e conservazione autologa
- Il sangue da cordone ombelicale è riservato per uso autologo (del neonato a cui appartiene) o intra-familiare.
- Per quanto riguarda la conservazione autologa non sempre sono indicati i criteri quantitativi e qualitativi in termini di numero e vitalità/funzionalità delle cellule.
- Le spese della raccolta e quelle relative alla conservazione sono a carico della famiglia.
- La conservazione autologa è percepita come una assicurazione sulla vita, ma rischia di generare un prodotto destinato a rimanere inutilizzato nella maggioranza assoluta dei casi.

Indicazioni cliniche per le quali l'uso delle cellule staminali emopoietiche risulta appropriato e scientificamente consolidato
Fino a circa 20 anni fa il Trapianto di cellule staminali emopoietiche era riservato solo a pazienti con leucemie acute. Da allora il trattamento si è dimostrato elemento fondamentale nella terapia per pazienti con molte patologie ematologiche (leucemia mieloide cronica, leucemia mieloide acuta, leucemia linfatica acuta) ma anche nel recupero dopo terapie sovramassimali in tumori solidi, in linfomi di Hodgkin (HDG) e linfomi non-Hodgkin (NHL), mieloma multiplo e, specialmente negli ultimi anni, nei tumori della mammella. In questi casi non è il midollo il diretto bersaglio della terapia, ma la sua distruzione è il risultato della somministrazione di dosi talmente elevate di radio- o chemioterapia diretta contro tessuti diversi che, contrariamente alle terapie convenzionali che pongono particolare attenzione alle dosi tollerabili per evitare gravi danni immediati e tardivi, provocherebbero la morte del paziente; infatti, il midollo osseo è uno dei tessuti ad elevatissima sensibilità alle comuni terapie oncologiche. Una delle recenti applicazioni del trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche è la sua utilizzazione per il trattamento di malattie autoimmuni non responsive alle terapie convenzionali e in rapida evoluzione.[11-12]
Le patologie per le quali i vantaggi derivanti dall'uso delle cellule staminali emopoietiche, indipendentemente dalla sorgente (midollo, sangue periferico o sangue cordonale), risultano scientificamente provati sono numerose[2-13].
Di seguito viene riportato l'elenco.

1) Aplasia midollare
2) Leucemie acute linfoidi e mieloidi
3) Leucemia mieloide cronica
4) Mielofibrosi con metaplasia mieloide
5) Linfomi non Hodgkin
6) Linfoma di Hodgkin
7) Leucemia linfatica cronica
8) Mielodisplasia
9) Mieloma multiplo
10) Neuroblastoma
11) Sarcoma dei tessuti molli
12) Errori congeniti:
    a) Immunodeficienze primitive
    b) Disordini congeniti
    c) Disordini lisosomiali
    d) Disordini non lisosomiali

La comunità scientifica europea che si occupa di trapianto di midollo osseo (EBMT – European Bone Marrow Transplantation), rivede periodicamente tali indicazioni, in base alla casistica e ai risultati di trial clinici[1-2].

La comunità scientifica e la conservazione del sangue cordonale per uso autologo

In merito alla conservazione del sangue cordonale ad uso autologo si ritiene doveroso sottolineare che al momento non esistono evidenze scientifiche consolidate a sostegno della reale utilità di tale pratica e, pertanto, mancano i presupposti per considerare la stessa appropriata. Le motivazioni, di seguito descritte, sono basate essenzialmente su evidenze scientifiche e aspetti etici.

1) Evidenze scientifiche

Una prestazione sanitaria è "appropriata" se è basata su evidenze scientifiche che scaturiscono dai risultati di rigorosi studi clinici prospettici, randomizzati e controllati, i cui risultati siano preferibilmente dimostrati e ripetibili a livello nazionale ed internazionale. Per quanto riguarda l'utilizzo delle cellule staminali da sangue cordonale, al momento esistono evidenze scientifiche del tipo sopra descritto solo per l'uso allogenico. Analoghe evidenze non esistono per l'uso autologo del sangue cordonale, per il quale sono invece riportati in letteratura solo casi aneddotici (solo 3 casi sono riportati in letteratura contro gli oltre 10.000 trapianti allogenici)[14-16].

