

La donazione di cellule staminali cordonali

Roberta Chicchi, Rita Santarelli

UO di Medicina Trasfusionale, Presidio Ospedaliero Bufalini, AUSL Cesena

Abstract

The donation of stem cells from umbilical cord blood

Sources of stem cells are bone marrow, peripheral blood, umbilical cord blood. Stem cell research holds so much promise that diseases and injuries being treated is growing rapidly, but it does not guarantee that stem cells can be used in the future. In Italy the umbilical cord blood is stored only for homologous use, but is possible, with authorisation of "Ministero della Salute" the export in another countries when the private donation is not forbidden. Public Stem Cell Bank stored stem cells extracted for those who are in need of a stem cell transplantation. In a private stem cell bank, the stem cells are stored and used only for the baby or a family member. Healthcare professionals should provide expectant parents balanced and accurate information on both family and public cord blood banking options.

Quaderni acp 2009; 16(6): 254-257

Keywords Stem cell. Umbilical cord blood. Donation. Cord blood bank

Le fonti di cellule staminali sono il midollo osseo, il sangue periferico e il sangue del cordone ombelicale. La ricerca sulle staminali è molto promettente: sembra che patologie siano trattabili in tempi rapidi, ma non c'è garanzia che siano utilizzabili nel prossimo futuro. In Italia il sangue cordonale è stoccato solo per uso allogenico, ma è possibile, previa autorizzazione del Ministero della Salute, l'esportazione a uso personale all'estero. Le banche di cellule staminali pubbliche conservano le cellule prelevate per l'uso di tutti coloro che hanno bisogno di un trapianto. Nella banca privata e le cellule staminali sono stoccate e utilizzate esclusivamente per il bambino o un altro membro familiare. I professionisti della Sanità dovrebbero fornire una informazione corretta e accurata a genitori ansiosi su entrambe le opzioni di bancaggio a uso familiare o pubblico delle cellule staminali.

Parole chiave Cellule staminali. Sangue ombelicale cordonale. Donazione. Banche di sangue cordonale

Le fonti di cellule staminali

La capacità di dare origine a una o più specie cellulari ha reso le cellule staminali estremamente interessanti per la ricerca scientifica. Esse rappresentano un'enorme risorsa per la conoscenza biologica e per lo sviluppo di nuove terapie. Se il loro utilizzo nella pratica clinica è a oggi consolidato per la cura di alcune malattie e per la riparazione di determinati danni tissutali, tanti sono gli ambiti di ricerca che le vedono ancora protagoniste.

A seconda dell'origine, le cellule staminali sono classificate come *embrionali* oppure *adulte*.

Le staminali embrionali sono le cellule con il massimo potenziale differenziativo e per questo sono definite "*totipotenti*". Sono infatti capaci di generare un organismo nella sua totalità e quindi qualun-

que tipo di tessuto. Il loro impiego nella ricerca o nella terapia è oggetto di acceso dibattito di carattere etico. Le staminali adulte sono cellule non specializzate, proprie di ogni tessuto maturo, e hanno la funzione di rinnovare e sostituire le cellule di quello stesso tessuto che invecchiano e che devono essere rimpiazzate. Vengono definite "*multipotenti*" perché presentano un potenziale differenziativo più limitato rispetto a quello delle cellule embrionali, ma studi recenti hanno dimostrato che presentano in realtà un elevato grado di plasticità e la capacità di "cambiare il loro destino", generando cellule mature diverse dal tessuto di origine [1].

Accanto a questi due principali tipi di cellule staminali, in alcuni ambiti di ricerca si stanno studiando le potenzialità delle cellule staminali amniotiche. Esse

hanno caratteristiche biologiche molto simili alle cellule embrionali, ma non hanno le controindicazioni di tipo etico legate all'embrione. La ricerca su queste cellule è appena all'inizio e vede quasi quotidianamente nuove pubblicazioni e nuove possibilità applicative [2].

Da queste premesse è facile intuire come, oggi, le fonti più "accessibili" di cellule staminali siano i tessuti contenenti cellule adulte, tra cui il midollo osseo e il cordone ombelicale.

Le staminali del midollo osseo (cellule staminali emopoietiche: CSE) possono essere prelevate con una procedura poco invasiva, dalla cresta iliaca, oppure con procedura aferetica dopo una mobilitazione che utilizza un supporto farmacologico. È possibile prelevare cellule staminali emopoietiche da una persona e poi infonderle in un'altra (donazione allogenica) o nella stessa persona in tempi successivi (donazione autologa).

