

Pontificia Academia pro Vita



Gruppo di Studio su:

LE BANCHE DI CORDONE OMBELICALE

Roma, 2013

INDICE

Presentazione	7
Aspetti medico-scientifici	11
I. Tipi di cellule staminali presenti nel sangue del cordone ombelicale.....	13
II. Impiego clinico delle cellule staminali ombelicali	17
Aspetti etici	25
I. Perché è opportuno creare delle banche per la conservazione del sangue cordonale?	27
<i>a) vantaggi e svantaggi dell'impiego del sangue cordonale, rispetto al sangue di midollo osseo</i>	28
<i>b) utilità clinica delle banche del cordone ombelicale</i>	29
<i>c) utilizzo clinico delle banche del cordone ombelicale</i>	32
<i>d) vantaggi costi-benefici della conservazione e dell'uso delle unità di sangue cordonale depositate nelle banche pubbliche</i>	34
<i>e) limiti di conservazione per l'utilizzo del sangue cordonale</i>	35
II. Procedure e risorse nella conservazione del sangue cordonale	37
<i>a) storia della creazione delle banche del sangue cordonale</i>	38
<i>b) tipologie di banche del sangue cordonale</i>	40
III. Banche pubbliche <i>vs</i> banche private: come massimizzare i benefici per il singolo e per la collettività'	43
IV. Aspetti etici specifici relativi alla donna donatrice e al suo bambino	53
<i>Considerazioni etiche conclusive</i>	55
Aspetti normativi	57
I. Il quadro normativo europeo.....	59
II. La situazione legislativa in alcuni paesi europei	63
III. Comitati di bioetica e <i>network</i> internazionali	79
Appendix	81
Glossario	89

PRESENTAZIONE

Fino a pochi anni fa, il cordone ombelicale, una volta reciso, diveniva uno scarto biologico. L'interesse scientifico nei confronti del cordone ombelicale sorse verso la fine degli anni '80, in corrispondenza della messa a punto del trapianto di midollo osseo da un lato, e la scoperta di cellule staminali ematopoietiche nel cordone ombelicale dall'altro.

Intorno alla fine degli anni sessanta, infatti, l'acquisizione di nuove conoscenze sul funzionamento del sistema d'istocompatibilità *human leucocyte antigen* (HLA) aveva reso possibili i primi successi nel trapianto di midollo osseo allogenico in pazienti affetti da immunodeficienza severa¹. Nel 1969 Edward Donnall Thomas, istituendo il "*Seattle marrow transplant team*" aveva di fatto introdotto il trapianto di midollo nella pratica clinica, a servizio sia di pazienti trattati per cancro o leucemie, sia di pazienti affetti da patologie ematologiche o immunodeficienze severe. Nel 1988 al trapianto di midollo osseo si aggiunse la possibilità del trapianto di cellule staminali ematopoietiche, autologhe o allogeniche, ottenute tramite aferesi dalla circolazione periferica².

Il trapianto di tipo allogenico, oggi come allora, presenta la difficoltà, clinicamente non secondaria, della compatibilità immunologica tra donatore e ricevente: si stima che circa i due terzi dei pazienti in attesa di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche non incontrano un donatore compatibile.

Il riscontro nel sangue del cordone ombelicale di cellule progenitrici ematopoietiche ha pertanto suscitato molte aspettative tra ricercatori e clinici. Inoltre, la capacità mostrata dalle cellule cordonali di sopportare bene le procedure di crioconservazione, ha reso concretamente possibile il loro utilizzo, inizialmente in bambini che necessitavano di

1 Gatti R.A., Meuwissen H.J., Allen H.D., Hong R., Good R.A., *Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency*, The Lancet 1968; 2(7583): 1366-1368.

2 Kessinger A., Armitage J.O., Landmark J.D., Smith D.M., Weisenburger D.D., *Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy*, Science 1988; 71(3): 723-727.

una ricostituzione ematopoietica³. Il primo tentativo di trapianto di cellule staminali ematopoietiche derivate dal cordone ombelicale risale al 1972⁴, mentre il primo successo clinico venne riportato nel 1988 da Eliane Gluckman⁵, per il trattamento di un bambino di cinque anni affetto da una forma severa di anemia di Fanconi. Recentemente si è realizzata la scoperta di altri tipi di cellule staminali poco differenziate (cellule staminali mesenchimali⁶, cellule progenitrici endoteliali⁷, cellule pluripotenti simil-embrionali⁸), allargando le ipotesi di applicazione terapeutica, in particolare nell'ambito della medicina rigenerativa⁹. Tali successi hanno accresciuto ulteriormente l'interesse scientifico nei confronti del cordone ombelicale e, al contempo, come sempre più spesso accade per i successi della medicina, hanno alimentato le attese dell'opinione pubblica, di coloro cioè che potrebbero divenire i prossimi fruitori di tali successi. Probabilmente anche nel caso delle cellule staminali cordonali gli annunci di nuove terapie hanno percorso la realtà operativa, allargando il divario tra attese dei pazienti e realtà clinica e rendendo sempre più necessaria la diffusione di una conoscenza corretta

3 Broxmeyer H.E., Douglas G.W., Hangoc G., Cooper S., Bard J., English D., Army M., Thomas L., Booyse E.A., *Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable haematopoietic stem/progenitor cells*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1989; 86(10): 3828-3832.

4 Ende M., Ende N., *Hematopoietic transplantation by means of fetal (cord) blood. A new Method*, Virginia Medical Monthly 1972; 99(3): 276-280.

5 Gluckman E., Broxmeyer H.A., Auerbach A.D., Friedman H.S., Douglas G.W., Devergie A., Esperou H., Thierry D., Socie G., Lehn P., *Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling*, The New England Journal of Medicine 1989; 321(17): 1174-1178.

6 Flynn A., Barry F., O'Brien T., *UC blood-derived mesenchymal stromal cells: an overview*, Cytotherapy 2007; 9(8): 717-726.

7 Bompais H., Chagraoui J., Canron X., Crisan M., Liu X.H., Anjo A., Tolla-Le Port C., Leboeuf M., Charbord P., Bikfalvi A., Uzan G., *Human endothelial cells derived from circulating progenitors display specific functional properties compared with mature vessel wall endothelial cells*, Blood 2004; 103(7): 2577-2584.

8 McGuckin C.P., Forraz N., Baradez M.O., Navran S., Zhao J., Urban R., Tilton R., Denner S., *Production of stem cells with embryonic characteristics from human umbilical cord*, Cell Proliferation 2005; 38(4): 245-255.

9 Reimann V., Creutzig U., Kögler G., *Stem cells derived from cord blood in transplantation and regenerative medicine*, Deutsches Ärzteblatt International 2009; 106(50): 831-836.

in questo ambito, sia da parte degli esperti sia da parte dei potenziali destinatari di queste nuove tecniche.

Accanto alle prospettive di impiego clinico, la possibilità tecnica di conservare il sangue del cordone ombelicale ha favorito l'attuale sviluppo delle cosiddette "banche" del sangue cordonale. Nell'arco di un trentennio abbiamo assistito ad una enorme fioritura di queste strutture pressoché in tutto il mondo. Come tutte le realtà che vanno incontro ad un così rapido sviluppo, la prassi precede di molto la regolamentazione, di modo che, inevitabilmente, si giunge ad un punto in cui si rende necessaria una normazione pubblica per assicurare un'integrazione effettiva, ed efficace, di tali realtà nel tessuto sociale in cui operano, a servizio del bene comune. Le banche del cordone ombelicale nascono dal connubio tra un atto di solidarietà individuale (di soggetti che donano il sangue cordonale a scopo terapeutico o di ricerca) e le possibilità offerte dalla scienza e dalla tecnica mediche che consentono la conservazione e il successivo utilizzo di quello che, fino a pochi decenni fa, era considerato materiale biologico di scarto, ma che oggi sempre più sta divenendo un materiale biologico preziosissimo per la ricerca e la clinica.