Per quanto riguarda la segnalazione di alcuni studi clinici condotti negli Stati Uniti che prevedono l'uso di sangue cordonale autologo nel trattamento del diabete mellito di tipo I [17] e in casi di danni cerebrali neonatali [18], i risultati sono ancora assolutamente preliminari e necessitano comunque di ulteriori approfondimenti scientifici. Tuttavia, tali casi potrebbero essere oggetto di specifici programmi di ricerca nell'ambito della rete italiana delle banche di sangue cordonale; al riguardo, sono già in corso le necessarie valutazioni.

L'uso delle cellule staminali emopoietiche da cordone autologo in caso di malattie neoplastiche o genetiche non rappresenta la migliore opzione terapeutica, dal momento che, come evidenziato nel Glossario, le cellule del sangue cordonale potrebbero essere già portatrici dei markers della malattia, anche se questa non è ancora evidente, con nessun beneficio, se non con danno, per il paziente. Nella pratica clinica è previsto l'uso di cellule staminali emopoietiche autologhe, ma il loro uso è limitato a particolari tipi di patologie e in particolari fasi di malattia. In questi casi la persistenza di cellule malate nel prodotto che viene reinfuso comporta il rischio di ricomparsa della malattia. In ogni caso, l'uso di cellule staminali emopoietiche prelevate dal midollo o dal sangue periferico offre maggiori garanzie in termini di quantità e qualità cellulare e di ripresa della funzione midollare dopo la chemio/radioterapia ad alte dosi.

Il rischio stimato che un bambino possa sviluppare una patologia per la quale vi sia la necessità di effettuare un trapianto prima del 10° anno di vita varia da 1:200.000 a 1:2.700 [19-21]. Questa bassa probabilità non giustifica un programma di conservazione autologa, anche perché le evidenze relative agli indici di rilascio delle unità di sangue cordonale donate dimostrano che, in caso di necessità, la probabilità di ritrovare il proprio cordone in banca è del 97-98% (l'indice di rilascio varia dal 2% al 3%). Non sono segnalati casi di infusione di cellule staminali emopoietiche congelate per oltre 15 anni, per cui non vi sono certezze sulla possibilità di mantenere le caratteristiche biologiche e funzionali di queste cellule per lunghi tempi di conservazione [22].

Negli ultimi anni, studi condotti da vari gruppi di ricercatori hanno dimostrato ulteriori potenzialità delle cellule staminali e la possibilità di utilizzare tali cellule, sottoposte a manipolazioni più o meno estensive, per il trattamento di alcune patologie degenerative, aprendo

un ulteriore capitolo della medicina denominato "medicina rigenerativa". Questo tipo di attività ha come obiettivo la messa a punto di protocolli terapeutici per la ricostruzione e/o la rigenerazione di tessuti malati o danneggiati, avvalendosi dell'utilizzo di cellule staminali e/o di biomateriali.
"La scoperta che cellule staminali sono presenti nei tessuti della persona adulta, ha permesso di sviluppare terapie che utilizzano queste stesse cellule staminali, che la persona adulta "porta sempre con sé", e quindi rende inutile la conservazione ed il bancaggio delle stesse cellule, come ad esempio quelle contenute nel cordone. In altre parole, la possibilità di utilizzare cellule staminali emopoietiche adulte, sempre a disposizione nel paziente, ne rende inutile la conservazione, ad esempio, di quelle cordonali [23-26].

Aspetti etici

Vari autori, società scientifiche e comitati etici internazionali hanno espresso parere sfavorevole sulla conservazione autologa nel corso degli anni, scoraggiando l'istituzione di banche private a scopo di lucro e incoraggiando la donazione allogenica solidaristica in strutture pubbliche e la conservazione dedicata nei casi in cui l'evidenza scientifica abbia dimostrato un vantaggio[27-46].
La conservazione autologa sovverte completamente il concetto di donazione volontaria, gratuita, anonima e consapevole, intesa come patrimonio sociale per la vita, come fondamentale elemento di consolidamento dei rapporti civili e, non ultimo, come risorsa del SSN fino ad oggi insostituibile al fine di garantire a tutti i cittadini assistiti la possibilità di fruire di determinati trattamenti terapeutici, nel rispetto dei basilari princìpi di equità e di pari opportunità di accesso.
Inoltre, se tutte o molte delle mamme scegliessero la conservazione autologa, si assisterebbe ad una diminuzione della disponibilità delle unità di sangue cordonale donate ad uso trapiantologico allogenico e molti bambini ed adulti in attesa di un trapianto non potrebbero trarre vantaggio da tale procedura terapeutica.
È molto importante evidenziare che le mamme che, liberamente, scelgono la strada della conservazione autologa quale *assicurazione biologica*, devono essere informate e consapevoli che, nel caso in cui il proprio figlio avesse bisogno nel corso della vita di un trapianto emopoietico, sarebbe necessario ricorrere a cellule staminali emopoietiche donate da genitori che hanno fatto una scelta diversa dalla loro.

