

# 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 ha 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 fu 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 necessari 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 sono 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 450.000 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, è inviata alla banca, dove è 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 sono 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 conformità 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 30.000 e di queste al 31 dicembre 2009, circa 900 sono state utilizzate a scopo trapiantologico, sia in Italia che all'estero.

In queste strutture sono 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 sono gestiti dalle banche pubbliche in stretta collaborazione con ematologi, oncologi e genetisti.

### **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 principi 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.

### **Raccolta e conservazione del Sangue Cordonale per Uso Personale.**

Gli affari sulla conservazione personale di SCO sono cresciuti considerevolmente, specie negli U.S.A. Ci sono molte banche private di SCO che chiedono un pagamento per raccogliere e conservare SCO per uso privato. Le ragioni della diffusione del bancaggio privato comprendono:

(1) un interesse dei genitori a dare ai propri figli un "assicurazione biologica" nel caso che negli anni futuri si sviluppi una malattia che può essere trattata con un trapianto autologo di cellule staminali;

(2) una promozione aggressiva da parte delle banche che offrono la raccolta e la conservazione del SCO per uso privato. Inoltre, i costi del bancaggio del SCO, che sono notevoli per lavoro e risorse, hanno favorito una rapida espansione del bancaggio privato. Una banca pubblica ricupera i costi solo quando le unità di SCO sono cedute per trapianto, mentre una banca privata riceve una immediata entrata quando l'unità di SCO viene prelevata e un'entrata annuale per il mantenimento dell'unità conservata.

E' stata effettuata un'indagine telefonica sulle banche private di SCO in U.S.A. Sono stati contattati medici o altri rappresentanti di 17 banche private di SCO, che costituiscono un inventario complessivo di circa 460.000 unità (16). Hanno risposto in 11 di cui 3 con risposte scritte. Le questioni dell' indagine includevano informazioni sul numero di unità di SCO conservate e sul numero di unità fornite per trapianto, le malattie trapiantate e se le unità di SCO erano usate per trapianto autologo o di membri familiari. L'informazione sui costi della raccolta e della conservazione non è stata ottenuta. Le banche che hanno risposto hanno riportato un totale di 99 unità che erano state rilasciate per trapianto. Due delle banche più grandi (Cord Blood Registry e Viacord) hanno precisato che il grosso delle loro raccolte è avvenuto nei 5 anni precedenti, per cui l'eventuale messa a disposizione delle unità non può essere conosciuta attualmente. Inoltre, esse hanno sottolineato che gli usi medici di unità di SCO autologhe potrebbero espandersi nel futuro rendendo le unità più utili.

Ci sono pochi dati disponibili sui risultati del trapianto con unità di SCO bancate privatamente. Tuttavia, ci sono alcuni casi di unità di SCO conservate per uso personale raccolte alla nascita che sono state usate per trapianto autologo successivamente nella vita. Il primo di tali casi, pubblicato nel 1999 descrive una bambina di 14 mesi con neuroblastoma, che ha avuto il SCO raccolto alla nascita poichè suo fratello aveva una leucemia acuta mieloide (LAM) (17). Ella ha ricevuto un trapianto autologo di SCO ed era viva e senza segni di malattia 14 mesi dopo il trapianto. Fruchtman e coll (18) hanno riferito di un trapianto autologo con successo per un'AA severa, seguito da insufficienza epatica e trapianto di fegato. Due pazienti con AA idiopatica severa insorta rispettivamente all'età di 5 e 9 anni sono stati segnalati al BMT Tandem Meetings del 2007 (19). Entrambi i pazienti sono vivi e in buona salute, con normali conte delle cellule del sangue, con un follow-up di 8 e 3 mesi rispettivamente. Hayani e coll(20) hanno riportato recentemente il primo caso di una unità di SCO autologa che è stata usata per il trattamento di una leucemia. Una bambina di 3 anni con leucemia acuta linfoblastica (LAL), con una recidiva isolata nel sistema nervoso centrale (SNC), ha ricevuto un trapianto autologo di SCO usando cellule del SCO criopreservate e conservate privatamente alla sua nascita. La paziente è senza malattia 24 mesi dopo il trapianto.