Obiettivo del trapianto di CSE (autologo e allogenico) è di fornire al ricevente una popolazione di cellule staminali sane che si differenzino in cellule ematiche per rimpiazzare gli elementi cellulari deficitari e/o patologici dell'ospite. La donazione autologa è per lo più utilizzata nella cura dei tumori solidi, per potenziare la chemioterapia antitumorale; la donazione allogenica è indicata nella cura dei tumori ematologici e nelle malattie genetiche. Generalmente il donatore allogenico è un familiare o un donatore compatibile identificato grazie alle banche di donatori di cellule staminali. Dato che le probabilità di avere un parente che possa divenire donatore compatibile all'interno del proprio nucleo familiare sono circa del 25%, ne deriva l'importanza delle banche dei donatori volontari di midollo osseo a cui negli ultimi anni si sono aggiunte le banche del cordone ombelicale [4].

Le banche pubbliche di sangue da cordone ombelicale

Nel 1989 i rappresentanti di otto nazioni, fra le quali l'Italia, decisero di istituire

Per corrispondenza:
Roberta Chicchi
e-mail: rchicchi@ausl-cesena.emr.it

il punto su

un archivio di tutte le persone che si erano dichiarate disponibili a donare in maniera anonima, gratuita e volontaria, le proprie cellule staminali a favore di pazienti in attesa di un trapianto di midollo. L'obiettivo era quello di aumentare al massimo le possibilità di reperire il donatore compatibile per i pazienti. È nato così il registro mondiale Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW) che conta a oggi più di 13.000.000 di iscritti ed è diventato un motore di ricerca all'interno di un database mondiale, a cui inviano i loro dati di potenziali donatori di cellule staminali 60 registri dei donatori di cellule staminali da 44 Paesi e 42 banche pubbliche di sangue cordonale di 26 Paesi [3].

In Italia, la donazione di cellule staminali avviene sia attraverso il registro dei donatori adulti tipizzati e contattati all'occorrenza (IBMDR), sia attraverso le banche di sangue cordonale, istituite esclusivamente all'interno di strutture pubbliche. Queste banche hanno l'obiettivo di raccogliere i cordoni ombelicali dei bambini nati, le cui madri esprimano la volontà della donazione volontaria, anonima e gratuita. La rete nazionale italiana è attualmente composta da 18 banche, diffuse su tutto il territorio nazionale, a cui afferiscono centri spoke distribuiti capillarmente sul territorio. Esse svolgono la loro attività sotto il coordinamento del Centro Nazionale Sangue in collaborazione con il Centro Nazionale Trapianti, per i rispettivi ambiti di competenza.

In Italia è consentita la conservazione di sangue cordonale a uso allogenico, incentivando la scelta etica di una donazione a fini "altruistici". Per questo la donazione e la conservazione gratuita del cordone ombelicale sono promosse dallo Stato. Con l'Accordo Stato-Regioni (25 marzo 2009) si prevede nel prossimo futuro il potenziamento delle biobanche al fine di accrescere la disponibilità di potenziali donatori presenti nei registri internazionali e aumentare le possibilità di sopravvivenza di chi si trova nella necessità di ricercare una donazione allogenica compatibile.

La normativa che regola la donazione di sangue cordonale in Italia stabilisce che le banche del sangue cordonale rispondano a requisiti qualitativi tali da garantire che le fasi di lavorazione, con-

TABELLA 1: DATI 2008 DEL CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI RELATIVI ALLA DONAZIONE ALLOGENICA DI CELLULE STAMINALI (ANSA 18/03/2009)

370.000	donatori adulti iscritti al registro dei donatori di midollo osseo
17.500	unità di sangue cordonale disponibili nel mondo
870	cordoni rilasciati sia in Italia che all'estero

servazione e distribuzione delle staminali assicurino l'idoneità, la qualità, la sicurezza, la tracciabilità secondo standard internazionali [4-5].

La legislazione italiana equipara le cellule staminali al sangue e agli organi e prevede per la loro donazione allogenica il rispetto di precisi requisiti del donatore e della donazione, a tutela del potenziale ricevente. Tutto l'iter a cui si sottopone la famiglia che decida di donare il sangue cordonale, una volta espresso il proprio consenso alla donazione, è completamente a carico del Servizio Sanitario Nazionale e consiste di numerosi passi.

1. Durante la gravidanza:

- anamnesi familiare dei genitori per valutare l'assenza di malattie geneticamente trasmissibili;
- indagini di laboratorio alla futura mamma per accertarne l'idoneità come donatrice (malattie batteriche o virali contratte in gravidanza o positività sierologica sono criteri di esclusione).