La problematica principale che si pone a distanza di circa 30 anni dalla nascita della prima banca cordonale è fondamentalmente di natura etico-sociale e fa riferimento in primo luogo all'opportunità di investire una certa quota delle risorse delle attuali società per la conservazione del sangue cordonale attraverso le "banche". Accanto a questo aspetto, si pone immediatamente la necessità di definire le modalità operative delle banche cordonali, allo scopo di assicurare che venga sempre realizzato come prioritario il servizio alla salute dei singoli, spirito dal quale muove ogni attività medica e di ricerca scientifica. La problematica oggi evidente agli occhi di tutti, infatti, è che non solo le banche private, ma anche quelle pubbliche possono allontanarsi dallo spirito solidaristico che muove alla donazione del sangue cordonale, per tramutarsi primariamente in una attività a scopo di profitto, con la conseguente strumentalizzazione dell'atto di donazione e discriminazione sul piano sociale, in relazione alla distribuzione dei benefici terapeutici offerti dall'utilizzo delle cellule del sangue cordonale.

La rilevanza e l'urgenza con cui oggi si pone la problematica etico-sociale legata alla creazione delle banche del sangue cordonale ha spinto la PAV ad avviare un gruppo di studio con l'obiettivo di definire gli aspetti scientifici, etici e normativi legati a tale tema. Il confronto tra gli studiosi del gruppo, e con altri consultori, ha fatto anche emergere, nel corso dei lavori, la rilevanza del "clampaggio precoce" del cordone ombelicale, come procedura richiesta o comunque preferibile (ma anche come potenziale conflitto d'interesse) allo scopo di ottenere un sangue cordonale con caratteristiche "ottimali" per la conservazione e il suo successivo utilizzo. Poichè i termini esatti della questione sono ancora dibattuti, si è ritenuto di farne menzione in uno spazio a parte (Appendix).

I componenti del gruppo di studio sono: Prof. Alfredo Anzani, Professore di Bioetica presso l'*Università San Raffaele* di Milano (Italia); Prof. Justo Aznar, Direttore dell'*Istituto di Scienze della vita dell'Università Cattolica di Valencia* (Spagna); Prof.ssa Monica Lopez Barahona, Direttore del *Centro di Studi Biosanitari* di Madrid (Spagna); Prof. Carlo Casini, Presidente del *Movimento per la Vita* (Italia); Rev. Prof. Maurizio Faggioni, Professore di Bioetica presso l'*Accademia Alfonsiana* (Roma); Prof.ssa Eliane Gluckman, Presidente di *Eurocord* e Presidente della *Scuola Europea di Ematologia*; Prof. Lukas Kenner, Professore di Patologia Molecolare, *Università Medica* di Vienna (Austria); Prof. Colin McGuckin, Presidente dell'*Istituto di Ricerca di Terapia Cellulare* di Lione (Francia); Prof. Carlo Petrini, Responsabile dell'*Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità* (Roma); Mons. Jacques Suaudeau, aiutante di studio della *Pontificia Accademia per la Vita* (Città del Vaticano).

Il gruppo di studio è coordinato dal Prof. Salvatore Mancuso, Professore Ordinario a.r di Ginecologia e Ostetrica, già Direttore del *Dipartimento per la tutela della salute della donna e della vita nascente dell'Università Cattolica del Sacro Cuore* (Roma).

Un contributo particolare in relazione alla questione del clampaggio precoce è stato offerto dal Prof. Jose Luis Diaz-Rossello, *Dipartimento di Neonatologia* dell'Ospedale Universitario di Montevideo (Uruguay).

ASPETTI MEDICO-SCIENTIFICI

I. TIPI DI CELLULE STAMINALI PRESENTI NEL SANGUE DEL CORDONE OMBELICALE

Nel sangue del cordone ombelicale sono contenuti differenti tipi di cellule staminali¹⁰: cellule staminali ematopoietiche, cellule staminali mesenchimali e cellule progenitrici endoteliali. Le cellule cordonali hanno attualmente: 1) un impiego clinico in ambito ematologico; 2) una prospettiva di utilizzo nell'ambito della medicina rigenerativa.

*Cellule staminali ematopoietiche*¹¹. Inizialmente S. Knudtzon¹² nel 1974 dimostrava l'esistenza nel sangue del cordone ombelicale di cellule staminali ematopoietiche mature, mentre a distanza di circa dieci anni M. Ogawa e coll.¹³ dimostravano l'esistenza di cellule progenitrici ematopoietiche primitive. A partire da questi studi, il sangue del cordone ombelicale è stato riconosciuto come una fonte ricca di cellule ematopoietiche primitive, staminali e progenitrici.

10 Le cellule staminali sono progenitori cellulari ad alto potenziale proliferativo in grado di autorinnovarsi (cioè capaci di riprodurre cellule figlie uguali a se stesse) e di generare uno o più tipi cellulari specializzati (cioè capaci di dare origine a tutte le cellule specializzate che costituiscono vari tessuti ed organi). Un ruolo fondamentale sembra essere svolto dalla c.d. "nicchia", cioè dal microambiente della cellula staminale *in situ*: tale microambiente manterrebbe le cellule in stato di *stemness*, attraverso segnali biochimici che ne inibiscono la maturazione. Nell'uomo sono state identificate finora quattro fonti di cellule staminali: 1) cellule staminali embrionali (derivate dalla massa cellulare interna della blastocisti); 2) cellule germinali derivate dal feto; 3) cellule staminali del cordone ombelicale; 4) cellule staminali adulte (identificate nel midollo osseo, pancreas, osso, cartilagine, fegato, cute, sistema nervoso, e tessuto adiposo).

11 Le cellule staminali ematopoietiche sono cellule in grado di dare origine a tutti gli elementi corpuscolari del sangue periferico (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine). Queste cellule sono in grado di rigenerare l'ambiente midollare in tutti quei casi in cui esso è stato danneggiato in seguito a patologie, esposizioni accidentali a radiazioni ionizzanti o a trattamenti chemio-radioterapici per la terapia di patologie tumorali. Sono presenti nel midollo osseo (dove costituiscono l'1-3% della popolazione cellulare presente), nel sangue periferico (0,01-0,1%) e nel sangue cordonale (0,1-0,4%).

12 Knudtzon S., *In vitro growth of granulocyte colonies from circulating cells in human cord blood*, Blood 1974; 43, (3): 357-361.

13 Nakahata T., Ogawa M., *Hematopoietic colony-forming cells in umbilical cord blood with extensive capability to generate mono- and multipotential hematopoietic progenitors*, The Journal of Clinical Investigation 1982; 70(6): 1324-1328. Leary A.G., Ogawa N., *Blast cell colony assay for umbilical cord blood and adult bone marrow progenitors*, Blood 1987; 69 (3): 953-956.

Numerosi altri studi hanno dimostrato che tali cellule sono in grado di riprodurre l'emopoiesi in vitro e possono essere conservate mediante congelamento¹⁴. La ricchezza di cellule staminali nel sangue cordonale spiega bene da un punto di vista scientifico la sua efficacia nel trattamento delle malattie ematologiche.