L'uso di SCO autologo per malattie autoimmuni è sotto indagine preliminare. Haller e coll(21) hanno trattato 7 bambini con diabete di tipo 1 con infusione di SCO autologo; questi bambini hanno avuto minore necessità di insulina e più bassi livelli di emoglobina A1c di una popolazione scelta a caso di bambini con diabete severo. Il Cord Blood Registry riporta che 11 unità di SCO autologo sono state usate per trapianto di patologie varie come anemia aplastica, paralisi cerebrale, danno cerebrale traumatico, e deficit immunologico, ma nessun dato è stato pubblicato sugli esiti di questi trapianti.

I problemi sulla conservazione del SCO per un futuro uso autologo includono:

- Probabilità di necessità clinica. E' difficile stimare la probabilità di utilizzazione di un'unità di SCO autologo raccolto alla nascita di un bambino sano. In base alla probabilità di sviluppare un cancro, alla necessità di trapianto, e alla

mancanza di un donatore allogenico compatibile, le stime del probabile uso di un'unità di SCO autologo sono imprecise ma dovrebbero variare da 1:2500 (0,04%) a 1:200.000 (0,0005%) (22-26). Il trapianto autologo può essere efficace per pazienti con malattie come linfoma, mieloma, e neuroblastoma, e in molti casi un trapianto autologo di midollo o di sangue periferico è adeguato, o viene preferito un trapianto allogenico di CSE. Tuttavia, i pazienti con insufficienza midollare e sindromi da immunodeficienza genetica, malattie metaboliche da deposito e emoglobinopatie, che necessitano di un trapianto, richiedono un trapianto allogenico e un donatore(22). Pertanto, il SCO conservato privatamente non può essere usato per trattare queste malattie.

- Malattia latente. Le cellule anormali o malate che causano malattia successivamente nella vita possono essere già presenti nel SCO conservato del paziente, e possono non essere rintracciabili. Per esempio, dei ricercatori hanno trovato che cellule ematiche leucemiche sono presenti nel sangue neonatale di bambini successivamente diagnosticati con leucemia. Nel rapporto di Rowley e coll (27), 3 bambini di 2, 5 e 6 anni con LAL e traslocazione cromosomica t(4,11) ebbero le loro carte Guthrie (filtri contenenti sangue neonatale) esaminate e fu trovato che le cellule anormali t(4,11) erano già presenti alla nascita. Per queste ragioni, le banche pubbliche scartano dal loro inventario le unità di SCO se il donatore è successivamente diagnosticato leucemico. Non ci sono stati rapporti pubblicati di trapianti di SCO contenente cellule leucemiche rintracciabili, ma le cellule maligne possono essere al di sotto del livello rintracciabile nella routine.
- Qualità e vitalità. Gli standard per il bancaggio pubblico e per il bancaggio privato del SCO possono differire in termini di eleggibilità materna e di richiesta del numero di cellule nucleate, e questi fattori possono influenzare la qualità complessiva del SCO conservato. Anche la vitalità a lungo termine delle cellule di SCO bancato per uso personale è un problema, poiché le cellule di SCO raccolte alla nascita possono non essere usate per molti anni. E' stato trovato che il SCO è ancora vitale 15 anni dopo la criopreservazione, ma non si sono dati oltre questo limite. (28,29)
- Effetto GVL o Graft-versus-leukemia. L'alta percentuale di ricadute dopo trapianti autologhi o singenici, e il beneficio di un effetto GVL di un trapianto allogenico suggerisce che il SCO autologo non dovrebbe essere la fonte ottimale di cellule per i pazienti leucemici che necessitano di un trapianto.

