

10

CONTRIBUTI

Le vaccinazioni in gravidanza

In base al PNPV 2017-2019, la Circolare Ministero della Salute del 6 luglio 2022 e la Circolare Ministero Salute del 7 settembre 2022, nel corso della gravidanza sono raccomandate le seguenti vaccinazioni anti: Pertosse, Influenza stagionale e Covid 19



MAURIZIO SILVESTRI
Dirigente medico Cosultorio
Spoleto Val Nerino
Tesoriere nazionale Aogoi

LA VACCINAZIONE antipertosse, con vaccino trivalente che contiene anche il vaccino antidifterite e antitetano, viene raccomandato in gravidanza per la prevenzione della pertosse neonatale responsabile di severe complicanze quali: polmonite e/o encefalopatia ipossica. A quest'ultima complicanza può andare incontro il neonato durante il susseguirsi degli attacchi tussigeni tipici della malattia.

Per queste complicanze è elevata la possibilità del ricovero in terapia intensiva neonatale durante il primo trimestre di vita, con prognosi a volte infausta soprattutto nei prematuri. Il rischio del ricovero ospedaliero persiste però fino al primo anno di vita quando, il bambino, viene protetto dalla malattia a seguito del completamento della schedula vaccinale antipertosse obbligatoria entro il suo undicesimo mese di vita.

Il periodo ottimale per la vaccinazione è tra la 28 e la 32 settimana di gravidanza. Nell'ultimo trimestre, infatti, il trasporto transplacentare delle IgG è attivo e pertanto, nel compartimento fetale, la concentrazione di quest'ultime sarà maggiore rispetto a quello materno.

Tale vaccinazione deve essere ripetuta ad ogni gravidanza anche se: la gestante ha in precedenza contratto la pertosse, se è già stata vaccinata ed anche se è stata vaccinata durante una recente gravidanza.

Gli anticorpi specifici, acquisiti naturalmente oppure a seguito della vaccinazione, vengono rapidamente metabolizzati pertanto, anche se potrebbero essere in quantità sufficiente a proteggere la donna dall'infezione, non lo sono però per proteggere il neonato. La protezione di quest'ultimo è possibile soltanto se la vaccinazione avviene durante la gravidanza, soltanto così la concentrazione anticorpale nel neonato sarà sufficiente proteggerlo nei confronti della pertosse neonatale.

Il Ministero della Salute raccomanda a tutte le gestanti la vaccinazione anti influenzale durante la campagna vaccinale che va da metà ottobre a fine dicembre. Quest'anno, per il probabile aumento della circolazione del Sars-CoV2 assieme al virus dell'influenza stagionale, si raccomanda di anticipare la campagna vaccinale ad inizio di ottobre e offrirla, nei soggetti a rischio, in qualsiasi momento della stagione influenzale che termina

la 17esima settimana dell'anno, quindi a fine aprile.

Secondo la Circolare Ministero della Salute del 6 luglio 2022 avente per oggetto Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2022-2023, nell'elenco delle persone ad alto rischio, di complicanze e di ricovero ospedaliero, per cui la vaccinazione è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente, la gestante e puerpera sono al primo posto. A seguito delle modifiche che si hanno nell'apparato cardio-polmonare e immunitario in gravidanza, la gestante che contrae l'influenza, è a rischio che si possa complicare soprattutto con la polmonite. Per questo, la donna in gravidanza ha un rischio di ricovero 4 volte superiore ad una donna di pari età non in gravidanza. Infine, anche l'outcome fetale risulta essere peggiore nelle gestanti che hanno contratto l'influenza stagionale per un aumento delle morti in utero, dei parti pretermine e di ritardo di crescita intrauterino.

La vaccinazione è raccomandata anche per i medici di assistenza in strutture sanitarie che, per la loro attività, possono trasmettere l'influenza a chi è ad alto rischio di complicanze. Quindi anche a noi ginecologi che assistiamo le gestanti.