*Cellule staminali mesenchimali*¹⁵. La loro presenza è stata inizialmente suggerita dal riscontro di un potenziale terapeutico del sangue cordonale ulteriore rispetto al solo effetto ematopoietico¹⁶. Il sangue cordonale si presenta infatti come un'eccellente alternativa al midollo osseo come fonte di cellule staminali mesenchimali¹⁷. Tali cellule sono state ampiamente studiate in confronto con le cellule staminali mesenchimali del midollo osseo ed è emerso che, pur essendo morfologicamente e immunologicamente simili a queste ultime, presentano una maggiore versatilità differenziativa, potendo dare origine a cellule proprie del mesoderma (osteociti, condrociti,

14 Knudtson S., *In vitro growth of granulocytic colonies from circulating cells in human cord blood*, Blood 1974; 43 (3): 357-361. Fauser A.A., Messner H.A., *Granuloerythroietic colonies in human bone marrow, peripheral blood and cord blood*, Blood 1978; 52(6): 1243-1248. Prindull G., Prindull B., Meulen N., *Haematopoietic stem cells (CFUc) in human cord blood*, Acta Paediatrica Scandinavica 1978; 67(4): 413-416. Broxmeyer H.E., Douglas G.W., Hangoc G., Cooper S., Bard J., English D., Arny M., Thomas L., Booyse E.A., *Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable haematopoietic stem/progenitor cells*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1989; 86(10): 3828-3832. Broxmeyer H.E., Hangoc G., Cooper S., Ribeiro R.C., Graves V., Yoder M., Wagner J., Vadhan-Raj S., Benninger L., Rubinstein P., *Growth characteristics and expansion of human umbilical cord blood and estimation of its potential for transplantation in adults*, Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America 1992; 89(9): 4109-4113.

15 Le cellule staminali mesenchimali sono cellule in grado di dare origine al tessuto adiposo, cartilagineo e osseo. Sono contenute all'interno dello stroma midollare. Costituiscono una popolazione cellulare pluripotente, per cui, se opportunamente indirizzate, possono dare origine a cellule con caratteristiche di vari tessuti.

16 Bieback K., Klüter H., *Mesenchymal stromal cells from umbilical cord blood*, Current Stem Cell Research And Therapy 2007; 2(4): 310-323.

17 Nel sangue del cordone ombelicale le cellule mesenchimali si trovano in una forma ancora immatura, che potremmo definire "pre-mesenchimale". La presenza di cellule con queste caratteristiche è importante nel feto che si sta sviluppando poiché costituiscono un serbatoio di cellule che vengono distribuite ai diversi organi, o utilizzate nella riparazione di danni o nello sviluppo del sistema immunitario. Cellule propriamente mesenchimali si ritrovano invece nella gelatina di Wharton.

adipociti, mioblasti scheletrici), del neuroectoderma (cellule neuronali e gliali) e dell'endoderma (epatociti)¹⁸. La presenza di cellule staminali mesenchimali è stata dimostrata anche nella Gelatina di Wharton (il tessuto connettivo mucoide che avvolge le due arterie e la vena del cordone ombelicale e che fino ad ora è stato considerato come un tessuto privo di utilità): tali cellule sono state differenziate in cellule di tipo osteoblastico, condrocitico, adipocitico, epatocitico e in cellule produttrici d'insulina¹⁹.

18 Flynn A., Barry F., O'Brien T., *UC blood-derived mesenchymal stromal cells: an overview*, Cytotherapy 2007; 9(8): 717-726. Hou L., Cao H., Wang D., Wei G., Bai C., Zhang Y., Pei X., *Induction of umbilical cord blood mesenchymal stem cells into neuron-like cells in vitro*, International Journal of Hematology 2003; 78(3): 256-261. Lee O.K., Kuo T.K., Cheng W.-M., Lee K.D., Hsieh S.L., Chen T.H., *Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood*, Blood 2004; 103(5): 1669-1675. Goodwin H.S., Bickenese A.R., Chien S.N., Bogucki B.D., Oliver D.A., Quinn C.O., Wall D.A., *Multilineage Differentiation Activity by Cells Isolated From Umbilical Cord Blood: Expression of Bone, Fat, and Neural Markers*, Biology of Blood and Marrow Transplantation 2001; 7(11): 581-588. Rosada C., Justensen J., Melsvik D., Ebbesen P., Kassem M., *The human umbilical cord blood; a potential source for osteoblasts progenitor cells*, Calcified Tissue International 2003; 72(2): 135-142. Lee O.K., Kuo T.K., Cheng W.M., Lee K.D., Hsieh S.L., Chen T.H., *Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood*, Blood 2004; 103(5): 1669-1675. Wang J.F., Wang L.J., Wu Y.F., Xiang Y., Xie C.G., Jia B.B., Harrington J., McNiece I.K., *Mesenchymal stem/progenitor cells in human umbilical cord blood as support for ex vivo expansion of CD34+ hematopoietic stem cells and for chondrogenic differentiation*, Haematologica 2004; 89(7): 837-844. Gang E.J., Jeong J.A., Hong S.H., Hwang S.H., Kim S.W., Yang I.H., Ahn C., Han H., Kim H., *Skeletal Myogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells Isolated from Human Umbilical Cord Blood*, Stem Cells 2004; 22(4): 617-624. Bicknese A.R., Goodwin H.S., Quinn C.O., Henderson V.C., Chien S.N., Wall D.A., *Human umbilical cord blood cells can be induced to express markers for neurons and glia*, Cell Transplantation 2002; 11(3): 261-264.

19 Wang H.S., Hung S.C., Peng S.T., Huang C.C., Wei H.M., Guo Y.J., Fu Y.S., Lai M.C., Chen C.C., *Mesenchymal Stem Cells in the Wharton's Jelly of the Human Umbilical Cord*, Stem Cells 2004; 22(7): 1330-1337. Zhang Y.N., Lie P.C., Wei X., *Differentiation of mesenchymal stromal cells derived from umbilical cord Wharton's jelly into hepatocyte-like cells*, Cytotherapy 2009; 11(5): 548-558. Wu L.F., Wang N.N., Liu Y.S., Wei X., *Differentiation of Wharton's jelly primitive stromal cells into insulin-producing cells in comparison with bone marrow mesenchymal stem cells*, Tissue Engineering 2009; 15(10): 2865-2873.

*Cellule progenitrici endoteliali*²⁰. Nel sangue del cordone ombelicale contribuiscono al microambiente ematopoietico. Secondo alcuni ricercatori tali cellule potrebbero avere un ruolo nella terapia angiogenetica e di endotelizzazione nel caso di trapianti di tessuti bio-ingegnerizzati²¹.

Inoltre, alcune ricerche si stanno orientando verso lo studio delle cellule del sistema immunitario, in vista di una loro possibile applicazione nell'ambito dell'immunoterapia e della predizione diagnostica di alcune malattie²².

Una caratteristica rilevante delle cellule staminali del sangue cordonale è di essere giovani (la lunghezza dei loro telomeri è relativamente intatta) e immature. Diversi gruppi di ricercatori, utilizzando tecniche di deplezione cellulare, hanno recentemente isolato, a partire dal sangue cordonale umano, in modo riproducibile e in grandi quantità, cellule staminali pluripotenti molto simili alle cellule staminali embrionali²³. Altri ricercatori hanno individuato nel sangue del cordone ombelicale un tipo di cellule staminali pluripotenti che hanno denominato USSCs (*unrestricted somatic stem cells*)²⁴.

20 Le cellule progenitrici endoteliali sono cellule staminali di origine midollare coinvolte nella riparazione dell'endotelio e nei processi di angiogenesi.