In considerazione delle informazioni e degli studi di cui sopra, vengono date le seguenti raccomandazioni:

1. I genitori in attesa di un figlio dovrebbero essere incoraggiati a donare il SCO del loro neonato a una banca pubblica quando è possibile.
2. I genitori in attesa di un figlio dovrebbero essere informati che, anche se il bancaggio privato del SCO è disponibile dietro pagamento, la probabilità che un SCO conservato per uso personale serva veramente al loro figlio è estremamente bassa (circa la stessa probabilità di morte della madre durante il parto), e che le attuali

conoscenze sulla vitalità del SCO a lungo termine e sulla probabilità di successo del trapianto autologo di SCO sono limitate.

3. I genitori che, ciò nonostante, scelgono di conservare il SCO per uso personale dovrebbero essere invitati a verificare accuratamente il loro contratto e le loro responsabilità finanziarie, e a informarsi sugli standard di qualità, sul numero medio di cellule nucleate delle unità conservate, e sull'accreditamento della banca di SCO.

### **Necessità e impieghi futuri di SCO**

Il SCO di donatore non familiare come risorsa pubblica è probabile che sia di importanza crescente nel futuro. Il SCO può divenire la fonte di CSE preferita per alcuni pazienti, compresi quelli con donatori volontari non familiari compatibili a livello allelico. Inoltre poiché la compatibilità HLA richiesta è meno stringente con il SCO che con donatori volontari non familiari, l'accesso al trapianto può essere esteso a più minoranze etniche e razziali che hanno un piccolo pool di donatori potenziali registrati.

Attualmente i dati suggeriscono che nei bambini con leucemia, il trapianto di SCO compatibile per 6 su 6 antigeni A e B+ alleli DRB1 è superiore a quello di midollo osseo non familiare compatibile per 8 alleli su 8, e che il trapianto di SCO con 5 alleli compatibili su 6 sia comparabile ma con meno GVHD (5). Se l'inventario di SCO potesse essere aumentato in modo che la maggior parte dei pazienti possa avere trapianti di SCO di volume adeguato compatibili per almeno 5 alleli su 6, il SCO potrebbe sostituire i donatori volontari interamente compatibili o almeno essere comparabile con meno GVHD cronica. Questo è di particolare importanza, dato l'aumentato uso di trapianti da donatori volontari non familiari di sangue periferico e la significativa incidenza associata di GVHD cronica. L'espansione dell'uso del trapianto di SCO nell'adulto sarà facilitata dallo sviluppo di metodi affidabili per diminuire i tassi di non attecchimento, aumentare la velocità dell'attecchimento, e il recupero immunologico, tutto senza aumento della GVHD.

Inoltre, il National Marrow Donor Program (NMDP) ha documentato che la eterogeneità genetica della popolazione degli U.S.A sta aumentando (NMDP. 2007, comunicazione personale).

Dunque, il numero di pazienti senza donatori volontari compatibili disponibili probabilmente aumenterà, e sarà ulteriormente aumentato poiché l'accesso all'assistenza sanitaria per le minoranze razziali è migliorato. Infine, il SCO potrebbe essere una risorsa di CSE che è prontamente disponibile nel caso di un incidente di radiazione di massa o di attacco bioterrorista, dando a un grande numero di persone che necessitano di trapianto, un breve preavviso.

Per tutte queste ragioni l'ASBMT e la comunità del trapianto hanno fortemente incoraggiato il supporto del bancaggio pubblico di SCO e la ricerca di iniziative verso l'ulteriore sviluppo di questa importante risorsa per i trapianti ematopoietici. Altri usi potenziali del SCO al di fuori dell'oncologia potrebbero includere il trapianto di cellule staminali non ematopoietiche che sono presenti nel SCO (per es. cellule staminali mesenchimali e altre popolazioni di cellule staminali non ancora riconosciute), o potrebbero essere favoriti dall'aumentata plasticità delle cellule staminali del SCO e dalla loro abilità a differenziarsi in tessuti alternativi come

l'endotelio, l'osso, la cartilagine, le cellule nervose o cardiache, o la loro abilità ad esprimere geni transfettati.