Infine la covid 19, per la quale la gravidanza rappresenta fattore di rischio per suo decorso severo. Le gestanti, di conseguenza, devono essere considerate popolazione fragile. Se dovessero contrarre la Covid 19 avranno infatti tassi più elevati di mortalità, d'infarto del miocardio, di tromboembolismo venoso, di preclampsia e di parto pretermine. La vaccinazione anti Covid 19, quindi, è lo strumento per proteggere gestanti e neonati. Ad oggi, non ci sono chiare evidenze scientifiche che il vaccino aumenti il rischio teratogeno oppure di aborto. La vaccinazione viene raccomandata in qualsiasi età gestazionale, specialmente se la gestante è a maggior rischio sviluppare malattia severa (donne con fattori di rischio come: età ≥ 30 anni, BMI >30 kg/m², comorbidità, cittadinanza di Paesi ad alta pressione migratoria). Il richiamo vaccinale viene effettuato con formulazione bivalente a mRNA quando sono trascorsi almeno 120 giorni da ultima dose o dall'infezione da Sars-CoV2 (data del primo test positivo). Questo vaccino può essere somministrato contestualmente alle altre vaccinazioni raccomandate in gravidanza: contro l'influenza stagionale e contro la pertosse. Anche questa vaccinazione il Ministero della Salute la raccomanda agli operatori sanitari.

11

CONTRIBUTI



GIANCARLO STELLIN
Referente Aogoi per il progetto "Bimbo dona, papà dona"
Componente Comitato Scientifico ADOCES



Possiamo, dividere le cellule staminali in categorie: in base alla potenza e in base all'origine

Le cellule staminali sono cellule immature indifferenziate: in base ai segnali ambientali che ricevono, sono in grado di autoriprodursi, autorinnovarsi (generando cellule identiche a sé stesse) e anche di differenziarsi, dando origine alle numerose cellule specializzate per eseguire peculiari funzioni. Possiedono la proprietà di poter entrare ed uscire dalla fase G₀ del ciclo cellulare: rimangono in uno stato di quiescenza a tempo indeterminato, mantenendo lo stato indifferenziato; possono andare incontro ad una replicazione simmetrica: generare un'altra cellula staminale indifferenziata, uguale alla cellula madre (tipico dello stadio di sviluppo embrionale), o attuare una divisione asimmetrica, cioè generare cellule figlie diverse, capaci di differenziarsi (tipico della fase adulta). Sono responsabili delle capacità rigenerative, riparatrici e di crescita dei tessuti. Possiamo pensare alle cellule staminali, dividendole in categorie: in base alla potenza, (la capacità di specializzarsi in una o più linee/tipi cellulari) e in base all'origine: *cellule staminali embrionali* (ES/ESC, Embryonic Stem Cells) e *adulte* (ASCs).

In base alla potenzialità, parliamo di: **TOTIPIOTENZA**: capacità della cellula di dividersi e produrre tutte le cellule differenziate dell'organismo, compresi i tessuti extraembrionali. Nei mammiferi, l'uovo fecondato, lo zigote è dotato delle istruzioni e della capacità di generare tutti i tipi di cellule del corpo: da solo, è in grado di generare un organismo completo e funzionante. Nelle prime ore che seguono la fecondazione, lo zigote inizia lo sviluppo, si divide ripetutamente (segmentazione) e origina blastomeri, cellule totipotenti, arrivando a morula;

PLURIPOTENZA: già dalla terza quarta divisione mitotica, ad intervalli di circa 10 ore, le cellule iniziano a perdere la loro totipotenza e al 4 gg si forma la blastocisti. Le cellule dell'"inner mass" diventano pluripotenti: una singola cellula si divide, non può più dare origine ad un organismo adulto, ma si differenzia in uno dei tre strati germinali (*endoderma*, *mesoderma*, *ectoderma*);

MULTIPOTENZA: il potenziale di differenziarsi in un numero limitato di lignaggi cellulari, "cellule progenitrici". Esempio di staminali multipotenti sono le cellule emopoietiche, che possono svilupparsi esclusivamente nei diversi tipi di cellule del sangue. Il concetto che sta emergendo è che la multipotenzialità delle staminali rappresenta più la regola che l'eccezione;

Cellule staminali: impiego autologo solidale

Nell'800 le cellule staminali erano considerate l'antenato unicellulare di tutti gli organismi, ma questa idea fu dimostrata solo nel 1975, quando E. Mc Culloch e J. Till documentarono la presenza di cellule progenitrici, capaci di rinnovarsi, nel midollo osseo di topo.