21 Wu K.H., Zhou B., Lu S.H., Feng B., Yang S.G., Du W.T., Gu D.S., Han Z.C., Liu Y.L., *In vitro and in vivo differentiation of human umbilical cord derived stem cells into endothelial cells*, Journal of Cell Biology 2007; 100(3): 608-616.

22 Kim Y.J., Broxmeyer H.E., *Immune regulatory cells in umbilical cord blood and their potential roles in transplantation tolerance*, Crit Rev Oncol Hematol 2011; 79(2): 112-26.

23 McGuckin C.P., Forraz N., Baradez M.O., Navran S., Zhao J., Urban R., Tilton R., Denner S., *Production of stem cells with embryonic characteristics from human umbilical cord*, Cell Proliferation 2005; 38(4): 245-255. Sun B., Roh K.H., Lee S.R., Lee Y.S., Kang K.S., *Induction of human umbilical cord blood-derived stem cells with embryonic stem cell phenotypes into insulin producing islet-like structure*, Biochemical and Biophysical Research Communications 2007; 354(4): 919-923. McGuckin C., Jurga M., Ali H., Strbad M., Forraz N., *Culture of embryonic stem cells from human umbilical cord blood and onward differentiation to neural cells in vitro*, Nature Protocols 2008; 3(6): 1046-1055.

24 Kögler G., Sensken S., Airey J.A., Trapp T., Müschen M., Feldhahn N., Liedtke S., Sorg R.V., Fischer J., Rosenbaum C., Greschat S., Knipper A., Bender J., Degistirici O., Gao J., Caplan A.J., Colletti E.J., Almeida-Porada G., Müller H.W., Zanjani E., Wernet P., *A new human somatic stem cell from placental blood with intrinsic pluripotent differentiation potential*,

II. IMPIEGO CLINICO DELLE CELLULE STAMINALI OMBELICALI

Impiego clinico in ambito ematologico. Per quanto riguarda l'utilizzo clinico delle cellule del sangue cordonale, esso risulta rilevante soprattutto nell'ambito ematologico. Dopo i primi tentativi di Ende & Ende e di E. Gluckman²⁵, vi è stato un interesse crescente nei confronti del sangue del cordone ombelicale come fonte alternativa di cellule progenitrici ematopoietiche da trapiantare. In linea di principio, il trapianto di cellule staminali cordonali è utilizzabile in tutte le condizioni cliniche, in pazienti pediatriche o adulti, che richiedono la sostituzione del sangue o del sistema immunitario (ricostituzione del midollo osseo dopo chemio-radioterapia per linfoma o leucemia; emoglobinopatie geneticamente determinate come l'anemia falciforme e la talassemia; malattie genetiche a carico del sistema immunitario come nelle immunodeficienze combinate gravi (SCID) e nel deficit dell'enzima adenosina deaminasi (bambini bolla); alcuni tipi di anemie o aplasie midollari come l'anemia di Fanconi, l'anemia di Diamond Blackfan; malattie metaboliche.

L'interesse nei confronti del sangue cordonale deriva da una incidenza significativamente inferiore di GVHD (*graft versus host disease*), presumibilmente legata alla condizione "naïf" del sistema immunitario del sangue cordonale, consentendo il suo utilizzo

The Journal of Experimental Medicine 2004; 200(2): 123-135. Kögler G., Sensken S., Wernet P., *Comparative generation and characterization of pluripotent unrestricted somatic cells with mesenchymal stem cells from human cord blood*, Experimental Hematology 2006; 34(11): 1589-1595.

25 Nel 1972 Ende & Ende riportano il primo tentativo di trapianto di cellule staminali cordonali (cfr. Ende M., Ende N., *Hematopoietic transplantation by means of fetal (cord) blood. A new Method*, Virginia Medical Monthly 1972; 99(3): 276-280), mentre il primo successo clinico viene riportato da E. Gluckman e coll. a Parigi, nel 1988, in un bambino di cinque anni affetto da una grave forma di anemia di Fanconi. In questo caso la Gluckman utilizzò il sangue cordonale di un fratello del paziente con HLA identico (cfr. Gluckman E., Broxmeyer H.A., Auerbach A.D., Friedman H.S., Douglas G.W., Devergie A., Esperou H., Thierry D., Socie G., Lehn P., *Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling*, The New England Journal of Medicine 1989; 321(17): 1174-1178.

anche nel caso di HLA discordante. J.E. Wagner, esaminando nel 1994 i risultati di 23 trapianti di sangue cordonale, con o senza compatibilità HLA, non riscontrò nella serie alcun caso di malattia acuta del trapianto²⁶. Sempre nel 1994 J. Kurtzberg e coll. dimostrarono che trapianti del sangue cordonale da donatori senza legame di parentela con il ricevente e avendo con questi solo una parziale compatibilità HLA, avevano dato risultati positivi²⁷. Numerosi altri studi hanno in seguito confermato la possibilità di utilizzare sangue del cordone da donatore HLA-discordante, senza legami di parentela con il ricevente, allo scopo di assicurare la ricostituzione ematopoietica dopo trattamento mieloablativo²⁸.

Di fatto, oggi, il trapianto di sangue cordonale è utilizzato sempre più frequentemente nei bambini e negli adulti con neoplasie maligne, in particolare con leucemia acuta, che necessitano di un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche e che non hanno un donatore compatibile tra i loro familiari (*unrelated cord blood transplant*)²⁹. Tuttavia, il trapianto allogenico di sangue cordonale è altresì una valida fonte alternativa di cellule staminali ematopoietiche per il trapianto negli adulti affetti da malattie ematologiche maligne e che non beneficiano di un donatore HLA-compatibile tra parenti. Inoltre,

26 Wagner J.E., *Umbilical Cord Blood Transplantation: Overview of the Clinical Experience*, Blood Cells 1994; 20(2/3): 227-234.

27 Kurtzberg J., Graham M., Casey J., Olson J., Stevens C.E., Rubinstein P., *The use of umbilical cord blood in mismatched related and unrelated hemopoietic stem cell transplantation*, Blood Cells 1994; 20(2/3): 275-283.

28 Wagner J.E., Rosenthal J., Sweetman R., Shu X.O., Davies S.M., Ramsay N.K., McGlave P.B., Sender L., Cairo M.S., *Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease*, Blood 1996; 88(3): 795-802. Thomson B.G., Robertson K.A., Gowan D., Heilman D., Broxmeyer H.E., Emanuel D., Kotylo P., Brahm Z., Smith F.O., *Analysis of engraftment, graft-versus-host disease, and immune recovery following unrelated donor cord blood transplantation*, Blood 2000; 96(8): 2703-2711.

29 Gluckman E., Rocha V., *Indications and results of cord blood transplant in children with leukemia*, Bone Marrow Transplantation 2008; 41(Suppl.2): S80-S82. Arcese W., Rocha V., Labopin M., Sanz G., Iori A.P., de Lima M., Sirvent A., Busca A., Asano S., Ionescu I., Wernet P., Gluckman E., *Unrelated cord blood transplants in adults with hematologic malignancies*, Haematologica 2006; 91(2): 223-230.

a fronte di risultati clinici equivalenti, il trapianto di cellule staminali cordonali presenta il vantaggio di una più pronta disponibilità in caso di urgenza oltre che di una più elevata facilità di trovare un donatore adatto. La velocità d'integrazione delle cellule nell'organismo è più lenta nel caso del trapianto di sangue cordonale rispetto al trapianto di midollo; tuttavia questo svantaggio è controbilanciato da una minore incidenza di malattia grave del trapianto (trapianto contro l'ospite). Nel complesso, comunque, il successo del trapianto dipende in larga misura dalla qualità del cordone ombelicale (numero di cellule staminali) e dal grado di compatibilità HLA tra il cordone e il ricevente. In particolare, si raccomanda di scegliere le unità di sangue cordonale con più di 3×10^7 di cellule nucleate/Kg oppure con 2×10^5 di cellule CD34+/Kg³⁰. Soprattutto a partire dal 2004 il trapianto di sangue cordonale, per lungo tempo riservato solo ai bambini a motivo delle quantità relativamente piccole di cellule ematopoietiche contenute nel sangue cordonale, ha visto un notevole incremento d'uso anche nell'adulto, grazie soprattutto allo sviluppo di protocolli clinici che consentono l'utilizzo di due o persino tre unità di sangue cordonale differenti in uno stesso paziente.