2. Al momento del parto:

- gestazione superiore a 34 settimane;
- assenza di stato febbrile della madre;
- assenza di malformazioni congenite nel neonato e stress fetale.

3. Dopo circa sei mesi dal parto:

- indagini di laboratorio alla mamma;
- anamnesi del neonato, in collaborazione con il pediatra che ha in carico il bambino.

L'unità di sangue cordonale, subito dopo la raccolta e prima di essere crioconservata in vapori di azoto, viene sottoposta a controllo specifico per verificarne l'idoneità:

- verifica della cellularità, cioè del quantitativo di cellule CD34+ presenti. Solo se il numero di cellule è sufficiente per poterne consentire un sicuro utilizzo futuro (800.000.000/1.000.000.000), la donazione viene lavorata e sottoposta al congelamento.

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 sia in Italia che all'estero (tabella 1).

La donazione "dedicata"

La normativa italiana consente anche la conservazione di donazioni "dedicate", cioè 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. La conservazione "dedicata" viene autorizzata dalle Regioni in seguito a richiesta di uno specialista nel relativo ambito clinico, che deve redigere una relazione in cui la richiesta di donazione dedicata sia motivata e supportata da evidenze scientifiche.

Il GITMO (Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, Cellule Staminali Emopoietiche e Terapia Cellulare) ha redatto, sulla base di linee guida nazionali e internazionali e in accordo con le indicazioni riportate nel Documento redatto dal Ministero della Salute del 18/03/2009, l'elenco delle patologie per le quali si ritiene a oggi possibile la donazione dedicata [6].

Tale elenco utilizza le indicazioni internazionali di EBMT (European Bone Marrow Transplantation) che sono periodicamente riviste sulla base dei risultati di trial clinici, che consolidano le evidenze sull'utilizzo delle cellule staminali in un particolare ambito [7-8].

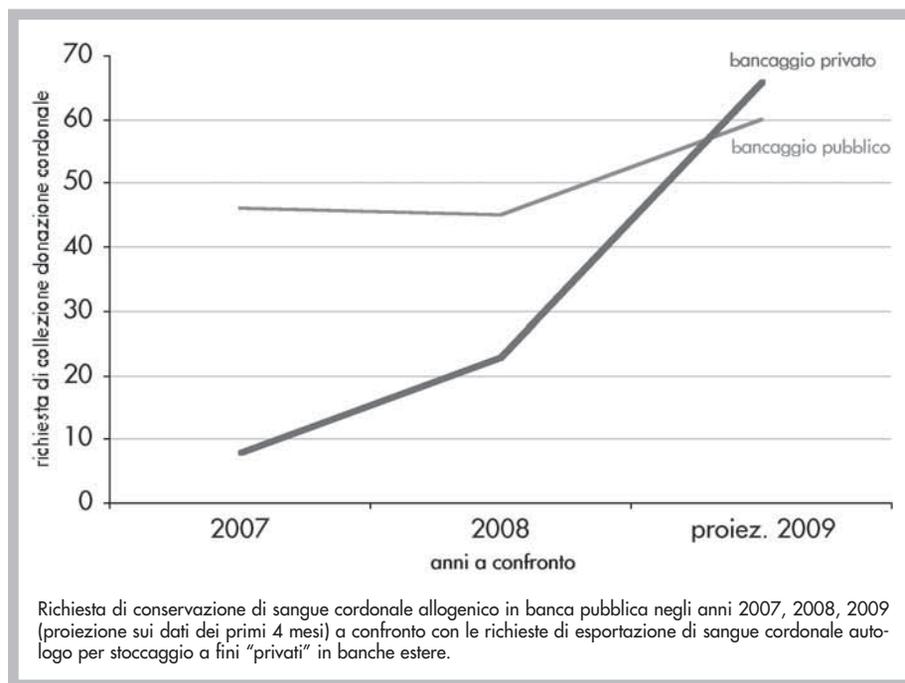
La conservazione di sangue cordonale a uso "personale" e le banche private

Anche se la normativa italiana non permette la conservazione a uso personale del sangue cordonale, a eccezione della

donazione “dedicata”, è consentito ai genitori di esportare all'estero il sangue di cordone ombelicale prelevato al momento della nascita del proprio figlio e conservarlo a uso personale [9-10-11]. Questo è reso possibile dal fatto che la legislazione in materia di conservazione del sangue del cordone ombelicale è diversa da Paese a Paese, anche nell'ambito dell'Unione Europea, dove le prime banche di cellule staminali private sono state istituite agli inizi del 2000. Alcune Nazioni prevedono solo la donazione allogena, altre hanno vincolato la donazione autologa a particolari criteri e altre ancora danno libero accesso a tutte le possibilità. Nel nostro Paese l'esportazione del sangue cordonale a uso “personale” richiede sempre un nulla osta da parte del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali, un counseling con il Centro Nazionale Trapianti e una autorizzazione da parte della Direzione Sanitaria della struttura in cui avverrà il parto, che deve garantire che sia presente tutta la documentazione necessaria e che sussista la rispondenza del kit in cui avverrà la raccolta del sangue cordonale ai requisiti previsti in materia di “spedizione e trasporto di materiali biologici” [12].

