

1st Cord Blood Transplant European Conference

Partecipanti:, Dr Ippolita Rana, Dr Rita Pinto, Dr Maurizio Caniglia, Prof. Giulio De Rossi.

Si è svolta a Roma, dal 3 al 5 maggio, la prima Conferenza Europea sul Trapianto del Cordone Ombelicale presieduta dal Prof. William Arcese, responsabile dell'Unità di Onco-Ematologia e Trapianti presso il Policlinico Universitario Tor Vergata. Nel corso della conferenza, organizzata dall'Agenzia Regionale del Lazio per i Trapianti e le Patologie Connesse, sono stati trattati temi scientifici ed etici connessi alla donazione del cordone ombelicale da cui si ricavano cellule staminali in grado di curare gravi patologie.

Ai lavori hanno partecipato esperti provenienti dai più prestigiosi Istituti Accademici italiani e stranieri come Eliane Gluckman, del Saint Luis Hospital di Parigi, responsabile dell'organizzazione internazionale Eurocord. Vari ricercatori hanno esposto le loro esperienze e le loro conoscenze più recenti sull'utilizzo delle cellule staminali nella pratica clinica e nella ricerca di base.

Nel corso della conferenza sono stati toccati vari temi di notevole attualità medica a partire da un primo approfondimento di natura etica su "Bioetica, cellule staminali ed embrione umano: il pensiero religioso e laico" che ha visto un confronto tra medici filosofi, religiosi, bioeticisti e psicologi. Il secondo approfondimento scientifico-organizzativo, dal titolo "Le banche del sangue di cordone ombelicale: una problematica sanitaria, sociale e politica" ha sollevato molto interesse per la sua coincidenza, proprio in quei giorni, con l'uscita della nuova ordinanza del Ministero della Salute riguardo a "misure urgenti in materia di cellule staminali da cordone ombelicale".

Il provvedimento è diretto a regolamentare la materia riguardante l'uso autologo del sangue da cordone ombelicale in assenza di protocolli terapeutici specifici, in considerazione del fatto che il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche da sangue del cordone

ombelicale in campo terapeutico ha avuto una grande diffusione grazie anche all'attività in campo internazionale di società e organizzazioni internazionali collegate o associate con corrispondenti gruppi clinico-scientifici e le relative organizzazioni nazionali.

Come è noto la donazione del cordone ombelicale, fondamentale per la cura di varie condizioni patologiche, è un atto di concreta solidarietà che dona speranza a tutti i malati in attesa di trapianto per i quali non sia disponibile un donatore compatibile. Proprio per l'importanza della donazione, varie Regioni italiane stanno sostenendo delle campagne di sensibilizzazione mirate.

In Italia non è consentita la conservazione per uso esclusivamente autologo (personale) del sangue di cordone ombelicale. Infatti la conservazione autologa oltre a privare tutti quei bambini il cui cordone ombelicale non può essere conservato della possibilità di essere curati, non trova validi riconoscimenti nel mondo scientifico internazionale.

Va comunque sottolineato che contrariamente a quanto si crede, non è sempre possibile prelevare e conservare il sangue del cordone ombelicale. Esistono infatti tutta una serie di condizioni che lo rendono non idoneo alla conservazione. Nel 40 % dei casi inoltre, la quantità di sangue prelevata è scarsa e quindi il quantitativo di cellule presenti è troppo limitato per poterne consentire un utilizzo futuro.

In media il 50-60% delle unità di sangue cordonale non sono idonee a essere conservate, il che implica che se ogni madre conservasse le staminali per sé una su due non potrebbe usufruire del sangue cordonale per il suo bambino. Per questo motivo la donazione del sangue del cordone ombelicale consente a tutti i bambini di poter utilizzare, se necessario, le cellule staminali donate dalle madri al momento del parto e conservate nelle banche pubbliche per curare malattie del sangue e del sistema immunitario, le uniche patologie per le quali vengono attualmente utilizzate con successo.

Spesso però, soprattutto in rete, vengono fornite indicazioni estremamente generiche sull'utilizzo possibile delle cellule staminali e ciò va generando false speranze su un loro utilizzo nel futuro prossimo.

E' bene ricordare che comunque in Italia nei casi in cui sia presente, tra i consanguinei del nascituro, una patologia per la quale è riconosciuto valido l'utilizzo terapeutico delle cellule staminali del cordone ombelicale è possibile la "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.

Attualmente le uniche applicazioni delle cellule staminali emopoietiche del sangue del cordone ombelicale sono la terapia di malattie ematologiche e immunologiche. Inoltre è importante sapere che i controlli effettuati sulle banche in Italia, secondo i requisiti della Direttiva Europea, 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

La conservazione all'estero garantisce solo una sicurezza in più a livello psicologico o di assoluta compatibilità nel caso in cui, in futuro, il nascituro possa averne bisogno, qualora sussistano però le condizioni di utilizzo per cellule conservate in strutture private. Si è comunque visto che, in caso di conservazione autologa (per uso personale), solo in un caso su 30.000 le proprie staminali saranno utilizzate nel corso della vita.

