

RELAZIONE SULLA RACCOLTA E CONSERVAZIONE DELLE CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE DEL SANGUE CORDONALE

La seguente relazione viene elaborata ad uso del Comitato Indipendente per la Bioetica dell'I.R.C.C.S. Burlo Garofolo di Trieste, in riferimento a quanto emerso nella riunione del 6 aprile 2009 ed in seguito alla richiesta di parere avanzata dall'A.G.M.E.N. F.V.G. (Associazione Genitori Malati Emopatici Neoplastici).

1. INTRODUZIONE

Dal 1988, e cioè dalla data del primo trapianto di midollo osseo con cellule staminali emopoietiche (CSE) del SCO eseguito in Francia¹, quel materiale che fino a poco tempo prima era considerato uno scarto, assume il ruolo di rilevante fonte di CSE, importantissime nella pratica clinica². La dimostrazione che le CSE contenute nel SCO potevano costituire, almeno nei bambini, una valida alternativa al sangue midollare da donatore fino ad allora utilizzato nei trapianti di midollo osseo allogenici, aprì nuove prospettive terapeutiche inducendo, tra le varie conseguenze, la costituzione in tutto il mondo di banche per la crioconservazione delle sacche di SCO. Questa rete, che oggi conta più di cento siti, ha nei suoi "caveau" oltre 450.000 unità di SCO congelate e disponibili all'uso trapiantologico.³ Si possono riconoscere differenti tipi di banche in base alla loro veste giuridica (pubblica o privata) ed in base al tipo di attività condotta (profit o non-profit)⁴. Mentre le banche pubbliche, normalmente non-profit, accolgono le unità di SCO donate alla comunità, le banche private, prevalentemente profit, offrono, dietro corresponsione di un compenso che varia dai 2.500,00 ai 3.200,00 euro, un servizio di conservazione per uso esclusivamente personale delle sacche di SCO raccolte. Recentemente le banche private ad attività profit hanno esteso la loro azione facendo leva da un lato sul desiderio dei genitori di dare ai propri figli una sorta di "assicurazione biologica" e dall'altro basandosi su programmi di promozione sempre più aggressivi.⁵ Questa evoluzione riscontrata più o meno marcatamente in tutto il mondo ha posto alcuni interrogativi, soprattutto di natura etica.

¹ 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.

² Anjali J.Kaimal, Catherine C.Smith, Russell K. Laros Jr, Aaron B. Caughey, and Yvonne W. Cheng: "Cost-effectiveness of Private Umbilical Cord Blood Banking", *Obstet Gynecol* 2009; 114:848 – 55.

³ Ministero della Salute: "Uso appropriato delle cellule staminali del sangue del cordone ombelicale". 2009.

⁴ European Group on ethics in science and new technologies to the European Commission: Opinion n. 19 "Ethical Aspects of umbilical cord blood banking", 2004.

⁵ American Society for Blood and Marrow Transplantation Committee Report: "Collection and Preservation of Cord Blood for Personal Use", *Biol. Of Bone and Marrow Transpl.* 14:356-363 (2008)

2. ASPETTI LEGALI

2.1 Legislazione Nazionale

Le attività delle banche di SCO, strutture deputate alla conservazione di cellule staminali emopoietiche cordonali, sono disciplinate, in primo luogo, dalla Legge n. 219/2005 recante “Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati”, nonché dal D.Lgs. n. 191/2007, che ha attuato e recepito la Direttiva europea 2004/23/CE in tema di tessuti e cellule relativamente alle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l’approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani. In base alla Legge n. 219/2005, si afferma innanzitutto il principio che “La donazione [...] del SCO è un gesto volontario e gratuito al quale ogni donna può dare il proprio assenso informato al momento del parto” (art. 3, c. 3). Il D.Lgs. n. 191/2007 (art. 6, c. 1) prevede invece, con generico riferimento al settore dei tessuti e delle cellule, che siano definiti, con accordo da stipularsi in Conferenza Stato-Regioni, i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici degli istituti dei tessuti (dunque anche delle banche cordonali).⁶

La donazione e conservazione del sangue da cordone ombelicale rappresentano per il nostro Servizio Sanitario Nazionale un interesse primario. Il Decreto Ministeriale 18 novembre 2009 “Disposizioni in materia di conservazione di cellule staminali da sangue del cordone ombelicale per uso autologo-dedicato” nel prendere in considerazione gli utilizzi del SCO ne consente:

- la donazione, a fini solidaristici, e la conservazione per uso allogenico, cioè in favore di persone diverse da quelle da cui le cellule sono prelevate in strutture pubbliche a ciò preposte;
- la conservazione di sangue da cordone ombelicale per uso dedicato al neonato con patologia in atto al momento della nascita o evidenziata in epoca prenatale, o per uso dedicato a consanguineo con patologia in atto al momento della raccolta o pregressa, per la quale risulti appropriato l'utilizzo di cellule staminali da sangue cordonale, previa presentazione di motivata documentazione clinico sanitaria;
- la conservazione per uso dedicato nel caso di famiglie a rischio di avere figli affetti da malattie geneticamente determinate per le quali risulti appropriato l'utilizzo di tali cellule, previa presentazione di motivata documentazione clinico sanitaria rilasciata da un medico specialista nel relativo ambito clinico. In questi ultimi casi si tratta di “donazione dedicata” e le cellule staminali, conservate gratuitamente nelle banche italiane, sono ad esclusiva disposizione del soggetto al quale sono state dedicate in ragione della sua patologia. L'elenco delle patologie, per le quali è consolidato l'uso per il trapianto di cellule staminali emopoietiche è riportato in allegato al decreto 18 novembre 2009 (cfr. p.to 3.2.3 Il trapianto allogenico, pagg. 3-4);

⁶ Prete A., Masetti R., Pession A.: “Uso appropriato delle cellule staminali del Sangue del Cordone Ombelicale (SCO)”, in corso di pubblicazione su Trapianti, CNT, dicembre 2010.