Tutto l'iter per la famiglia, in questo caso, è quasi completamente burocratico, salvo la necessaria presentazione dei risultati di test laboratoristici recenti (30 giorni al massimo), attestanti la sieronegatività della mamma per HIV ed epatite B e C, indispensabili per il trasporto di materiale biologico. La conservazione in strutture private estere è a carico dei genitori, e il costo varia a seconda delle strutture in relazione alle diverse offerte (in termini di gestione del servizio e di durata della conservazione), ma in linea di massima si aggira complessivamente intorno ai 2000-2500 euro per 20-30 anni. Prevede la sottoscrizione di un vero e proprio contratto pluriennale di affido, e l'invio per posta di un kit per il prelievo e per il trasporto del sangue del cordone ombelicale. In alcuni casi il servizio offerto comprende un vero e proprio “assistente personale” che accompagna, passo a passo, sia nelle fasi di richiesta del nulla osta del Ministero della Salute, sia nelle fasi di trasporto al centro di crioconservazione che generalmente avviene tramite corriere espresso [13-15].

FIGURA 1: DATI DELLA MEDICINA TRASFUSIONALE DELLA ASL DI CESENA



Pubblico o privato?

La conservazione privata non trova validi riconoscimenti nel mondo scientifico internazionale. Molti specialisti del settore (come il prof. Rebulla, uno dei massimi esperti italiani, e il prof. Nanni Costa, Direttore del Centro Nazionale Trapianti) ritengono la donazione “personale” del sangue cordonale non economicamente sostenibile, suggerendo che sarebbe molto più opportuno lavorare alla implementazione della donazione allogena per aumentare il numero di potenziali donatori, ancora ritenuto insufficiente rispetto alle reali necessità.

Nonostante questo sono circa 10mila le mamme italiane che nel 2008 sono ricorse alla donazione privata, depositando le cellule staminali del proprio cordone in banche estere [14] (figura 1). Le motivazioni discendono dalle indicazioni fornite nei numerosi siti web gestiti dalle banche private estere, specializzate nella crioconservazione di cellule staminali. Queste indicazioni generano false speranze a genitori apprensivi su un uso futuro di queste cellule, soprattutto per patologie ad alta frequenza e di forte impatto sociale. A sostegno della utilità di conservazione di sangue cordonale a fini personali sono spesso citati dati sperimentali o singoli case report [15-18].

Se questi dati possono rappresentare uno stimolo per ulteriori studi solo tra molti anni si potrà avere la traslazione degli eventuali risultati positivi alla pratica clinica. Questo tipo di informazione utilizzata dalle banche private, anche se non formalmente scorretta, induce la conservazione a uso personale per chi possa economicamente sostenerne la spesa. Le campagne informative delle banche private insistono nell'illustrare i vantaggi, ma non segnalano i criteri di qualità che sono invece garantiti dalle banche pubbliche. Le verifiche a cui si sottopongono la donatrice, la donazione e il neonato che afferiscono alla banca pubblica mancano completamente nella banca privata, a eccezione dell'esame sierologico materno che comunque può essere riferito anche a un mese prima della donazione. Anche la cellularità, uno dei principali motivi di scarto dei prelievi che giungono alla banca pubblica, viene verificata, ma non ritenuta motivo di eliminazione. Viene segnalata ai genitori che possono decidere se conservare o meno la donazione. Le banche private sottolineano che un numero di cellule inferiori al previsto potrebbe essere ovviato, in futuro, con tecniche di espansione cellulare, a oggi non utilizzabili. Con queste informazioni difficilmente i genitori giunti a

questo punto del percorso decidono di recidere il contratto con la banca, per il quale generalmente hanno già versato una cospicua percentuale della somma totale richiesta.

Quanto pesa la donazione personale di sangue cordonale al Servizio Sanitario Nazionale?