In conclusione, il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali ritiene opportuno e doveroso accogliere e condividere le raccomandazioni delle società scientifiche, degli esperti nella materia, nonché degli organismi di bioetica, che si sono espressi sull'argomento non raccomandando o scoraggiando la conservazione autologa del sangue cordonale. Ritiene, altresì, che l'attuale legislazione italiana sia coerente con questa posizione e che essa sia equilibratamente rispettosa dei diritti dei cittadini, nel primario interesse di sostenere l'accesso equo e paritetico a prestazioni sanitarie appropriate e di alto valore assistenziale.
Per quanto concerne la conservazione e l'utilizzo autologo del sangue cordonale, è garantito l'impegno a valutarne in prospettiva l'applicabilità, ma unicamente con riferimento ad evidenze scientifiche di elevata affidabilità e ad indicazioni cliniche appropriate.

Riferimenti

1) Ljungman P et al., for European Group for Blood and Marrow."Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe". Bone Marrow Transplant. 37 (5): 439, 2006.
2) Ljungman P et al., for the European Group for Blood and Marrow Transplantation. "Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009". In stampa.
3) Thomas ED, et al.:" Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy". New Engl J Med, 257: 491, 1957.
4) Gratwohl A et al, for Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT); European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT (JACIE).
"The EBMT activity survey 2006 on hematopoietic stem cell transplantation: focus on the use of cord blood products". Bone Marrow Transplant. 41(8):687, 2008.
5) Bone Marrow Donors Worldwide. Disponibile a: http://www.bmdw.org/.
6) Broxmeyer HE et al. "Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells". Proc Natl Acad Sci U S A. May; 86(10): 3828, 1989.
7) Gluckman E, et al.: "Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling". New Engl J Med, 321:1174, 1989.
8) Rocha V et al. "Transplants of umbelical cord blood or bone marrow from unrelated donors with acute leukemia". N Engl J Med; 351: 2276, 2004.
9) Eapen M et al. "Outcome of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukemia: a comparison study". Lancet, 369; 1974, 2007.
10) Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 191."Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualita' e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani". Gazzetta Ufficiale n. 261 del 9 novembre 2007 - Suppl. Ordinario n.228.
11) Tyndall A, Gratwohl A. "Hemopoietic blood and marrow transplants in the treatment of severe autoimmune disease". Curr Opin Hematol.;4(6):390, 1997.
12) Muraro PA, Cassiani Ingoni R, Martin R. "Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: current status and future challenges". Curr Opin Neurol; 16(3):299, 2003.
13) Standard IBMDR. Disponibili a: http://www.ibmdr.galliera.it/.
14) Ferreira E et al."Autologous cord blood transplatation". Bone Marrow Transplantation 24:1041, 1999.
15) Fruchtman SM et al.. "The successful treatment of severe aplastic anemia with autologous cord blood transplantation". Biol. Blood Marrow Transplantation 10(11):741, 2004.
16) Hayani A et al. "First report of autologous cord blood transplantation in the treatment of a child with leukemia". Pediatrics 119:296, 2007.
17) Haller MJ, et al. "Autologous umbilical cord blood infusion for type 1 diabetes". Exp Hematol, 36 (6): 710, 2008.
18) "Cord Blood for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy" Duke University, Protocollo clinic: NCT00593242, disponibile su www.clinicaltrails.gov .
19) Johnson FL. "Placental blood transplantation and autologous bankimg – caveat emptor" J Pediatr Hematol Oncol, 19: 183, 1997.
20) Annas GJ. "Waste and longing – the legal status of placental blood banking". N Engl J Med, 340: 1521, 1999.
21) Kline RM. "Whose blood is it, anyway?"Sci Am, 284: 42, 2001.