Nel 1981, con il miglioramento delle tecniche di laboratorio, Martin Evans le isolò e fece crescere per la prima volta in laboratorio: conìò il termine "cellula staminale embrionale" (nel 2007 venne insignito del Nobel per la sua scoperta).

Nel 1995 il biologo James Thomson, le ottenne dalle scimmie e, nel 1998, creò la prima linea al mondo di cellule staminali embrionali umane, partendo da blastocisti. Fu il primo studio ad avere successo, venne accolto dalla comunità scientifica come una svolta, ma sollevò questioni etiche, dato l'uso e la distruzione di un embrione umano.

In seguito, la ricerca si è concentrata sulle cellule adulte, e intorno agli anni 2000 vennero pubblicati numerosi lavori sulla plasticità di staminali adulte, volti ad identificarne la potenzialità terapeutica: hanno aperto la strada a infinite possibilità di cura, attualmente in studio per diversi tipi di patologie

OLIGOPOTENZA: la capacità di differenziarsi solo in alcuni tipi di cellule, presenti nel tessuto a cui appartengono, es linea linfoide o mieloide o cellule muscolari lisce o endoteli;

UNIPOTENZA: la capacità di produrre un unico tipo di cellula, la propria: "cellule precursori". Es le cellule staminali cubiche o cilindriche, presenti a livello dello strato germinativo dell'epidermide, generano solamente le cellule dell'epidermide, o le cellule staminali degli spermatozoi, che possono formare solo gli spermatozoi.

Con il susseguirsi delle divisioni l'embrione cresce, le cellule diventano maggiormente specializzate, con destino sempre più determinato: i tipi cellulari in cui queste cellule possono differenziarsi diminuiscono fino a diventare uno solo. Il processo non si esaurisce mai: condizione nota come staminalità. Riuscire a capire completamente come una cellula staminale "decida" di dividersi o di differenziarsi rimane una questione irrisolta della fisiologia di queste cellule.

Le ECS sono lo zigote, i blastomeri e le cellule della massa interna della blastocisti; se estratte, possono essere messe in coltura e fatte proliferare come linee indifferenziate, o fatte differenziare a migliaia nei tipi voluti dal ricercatore. Grazie a loro è stato scoperto molto sulla segnalazione e il differenziamento delle cellule dell'embrione, durante lo sviluppo, ma il loro utilizzo è causa di complessi risvolti etici.

LE CELLULE STAMINALI ADULTE (ASCs) si trovano nel feto, nel neonato, nel bambino e nell'adulto. Vanno considerate ASCs anche le *staminali placentari* (dal corion o da altri frammenti come la membrana amniotica e il villo coriale); le *amniotiche* (scoperte da un pool di scienziati, tra cui l'italiano Paolo De Coppi nel 2007); le *emopoietiche*, le *mesenchimali* dal tessuto adiposo (anche dalla gelatina di Wharton), dalla cornea, dalla polpa dentale.

Sono tutte ad alto potenziale, con notevoli capacità replicative, idonee a molti utilizzi, alcuni dei quali già diventati pratica clinica consolidata (es il trattamento di alcune patologie della vista) e senza controindicazioni etiche.