Prospettive di utilizzo nell'ambito della medicina rigenerativa. Risulta promettente anche il possibile impiego clinico per quanto riguarda la medicina rigenerativa, benché attualmente ancora ad un livello di sperimentazione (di laboratorio o prova clinica). La difficoltà principale proviene dal fatto che, al di là delle cellule staminali progenitrici endoteliali, le altre cellule non ematopoietiche sono rare e la loro presenza non viene riscontrata nel sangue di tutti i cordoni ombelicali. Nei modelli animali tali cellule sembrano promettenti per il trattamento dell'ictus e dei traumi cerebrali (la somministrazione endovenosa di sangue del cordone ombelicale migliora i deficit neurologici e riduce la lesione³¹, probabilmente grazie anche ad un'azione antinfiammatoria e

30 Gluckman E., Rocha V., *Cord blood transplantation: state of the art*, Haematologica 2009; 94(4): 451-454. Locatelli F., *Improving cord blood transplantation in children*, British Journal of Haematology 2009; 147(2): 217-226.

31 Lu D., Sanberg P.R., Mahmood A., Li Y., Wang L., Sanchez-Ramos J., Chopp M., *Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces neurological deficit in the rat*

angiogenetica³²), per il trattamento di alcune malattie neurodegenerative come il morbo di Parkinson e la malattia di Huntington, malattie per le quali oggi esiste solo un trattamento sintomatico (le cellule staminali cordonali sono in grado di iniziare e sostenere il processo riparativo del tessuto nervoso danneggiato dalla malattia³³), per il trattamento della Sclerosi Laterale Amiotrofica (l'infusione di cellule mononucleate da sangue cordonale umano aumenta la sopravvivenza dei modelli animali in modo dipendente dalla quantità di cellule iniettate³⁴), per il trattamento delle lesioni del midollo spinale (miglioramento delle prestazioni di locomozione dei modelli animali, peraltro con netti vantaggi delle cellule del sangue cordonale umano rispetto alle cellule staminali embrionali³⁵), per il trattamento delle lesioni ischemiche

after traumatic brain injury, Cell Transplantation 2002; 11(3): 275-281. Liao W., Xie J., Zhong J., Liu Y., Du L., Zhou B., Xu J., Liu O., Yang S., Wang J., Han Z., Han Z.C., *Therapeutic effect of human umbilical cord multipotent mesenchymal stromal cells in a rat model of stroke*, Transplantation 2009; 87(3): 350-359. Liao W., Zhong J., Yu J., Xie J., Liu Y., Du L., Yang S., Liu P., Xu J., Wang J., Han Z., Han Z.C., *Therapeutic benefit of human umbilical cord derived mesenchymal stromal cells in intracerebral hemorrhage rat: implications of anti-inflammation and angiogenesis*, Cell Physiol Biochem 2009; 24(3-4): 307-316.

32 Liao W., Zhong J., Yu J., Xie J., Liu Y., Du L., Yang S., Liu P., Xu J., Wang J., Han Z., Han Z.C., *Therapeutic benefit of human umbilical cord derived mesenchymal stromal cells in intracerebral hemorrhage rat: implications of anti-inflammation and angiogenesis*, Cell Physiol Biochem 2009; 24(3-4): 307-316.

33 Newman M.B., Davis C.D., Borlongan C.V., Emerich D., Sanberg P.R., *Transplantation of human umbilical cord blood in the repair of CNS diseases*, Expert opinion on Biological Therapy 2004; 4(2): 121-130. Sanberg P.R., Willing A.E., Garbuzova-Davis S., Saporta S., Liu G., Sanberg C.D., Bickford P.C., Klasko S.K., El-Badri N.S., *Umbilical cord blood-derived stem cells and brain repairs*, Annals of the New York Academy of Sciences 2005; 1049: 67-83.

34 Chen R., Ende N., *The potential for the use of mononuclear cells from human umbilical cord blood in the treatment of amyotrophic Lateral Sclerosis in SOD1 mice*, Journal of Medicine 2000; 31(1-2): 21-30. Ende N., Weinstein F., Chen R., Ende M., *Human umbilical cord blood effect on sod mice (amyotrophic lateral sclerosis)*, Life Sciences 2000; 67(1): 53-59. Garbuzova-Davis S., Willing A.E., Zigova T., Saporta S., Justen E.B., Lane J.C., Hudson J.E., Chen N., Davis C.D., Sanberg P.R., *Intravenous administration of human umbilical cord blood cells in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis: distribution, migration, and differentiation*, Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 2003; 12(3): 255-270.

35 Saporta S., Kim J.J., Willing A.E., Fu E.S., David C.D., Sanberg P.R., *Human umbilical cord blood stem cells infusion in spinal cord injury: engraftment and beneficial influence on behavior*, Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 2003; 12(3): 271-278. Zhao Z.M., Lim H.J., Liu H.Y., Lu S.H., Yang R.C., Zang Q.J., Han Z.C., *Intraspinal transplantation of CD34+ human umbilical cord blood cells after spinal cord hemisection injury improves functional recovery*

degli arti (le cellule progenitrici endoteliali presenti nel sangue cordonale inducono la neovascolarizzazione dell'arto interessato³⁶), per il trattamento dell'infarto del miocardio (le cellule progenitrici mononucleate presenti nel sangue cordonale inducono una riduzione delle dimensioni dell'area infartuata e un miglioramento della funzione ventricolare, soprattutto intervenendo nel processo di neoangiogenesi e di rimodellamento della zona infartuata, contrastando così la formazione della cicatrice e la dilatazione ventricolare³⁷). Inoltre, un

in adult rats, Cell Transplantation 2004; 13(2): 113-122. Kuh S., Cho Y.E., Yoon D.H., Kim K.N., Ha Y., *Functional recovery after human umbilical cord blood cells transplantation with brain-derived neurotrophic factor into the spinal cord injured rat*, Acta Neurochirurgica (Wien) 2005; 147(9): 985-992. Lim J.H., Byeon Y.E., Ryu H.H., Jeong Y.H., Lee Y.W., Kim W.H., Kang K.S., Kweong O.K., *Transplantation of canine umbilical cord blood-derived mesenchymal cells in experimentally induced spinal cord injured dogs*, Journal of Veterinary Science 2007; 8(3): 275-282. Lee J.H., Chang H.S., Kang E.H., Chung D.J., Choi C.B., Lee J.H., Hwang S.H., Han H., Kim H.Y., *Percutaneous transplantation of human umbilical cord blood-derived multipotent stem cells in a canine model of spinal cord injury*, Journal of Neurosurgery 2009; 11(6): 749-757.

