

CONSERVAZIONE FAMILIARE PRIVATA DEL SANGUE DA CORDONE OMBELICALE

*CONTRIBUTO PER UN'INFORMAZIONE CORRETTA E COMPLETA
ELABORATO E DIFFUSO CONGIUNTAMENTE DALLE SEGUENTI SOCIETÀ:*



Futuri Genitori,

a fronte di messaggi a volte molto forti e spesso poco chiari:

- sul perché della conservazione privata delle cellule staminali cordonali;
- sulle differenze che esistono tra la donazione pubblica e la conservazione privata autologa e intra-familiare,

alcune banche estere private operanti in Italia per la raccolta del sangue cordonale hanno voluto unire le proprie competenze e conoscenze, al fine di fornire ai Genitori un messaggio sereno, leale, qualificato e soprattutto rispettoso di tutti i punti di vista in materia, ovvero equilibrato.

Hanno preso spunto, in particolare, dalla recente nuova disposizione di Legge, che trasferisce alle Regioni (e da queste alle Strutture Ospedaliere) le competenze relative all'autorizzazione all'esportazione del campione, finora gestita direttamente dal Ministero della Salute.

Tali banche, firmatarie di questo documento, condividono in particolare, l'attenzione del Ministero della Salute per una informazione corretta e completa; pertanto, sentono il dovere di fornirvi chiarimenti e precisazioni che potranno aiutarVi nella Vostra scelta.

1) Differenza tra donazione e conservazione privata

Un campione di sangue da cordone ombelicale può essere **donato** oppure **conservato per la propria famiglia**. Donando il campione questo viene messo a disposizione della collettività, mentre conservandolo in una banca privata rimane a disposizione di tutta la famiglia.

2) Iter per l'autorizzazione all'esportazione

In base alla normativa vigente Vi saranno consegnati dalla Direzione Sanitaria della struttura ove avverrà il parto n. 2 documenti: "Uso appropriato delle cellule staminali del sangue cordonale", realizzato dal Ministero della Salute; e "Modulo informativo per counselling sulla raccolta e conservazione del sangue del cordone ombelicale".

3) Chiarimenti su alcune affermazioni riportate nei documenti del Ministero della Salute

Entrambi i documenti sopra citati partono da due presupposti, che danno una visione **limitata** rispetto alle reali applicazioni terapeutiche del sangue del cordone ombelicale, e offrono una visione **parziale** della realtà.

Riportiamo di seguito alcune affermazioni contenute nei documenti, ed il relativo commento.

3.a) "Le banche private conservano i campioni solo per un potenziale utilizzo sul bambino stesso (uso autologo)"

Questa affermazione è parzialmente falsa. Le banche private conservano i campioni di sangue cordonale per un possibile utilizzo sul bambino stesso (uso **autologo**), ma tuttavia previa l'esecuzione dei test di compatibilità, è possibile valutare un utilizzo su un familiare (uso **allogenico diretto**). È necessario parlare di una conservazione **familiare** e non di una conservazione esclusivamente a beneficio del bambino (autologa). Nei documenti del Ministero della Salute sono indicati vantaggi nell'impiego **allogenico** (diretto = familiare) del sangue cordonale; è bene precisare che questi vantaggi sono riferibili tanto ai campioni conservati in banche pubbliche quanto ai campioni conservati in banche private.

3.b) “I campioni sono conservati unicamente per un possibile utilizzo in caso di patologie onco-ematologiche (ad esempio: linfomi – leucemie – mielomi)”

Anche questa affermazione non è completamente corretta. Le cellule staminali contenute nel cordone ombelicale sono o saranno in futuro utilizzabili in tre grandi ambiti terapeutici.