- la conservazione per uso autologo-dedicato, nel caso di particolari patologie non ancora presenti nell'elenco in allegato al decreto 18 novembre 2009, ma per le quali sussistano comprovate evidenze scientifiche di un possibile impiego di cellule staminali del sangue da cordone ombelicale anche nell'ambito di sperimentazioni cliniche approvate secondo la normativa vigente, previa presentazione di una documentazione rilasciata da un medico specialista nel relativo ambito clinico;
- come previsto anche dall'Accordo Stato Regioni del 29 aprile 2010, rimane in vigore la possibilità di esportare a proprie spese, il campione di sangue prelevato dal cordone ombelicale ad uso autologo per la conservazione presso banche operanti all'estero. L'accordo, operativo dal 1 luglio 2010, prevede che il nulla osta all'esportazione venga rilasciato dalla Regione o Provincia autonoma territorialmente competente secondo le modalità previste dalla norma stessa. Nel caso in cui non siano ancora state attivate le procedure da parte delle Regioni e Province autonome il Ministero della Salute continua ad assicurare il rilascio del nulla osta all'esportazione secondo le modalità previste dall'ordinanza ministeriale 1 marzo 2010.

Il medesimo decreto altresì vieta esplicitamente l'istituzione sul territorio nazionale di banche private per la conservazione del SCO e la pubblicità ad esse collegata.

Al fine di promuovere la donazione e conservazione ad uso allogenico a fini solidaristici, gratuitamente e in strutture pubbliche, nonché il potenziamento delle biobanche previsto dall'Accordo Stato-Regioni del 25 marzo 2009, è stato emanato, in attuazione al disposto dell'articolo 10, comma 3, della Legge 219/2005, il decreto ministeriale 18 novembre 2009 "Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone". Tale Rete è coordinata dal Centro Nazionale Sangue, in sinergia con il Centro Nazionale Trapianti per gli aspetti correlati al trapianto ematopoietico, ed ha la finalità di creare i collegamenti tra le banche esistenti sul territorio nazionale, il cui numero attualmente è di 18.

A completamento della normativa relativa alla conservazione del sangue da cordone ombelicale, sono stati definiti, con l'Accordo del 29 ottobre 2009, sulla base di Standard nazionali ed internazionali, i requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi delle banche di sangue cordonale, afferenti alla Rete nazionale delle banche.⁷

Per quanto concerne la disciplina riguardante il rilascio dell'autorizzazione all'esportazione delle unità di SCO all'estero, occorre far riferimento all'"Accordo Stato-Regioni sull'esportazione di campioni di SCO per uso personale ai fini della loro conservazione all'estero", stipulato in Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 29-04-2010. Con tale accordo si è sancito il passaggio della competenza nel rilascio dell'autorizzazione all'esportazione dei suddetti campioni di SCO dal Ministero della Salute alle Regioni, senza perdita della tracciabilità.

⁷ Dal sito del Ministero della Salute:
<http://www.salute.gov.it/speciali/piSpecialiNuova.jsp?id=86&area=ministero&colore=3>

Sempre a presidio delle esigenze di tracciabilità e sicurezza, è stato stipulato l'Accordo Stato-Regioni nella seduta della Conferenza del 29/04/2010, per la gestione dei registri regionali dei donatori di staminali emopoietiche. Va detto, infine, che alle banche per la conservazione del SCO si applicano anche gli standard operativi nazionali, come definiti nell'Accordo Stato-Regioni n. 1770 del luglio 2003, oltre che standard internazionali (Fact-Nectcord). Inoltre sono in fase di definizione le "Linee guida per l'accreditamento delle Banche di sangue cordonale", come definito all'articolo 6, comma 1 del D.Lgs. 191/2007.⁸

2.2 Legislazione Regionale

Il programma di raccolta e trasporto del sangue del cordone ombelicale della Regione Friuli Venezia-Giulia, vista la legislazione a livello nazionale, si basa in particolare su tre documenti:

- la delibera della Giunta Regionale n. 3163 del 22.12.2006 "Linee annuali per la gestione del servizio sanitario regionale nel 2007", la quale prevede che "in raccordo con il Centro Regionale Trapianti, il sistema trasfusionale regionale identificherà un responsabile regionale, con esperienza in campo di sistemi di gestione per la qualità, con la responsabilità di assicurare la qualità del processo e con l'incarico di costituire l'interfaccia unica dei punti nascita/centri di raccolta con la Banca del cordone di Padova. La figura di tale responsabile della qualità sarà collocata presso la struttura trasfusionale dell'IRCCS Burlo Garofolo."
- la delibera della Giunta Regionale n. 2690 del 22.12.08 che sancisce i termini dell'accordo con la Regione Veneto per il bancaggio presso la Banca del Sangue del Cordone Ombelicale di Padova delle unità raccolte in Friuli Venezia Giulia.
- e la delibera della Giunta Regionale n. 127 del 21 gennaio 2009, che affida alla Protezione Civile "l'attività di coordinamento della raccolta e di trasporto del sangue di cordone ombelicale, nell'ambito della Rete regionale di raccolta prevista con Generalità della Giunta regionale 20 novembre 2008, n. 2496, con lo scopo di favorire ed incentivare la donazione del sangue cordonale nel Friuli Venezia Giulia".

La generalità di Giunta n. 2496 del 20.11.2008 riporta nell'allegato il Protocollo Operativo per il trasporto delle unità di sangue alla banca di SCO di Padova che viene assicurato dalla Protezione Civile.

In seguito all'attuazione di questo programma sono stati attivati per la raccolta tutti gli 11 punti nascita della Regione.⁹

Una recente delibera regionale, la n. 2324 del 18 novembre 2010, ha inoltre affidato alle Direzioni Sanitarie dei punti nascita la responsabilità del "rilascio dell'autorizzazione all'esportazione del SCO

⁸ Prete A., Masetti R., Pession A.: op. cit.