36 Murohara T., *Therapeutic vasculogenesis using human cord blood-derived endothelial progenitors*, Trends in Cardiovascular Medicine 2001; 11(8): 303-307. Uzan G., Vanneau V., Delamou C., Ayoubi F., Gluckman E., Larghero J., *Les progéniteurs endothéliaux circulant du sang de cordon: perspectives thérapeutiques pour les maladies cardiovasculaires*, Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 2009; 193(3): 537-541. Vanneau V., El-Ayoubi F., Delmau C., Driancourt C., Lecourt S., Grelier A., Cras A., Cucchini W., Soulier J., Lataillade J.J., Lebousse-Kerdiles M.C., Outry J.F., Sibony O., Marolleau J.P., Benbunan M., Uzan G., Larghero J., *In vitro and in vivo analysis of endothelial progenitor cells from cryopreserved umbilical cord blood: are we ready for clinical application ?*, Cell Transplantation 2010, epub ahead of print.

37 Henning R.J., Abu-ali H., Balis J.U., Morgan M.B., Willing A.E., Sanberg P.R., *Human umbilical cord blood mononuclear cells for the treatment of acute myocardial infarction*, Cell Transplantation 2004; 13(7-8): 729-739. Hirata Y., Sata M., Motomura N., Takanashi M., Suematsu Y., Ono M., Takamoto S., *Human umbilical cord blood cells improve cardiac function after myocardial infarction*, Biochemical and Biophysical Research Communications 2005; 327(2): 609-614. Ma N., Stamm C., Kaminski A., Li W., Kleine H.D., Muller-Hilke B., Zhang L., Ladilov Y., Egger D., Steinhoff G., *Human cord blood cells induce angiogenesis following myocardial infarction in NOD/scid-mice*, Cardiovascular Research 2005; 66(1): 45-54. Hu C.H., Li Z.M., Du Z.M., Zhang A.X., Yang D.Y., Wu G.F., *Human umbilical cord-derived endothelial progenitor cells promote growth cytokines-mediated neovascularisation in rat myocardial infarction*, Chinese Medical Journal 2009; 122(5): 548-555. Ghodsizad A., Nehaus M., Kögler G., Martin U., Wernet P., Bara C., Khaladj N., Loos A., Makoui M., Thiele J., Mengel M., Karck M., Klein H.M., Haverich A., Ruhpanwar A., *Transplanted human cord blood-derived unrestricted somatic stem cells improve left-ventricular function and prevent left-ventricular dilation and scar formation after acute myocardial infarction*, Heart 2009; 95(1): 27-35. Wu K.H., Zhou B., Yu C.T., Cui B., Lu S.H., Han Z.C., Liu Y.L., *Therapeutic potential of human umbilical cord derived stem cells in a rat myocardial infarction model*, Annals of Thoracic Surgery 2007; 83(4): 1491-1498.

miglioramento della condizione clinica è stato osservato in bambini con malattia di Krabbe³⁸ e in bambini colpiti da paralisi cerebrale³⁹, nonché in un paziente adulto con lesione del midollo spinale⁴⁰, e in pazienti con malattia di Buerger⁴¹. Promettenti, benché non conclusivi, paiono anche i risultati di uno studio clinico condotto su pazienti affetti da diabete mellito tipo I⁴².

38 Escolar M.L., Poe M.D., Provenzale J.M., Richards K.C., Allison J., Wood S., Wenger D.A., Pietryga D., Wall D., Champagne M., Morse R., Krivit W., Kurtzberg J., *Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease*, The New England Journal of Medicine 2005; 352(20): 2069-2081.

39 Reimann V., Creutzig U., Kögler G., *Stem cells derived from cord blood in transplantation and regenerative medicine*, Deutsches Ärzteblatt International 2009; 106(50): 831-836. Papadopoulos K.I., Chanthachorn S., Paisan M., Unkarunwong A., *Safety and feasibility of Autologous Umbilical Cord Blood Stem Cell Intravenous Infusion in a toddler with Spastic Diplegia/Cerebral Palsy: a Case Report*, Thai Stem Life Bangkok, Thailand., 23rd Royal Thai COG Abstract, 2008. Papadopoulos K., Low S., Aw T.C., *Safety and Feasibility of autologous umbilical cord blood stem cell intravenous infusion in toddlers with cerebral palsy and the role of low-dose G-CSF IM injections*, 2nd International Congress on Responsible Stem Cell Research, Nov. 26-28 Monaco, Abstract n°24. *Toddler Sees Dramatic improvement From Stem Cell Treatment As Documented by US Hospital Medical Report*, Medical News Today, 16 August 2007.

40 Kang K.S., Kim S.W., Oh Y.H., Yu J.W., Kim K.Y., Park H.K., Song C.H., Han H., *A 37-year-old spinal cord-injured female patient, transplanted of multipotent stem cells from human UC blood, with improved sensory perception and mobility, both functionally and morphologically: a case study*, Cytotherapy 2005; 7(4): 368-373.

41 Kim S.W., Han H., Chae G.T., Lee S.H., Bo S., Yoon J.H., Lee Y.S., Lee K.S., Park H.K., Kang K.S., *Successful stem cell therapy using umbilical cord blood-derived multipotent stem cells for Buerger's disease and ischemic limb disease animal model*, Stem Cells 2006; 24(6): 1620-1626.

42 Haller M.J., Viener H.L., Wasserfall C., Berusko T., Atkinson M.A., Schatz D.A., *Autologous umbilical cord blood infusion for type 1 diabetes*, Experimental Hematology 2008; 36(6): 710-715. Haller M.J., Wasserfall C.H., McGrall K.M., Cintron M., Brusko T.M., Wingard J.R., Kelly S.S., Shuster J.J., Atkinson M.A., Schatz D.A., *Autologous umbilical cord blood transfusion in very young children with type 1 diabetes*, Diabetes Care 2009; 32(11): 2041-2048.

Bisognerà infine richiamare il fatto che attualmente circa il 90% delle unità di sangue cordonale donate risulta inidoneo alla conservazione per impiego a scopo di trapianto. Il sangue non idoneo per il trapianto può però essere utilizzato sia a scopo di ricerca, sia per la produzione di emocomponenti, ed in particolare di gel piastrinico⁴³. "Il gel piastrinico è un emocomponente per uso topico, di origine autologa od allogenica, ottenuto dall'aggregazione di un concentrato piastrinico messo a contatto con calcio e fattori pro aggreganti biologici (trombina) o farmacologica (...). L'uso topico del preparato, favorito dalle sue caratteristiche di plasticità e modellabilità alla sede di applicazione, favorisce ed accelera la riparazione tissutale sia cutanea sia ossea. Trova il maggior impiego nella chirurgia maxillo-facciale, ortopedica e nella cura delle ulcere torpide cutanee. Il preparato può essere ottenuto da sangue intero da predeposito o da donazione allogenica per frazionamento, con o senza re-infusione delle emazie, o da piastrinoafèresi autologa o allogenica. Tutto il processo deve avvenire garantendo l'asepsi. Dopo la preparazione va utilizzato il più rapidamente possibile, oppure congelato secondo tempi e modalità analoghi a quelli del plasma fresco congelato (PFC). In caso di origine allogenica devono essere eseguiti gli esami obbligatori per la validazione biologica"⁴⁴. Le possibilità di utilizzo del gel piastrinico si sono progressivamente estese a vari ambiti della medicina (tra cui quello chirurgico) per le sue proprietà riparative⁴⁵. La possibilità di non disperdere il sangue cordonale quando risultato non idoneo per la conservazione a scopo di trapianto rappresenta una valida opportunità di valorizzare il gesto solidaristico della donazione.

43 Parazzi V., Lazzari L., Rebulla P., *Platelet gel from cord blood: A novel tool for tissue engineering*, Platelets 2010; 21(7): 549-54.