- **Medicina onco-ematologica.** Trapianti in pazienti con neoplasie o patologie ematologiche, come sostituto del midollo osseo.
- **Medicina rigenerativa.** Considera le applicazioni per la rigenerazione di cellule, tessuti oppure organi danneggiati da patologie diverse da quelle ematologiche. In tutto il mondo sono in corso studi clinici per l'utilizzo delle cellule ottenute dal sangue cordonale nel trattamento dell'infarto miocardico, dell'ictus, della sclerosi multipla. In ambito pediatrico l'attenzione è puntata sull'uso di queste cellule nel diabete giovanile e nella paralisi cerebrale infantile, una patologia che si verifica nei primi mesi o anni di vita in un neonato ogni 500! Questi studi non sono tuttora terapia, ma sono in stadio avanzato di ricerca clinica; esistono inoltre già pubblicazioni scientifiche in merito.
- **Medicina immunologica.** le cellule staminali cordonali possiedono funzioni immunomodulatorie, hanno la capacità di controllare le risposte autoimmuni determinate da cellule del sistema immune chiamate linfociti T, inoltre il sangue cordonale contiene molte cellule T regolatorie in grado di esercitare una funzione inibitoria sulle reazioni infiammatorie

È certo che solo la raccolta e l'impiego **autologo** (sullo stesso individuo) consentirà di utilizzare le staminali cordonali nell'ambito della medicina **rigenerativa** e **immunologica**, in quanto l'uso delle staminali eterologhe (da **donatore**) porrebbe problematiche di tipo immunologico (rigetto) e richiederebbe molto probabilmente l'uso di terapie immunosoppressive a vita. Pertanto il sistema delle banche pubbliche e della donazione risulterebbe inutile in questi ambiti di applicazione.

Certamente la messa a punto di questi protocolli richiederà tempo prima che essi possano tradursi in utilizzo clinico ed applicazioni di routine. Conservare il sangue cordonale rappresenta, infatti, da questo punto di vista una **scelta proiettata nel futuro**, volta a garantire ai propri figli il possibile accesso alle terapie di domani.

3.c) “Le cellule staminali del paziente stesso (uso autologo) potrebbero contenere cellule malate residue, in grado di determinare una ricomparsa della malattia una volta somministrate; le cellule staminali del cordone contengono esse stesse il gene malato. ”

Questa affermazione è parziale e non corretta, bisogna infatti considerare almeno 4 punti importanti.

- a) Se il campione in questione, contenente cellule malate residue, fosse donato ad una banca pubblica entrerebbe a far parte del *pool* delle sacche "anonime" e non rintracciabili, e ciò comporterebbe, per l'eventuale ricevente, la trasmissione di una nuova patologia. Questo non accade in un trapianto autologo.
- b) Non tutte le patologie trattabili con le staminali del cordone ombelicale sono patologie oncologiche. Esistono molte patologie non oncologiche o tumorali che possono essere trattate con le cellule staminali del cordone ombelicale dello stesso individuo.
- c) Non viene fatto cenno alla possibilità di identificare e rimuovere in laboratorio le cellule alterate (rimuovendo il gene malato), ottenendo in questo caso un campione perfettamente trapiantabile.

3.d) “Se si dona il cordone a una banca pubblica, vista la scarsa probabilità di trovare un donatore compatibile, esistono alte probabilità di ritrovarlo.”

Anche questa affermazione non è corretta per diversi motivi:

- Se fosse realmente così allora il Ministero della Salute affermerebbe di fatto l'inutilità della donazione! Statisticamente è vero che la probabilità di trovare un donatore compatibile (quindi nelle banche pubbliche) è molto bassa (1 ogni 50.000 circa 0,0025%). La compatibilità intra-familiare, invece, è molto alta. Il campione: è compatibile al 100% con il bambino stesso; la probabilità di avere compatibilità totale tra due fratelli è pari al 25% e quella di avere compatibilità parziale è pari al 39%.
- È necessario riflettere anche sulla reale probabilità che scegliendo la donazione, il campione venga effettivamente conservato in una banca pubblica. Tale probabilità oggi è molto bassa per diverse motivazioni:

- Non in tutti gli ospedali è possibile donare.
- Negli ospedali in cui è possibile donare, nel fine settimana e nei giorni festivi i campioni non vengono raccolti perché le strutture pubbliche sono chiuse.