Le statistiche dimostrano infine che se si dona il sangue del cordone in Italia, e quindi non lo si conserva per sé all'estero, si ha il 97-98% di possibilità di tornare in possesso delle proprie cellule staminali qualora se ne presenti la necessità, questo perché 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 16 banche italiane. Per questo è importante che le madri donino: è un atto di generosità e al tempo stesso una reale sicurezza per i propri figli.(Dr Rana)

Nella 3^a giornata della **1st Cord Blood Transplant European Conference** particolare risalto è stato dato alle problematiche del trapianto di Cellule Staminali Emopietiche (CSE) da Sangue di Cordone Ombelicale (SCO) nei pazienti adulti o adolescenti con emopatia maligna

In particolare **J. Wagner** ha sottolineato che, in età adulta, il trapianto di CSE da SCO, fino al momento, ha rappresentato una procedura estremamente limitata per la ridotta cellularità dell'unità di SCO

È stato infatti dimostrato che un ruolo di fondamentale importanza nel favorire l'attecchimento, ridurre la Transplant Related Mortalità (TRM) e migliorare la sopravvivenza è svolto dal numero elevato di NC e di CD34+/kg di peso corporeo del ricevente

In particolare sia **J. Wagner** che **E. Gluckman** hanno sottolineato che l'infusione di unità di SCO contenenti un numero di NC < 2.5×10^7 /kg e di CD34+ < 1.7×10^5 /kg hanno un impatto decisamente negativo sull'outcome di questi pazienti.

In questi termini solo il 30% dei pazienti adulti con emopatia maligna e life-threatening riesce ad identificare un'unità di SCO con caratteristiche di cellularità adeguata al proprio peso corporeo

Allo scopo di incrementare la dose cellulare e di offrire anche a questi pazienti una chance terapeutica, è stata valutata la possibilità di infondere contemporaneamente più unità SCO HLA parzialmente compatibili dopo regime di **condizionamento mieloablativo**

Gli studi clinici e biologici preliminari hanno fornito risultati decisamente incoraggianti in termini di fattibilità, sicurezza ed efficacia

- l'emopoiesi nelle prime due-tre settimane post-trapianto risulta sostenuta da entrambe le Unità di SCO come viene documentato dalle indagini di biologia molecolare che registrano la presenza iniziale di un chimerismo misto che, successivamente, nel tempo va gradualmente riducendosi.
- nel long term follow-up una sola delle 2 unità di SCO è in grado di sostenere durevolmente l'emopoiesi del paziente, la seconda unità, potrebbe avere lo scopo di contribuire all'immuno-modulazione e, nelle fasi iniziali del trapianto, rendere più rapida la ricostituzione ematologia
- l'unità di SCO che prevale è random ed al momento non sono chiari i meccanismi che determinano il predominare di un'unità sull'altra

Su 23 pazienti adulti trapiantati la mediana di attecchimento in polimorfonucleati (PMN) è stata di 21 giorni (nei bambini inseguito all'infusione di una singola unità di SCO la mediana di attecchimento in PMN è di 26 giorni), non è stato registrato alcun significativo incremento di Graft versus Host Disease acuta (GvHD) (20% vs 14%), l'incidenza di (TRM) è risultata sovrapponibile (22 vs 19%), con minor incidenza di ricadute (11% vs 54%), probabilmente legata ad un maggior effetto di Graft versus Leukaemia (GvL)

L'**algoritmo** presentato da **Wagner** ed attualmente in uso presso l'università del Minnesota nei pazienti adulti o adolescenti con **emopatia maligna** per la selezione delle unità di SCO da trapiantare prevede:

1. identificazione di unità di SCO 6/6-5/6 HLA compatibili.

Risulta ormai sempre più evidente che la compatibilità HLA, nelle emopatie maligne, ha un impatto favorevole sulle ricadute di malattia e che sia la compatibilità HLA che la dose cellulare hanno un impatto favorevole sulla TRM.

La disparità HLA tra le due unità di SCO e tra le due unità di SCO ed il ricevente non deve necessariamente interessare gli stessi loci.

2. identificazione di unità di SCO contenenti, alla criopreservazione, almeno 1.5×10^7 NC/kg in modo da raggiungere e possibilmente superare al momento dell'infusione una cellularità totale di 3×10^7 /kg.

3. infusione di singola unità di SCO solo qualora la cellularità in termini di NC è $\geq 3.0 \times 10^7$ /kg

E. Gluckman ha a sua volta presentato l'**algoritmo** attualmente in uso presso il Saint Luis di Parigi

E' stata sottolineata la necessità di creare un approccio differenziato tra emopatie maligne e non

Nell'ambito delle **emopatie maligne** prioritaria è la selezione di Unità di SCO altamente cellulari 5/6-4/6 HLA compatibili

La dose cellulare consigliata al momento della cripreservazione è di:

NC = 3×10^7 /kg

CD34+ = 2.5×10^5 /kg

L'elevata dose cellulare consigliata sembrerebbe essere in grado di compensare il rischio legato alla parziale compatibilità HLA la quale, a sua volta, nelle patologie neoplastiche potrebbe incrementare l'effetto GvL e conseguentemente aver un impatto favorevole sulla DFS

Nelle **emopatie non maligne** viceversa prioritaria è la scelta di Unità di SCO il più possibile HLA compatibili.

In questo tipo di patologie l'elevata dose cellulare riesce solo parzialmente a risolvere i problemi di ritardato attecchimento, non attecchimento, GvHD e ridotta sopravvivenza legati alla incompatibilità HLA.

Si conferma comunque l'importanza della dose cellulare che viene consigliata di

NC = 4.9×10^7 /kg; CD34+ 3.5×10^5 /kg

(Dr Pinto)