Indagini precliniche hanno impiegato cellule mononucleate di SCO nella terapia di malattie neurologiche (ictus, trauma del cordone spinale o del cervello, sclerosi laterale amiotrofica), malattie cardiache (infarto o ischemia del miocardio, danno cardiaco, riparazione valvolare), e riparazione di tessuti (30-33). Se il SCO sarà eventualmente utile nel trattamento di queste malattie non è chiaro; la utilità del SCO bancario privatamente per il trattamento di malattie non ematopoietiche e di altre malattie è sconosciuta.

E' possibile, ma non ancora noto, se il SCO bancario privatamente possa eventualmente essere usato per il trattamento di patologie non maligne e avere più larghe applicazioni.

In sintesi, è probabile che gli usi di SCO conservati in banche pubbliche aumentino negli anni futuri: è anche possibile un'espansione dell'utilizzo del SCO conservato per uso personale o familiare. Per il futuro prevedibile, tuttavia, la probabilità di usare SCO conservato privatamente è estremamente piccola. Pertanto, noi raccomandiamo priorità per la donazione pubblica di SCO ogniqualvolta è possibile.

Però i dati nuovi che via via emergono dovrebbero essere recensiti e queste raccomandazioni dovrebbero essere rivalutate periodicamente.

### **Raccomandazioni di altre organizzazioni**

Il nostro comitato ha recensito i risultati e le conclusioni di altre organizzazioni che hanno studiato questi problemi, inclusi quelli che riguardano i campi della pediatria e dell'ostetricia, le organizzazioni mediche internazionali e le agenzie governative. C'è una concordanza schiacciante nelle loro conclusioni sugli usi attuali e futuri del SCO

### **Pediatria e Ostetricia**

I futuri genitori consci della possibilità di conservazione pubblica e privata del SCO domandano frequentemente al loro ostetrico o pediatra un parere sulle due alternative. Per assistere i loro membri nel rispondere a questi quesiti sia l'ACOG (Collegio Americano degli Ostetrici e Ginecologi) che l'AAP (Accademia Americana di Pediatria) hanno preparato delle dichiarazioni ufficiali (34,35). Entrambe le associazioni incoraggiano fortemente i genitori a donare il SCO dei loro figli a banche pubbliche se questa opportunità è disponibile nella loro area geografica.

Esse incoraggiano inoltre i genitori a tenere in conto la conservazione di SCO da donatori dedicati se c'è un familiare di primo grado con una malattia o un disordine noto per essere trattabile col trapianto di SCO.

Entrambe le organizzazioni scoraggiano i genitori dall'acquistare la conservazione privata del SCO come "assicurazione biologica" contro l'eventualità che il loro figlio possa un giorno necessitare del proprio SCO per trapianto.

Entrambe le organizzazioni esprimono serie preoccupazioni sulle tattiche che alcune banche utilizzano per vendere la conservazione privata del SCO ai genitori in attesa di un figlio, i quali hanno relativamente poco tempo per indagare sul problema e per prendere una decisione informata.

Queste tattiche spesso comprendono affermazioni esagerate sulla vulnerabilità del figlio neonato nel corso della vita, sui vantaggi di avere un SCO conservato, e sui



loro obblighi come genitori responsabili e attenti. Entrambe le organizzazioni indicano la necessità di un consenso informato prima di arrivare al travaglio e al successivo parto, di testare le unità di SCO per malattie infettive, e di informare i genitori dei risultati dei test. Infine la A.A.P., raccomanda che, se un medico o un'infermiera riceve in qualunque modo una ricompensa per consultare o per reclutare i genitori a bancare privatamente il SCO del loro neonato, questo fatto dovrebbe essere rivelato ai genitori.

### **Internazionale**

Diverse organizzazioni in Europa hanno pubblicato dichiarazioni ufficiali sulla conservazione del SCO per uso personale.

Nel mondo ci sono approssimativamente 134 banche private con un numero stimato di 780.000 unità di SCO conservate (36). La dichiarazione dell'Unione Europea afferma: "La possibilità di usare le cellule staminali del proprio SCO per una medicina rigenerativa è attualmente puramente ipotetica.