Le due condizioni ora indicate riducono già all'origine la possibilità di conservare il proprio campione tramite il circuito pubblico.

- Inoltre, dei campioni raccolti, circa 3 su 4 (il 75%!), vengono scartati dalle banche pubbliche perché ritenuti non pienamente conformi agli **standard pubblici** di conservazione. In merito si precisa che:

- Le banche pubbliche hanno la necessità di fissare degli standard di conservazione molto più alti delle banche private. Infatti, in caso di donazione, la compatibilità tra individui non consanguinei è in genere parziale, quindi la dose di cellule da infondere è più elevata di quanto accade nell'utilizzo autologo o familiare. Dopo un trapianto di staminali, infatti, una parte di queste cellule normalmente è rigettata dal sistema immunitario del ricevente e questo rigetto è tanto più forte quanto minore è la compatibilità tra donatore e ricevente. Questo problema non esiste in caso di trapianto sul bambino stesso (**autologo**) ed è molto bassa in caso di trapianto con un familiare (**allogenico**) perché la compatibilità è più alta ed il rigetto, di conseguenza, è minore.

Ad esempio nel caso dell'utilizzo sul soggetto stesso (bambino) o su familiari totalmente istocompatibili, la dose di cellule che occorre somministrare per un trapianto è pari ad 1/3 di quella che si usa quando il campione viene somministrato ad un soggetto solo in parte compatibile.

- Campioni con un numero di cellule ritenuto basso dalle banche pubbliche, possono in realtà essere utilizzabili su soggetti di basso peso corporeo (bambini). Conservare dunque il campione, anche se il numero di cellule contenute non è elevato, comunque al di sotto dello standard fissato dalle banche pubbliche, potrebbe in ogni caso consentirne l'utilizzo in età pediatrica.
- Diversi gruppi di ricerca in tutto il mondo sono attualmente impegnati nella messa a punto di procedure per moltiplicare in laboratorio il numero di cellule inizialmente presente nel campione di sangue cordonale conservato (espansione *in vitro*). Questi protocolli di espansione, pur non essendo ancora di comune utilizzo, esistono già, ed esistono già oggi casi documentati in letteratura che dimostrano il loro impiego. Se in futuro, l'espansione *in vitro* diventerà una tecnica di routine, allora potrà divenire evidente che le banche pubbliche potrebbero aver scartato migliaia di campioni in realtà utilizzabili.
- Nel sistema pubblico esistono inoltre limiti a priori senza veri e propri fondamenti scientifici, se non quello di ottimizzazione dei costi, come per esempio l'età della madre o l'aver un tatuaggio o un piercing (teoricamente dovrebbero essere escluse dalla donazione anche le mamme portatrici dei buchi alle orecchie).

Peraltro, quanto ora detto, fa cadere una delle accuse più frequentemente avanzate dalle Istituzioni italiane alle banche private, ossia quella di esercitare un'attività di selezione molto più bassa di quella esercitata dalle Banche Pubbliche. Tale diversa attività di selezione, in realtà, trova radici nell'impiego stesso del campione, pubblica da un lato e privato dall'altro!

3.e) "I trapianti da sangue cordonale oggi sono 10.000"

I trapianti da sangue cordonale sono più di 20.000 (Stem Cell Summit Report, Ottobre 2009 www.worldstemcellsummit.com/2009_report_confirm.html) e per la prima volta già nel 2009 i trapianti di sangue cordonale hanno superato quelli da midollo osseo.

3.f) "Il numero di trapianti autologhi documentabili in letteratura è solo di 3"

Tre è il numero delle pubblicazioni che citano specificamente il trapianto autologo, NON il numero di trapianti perché il numero di trapianti autologhi documentabili in letteratura è assolutamente superiore a 3, ovvero già più di 207 al 2009 (cfr. website Parents Guide con bibliografia allegata oltre a Thornley, Pediatrics, 2009).