DAL 2006, PARLIAMO ANCHE DI CELLULE STAMINALI PLURIPOTENTI INDOTTE DA ADULTI (iPSC) o staminali "riprogrammate". Lo scienziato giapponese Shin'ya Yamanaka e la sua scuola hanno individuato, per primi, i geni (definiti da allora fattori di trascrizione di Yamanaka) responsabili della pluripotenzialità delle cellule e hanno riprogrammato fibroblasti di topo, facendoli diventare staminali pluripotenti. Solo 1 anno dopo lo stesso gruppo ha ottenuto con successo staminali pluripotenti indotte, anche nell'uomo, da molti tipi di cellule: dalla pelle, dal sangue, dai follicoli piliferi. Questi risultati sono stati rivoluzionari: l'idea di poter sfruttare cellule in grado di replicarsi per sviluppare trattamenti è affascinante, come una sorta di pietra filosofale; il metodo di Yamanaka forniva alla medicina staminali in quantità, senza bisogno di distruggere embrioni umani. Le iPSC non presentano i problemi etici delle ES e possono essere impiegate diffusamente, ma rimangono ancora tante cose da capire e molte difficoltà, come l'oncogenicità di qualche fattore di trascrizione.

Le iPSC rappresentano una scoperta importantissima: Yamanaka è stato insignito del Premio Nobel nel 2012. La ricerca sulle staminali è il fulcro per lo sviluppo della medicina rigenerativa: trova applicazione nell'ingegneria dei tessuti, nella terapia cellulare e genica, nei dispositivi medici/organi artificiali. Queste cellule sono protagoniste di più di 500 Trial e sono stati pubblicati oltre 100 studi incoraggianti in molte patologie, con iniziali riscontri nella cura di patologie in Cardiologia, Chirurgia, Bioingegneria Vascolare, Neurologia-Paralisi cerebrale, Ictus - SLA - Par-



Pablo Picasso
Mother and Child, 1921
Art Institute of Chicago

kinson - Alzheimer - Ortopedia, ORL, Diabete, Chirurgia Plastica, Estetica e in molti altri campi, compreso POF e HIV. Si sta esaminando la capacità di ridurre l'infiammazione, rallentare il progredire di malattie autoimmuni, prevenire il rigetto di trapianti e testare farmaci.

Tra le cellule staminali multipotenti meglio caratterizzate e più utilizzate ci sono le cellule staminali emopoietiche (CSE). Hanno sede nel midollo osseo, ma si trovano sia nel sangue del cordone ombelicale che, in misura minore, nel sangue periferico. Sono note anche con il nome di cellule CD34 positive, per la presenza sulla loro superficie di questa molecola distintiva, che le identifica e misura nel sangue con un semplice prelievo venoso.

Il trapianto di cellule staminali ema-

topoietiche (TCSE) è una consolidata terapia salvavita per almeno 80 patologie del sistema emopoietico, congenite e acquisite, neoplastiche e non: le indicazioni continuano ad aumentare e i risultati sono sempre in miglioramento.

I primi tentativi di impiegare il TCSE risalgono alla fine del 1800, con la somministrazione del midollo osseo per via orale in pazienti affetti da leucemia, mentre la prima somministrazione endovenosa fu eseguita da Osgood nel 1939. La storia moderna del TCSE nasce agli inizi degli anni '50, grazie agli studi di Lorenz, che dimostrò come animali sottoposti a una dose potenzialmente letale di radiazioni fossero protetti, con l'infusione del midollo osseo, dalla perdita irreversibile delle CSE.

Nel 1957 è uscita la prima pubblica-

11

CONTRIBUTI CELLULE STAMINALI

“

Nonostante il sangue cordonale sia una risorsa preziosa, sono ancora troppo poche le coppie che decidono di compiere questo gesto di grande valore solidaristico