Un elemento da non trascurare riguarda il ruolo della struttura pubblica che risulta comunque coinvolta e riveste un ruolo attivo nel percorso di collezione anche della donazione privata. Ci sono due aspetti legati a questo. Il primo riguarda l'impegno che il Servizio Sanitario Nazionale sostiene a garanzia del percorso di una attività non sostenuta dallo Stato; il secondo attiene alla completa mancanza di assunzione di responsabilità di importanti fasi che gli operatori del SSN non possono né vogliono assumersi, essendo un'attività completamente sotto la responsabilità della coppia che decide di affidarsi alla banca estera di cellule staminali cordonali.

Quando avviene il prelievo, è il personale della sala parto che lo deve collezionare nel kit fornito, mentre il confezionamento e la conservazione fino al ritiro da parte del genitore sono spesso a carico della Struttura Trasfusionale della ASL in cui il bambino è nato. Ma il personale del SSN non è responsabile e non può interferire con l'iter della donazione privata, per cui eventi avversi o mancanze rilevate lungo il percorso non possono che essere segnalate verbalmente al genitore che, non avendo la preparazione necessaria per poter effettuare corrette valutazioni, spesso non ne tiene

conto. Il risultato di tutto ciò si traduce nel rischio di conservare per molti anni del materiale che non potrà mai essere destinato all'utilizzo per il quale è stato bancato.

D'altro canto è importante sapere che i controlli effettuati sulle 18 banche pubbliche italiane, secondo i requisiti delle Direttive Europee, danno un'estrema sicurezza sulle procedure di conservazione delle staminali estratte da cordone ombelicale e quindi sulla loro assoluta idoneità a essere utilizzate in caso di necessità, come anche sulla qualità delle staminali stesse.

Conclusioni

Dati statistici pubblicati dal Ministero della Salute sottolineano che, in caso di conservazione per uso personale, solo in un caso su 30.000 si utilizzeranno nel corso della vita le proprie staminali, sempre che al momento della necessità siano effettivamente idonee all'utilizzo [20]. Donando il sangue del cordone a fine allogeneico, si ha il 97-98% di possibilità di tornare in possesso delle proprie cellule staminali qualora se ne presenti la necessità: questo perché la compatibilità tra il proprio sangue cordonale e quello del bambino è massima e l'utilizzo di queste cellule staminali non è così frequente come si suppone. Nel caso, remoto, in cui quell'unità sia stata utilizzata per un altro bambino, si potrà comunque usufruire di altre unità compatibili presenti in una delle 18 banche italiane. Per questo è importante che le mamme donino alla banca pubblica: è un atto di generosità e al tempo stesso una (reale) sicurezza per i propri figli. ♦

Bibliografia

- [1] Phinney DG, Prockop DJ. Review. Mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair-current views. *Stem Cells* 2007;25:2896-902.
- [2] Steigman SA, Armant M, Bayer-Zwirello L, et al. Preclinical regulatory validation of a 3-stage amniotic mesenchymal stem cell manufacturing protocol. *J Pediatr Surg* 2008;43:1164-9.
- [3] www.bmdw.org.
- [4] Legge 219 del 21 ottobre 2005.
- [5] Ordinanza Ministeriale del 26 febbraio 2009 "Disposizioni in materia di conservazione di cellule staminali da sangue del cordone ombelicale".
- [6] Dossier "uso appropriato delle cellule staminali del sangue del cordone ombelicale". Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali, del 19/03/2009; www.ministerosalute.it.
- [7] Ljungman P, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definition e current practice in Europe. *Bone Marrow Transpl* 2006;37:439.
- [8] www.ebmt.org.
- [9] Decreto Legge 31 dicembre 2007, n. 248.
- [10] Legge 28 febbraio 2008 n° 31.
- [11] Legge del 24 febbraio 2009.
- [12] Ordinanza Ministeriale del 4 maggio 2007 e precedenti richiamate.
- [13] www.genico.ch: Società svizzera specializzata in crioconservazione di cellule staminali.
- [14] www.futurastemcells.ch.
- [15] www.bioinst.com.
- [16] Haller MJ, et al. Autologous Umbilical Cord Blood Infusion for Type 1. *Diabetes Exp. Hematol* 2008;36:710-5.
- [17] Yu-Show Fu, et al. Conversion of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells. In Warthon's Jelli to Dopaminergic Neurons in Vitro: Potential Therapeutic Application for Parkinsonism. *Stem Cells* 2006;24:115-24.
- [18] Kang KS, et al. A 37-year-old spinal cord injured female patient, transplanted of multipotent stem cells from human UC blood, with improved sensory perception and mobility, both functionally and morphologically: a case study. *Cytherapy* 2005;7:368-73.
- [19] www.ministerodellasalute.it.