3.g) "La conservabilità del campione documentata è di 10 anni"

E' inverosimile quanto viene sostenuto sulla conservabilità dei campioni a lungo termine, tra l'altro facendo riferimento ad un solo articolo scritto in Tasmania, che peraltro potrebbe non riflettere le realtà europee (cfr. reference n° 22 del documento "Uso appropriato delle cellule staminali del sangue cordonale" del Ministero della Salute) nel quale, peraltro, non si nega la conservabilità per periodi superiori, quanto piuttosto si dà conferma della conservabilità per almeno 15 anni. Esistono studi di Broxmeyer e della Gluckman che sostengono il contrario e addirittura sull'EBMT ritengono che la conservabilità sia superiore ai 20 anni.

4) Alcune ulteriori osservazioni in merito ai divieti del Ministero della Salute

- *Nel documento del Ministero della Salute non viene data spiegazione del perché in Italia esistono ben 18 banche pubbliche quando in tutto il mondo ne esistono solo 200!*

Unicamente in Italia esistono 18 banche pubbliche quando in tutto il mondo solo 200 (il che equivale a dire che quasi il 10% delle banche mondiali è in Italia!). Il numero di banche è spropositato. Basterebbero n.2 banche ed una migliore interrelazione con i punti nascita, riducendo così i costi e migliorando le performance.

- *In entrambi i documenti si dice che l'utilizzo autologo non è dimostrato, o che esistono solo pochi casi.*

Esistono veri e propri elenchi di campioni effettivamente utilizzati per uso autologo e conservati in banche private. Per ulteriori informazioni contattare l'assistenza clienti di una della banche firmatarie del presente documento.

- *Se si conserva privatamente il cordone del proprio bambino lo si sottrae alle banche pubbliche*

Per il momento, solo una piccola percentuale delle 580.000 nascite annuali in Italia risultano conservate privatamente, e anche se la percentuale aumentasse, ci sarà sempre la possibilità di un approvvigionamento per le banche pubbliche, sempre se i fondi saranno disponibili. Più del 90% delle famiglie non hanno accesso alle banche pubbliche che accettano donazioni. Anche altri fattori limitano significativamente l'idoneità alla donazione, come per l'esempio l'esposizione della madre ai virus, i tatuaggi, i piercing, l'età ed i viaggi internazionali. Di fatto, recenti rapporti dalle banche pubbliche evidenziano che solo il 25-30% dai campioni donati sono effettivamente destinati alla conservazione. Il limitato attuale approvvigionamento delle banche pubbliche è dovuto alle politiche stesse di queste banche non all'esistenza delle banche private.

Non viene fatta alcuna menzione al fatto che lo scopo delle banche pubbliche non è quello di raccogliere i campioni di tutti i 580.000 bambini che nascono in Italia ogni anno. Per essere in equilibrio, il sistema

dovrebbe bancare inizialmente circa 90.000 campioni, e poi un numero molto esiguo ogni anno per reintegrare quelli rilasciati per uso terapeutico.

Le banche pubbliche che hanno più campioni bancati al mondo come quella di NewYork, Londra, Durham o Düsseldorf si trovano in paesi dove non solo è permessa l'istituzione di banche private, ma ne è anche permessa la divulgazione pubblicitaria, a dimostrazione del fatto che una corretta relazione e coesistenza tra pubblico e privato apportano benefici all'utente finale.

5) Una considerazione finale

Il motivo per cui la conservazione privata del sangue cordonale a vantaggio della propria famiglia rappresenta una scelta razionale è contenuto, nel Decreto Legislativo 18 Novembre 2009 dello stesso Ministero della Salute. Nell'allegato 1 di tale decreto, infatti, è riportato un elenco di patologie per le quali risulta "scientificamente fondato e clinicamente appropriato l'utilizzo di cellule staminali da sangue cordonale" e per le quali lo stesso Ministero autorizza la conservazione in Italia per uso privato in banche pubbliche "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". Ossia, in sostanza, il Ministero riconosce la validità scientifica della conservazione e dell'uso del sangue cordonale sul bambino (uso autologo) o sui consanguinei (uso familiare) ma se ne fa carico economicamente e la consente in Italia solo se la malattia è già stata diagnosticata prima della nascita. E proprio qui sta il paradosso: se il bambino stesso, la mamma, il papà o un familiare si ammalano prima della nascita la conservazione per uso privato è lecita e utile secondo il nostro Ministero. E se, invece, si ammalano una settimana o un anno dopo il parto? La patologia rimane la stessa, così come l'indicazione all'utilizzo; l'unica differenza è che, se il campione non è stato conservato in una banca privata, sicuramente non è più disponibile.