PRELIEVI DI SCO

270

PUNTI NASCITA

13

REGIONI

18

BANCHE PUBBLICHE O PRIVATE ACCREDITATE

zione scientifica (E.D.Thomas et al. *New England Journal Medicine*) sul trapianto nell'uomo di midollo osseo, da gemello monocoriale. Nel 1958, J. Dausset, Nobel 1980 e J.J. van Rood scoprirono gli antigeni HLA (fattori fondamentali per definire la compatibilità tra due persone e il ruolo nella risposta alloimmune) e il TCSE ha trovato applicazione razionale; la possibilità di una corrente determinazione in laboratorio degli ATG fu elaborata da RB Epstein solo nel 1968. Applicando i nuovi criteri di compatibilità per la selezione del donatore, RA Gatti et al. e FH Bach et al, entrambi nel '68, riferiscono il successo conseguito con il trapianto di midollo in bambini con malattia ematologica congenita. Nel 1978, è pubblicato (National Cancer Institute) il primo studio prospettico sull'utilizzazione dell'autotrapianto di CSE in pt con linfoma in fase avanzata di malattia e vengono scoperte cellule staminali ematopoietiche nel cordone ombelicale umano. Nel 1988, il gruppo, guidato dalla Dott.ssa E. Gluckman, eseguì il primo trapianto di CSE cordonali, per trattare un bambino di 5 anni, affetto da anemia di Fanconi. Il prelievo, semplice e sicuro, dalla vena ombelicale e dalla placenta, è una eccellente fonte di staminali ematopoietiche di ottima "qualità". Data la relativa immaturità del sistema immunitario dei neonati, il sangue cordonale può essere utilizzato anche in caso di non completa compatibilità tra donatore e ricevente; ha una migliore capacità di autorinnovamento e differenziazione, minore incidenza di reazioni come GvHR (Graft versus Host Reaction) rispetto alle staminali del midollo o del sangue periferico. È immediatamente disponibile per pazienti che, per la rapida progressione della malattia, non abbiano tempo di trovare un donatore adulto non imparentato: le CSE del cordone so-

no ottenute e bancate in anticipo, mentre quelle del midollo osseo e del sangue periferico sono raccolte solo quando servono al malato. Le migliaia di persone all'anno, che hanno difficoltà a reperire un donatore abbastanza "vicino", trovano una valida opzione nel trapianto di SCO. L'unico svantaggio può essere rappresentato dalla quantità relativamente piccola di staminali, per unità prelevata, pur sufficiente in pediatria. Fortunatamente, i progressi della ricerca ne stanno consentendo l'uso anche in pazienti adulti, magari ricorrendo all'infusione di due sacche di SCO o all'espansione *ex vivo* che aumenta il numero di cellule presenti.

In Italia, i prelievi solidali di SCO si effettuano in 270 punti nascita; sono raccolti in 13 regioni italiane da 18 banche pubbliche o private accreditate, collegate al Registro Italiano Donatori Midollo Osseo (IBMDR), con sede dal 1989 a Genova all'Ospedale Galliera, inserito nel BMDW (Bone Marrow Donors World Wide). Nelle banche si calcola il volume e la quantità di globuli bianchi, che non devono essere inferiori, rispettivamente, a 60 ml e 800 milioni. Le unità di sangue cordonale sono conservate per i trapianti allogenici e per uso autologo "dedicato", se viene riscontrata prima della nascita una malattia trattabile con le cellule staminali del donatore o la malattia sia già presente o probabile in consanguinei.

Accettano anche SCO per sperimentazioni cliniche approvate. I genitori donano il cordone ombelicale alle banche pubbliche, firmano un consenso informato per permettere l'inserimento anonimo delle caratteristiche del cordone ombelicale nel registro nazionale e mondiale. Queste banche devono seguire protocolli stringenti per conservare solo sacche sicure e di alta qualità, con CSE sufficienti ad effettuare un trapianto

(mirano a bancare solo unità con la più alta probabilità di ottenere successo). L'80% della raccolta dalle sale parto viene scartato: contiene un numero insufficiente di cellule, o risulta contaminato e/o ha perso la vitalità durante il trasporto. Le banche pubbliche sono disciplinate da leggi nazionali e sottoposte ad accreditamento internazionale (FACT-Net-Cord o AACBB) per essere inserite nel registro mondiale. La donazione del sangue cordonale è un interesse primario per il nostro SSN e fa parte dei LEA: il D.M del 18 XI 2009 (Governo Berlusconi) riconosce la validità scientifica della conservazione e dell'uso del sangue cordonale sul bambino (uso autologo) o sui consanguinei (uso familiare), ma lo permette in Italia, solo se la diagnosi di malattia antecede la nascita, non "dopo".