22) Spurr EE et al.: "Cryopreserved human haematopoietic stem cells retain engraftment potential after extended (5-14 years) cryostorage". Cryobiology, Jun; 44 (3):210, 2002.
23) Krause D.S. et al: "Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone-marrow derived stem cell" Cell, 105: 369, 2001.
24) Kørbling M, Estrov ZN. "Adult stem cells for tissue repair - a new therapeutic concept?". Engl J Med. 7; 349 (6) :570, 2003.
25) Oh IH, Kim DW. "Three-dimensional approach to stem cell therapy".J Korean Med Sci.;17(2):151, Review, 2002.
26) Tögel F, Westenfelder C. "Adult bone marrow-derived stem cells for organ regeneration and repair". Dev Dyn.; 236 (12) :3321, Review, 2007.
27) Sullivan MJ. "Banking on cord blood stem cells". Nat Rev Cancer;8 (7) :555, 2008.
28) Armson BA; Maternal/Fetal Medicine Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Umbilical cord blood banking: implications for perinatal care providers. J Obstet Gynaecol Can.; 27 (3) :263, 2005.
29) Comité consultatif national d' Éthique pour les sciences de la vie et de la santé. AVIS N° 74 (2002) Les banques de sang de cordon ombilical en vue d'une utilsation autologue ou de recherché. Disponibile a: http://www.ccne-ethique.fr/docs/fr/avis074.pdf .
30) Groupe europeenne d'ethique des sciences et des nouvelles technologies aupres de la commission europeenne: Les aspects ethiques des banques de sang ombelical. Disponibile a: http://ec.europa.eu/european_group_ethics/docs/avis19_fr.pdf
31) American Society for Blood and Marrow Transplantation. Should You Store Your Baby's Umbilical Cord Blood? Disponibile a: http://www.asbmt.org/guide_for_parents.
32) American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Revises Opinion on Cord Blood Banking. Disponibile a: http://www.acog.org/from_home/publications/press_releases/nr02-01-08-2.cfm.
33) American Academy of Pediatrics. Section on Hematology/Oncology and Section on Allergy/Immunology. Cord Blood Banking for Potential Future Transplantation. Pediatrics;119 (1) :165, 2007.
34) Marie-Thérèse Hermange: Rapport d'information fait au nom de la commission des Affaires sociales (1) sur le potentiel thérapeutique des cellules souches extraites du sang de cordon ombilical. Annexe au procès-verbal de la séance du 4 novembre 2008. Disponibile a:http://www.senat.fr/rap/r08-079/r08-0791.pdf
35) ASBMT Committee Report: Collection and Preservation of Cord Blood for Personal Use. Biology of Blood and Marrow Transplantation Volume 14, Issue 3: 356, 2008.
36) American Academy of Pediatrics, Section on Hematology/Oncology and Section on Allergy/Immunology. Cord Blood Banking for Potential Future Transplantation, 2007.
37) Comitato Nazionale per la Bioetica. Mozione del Comitato Nazionale per la Bioetica sulla raccolta e la conservazione di cellule staminali derivate da cordone ombelicale. 2007.
38) Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la vie et de la Santé - CCNE. Avis 74 - Les banques de sang de cordon ombilical en vue d'une utilisation autologue ou en recherché, 2002.
39) European Council. Recommendation Rec(2004)8 of the Committee of Ministers to member states on research on autologous cord blood banks, 2004.
40) Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies auprès de la Commission Européenne. Avis 19. Ethical aspect of umbilical cord blood banking, 2004.
41) Netcord. Position statement on cord blood for autologous use, january 2008.
42) The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Cord blood banking: information for you, 2006.
43) The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Umbilical cord blood banking. Scientific Advisory Committee. Opinion paper 2, 2006.
44) The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. RCOG statement on the setting up of the Virgin Health Bank, 2007.
45) Work Group on Cord Blood Banking, American Academy of Pediatrics. Cord Blood Banking for Potential Future Transplantation: Subject Review, 1999.
46) Dietger Niederwieser, MD, Professor of Medicine President of the EBMT, 2006.