⁹ Dal sito dell'Agenzia Regionale di Sanità;

<http://www.ars.sanita.fvg.it/portale/dettaglioProgetto.asp?IDSessione=&IDLingua=1&IDScheda=42>

per uso autologo presso banche operanti all'estero" e fissato l'importo dovuto a "ristoro dei costi sostenuti relativamente alle operazioni svolte per il rilascio dell'autorizzazione e la raccolta dei campioni di SCO."

3. ASPETTI SCIENTIFICI

3.1 *Il Sangue del Cordone Ombelicale*

Il SCO, raccolto in sacca al momento del parto con metodica sterile, è ricco di CSE in grado di dare origine a tutti gli elementi corpuscolati del sangue periferico (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine). Le CSE sono in grado di rigenerare il midollo osseo in tutti i casi in cui questo è stato danneggiato in seguito a patologie, esposizione a radiazioni ionizzanti o trattamenti chemioterapici.¹⁰

Ci sono due metodiche non invasive generalmente accettate per raccogliere il SCO del neonato: subito dopo il parto e prima della separazione della placenta dalla parete dell'utero o facendo partorire la placenta con il cordone pinzato e passandola dal campo operatorio o del parto ad un assistente che esegue la raccolta del SCO. Diversi studi hanno confrontato le unità di SCO raccolte con le due tecniche, e, in complesso, non ci sono differenze sostanziali o significative nel volume totale di sangue, nella conta delle cellule CD34+, o nella conta delle cellule nucleate totali, tra i due metodi.¹¹

Il SCO può essere raccolto anche durante il parto con taglio cesareo.

Dopo la raccolta, il SCO viene ridotto di volume, congelato a bancario in azoto liquido a -196°C. Secondo l'attuale esperienza le sacche destinate a fini trapiantologici possono essere conservate fino a 15 anni.^{12 13} Prima del congelamento sul SCO e sulla madre vengono eseguite una serie di analisi per garantire l'immunità del campione da patologie infettive. Inoltre il campione viene tipizzato HLA (Human leukocyte antigen) allo scopo di definirne la compatibilità per un futuro uso trapiantologico. In condizioni ottimali, purtroppo, solo il 25% circa delle unità cordonali raccolte risponde ai criteri qualitativi e quantitativi stabiliti dalla normativa italiana ed europea di riferimento, nonché dagli standard clinico-trapiantologici necessari ed è, pertanto, utilizzabile a scopo clinico.¹⁴ I dati relativi alle unità cordonali conservate presso le banche pubbliche vengono trasmessi al Registro Internazionale dei Donatori di Midollo Osseo che li rende visibili 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

¹⁰ Ministero della Salute: op. cit.

¹¹ Lasky LC, Lane T, Miller J, et al: In utero or ex utero cord blood collection: which is better? *Transfusion*. 2002;42:1261-1267.

¹² Prete A., Masetti R., Pession A.: op. cit.

¹³ Spurr E.E., Wiggins N.E., Marsden K.A., Lowenthal R.M., Ragg S.J.: "Cryopreserved human haematopoietic stem cells retain engraftment potential after extended (5-14 years) cryostorage." *Cryobiology* 2002; 44: 210-7.

¹⁴ Centro Nazionale Sangue e Centro Nazionale Trapianti nota congiunta: "Posizione sull'uso autologo del sangue cordonale." Settembre 2010.

Trapianti, per i rispettivi ambiti di competenza.¹⁵ L'inventario complessivo delle unità conservate nella rete delle banche italiane è al 30 giugno 2010 di 30.512 unità frutto di 110.576 donazioni solidaristiche dal 1990 ad tutto il primo semestre 2010, con un indice di bancaggio del 23%.¹⁶

Se la bassa cellularità di staminali emopoietiche nel cordone, e la necessità di una dose minima pro chilo da destinare al paziente, ha rappresentato negli anni passati un limite all'utilizzo, e quindi il ricevente era prevalentemente un paziente di età pediatrica, recentemente le nuove strategie e il miglioramento delle terapie di supporto nella pratica clinica hanno consentito di estendere il trapianto con CSE cordonali al paziente adulto tanto che il numero di questi trapianti non solo è aumentato ma ha addirittura superato i trapianti pediatrici.¹⁷

L'esperienza clinica ha messo in luce tre principali vantaggi del SCO non familiare. Primo, poiché è una fonte di CSE criopreservate, il SCO è disponibile rapidamente senza dover attendere il donatore ed ha il vantaggio che un trapianto può essere programmato in base alle necessità del paziente piuttosto che alla disponibilità del donatore. Secondo, in confronto al trapianto di CSE da sangue midollare, l'incidenza di GVHD (graft versus-host disease) è più bassa nei trapianti di SCO non familiari senza però scontare la perdita dell'effetto GVT (trapianto contro il tumore) che si sperimenta nei trapianti autologhi.¹⁸ Terzo, in casi particolari, data la minore aggressività immunitaria, abbiamo la possibilità di accettare una compatibilità donatore/ricevente meno rigorosa che con il midollo osseo.¹⁹

3.2 Utilizzo del sangue del Cordone ombelicale.

3.2.3 Il trapianto allogenico

Una prestazione sanitaria è "appropriata" se è basata su evidenze scientifiche che scaturiscono dai risultati di rigorosi studi clinici prospettici, controllati, dimostrati e ripetibili a livello nazionale e internazionale.

L'impiego delle cellule staminali cordonali per uso allogenico, cioè in persona estranea al donatore, è ormai consolidato e documentato dalla letteratura scientifica internazionale. Le patologie per le quali esistono scientificamente provate indicazioni al trapianto di CSE sono le seguenti:

¹⁵ Ministero della Salute: op. cit.

¹⁶ Il Centro Nazionale Sangue in ADOCES tavola rotonda: "Donazioni e trapianti di cellule staminali emopoietiche, oggi", Novembre 2010.

¹⁷ A. Bosi "Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare ONLUS": "Disposizioni in materia di raccolta e utilizzo del sangue cordonale – Audizione Camera dei Deputati" Novembre 2009.

¹⁸ Eapen M.: "Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukemia: a comparison study." Lancet. 2007;369:1947-1954.