La ricerca in questo campo è solamente in uno stadio molto precoce.... la legittimità di banche commerciali di sangue cordonate per uso autologo dovrebbe essere messa in discussione poiché esse vendono un servizio che al presente non ha un'utilità reale tra le opzioni terapeutiche"(37).

In Italia e in Francia la vendita di servizi di raccolta e conservazione del SCO per uso personale è illegale. In Spagna è permessa dalla legge.

### **Conclusioni**

Dopo il primo rapporto di un trapianto con successo di SCO quasi 20 anni fa l'utilizzo del SCO si è espanso rapidamente e ha fiorito il bancaggio di SCO.

La probabilità che un 'unità di SCO sia rilasciata per trapianto da una banca pubblica è almeno 100 volte maggiore di quella di un'unità di SCO bancata in privato. Tuttavia il numero di unità di SCO conservate privatamente per uso personale o familiare è attualmente 3 volte più grande del numero di unità conservate nelle banche pubbliche. Il SCO è una risorsa preziosa per la comunità, e i genitori in attesa di un figlio dovrebbero essere educati a prendere decisioni informate sui suoi usi.

Per assistere i genitori in attesa a prendere una decisione informata, il comitato ha preparato un sommario delle sue considerazioni, conclusioni, e raccomandazioni in termini laici utilizzando un formato di domanda e risposta (vedi Appendice)

## **Appendice: Vorresti conservare il sangue del cordone ombelicale del tuo bambino ? Alcuni fatti per aiutarti nella tua decisione**

### **1. Perché si raccoglie il sangue del cordone ombelicale?**

Negli anni recenti i medici hanno trattato con successo pazienti con malattie pericolose per la vita come la leucemia, trapiantandoli con sangue prelevato dal cordone ombelicale .

Questo nuovo trattamento, detto trapianto di sangue cordonale, ha indotto molti genitori in attesa di un figlio a considerare la conservazione del sangue del cordone ombelicale del loro figlio per un possibile uso futuro.

### **2. Posso raccogliere e conservare il sangue del cordone per il mio stesso figlio nel caso sia necessario ?**

Sì, ma la probabilità che uno usi il proprio sangue cordonale è molto bassa. Attualmente è meno di 4/100 dell'1%. Molti pazienti che necessitano di un trapianto di sangue cordonale ,per curare la loro malattia, hanno bisogno delle cellule di un donatore, non delle proprie cellule del sangue. Il loro sangue cordonale può avere le stesse cellule che hanno causato la loro malattia. Frequentemente, i fratelli e le sorelle sono i più compatibili come donatori. Altrimenti i registri pubblici, come il National Marrow Donor Program (NMDP), possono trovare donatori non familiari di sangue cordonale o donatori adulti volontari per molte persone che hanno bisogno di un trapianto.

### **3. Può il sangue del cordone del mio bambino aiutare un membro della famiglia o un amico ?**

Se il bambino ha un fratello o una sorella con una malattia che può essere trattata con un trapianto di sangue cordonale, il bancaggio del sangue del cordone del bambino può avere un senso e può essere raccomandato dal vostro dottore.

Per tali famiglie, il Childrens Hospital Oakland sibling Donor Cord Blood Program (CHORI) è specializzato nel bancaggio gratuito del sangue di cordone. Anche diverse banche pubbliche di sangue cordonale conservano il sangue di cordone per famiglie che hanno una ben definita necessità delle cellule.

Il prelievo e la conservazione del sangue cordonale del bambino può essere raccomandato se un genitore del bambino ha una malattia che può essere trattata con trapianto, i genitori condividono marcatori genetici detti antigeni HLA, e non è disponibile un donatore migliore. Il bancaggio del sangue di cordone per membri familiari diversi dai fratelli e sorelle del bambino e dai genitori biologici non è consigliato senza indicazione del medico, poiché è improbabile che l'unità di sangue cordonale possono essere utilizzata.