Bibliografia

La bibliografia che accompagna il Dossier del Ministero non è assolutamente aggiornata, e se paragonato al rapporto del Senato francese del Novembre 2008, è evidente come in quest'ultimo l'analisi sia ben più dettagliata e appropriata.

Per chiarezza, riportiamo di seguito la lista con le pubblicazioni sopra citate che riportano l'efficacia del trapianto autologo di cellule staminali da sangue cordonale, assenti nel Dossier del Ministero della Salute:

Exp Hematol. 2008 Jun;36(6):710-5. Epub 2008 Mar 20. Autologous umbilical cord blood infusion for type 1 diabetes. Haller MJ, Viener HL, Wasserfall C, Brusko T, Atkinson MA, Schatz DA.

Biol Blood Marrow Transplant. 2004 Nov;10(11):741-2. The successful treatment of severe aplastic anemia with autologous cord blood transplantation. Fruchtman SM, Hurllet A, Dracker R, Isola L, Goldman B, Schneider BL, Emre S.

Pediatrics. 2007 Jan;119(1):e296-300. First report of autologous cord blood transplantation in the treatment of a child with leukemia. Hayani A, Lampeter E, Viswanatha D, Morgan D, Salvi SN.

Cell Stem Cell. 2010 Jan 8;6(1):21-4. Will iPS cells enhance therapeutic applicability of cord blood cells and banking? Broxmeyer HE.

Magro, E., Regidor, C., Cabrera, R., et al. (2006). Early hematopoietic recovery after single unit unrelated cord blood transplantation in adults supported by co-infusion of mobilized stem cells from a third party donor. Haematologica, 91, 640–648.

van de Ven, C., Ishizawa, L., Law, P., & Cairo, M. S. (1995). IL-11 in combination with SLF and G-CSF or GM-CSF significantly increases expansion of isolated CD34+ cell population from cord blood vs. adult bone marrow. Experimental Hematology, 23, 1289–1295.

Vormoor, J., Lapidot, T., Pflumio, F., et al. (1994). Immature human cord blood progenitors engraft and proliferate to high levels in severe combined immunodeficient mice. Blood, 83, 2489–2497.

Shpall, E. J., Quinones, R., Giller, R., et al. (2002). Transplantation of ex vivo expanded cord blood. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 8, 368–376.

McNiece, I., Jones, R., Bearman, S. I., et al. (2000). Ex vivo expanded peripheral blood progenitor cells provide rapid neutrophil recovery after high-dose chemotherapy in patients with breast cancer. Blood, 96, 3001–3007.

De Lima, M., McMannis, J. D., Saliba, R., et al. (2008). Double Cord Blood Transplantation (CBT) with and without Ex-Vivo Expansion (EXP): a randomized. Controlled study. ASH Annual Meeting Abstracts, 112, 154.

Broxmeyer, unpublished observations, April 2010 per la conservazione a 24 anni;

Broxmeyer, H.E. Srour, E.F. Hangoc, G. Cooper, S. Anderson, S.A. Bodine, D.M. (2003). High-efficiency recovery of functional hematopoietic progenitor and stem cells from human cord blood cryopreserved for 15 years. Proc Natl Acad Sci USA 100, 645–650 per la conservazione a 15 anni

Indichiamo infine il link al sito aggiornato che riporta l'utilizzo del sangue cordonale per trapianti di tipo autologo in patologie ematologiche e non ematologiche:

<http://parentsguidecordblood.org/content/usa/medical/autocbt.shtml>

<http://clinicaltrials.gov/>