¹⁹ Arcese W. Università Di Roma Tor Vergata: "E' opportuna la conservazione privata del sangue placentare per il proprio figlio sano?"

<http://www.trapianti.salute.gov.it/cnt/cntPrimoPianoDett.jsp?area=cnt-generale&menu=menuPrincipale&label=stacom&id=239> Settembre 2010.

Leucemie e linfomi

Leucemia linfoblastica acuta, Leucemia mieloide acuta, Leucemia acuta bifenotipica, Leucemia acuta indifferenziata, Leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto, Linfoma di Hodgkin, Linfomi non-Hodgkin, Leucemia linfatica cronica, Leucemia prolinfocitica

Disordini mielodisplastici/mieloproliferativi

Sindromi mielodisplastiche, includenti:

Anemia refrattaria (AR), Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (ARSA), Anemia refrattaria con eccesso di blasti (AREB), Anemia refrattaria con eccesso di blasti in trasformazione (AREB-t), Leucemia mielomonocitica cronica, Leucemia mielomonocitica giovanile, Citopenia refrattaria, Leucemia mieloide cronica Philadelphia positiva, Mielofibrosi idiopatica, Policitemia vera, Trombocitemia essenziale

Disordini della plasmacellula

Mieloma multiplo, Leucemia plasmacellulare, Macroglobulinemia di Waldenstrom, Amiloidosi

Insufficienze midollari mono/plurilineari

Anemia aplastica acquisita, Anemia di Fanconi, Discheratosi congenita, Emoglobinuria parossistica notturna, Anemia di Blackfan-Diamond, Anemia diseritropoietica congenita, Aplasia pura della serie eritroide acquisita, Porpora amegacariocitica congenita (da mutazione del gene del recettore per la trombopoietina), Disordini congeniti delle piastrine (malattia di Bernard-Soullier, tromboastenia di Glanzmann), Agranulocitosi congenita (sindrome di Kostmann), Sindrome di Shwachman-Diamond

Emoglobinopatie

Beta Talassemia, Anemia a cellule falciformi, Selezionati casi di deficit di piruvato-kinasi con dipendenza trasfusionale

Istiocitosi

Linfoistiocitosi emofagocitica familiare, Sindrome di Griscelli, Sindrome di Chediak-Higashi, Istiocitosi a cellule di Langerhans (Istiocitosi X)

Disordini congeniti del sistema immunitario

Malattia granulomatosa cronica, Deficit delle proteine di adesione leucocitaria,

Immunodeficienze combinate gravi (SCID), includenti:

Deficit di adenosin-deaminasi, Difetto delle molecole HLA di classe I e II, Difetto di Zap70, Sindrome di Omenn, Deficit di purin-nucleoside-fosforilasi, Disgenesia reticolare, Difetto della catena gamma comune a multiple citochine, Difetto di JAK3, Sindrome da iper-IgM, Sindrome di Wiskott-Aldrich, Sindrome linfoproliferativa X-linked (Sindrome dei Duncan o Sindrome di Purtillo), Ipoplasia cartilagine-capillizio, Sindrome di DiGeorge, Sindrome IPEX (immunodeficienza con poliendocrinopatia, enteropatia, X-linked)

Errori congeniti del metabolismo

Sindrome di Hurler (MPS-IH), Sindrome di Scheie (MPS-IS), Sindrome di Maroteaux-Lamy (MPS-VI), Sindrome di Sly (MPS-VII), Adrenoleucodistrofia, Fucosidosi, Malattia di Gaucher, Malattia di Krabbe, Mannosidosi, Leucodistrofia metacromatica, Mucopolisidosi II (I-cell disease), Lipofuscinosi ceroido neuronale (malattia di Batten), Malattia di Sandhoff, Osteopetrosi, Osteogenesis imperfecta

Altri disordini ereditari

Porfiria eritropoietica congenita (malattia di Gunther)

Altre neoplasie

Sarcoma di Ewing, Neuroblastoma, Carcinoma a cellule chiare del rene, Rhabdomyosarcoma

Altre indicazioni

Sindrome di Evans, Sindrome linfoproliferativa autoimmune (da difetto di FAS, FAS-L, Caspasi), Sclerosi sistemica progressiva

Per queste stesse patologie è indicata la raccolta e conservazione dedicata per un familiare nei casi e modalità previste dalla legge (cfr. 2.1. La legislazione nazionale, pgg 1-2).²⁰

3.2.4 La conservazione dedicata

Quando si verifica il caso che in una famiglia un figlio sia affetto, o ci sia il ragionevole timore che i figli possano essere affetti, da una delle patologie riportate nell'elenco di cui al capitolo precedente oppure per le quali *“sussistano comprovate evidenze scientifiche di un possibile impiego di cellule staminali del sangue da cordone ombelicale anche nell'ambito di sperimentazioni cliniche approvate secondo la normativa vigente”*²¹ viene consigliata la conservazione dedicata del SCO dei figli. In questo caso la sacca viene conservata presso una struttura pubblica con costi a carico dello Stato, ma il suo impiego viene riservato ai fratelli del donatore che dovessero eventualmente ammalarsi. La probabilità di riscontrare una compatibilità tra fratelli è del 25%.²²

Va sottolineato che questa pratica è assolutamente preferibile in quanto la raccolta può essere effettuata senza alcun rischio per il piccolo donatore, ma va detto che in ogni caso il fratello compatibile potrà in ogni momento della sua vita donare le CSE sia da midollo osseo che da sangue periferico dopo stimolazione farmacologica.²³

3.2.5 Il trapianto autologo

²⁰ A. Bosi “Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare ONLUS”: op.cit.

²¹ Decreto 18 novembre 2009: “Disposizioni in materia di conservazione delle cellule staminali da sangue del cordone ombelicale per uso autologo-dedicato”

²² World Marrow Donor Association: “Policy Statement for the Utility of Autologous or Family Cord Blood Unit Storage”. Maggio 2006.

²³ World Marrow Donor Association: op. cit.