Una spiegazione potrebbe essere che la probabilità di utilizzare il deposito privato è molto bassa (1:20.000 nei primi 20 anni di vita: 0,005%), che le banche private non sono soggette agli stessi meccanismi regolatori delle banche pubbliche e potrebbero conservare campioni di CSE non soddisfacenti per gli standard previsti e non utili. È stato abolito, in modo non del tutto comprensibile, l'articolo 8 del precedente decreto del gennaio 2008 (Governo Prodi) che ammetteva la conservazione autologa del SCO anche presso banche private, senza oneri per il SSN e previo consenso alla donazione per uso allogenico, in caso di necessità per paziente compatibile.

Nonostante il sangue cordonale sia una risorsa preziosa, sono ancora troppo poche le coppie che decidono di compiere questo gesto di grande valore solidaristico. La percentuale di sangue cordonale donato nel 2021 è totalmente inadeguata alle richieste: 2,5% dal 3,8 del 2019 pre covid. Nel 2022 sembra in leggera crescita, ma il calcolo delle unità donate dovrà tener conto dell'incremento della natalità. A fronte di circa 250mila parti, avvenuti nelle strutture ospedaliere collegate alle banche, le unità raccolte nel 2021 sono state poco più di 6000, numero esiguo: i trapianti effettuati con SCO diminuiscono, nonostante la crescita del totale.

LE BANCHE PRIVATE, dal 2009, non possono risiedere nel nostro territorio, raccolgono e conservano SCO per uso autologo, esclusivo del donatore, o di un familiare. Lavorano a scopo di lucro e la famiglia paga una quota per la raccolta e conservazione: le unità non verranno rese disponibili per utilizzo pubblico. Le Banche devono garantire le norme relative alla buona pratica di laboratorio (GMP) e alla commercializzazione; possono, però, non sempre seguire gli stessi stringenti criteri di accettazione e qualità delle pubbli-

che (per la conservazione del sangue cordonale ad uso trapiantologico: ad esempio il volume raccolto, il numero di cellule per unità, il tempo trascorso tra la raccolta e la processazione); non viene sempre specificato e spesso non si fa riferimento a cosa accadrebbe alle unità di SCO nel caso di fallimento della banca o se i genitori non fossero più in grado di sostenere le spese di conservazione. Altre opportunità di conservazione sono *la Banca ibrida*: offre alle famiglie la possibilità di mantenere la donazione privata o di donare il cordone per uso pubblico (qualunque sia la decisione, l'unità verrà conservata nella struttura); *la Banca ibrida, definita crossover*, che deve operare secondo gli stessi standard delle banche pubbliche, permettere la conservazione privata, ma impone che l'unità bancata sia disponibile per uso allogenico, pubblico, se non necessaria alla famiglia e richiesta dal circuito internazionale in cui la banca è inserita e da cui è accreditata: si realizza così un *impiego autologo solidale*.

La legislazione in materia di conservazione del cordone ombelicale è diversa da Paese a Paese, anche nell'ambito dell'UE: alcune nazioni prevedono solo la donazione eterologa, altre vincolano la donazione autologa a particolari criteri, altre danno libero accesso a tutte le possibilità; Francia e Italia sono le uniche a vietare l'istituzione di banche private. La formula della Banca Ibrida-crossover garantisce anche, in modo più importante, i figli delle unioni tra diverse etnie, per i quali non è facile trovare un donatore compatibile in caso di necessità e farebbe risparmiare le casse dello Stato: 18000 € ca il costo per campione nella Banca pubblica e mediamente 3000 nel privato. Anche questo bancaggio si basa su principi di solidarietà, con lo scopo di salvare la vita di qualsiasi persona compatibile con l'unità; è una risorsa di speranza e aumenta le possibilità di trovare un donatore compatibile nel registro internazionale, per le persone che non ne hanno uno in famiglia.

Quindi, la decisione su quale via scegliere per la conservazione delle cellule staminali del cordone ombelicale necessita di essere ben ponderata: continuiamo a raccomandare la donazione a una Banca pubblica, ma la possibilità di archiviazione privata in Banca ibrida-crossover può effettivamente servire a uno scopo autologo-solidale, sarebbe auspicabile e funzionerebbe come "assicurazione medica" se le tecniche rigenerative si rivelassero fruttuose.