### **4. Posso donare il sangue del cordone del mio bambino a chiunque ne abbia bisogno ?**

La donazione del sangue del cordone del tuo bambino a una banca pubblica è incoraggiata ogniqualvolta è possibile. Un elenco delle banche che accettano donazioni di sangue cordonale può essere trovato sul sito Web del National Marrow Donor Program [www.marrow.org](http://www.marrow.org) alla voce Donor Information o al telefono 800-627-7692. Non tutti gli ospedali prelevano il sangue del cordone, e non tutte le unità di sangue cordonale possono essere accettate per la conservazione a causa della

storia sanitaria dei genitori, del volume di sangue cordonale prelevato, o di altre considerazioni.

#### **5. La procedura usata per prelevare il sangue del cordone è sicura per il mio bambino ?**

Si. Il sangue del cordone viene prelevato dopo che il bambino è stato partorito e non comporta alcun rischio per il neonato o per la madre. Tuttavia possono esserci alcune situazioni in cui non è consigliabile prelevare il sangue del cordone, come nel caso di parto gemellare o se il bambino è prematuro. Ti prego di parlarne col tuo medico prima di prendere una decisione.

#### **6. Quanto costa donare o conservare il sangue del cordone ?**

Non c'è alcun costo per i genitori per la donazione del sangue cordonale. La conservazione privata per uso personale solitamente richiede un pagamento iniziale più un costo annuale di conservazione.

#### **7. Dove posso avere maggiori informazioni ?**

Puoi avere maggiori informazioni dalle seguenti fonti :

- National Marrow Donor Program al 1-800-627-7692 o in [www.marrow.org](http://www.marrow.org)
- Blood and Marrow Transplant Information Network al 1-888-597-7694 o in [www.bmtinfonet.org](http://www.bmtinfonet.org)
- Una guida per i genitori alle banche di sangue cordonale <http://parentsguidecordblood.org>.

#### **8. Che cosa posso fare con il sangue del cordone ombelicale di mio figlio ?**

a) Donarlo a chiunque ha bisogno di un trapianto....

- ⌚ E' raccomandato dalla Società Americana del Sangue e del Trapianto di midollo, dal Collegio Americano degli Ostetrici e Ginecologi, e dalla Accademia Americana di Pediatria.
- ⌚ Chiama il Programma Nazionale Donatori di Midollo (National Marrow Donor Program) al 800-627-7692 o visita il sito [www.marrow.org/DONOR/index.html](http://www.marrow.org/DONOR/index.html) per un elenco delle banche che accettano donazioni.

b) Conservarlo per uso privato poichè un genitore o un fratello o una sorella ha una malattia che può essere trattata con un trapianto di sangue cordonale....

- ⌚ E' raccomandato dalla Società Americana del Sangue e del Trapianto di midollo, dal Collegio Americano degli Ostetrici e Ginecologi, e dalla Accademia Americana di Pediatria.
- ⌚ Chiama il Programma Donatori Fratelli di Sangue Cordonale dell'Ospedale dei Bambini di Oakland (Children's Hospital Oakland Sibling Donor Cord Blood Program) (CHORI) al 510-450-7600 o il National Marrow Donor Program (vedi sopra) per maggiori informazioni.

c) Conservarlo per uso privato in futuro, nel caso insorga una necessità ...

- ⌚ Non è raccomandato dalla Società Americana del Sangue e del Trapianto di Midollo, dal Collegio Americano degli Ostetrici e Ginecologi, e dalla Accademia Americana di Pediatria.
- ⌚ Contatta una banca privata di sangue cordonale. Un elenco delle banche private può essere trovato online in <http://parentsguidecordblood.org>

## 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".
- 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 umbilical 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.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).
- 19) Johnson FL. "Placental blood transplantation and autologous banking – 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 utilisation autologue ou de recherché. Disponible a: <http://www.ccneethique.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. Disponible a: [http://ec.europa.eu/european\\_group\\_ethics/docs/avis19\\_fr.pdf](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? Disponible a: [http://www.asbmt.org/guide\\_for\\_parents](http://www.asbmt.org/guide_for_parents).
- 32) American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Revises Opinion on Cord Blood Banking. Disponible a: [http://www.acog.org/from\\_home/publications/press\\_releases/nr02-01-08-2.cfm](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. Disponible 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.