Al contrario dell'uso allogenico, non esistono per l'uso autologo dello SCO evidenze altrettanto solide: sono riportati in letteratura solo casi aneddotici (e più precisamente, solo 3 casi aneddotici).^{24 25}
26

Per quanto riguarda la segnalazione di studi clinici che prevedono l'uso di SCO autologo nel trattamento del diabete mellito di tipo I²⁷, in casi di danni cerebrali neonatali²⁸ o in altri campi della cosiddetta medicina rigenerativa, i risultati sono ancora preliminari o necessitano, comunque, di ulteriori approfondimenti.²⁹

L'indicazione di gran lunga preminente quindi per il trapianto autologo riguarda pazienti in aplasia midollare conseguente a radio o chemioterapia per i quali vi è la necessità di ripopolare il midollo osseo. Questi pazienti in realtà non necessitano del loro SCO in quanto vengono trasfusi con CSE a loro prelevate dal sangue periferico dopo stimolazione farmacologica.³⁰ Fanno eccezione i rari casi di neonati con patologia in atto al momento della nascita o evidenziata in epoca prenatale per i quali l'utilizzo autologo del SCO è raccomandabile e previsto dalla legge.³¹

Al di fuori di queste particolari situazioni il trapianto autologo non trova alcuna indicazione scientificamente provata.³²

Vi sono inoltre altri due elementi che rendono controproducente la scelta terapeutica del trapianto autologo di SCO:

- l'impossibilità di godere dell'effetto graft versus leukemia e cioè l'effetto immunoterapico nei confronti delle cellule malate eventualmente ancora circolanti. 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;
- la possibilità di reinfondere con le CSE del SCO anche la radice genetica della malattia che si sta cercando di combattere.^{33 34} Ciò vale per la leucemia, nella quale ormai è nota l'esistenza

²⁴ Ferreira E., Pasternak J., Bacal N., de Campos Guerra J.C., Mitie Watanabe F. : « Autologous cord blood transplantation. » *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1041.

²⁵ Fruchtman S.M., Hurler A., Dracker R., et al.: "The successful treatment of severe aplastic anemia with autologous cord blood transplantation." *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10: 741-2.

²⁶ Hayani A., Lampeter E., Viswanatha D., Morgan D., Salvi S.N.: "First report of autologous cord blood transplantation in the treatment of a child with leukemia.", *Pediatrics* 2007; 119: 296-300.

²⁷ Haller M.J., Viener H.L., Wasserfall C., Brusko T., Atkinson M.A., Schatz D.A.: "Autologous umbilical cord blood infusion for type 1 diabetes.", *Exp Hematol* 2008; 36: 710-5.

²⁸ Duke University: "Cord Blood for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy.", Protocollo clinic: NCT00593242.

www.clinicaltrials.gov.

²⁹ Prete A., Masetti R., Pession A.: op. cit.

³⁰ European Group on ethics in science and new technologies to the European Commission: op. cit.

³¹ Decreto 18 novembre 2009: "Disposizioni in materia di conservazione delle cellule staminali da sangue del cordone ombelicale per uso autologo-dedicato".

³² Ministero della Salute: op. cit.

³³ Ministero della Salute: op. cit.

³⁴ American Society for Blood and Marrow Transplantation Committee Report: op. cit.

di cellule preleucemiche³⁵, ma anche per emoglobinopatie o altre patologie ereditarie per le quali il difetto genetico è già presente al momento della nascita.

Viene quindi a mancare una qualsiasi base scientifica per la conservazione ad uso autologo del SCO.³⁶

Vale però la pena fare anche alcune altre considerazioni:

- in base alla probabilità di sviluppare un cancro, alla necessità di trapianto, e alla mancanza di un donatore allogenico compatibile, le stime sul probabile uso autologo di un'unità di SCO sono imprecise ma dovrebbero variare da 1:2500 (0,04%) a 1:200.000 (0,0005%);^{37 38}
- qualora si identificassero in futuro procedure di trapianto autologo realmente efficaci, la grande maggioranza (>97%) di coloro che hanno donato presso le banche pubbliche potrebbero ritrovare la propria unità di sangue cordonale ancora disponibile;³⁹
- la possibilità di poter curare con le CSE del sangue cordonale autologo malattie degenerative (infarto del miocardio, sclerosi laterale amiotrofica, morbo di Parkinson...) è al momento priva di evidenze scientifiche;⁴⁰
- anche se in un prossimo futuro la ricerca nel campo della medicina rigenerativa riuscisse a risolvere alcuni problemi (controllare la differenziazione delle cellule staminali, avere l'evidenza dell'efficacia e sicurezza della terapia cellulare, riuscire a conservare le CSE del SCO per decenni) non c'è alcuna evidenza che l'uso del proprio SCO possa essere preferibile a quello di CSE allogeniche pienamente compatibili.⁴¹
- nel 2008 si sono effettuati nel mondo 763 trapianti allogenici di midollo osseo con CSE da SCO (di cui 46 da fratelli HLA compatibili e due da altri familiari), ma non è stato effettuato neanche un trapianto autologo da SCO.⁴²
- nonostante la mancanza di una qualsiasi evidenza scientifica riguardo un loro possibile uso terapeutico, nelle banche private sono conservate per uso esclusivamente privato un numero 3 volte superiore di unità di SCO rispetto a quelle conservate nelle banche pubbliche, anche se il rateo di utilizzo di una sacca riservata per uso autologo è solo 1/100 di quello delle unità donate e conservate nelle banche pubbliche⁴³

³⁵ Gale K.B., Ford A.M., Repp R., et al.: "Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots.", *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Dec 9;94(25):13950-4.

³⁶ Ministero della Salute: op. cit.

³⁷ Johnson F L. : "Placental blood transplantation and autologous banking-caveat emptor." *J Pediatr Heme Oncol*.1997;19:183-186.

³⁸ Burgio G R, Gluckman E, Locatelli F, et al.: "Ethical reappraisal of 15 years of cord blood transplantation." *Lancet*. 2003; 361:250-252.