44 Ministero della Salute. Decreto 3 marzo 2005. *Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti*. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana - Serie generale n. 83. 3 marzo 2005.

45 Greppi N., Mazzucco L., Galetti G., Bona F., Petrillo E., Smacchia C., Raspollini E., Cossovic P., Caprioli R., Borzini P., Rebulla P., Marconi M., *Treatment of recalcitrant ulcers with allogenic platelet gel from pooled platelets in aged hypomobile patients*, Biologicals 2011; 39(2): 73-80.

ASPETTI ETICI

Il crescente utilizzo del sangue cordonale nella prassi clinica rende necessaria un'attenta riflessione etica sia sul suo utilizzo, sia sull'istituzione delle banche per la raccolta, la conservazione e la distribuzione del sangue cordonale. In particolare si dovrà considerare tre aspetti:

- 1) se è opportuno creare delle banche per la conservazione del sangue cordonale;
- 2) esaminare le procedure e le risorse impiegate nella raccolta e conservazione del sangue cordonale;
- 3) valutare i vantaggi delle banche pubbliche rispetto a quelle private;
- 4) considerare gli aspetti etici relativi ai diritti della donna donatrice e del suo bambino.

I. PERCHÈ È OPPORTUNO CREARE DELLE BANCHE PER LA CONSERVAZIONE DEL SANGUE CORDONALE?

Questa domanda richiede di considerare anzitutto se è necessario, al momento attuale, creare delle banche per la conservazione del sangue cordonale (pubbliche o private). A questo proposito, va precisato che solo il 30% dei pazienti che necessitano del trapianto di cellule staminali ematopoietiche trova un familiare istocompatibile che possa donare il sangue cordonale⁴⁶.

La valutazione dell'eticità delle banche cordonali richiede di considerare anche:

- a) i potenziali vantaggi e svantaggi dell'impiego del sangue cordonale, rispetto al sangue di midollo osseo;
- b) la giustificazione etica della creazione delle banche cordonali in relazione alla loro utilità clinica;
- c) la giustificazione etica della creazione delle banche cordonali in relazione al loro effettivo utilizzo clinico (rispetto alle attese);

⁴⁶ Sullivan M.J., *Banking on cord blood stem cells*, Nature Reviews Cancer 2008; 8: 554-563.

- d) la valutazione etica della vantaggiosità dei costi per la conservazione e utilizzo delle unità di sangue conservate.
- e) gli eventuali limiti della conservazione e utilizzo del sangue cordonale

a) Vantaggi e svantaggi dell'impiego del sangue cordonale, rispetto al sangue di midollo osseo

Dal momento che ad oggi esistono oltre 19 milioni di donatori di midollo osseo registrati⁴⁷, è necessario promuovere anche la conservazione di campioni di sangue del cordone ombelicale? Infatti, se l'uso del sangue cordonale presentasse vantaggi rispetto all'uso del sangue midollare, ciò giustificerebbe la loro conservazione, anche in presenza di un elevato numero di campioni di midollo osseo già conservato.

- *Vantaggi accertati*⁴⁸ del sangue cordonale rispetto al midollo osseo sono: a) assenza di rischio medico per il neonato donatore al momento della raccolta; b) assenza di rischio di trasmissione di Herpes virus; c) disponibilità immediata delle unità conservate per l'utilizzo clinico; d) maggiore possibilità di disporre di campioni adeguati per le minoranze etniche.

- *Vantaggi potenziali* del sangue cordonale sono: a) numero di cellule staminali e progenitrici ematopoietiche sufficiente a consentire l'attecchimento del trapianto, tanto negli adulti quanto nei bambini; b) minore rischio di sviluppare una GVHD dopo il trapianto, dal momento che il neonato è immunologicamente "debole"; c) minore esigenza di istocompatibilità HLA tra donatore e ricevente (il che indirettamente aumenta la possibilità di trovare un donatore che offra una ragionevole possibilità di successo clinico).

- *Svantaggi potenziali* del sangue cordonale sono: a) una maggiore difficoltà di ottenere un innesto stabile legato al basso numero assoluto

di cellule staminali e progenitrici ematopoietiche in esso contenute; b) un più elevato rischio di sviluppare infezioni opportunistiche; c) un più elevato rischio, secondo alcuni autori, di sviluppare una GVHD legata al trasferimento di cellule materne con il trapianto (allogeneico); d) il rischio di trasmettere malattie genetiche sconosciute.

Nel complesso, la considerazione ed il bilanciamento di tutti questi elementi, dimostrando una vantaggiosità sul piano clinico per quanto riguarda l'impiego del sangue cordonale, esclude che vi siano riserve sul piano etico per il suo impiego.

b) Utilità clinica delle banche del cordone ombelicale

È oggi fuori dubbio l'utilità clinica del sangue del cordone ombelicale. Esso viene impiegato per il trattamento delle leucemie acute e croniche⁴⁹, delle sindromi mielodisplastiche⁵⁰, della beta-talassemia major⁵¹, dell'anemia di Fanconi⁵², dell'anemia a cellule

49 Laughlin M.J., Eapen M., Rubinstein P. et al., *Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow for unrelated donors in adults with leukemia*, New England Journal of Medicine 2004; 351: 2265-2267. Advani A.S., Laughlin M.J., *Umbilical cord blood transplantation for acute myeloid leukemia*, Current Opinion in Hematology 2009; 16: 124-128. Atsuta Y., Suzuki R., Nagamura-Inoue T. et al., *Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia*, Blood 2009; 113: 1631-1638.

50 Parikh S.H., Mendizabal A., Martin P.L. et al., *Unrelated donor umbilical cord blood transplantation in paediatric myelodysplastic syndrome: a single-center experience*, Biology of Blood and Marrow Transplantation 2009; 15: 948-955.

51 MacMillan M.L., Walters M.C., Gluckman E., *Transplant outcomes in bone marrow failure syndromes and hemoglobinopathies*, Seminars in Hematology 2010; 47: 37-45. Boncimino A., Bertaina A., Locatelli F., *Cord blood transplantation in patients with hemoglobinopathies*, Transfusion and Apheresis Science 2010; 42: 277-281.

52 MacMillan M.L., Walters M.C., Gluckman E., *Transplant outcomes in bone marrow failure syndromes and hemoglobinopathies*, Seminars in Hematology 2010; 47: 37-45. Gluckman E., Rocha V., Ionescu I. et al., *Results of unrelated cord blood transplant in Fanconi anemia patients: risk factor analysis for engraftment and survival*, Biology of Blood and Marrow Transplantation 2007; 13: 1073-1082.

47 http://www.fcarreras.org/en/spanish-bone-marrow-donors-registry_4768. (7-05-2012)

48 Wagner J.E., Gluckman E., *Umbilical cord blood transplantation: The first 20 years*, Seminars in Hematology 2010; 47: 3-12.

falciformi⁵³, dell'aplasia midollare severa⁵⁴, delle sindromi linfoproliferative⁵⁵, della sindrome da immunodeficienza severa⁵⁶, delle malattie autoimmuni⁵⁷, delle disfunzioni metaboliche gravi⁵⁸ e di vari tipi di tumori solidi⁵⁹.

Questa ampia possibilità di impiego clinico pare giustificare sul piano etico l'impiego del sangue cordonale con finalità terapeutica e la creazione di banche per la conservazione di tale materiale ematopoietico per i suddetti fini. Allo stesso modo, l'esistenza di studi clinici attualmente in corso con pazienti con danno cerebrale

53 MacMillan M.L., Walters M.C., Gluckman E., *Transplant outcomes in bone marrow failure syndromes and hemoglobinopathies*, *Seminars in Hematology* 2010; 47: 37-45. Boncimino A., Bertaina A., Locatelli F., *Cord blood transplantation in patients with hemoglobinopathies*, *Transfusion and Apheresis Science* 2010; 42: 277-281.