³⁹ A. Bosi "Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare ONLUS": op.cit.

⁴⁰ A. Bosi "Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare ONLUS": op.cit.

⁴¹ European Group on ethics in science and new technologies to the European Commission: op. cit.

⁴² Gratwohl A., Baldomero H. European Bone Marrow Transplant: "European survey on clinical use of cord blood for hematopoietic and non-hematopoietic indications", Novembre 2009.

⁴³ American Society for Blood and Marrow Transplantation Statement: "Collection and Preservation of Cord Blood for

- nel 2009 in Italia i trapianti di midollo osseo effettuati con il sangue cordonale hanno rappresentato il 17% di tutti i trapianti effettuati da donatore non familiare (dati IBMDR).⁴⁴
- la conservazione del proprio SCO per uso autologo ha inoltre un costo assolutamente sproporzionato rispetto ai benefici attesi. In una recente analisi statistica è stato determinato che il costo della conservazione del proprio SCO per uso autologo può arrivare a costare oltre un milione di euro per ogni anno di vita effettivamente guadagnato. L'operazione in realtà si rivelerebbe equilibrata solo se la conservazione per vent'anni costasse meno di € 192,00 o il proprietario del SCO avesse una probabilità maggiore di 1 su 110 di aver bisogno di un trapianto di CSE.⁴⁵

3.4 L'Organizzazione Regionale

La nostra Regione è una delle poche in Italia in cui sia stato attualmente portato a regime un programma di raccolta del SCO in ognuno degli 11 punti nascita.

Nel 2008 viene nominato il referente regionale per l'attività di raccolta. Parte quindi la realizzazione del programma con il coinvolgimento di tutti gli 11 punti nascita regionali e la collaborazione della Protezione Civile per il trasporto delle unità alla Banca del Sangue da Cordone Ombelicale di Padova. L'organizzazione prevede la possibilità di raccogliere il SCO donato o per uso autologo-dedicato dalle ore 12.00 di Sabato alle ore 06.00 di venerdì.⁴⁶

4. ASPETTI ETICI

La possibilità di utilizzare le CSE del SCO raccolto alla nascita di un bimbo nella terapia clinica di patologie così terribili non ha ovviamente fatto passare in secondo piano le considerevoli implicazioni dal punto di vista etico della raccolta e della conservazione di questo prezioso materiale. In questi ultimi anni molti Comitati Nazionali di Bioetica hanno analizzato il problema per la formulazione di pareri sulla raccolta e conservazione del SCO, alcuni in vista di una legislazione nazionale, altri perché richiesti di un parere sulla conservazione autologa in contrapposizione alla donazione solidaristica. In Europa hanno emesso un parere ufficiale i Comitati di Austria⁴⁷, Belgio⁴⁸, Cipro⁴⁹,

Personal Use”, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2008;14:364.

⁴⁴ A. Bosi “Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare ONLUS”: “Posizione sulla donazione e raccolta di sangue cordonale”, <http://www.trapianti.salute.gov.it/cnt/cntPrimoPianoDett.jsp?area=cnt-generale&menu=menuPrincipale&label=stacom&id=239>, Settembre 2010.

⁴⁵ Anjali J.Kaimal, Catherine C.Smith, Russell K. Laros Jr, Aaron B. Caughey, and Yvonne W. Cheng: “Cost-effectiveness of Private Umbilical Cord Blood Banking”, *Obstet Gynecol* 2009; 114:848 – 55.

⁴⁶ Regione FVG, Generalità di Giunta n. 2496: “Trasporto Unità Sangue Cordonale – Protocollo Operativo”. Novembre 2008.

⁴⁷ Austrian Bioethics Commission at the Federal Chancellery: “Cord blood banking”, 19 Maggio 2008.

⁴⁸ Comité Consultatif de Bioéthique de Belgique: « Avis n. 42 du 16 avril 2007 relatif aux banques de sang de cordon ombilical », 16 Aprile 2007.

⁴⁹ Cyprus National Bioethics Committee: “Opinion of the Cyprus National Bioethics Committee regarding bioethical dilemmas of umbilical cord blood banking by private profit making companies.”, 27 Settembre 2004.

Francia⁵⁰, Grecia⁵¹, Irlanda⁵² e Italia⁵³. In Italia, il Comitato di Bioetica della Regione Veneto.⁵⁴ Questi comitati, pur considerando documentazioni solo parzialmente comuni, sono giunti praticamente alle medesime conclusioni che vengono ben rappresentate dal parere del Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé, Comitato francese che fu anche il primo cronologicamente ad esprimersi⁵⁵:

"Problemi dal punto di vista etico sorgono in quanto il concetto di banca del sangue cordonale per uso esclusivamente autologo comporta un certo numero di criticità:

- la più seria è di natura sociale in quanto considerare questo tipo di conservazione contraddice praticamente il principio di solidarietà senza il quale nessuna società può sopravvivere;
- queste banche nutrono speranze di utopia e usano l'assistenza ai bambini per nascondere il loro progetto mercantile;
- pregiudicano la giustizia e l'equità. Se esistesse qualche ragionevole indicazione, allora l'offerta dovrebbe essere sistematica, organizzata, gestita e supervisionata dalle autorità pubbliche; il costo e l'ampiezza del progetto vanno però considerati. Il costo sproporzionato di una conservazione generalizzata per uso autologo, in relazione al tempo per il quale questo viene lasciato inutilizzato, è in totale contraddizione con l'obbligo di fornire una sanità pubblica basata sulla solidarietà e la consapevolezza delle priorità;
- la gestione da parte del settore privato può essere vista come una discriminazione sulla base delle disponibilità finanziarie. Per quanto questo non si possa dire certamente eccezionale nel settore della salute e coloro i quali usassero questi programmi non potrebbero essere condannati per la loro ingenuità;
- la futilità delle banche per conservazione autologa e i loro costi sarebbero una provocazione agli occhi dei più poveri, in particolare dell'emisfero sud."⁵⁶

I principi etici internazionalmente riconosciuti ci obbligano poi a considerazioni altrettanto consistenti.

Va infatti considerato in particolare *il principio di autonomia o il diritto all'autodeterminazione che implica il diritto di esprimere un consenso in base a informazioni complete e trasparenti.*

⁵⁰ 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 recherche. », 12 Dicembre 2002.

⁵¹ National Bioethics Commission – Greece: “Opinion on umbilical cord blood banking.”, 1 Aprile 2007.

⁵² Irish Council for Bioethics: “Stem cell research: hope or hype? Exploration of ethical questions.” 2008.

⁵³ Comitato Nazionale per la Bioetica: “Mozione del Comitato Nazionale per la Bioetica sulla raccolta e la conservazione di cellule staminali derivate da cordone ombelicale.”, Luglio 2007.

⁵⁴ Regione Veneto, Comitato Regionale di Bioetica: “Parere sulla donazione del cordone ombelicale”, Ottobre 2008.

⁵⁵ Petrini C.: “Umbilical cord blood collection, storage and use: ethical issues”, Blood Transfus 2010;8:139-48 DOI 10.2450/2010.0152-09

⁵⁶ Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé (CCNE): op. cit.

E' ancora aperto il dibattito su chi sia il reale proprietario del SCO: alcuni sono del parere che il SCO raccolto quando il bambino è già staccato dalla madre sia di proprietà della madre e che quindi sia questa che deve sottoscrivere il consenso; altri invece argomentano che in ogni caso il proprietario del sangue raccolto al momento della nascita sia il bambino in quanto viene raccolto da strutture che gli appartengono geneticamente e biologicamente. Il bambino però, pur essendo una persona compiuta anche dal punto di vista giuridico, non è in grado di rilasciare un consenso in quanto incapace di intendere. Se accettiamo perciò questa interpretazione allora dobbiamo riconoscere che la madre dà il consenso in nome del bambino dividendone però la responsabilità con il padre che quindi dovrebbe essere coinvolto nella concessione del parere.⁵⁷

Altri punti rilevanti ai quali dobbiamo fornire una risposta sono:

- sulla base di quali informazioni deve essere ottenuto il consenso;
- con che modalità e tempistiche;
- chi deve ricevere il consenso dalla coppia.

Nonostante la proibizione di ogni forma pubblicitaria a favore della conservazione autologa prevista dal Decreto del 18 novembre 2009, attualmente le coppie in attesa ricevono informazioni sulla raccolta, conservazione e uso del SCO principalmente dalle banche private attraverso incontri organizzati, materiale promozionale e siti internet. Facendo una ricerca sul principale motore di ricerca della rete, Google, per i termini “cellule staminali”, “cordone ombelicale” o “banca cordone ombelicale”, infatti, si ottengono in prima posizione i link a tre banche private estere, poi alcuni riferimenti a centri di medicina rigenerativa, ad articoli giornalistici ed infine, spesso solo in seconda pagina, i riferimenti al sito del Ministero della Salute o delle banche pubbliche.⁵⁸

L'incompletezza, a volte strumentale, delle informazioni diffuse dalle banche private al pubblico si basa essenzialmente sul conflitto di interessi. Infatti spesso, i materiali pubblicitari delle società private non fanno alcuna distinzione fra il trapianto con cellule staminali emopoietiche donate (allogene) e cellule staminali emopoietiche autologhe (della persona); inoltre c'è una forte tendenza a interpretare troppo favorevolmente i dati della ricerca di base sulle cellule staminali. Nella pubblicità viene affermato che le indicazioni per un trapianto allogenico siano valide anche per un trapianto con le proprie cellule, il che, semplicemente, non è vero.⁵⁹

Non a caso infatti il Comitato Nazionale per la Bioetica raccomandava la “predisposizione di idonei strumenti di informazione del pubblico non specialistico in ordine alle realistiche applicazioni terapeutiche delle cellule staminali derivate da cordone ombelicale, confortate dagli sviluppi delle conoscenze scientifiche al riguardo”⁶⁰.

⁵⁷ Petrini C.: “Umbilical cord blood collection, storage and use: ethical issues”, *Blood Transfus* 2010;8:139-48 DOI 10.2450/2010.0152-09

⁵⁸ ADISCO, FIAGOP, AGMEN: “Segnalazione all'AGCM Direzione Tutela del Consumatore” Ottobre 2010.

⁵⁹ World Marrow Donor Association: op.cit.

⁶⁰ Comitato Nazionale per la Bioetica: op.cit.

Bisogna inoltre considerare che queste informazioni vengono fornite dalle banche private alle coppie in attesa in un momento in cui queste sono particolarmente vulnerabili dal punto di vista psicologico e l'utilizzo di termini quali "assicurazione biologica" in riferimento alla conservazione per uso personale del SCO, peraltro assolutamente ingiustificato dal punto di vista scientifico, e che mirano ad ingenerare nei futuri genitori un altrettanto ingiustificato senso di colpa, sono inaccettabili.⁶¹

In altri Paesi si è cercato di porre rimedio a questo squilibrio tra una strategia di marketing, professionalmente organizzata, ma viziata dal punto di vista dei contenuti dal conflitto di interesse delle banche private, e quella pubblica, meno penetrante, ma basata su informazioni più complete ed equilibrate:

- suggerendo di prevedere per legge un colloquio con personale sanitario – ostetrici o ginecologi – appositamente formato^{62 63};
- suggerendo di salvaguardare sia nella fornitura di materiale informativo che durante i colloqui la particolare vulnerabilità psicologica della coppia⁶⁴;
- richiedendo un controllo preventivo da parte del Ministero della Salute sul materiale informativo eventualmente prodotto dalle banche private, compreso quello diffuso via web.⁶⁵

⁶⁶

C'è invece una unanime uniformità di giudizio sulla tempistica con cui il consenso deve essere ottenuto.

Infatti sia le Associazioni professionali che i Comitati Etici internazionali raccomandano che le corrette informazioni siano date ai futuri genitori con largo anticipo sulla data del parto, per dar loro modo di formarsi con calma una convinzione e quindi rilasciare per tempo un consenso pienamente consapevole^{67 68}.

L'Accademia Americana dei Pediatri, nel sottolineare come sia non etico raccogliere il SCO richiedendo solo dopo il parto il rilascio del consenso informato, suggerisce che il consenso rilasciato prima del parto debba casomai essere confermato dalla coppia anche dopo il parto stesso.⁶⁹

⁶¹ Cyprus National Bioethics Committee: op. Cit.

⁶² American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion n. 399: "Umbilical Cord Blood Banking", *Obstet. Gynecol.* 2008;111:475-7.

⁶³ Austrian Bioethics Commission at the Federal Chancellery: op. cit.

⁶⁴ American Academy of Pediatrics Policy Statement: "Cord Blood Banking for Potential Future Transplantation", *Pediatrics* 2007;119:165-170.

⁶⁵ Cyprus National Bioethics Committee: op. cit.

⁶⁶ European Group on ethics in science and new technologies to the European Commission: op. cit.

⁶⁷ Committee on Establishing a National Cord Blood Stem Cell Bank Program. Ethical and legal issues. In: Committee on Establishing a National Cord Blood Stem Cell Bank Program, Meyer EA, Hanna K, Gebbie C. editors: *Cord Blood. Establishing a National Cord Blood Stem Cell Bank Program*. Washington D.C., The National Academy Press, 2005.

⁶⁸ Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Clinical Practice Guideline n.156:

"Umbilical Cord Blood Banking: Implications for Perinatal Care Providers", marzo 2005.

⁶⁹ American Academy of Pediatrics Policy Statement: op. cit.

L'ultimo quesito infine riguarda chi deve ricevere il consenso informato della coppia sulla raccolta del SCO, sia questa per fini solidaristici che per uso autologo.

Normalmente vengono indicati quali recipienti del consenso informato a seconda delle situazioni i medici di famiglia, i ginecologi, le ostetriche o le amministrazioni ospedaliere.

Attualmente in Italia ci sono due vie diverse per la raccolta del consenso informato. Per la conservazione ad uso autologo saranno le strutture individuate dalle regioni a fornire sia il foglio informativo che a ricevere il consenso sottoscritto dalla coppia⁷⁰. In questo caso la coppia in attesa ha un contatto informativo diretto unicamente con la o le banche private che ha consultato e scelto per l'esportazione.

In caso invece di donazione ad uso solidaristico il consenso informato viene raccolto dopo un colloquio informativo dal personale del punto nascita⁷¹. Vale la pena ricordare che in altri Paesi, esistono leggi che impongono ai medici o agli ostetrici che si occupano a qualsiasi titolo (profit o non-profit) di raccolta e conservazione di SCO, di dichiarare sempre in modo chiaro qualsiasi conflitto di interesse^{72 73} e la percezione di compensi per la loro attività, la qual cosa non è prevista in Italia.

Degli altri principi etici uno in particolare va preso in considerazione e cioè il principio di non maleficenza. Anche se può sembrare ridondante va menzionato il fatto che in base a questo principio la raccolta del SCO non deve mai interferire con la salute della madre, del bambino o con il processo del parto che restano ovviamente prioritari.

Un'ultima considerazione va fatta sul significato solidaristico del dono.

Come molto ben illustrato dal prof. C. Petri⁷⁴, offrire doni è uno degli atti che meglio identificano e nobilitano la natura umana.⁷⁵ Nei secoli il valore sociologico e culturale del dono nella tradizione di tutti dei popoli ha attirato l'attenzione di filosofi e studiosi che ne hanno analizzato gli aspetti più particolari. Il dono è gratuito⁷⁶, nè il donante si aspetta alcunchè in cambio^{77 78}. Il dono si manifesta spesso in una dimensione sociale come atto di mutua assistenza.⁷⁹ L'atto della donazione affonda le

⁷⁰ Conferenza Stato Regioni - Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sull'esportazione di campioni di sangue da cordone ombelicale per uso autologo. Accordo ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n.281, previsto dall'articolo 3, comma 1, dell'Ordinanza del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali 26 febbraio 2009 recante: "Disposizioni in materia di conservazione di cellule staminali da sangue del cordone ombelicale". Rep. Atti n. 62/CSR del 29 aprile 2010.

⁷¹ Dal sito dell'I.R.C.C.S. Burlo Garofolo – Donazione Sangue Cordonale:

http://www.burlo.trieste.it/?M_Type=PAGES/M_Id=39

⁷² American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion n. 399: "Umbilical Cord Blood Banking", *Obstet. Gynecol.* 2008;111:475-7.

⁷³ American Academy of Pediatrics Policy Statement: "Cord Blood Banking for Potential Future Transplantation", *Pediatrics* 2007;119:165-170.

⁷⁴ Comité Consultatif de Bioéthique de Belgique: op. cit.

⁷⁵ Petri C.: op. cit.

⁷⁶ Caillé A. *Critique de la Raison Utilitariste*. Paris, La Decouverte; 1989

⁷⁷ Derrida J. *Donner le Temps: la Fausse Monnaie*. Paris, Éditions Galilée; 1991.

⁷⁸ Marion JL. *Étant Donnée. Essai d'une Phénoménologie de la Donation*. Paris, Presses Universitaires de France; 2005

⁷⁹ Hénaff M. *La prix de la Vérité. Le Don, l'Argent, la Philosophie*. Paris, Seuil ; 2002.

sue radici nell'etica della reciprocità e del rispetto della persona, non esiste se scompaiono il donatore o l'oggetto del dono⁸⁰, a chi decide di donare nulla può impedire di farlo: il dono è "onnipotente".⁸¹

La donazione a fine solidaristico del SCO inoltre si adatta perfettamente allo spirito dell'art. 32 della nostra Costituzione che sottolinea come la tutela della salute non sia solo un fondamentale diritto dell'individuo, ma un interesse generale di tutta la collettività.

⁸⁰ Derrida J. Op. cit.

⁸¹ Marion JL. Op. cit.