54 MacMillan M.L., Walters M.C., Gluckman E., *Transplant outcomes in bone marrow failure syndromes and hemoglobinopathies*, *Seminars in Hematology* 2010; 47: 37-45. Yoshimi A., Kojima S., Taniguchi S. et al., *Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia*, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2008; 14: 1057-1063.

55 Gratwohl A., Baldomero H., *European survey on clinical use of cord blood for hematopoietic and non-hematopoietic indications*, *Transfusion and Apheresis Science* 2010; 42: 265-275.

56 Cairo M.S., Rocha V., Gluckman E. et al., *Alternative allogeneic donor sources for transplantation for childhood diseases: unrelated cord blood and haploidentical family donors*, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2008; 14(Supplement): 44-53. Smith A.R., Gross T.G., Baker K.S., *Transplant outcomes for primary immunodeficiency disease*, *Seminars in Hematology* 2010; 47: 79-85.

57 Gratwohl A., Baldomero H., *European survey on clinical use of cord blood for hematopoietic and non-hematopoietic indications*, *Transfusion and Apheresis Science* 2010; 42: 265-275.

58 Cairo M.S., Rocha V., Gluckman E. et al., *Alternative allogeneic donor sources for transplantation for childhood diseases: unrelated cord blood and haploidentical family donors*, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2008; 14(Supplement): 44-53. Beam D., Poe M.D., Provenzale J.M. et al., *Outcomes of unrelated cord blood transplantation for X-linked adrenoleukodystrophy*, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007; 13: 665-674. Escobar M.L., Poe M.D., Provenzale J.M. et al., *Transplantation of umbilical cord blood in babies with infantile Krabbe's disease*, *New England Journal of Medicine* 2005; 352: 2069-2081.

59 Gratwohl A., Baldomero H., *European survey on clinical use of cord blood for hematopoietic and non-hematopoietic indications*, *Transfusion and Apheresis Science* 2010; 42: 265-275. Cairo M.S., Rocha V., Gluckman E. et al., *Alternative allogeneic donor sources for transplantation for childhood diseases: unrelated cord blood and haploidentical family donors*, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2008; 14(Supplement): 44-53.

neonatale⁶⁰, e con diabete di tipo 1⁶¹, per quanto ancora preliminari e in attesa di ulteriori dati di conferma, avvallano l'impiego del sangue cordonale.

Dal punto di vista etico, indipendentemente dall'impiego del sangue cordonale nelle diverse patologie, bisognerà considerare se i risultati ottenuti ne giustificano l'uso. A questo proposito, la letteratura specializzata mostra che il consolidamento del trapianto quando si utilizza il sangue cordonale è mediamente pari al 75-80% per i bambini con leucemia, al 28-78% per gli adulti con leucemia, al 70-80% nel caso di patologie non maligne; inoltre, la sopravvivenza è pari al 49-55% nei bambini, al 75% negli adulti e all'80% nel caso di patologie non maligne⁶². Tuttavia il consolidamento del trapianto risulta più lento nel caso del sangue cordonale rispetto al midollo osseo, mentre l'incidenza della GVHD è minore nel caso dell'impiego del sangue cordonale rispetto al midollo osseo⁶³. Inoltre, il trapianto di sangue cordonale può essere realizzato con un minor numero di antigeni HLA combacianti, anche se almeno idealmente dovrebbero combinarsi almeno 5 dei 6 antigeni e le unità di sangue cordonale dovrebbero contenere non meno di $2,5 \times 10^7$ cellule nucleate. Quando questi requisiti sono soddisfatti, il trapianto si realizza con successo in più del 50% dei pazienti⁶⁴.

60 Cord blood for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy, Duke University, Protocollo clinico: NCT00593242. www.clinicaltrials.gov

61 Haller M.J., Viener H.L., Wasserfall C. et al., *Autologous umbilical cord blood infusion for type 1 diabetes*, *Experimental Hematology* 2008; 36 (6): 710.

62 Kurtzberg J., Lyerly A.D., Sugarman J., *Untying the Gordian knot: policies, practices, and ethical issues related to banking of umbilical cord blood*, *The Journal of Clinical Investigation* 2005; 115: 2592-2597.

63 Rocha V., Wagner J.E., Sobocinski K.A. et al., *Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA identical sibling*, *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 1846-1854.

64 Querol S., Mufti G.J., Marsh SGE et al., *Cord blood stem cells for hematopoietic stem cell transplantation in the UK: how big should the bank be?*, *Haematologica* 2009; 94: 536-541.

Per tale ragione, ricercatori illustri come John Wagner ed Eliane Gluckman giungono ad affermare che “il sangue del cordone ombelicale è giunto ad essere una delle fonti di cellule madri ematopoietiche più utilizzate nei trapianti allogenici”⁶⁵.

Sembra pertanto che l’utilizzo del sangue cordonale e la creazione di banche per la raccolta di questi campioni biologici, siano eticamente giustificati, almeno per quanto riguarda la loro utilità clinica.

c) Utilizzo clinico delle banche del cordone ombelicale

Ad ogni modo, un aspetto che deve essere considerato è se sangue e banche cordonali vengono effettivamente utilizzati in una misura sufficiente. Anche in questa prospettiva sembra che le banche cordonali siano ampiamente giustificate⁶⁶, dal momento che dalla loro prima creazione a New York nel 1993 il numero di campioni in esse conservati è andato progressivamente aumentando, secondo i dati riportati nella tabella sottostante⁶⁷.

Anno	Numero di campioni conservati
1997	11.000
1998	22.000
1999	38.000
2000	64.000
2001	87.000
2002	128.000
2003	165.000
2004	189.000
2005	212.000
2006	252.000
2007	262.000
2008	339.000
2009	408.000
2010	450.000
2011	456.000

Anche l’impiego clinico del sangue cordonale aumenta progressivamente: si stima che, ad oggi, siano più di 20.000 le unità di sangue utilizzate con finalità terapeutica⁶⁸. Attualmente esistono più di 100 banche di sangue cordonale attive in tutto il mondo⁶⁹ e più di 3500 ospedali, distribuiti in più di 80 Paesi, in cui si può effettuare la raccolta del sangue cordonale⁷⁰.

Di conseguenza, sembra ragionevole affermare che la creazione delle banche di sangue cordonale sia eticamente giustificata a motivo anche dell’effettivo utilizzo clinico delle unità di sangue in esse conservate.

⁶⁵ Wagner J.E., Gluckman E., *Umbilical cord blood transplantation: The first 20 years*, *Seminars in Hematology* 2010; 47: 3-12

⁶⁶ Va comunque precisato che data la notevole variabilità negli standards utilizzati nelle procedure di raccolta e conservazione dalle diverse banche, risulta particolarmente difficoltoso offrire un’analisi economica accurata.

⁶⁷ Cfr. http://www.bmdw.org/index.php?id=statistics_cordblood

⁶⁸ Gluckman E., Rocha V., *Cord blood transplantation: state of the art*, *Haematologica* 2009; 94: 451-454.

⁶⁹ Cfr. <http://www.ebmt.org/4Registry>

⁷⁰ Cfr. http://www.bmdw.org/index.php?id=statistics_cordblood

d) Vantaggi costi-benefici della conservazione e dell'uso delle unità di sangue cordonale depositate nelle banche pubbliche

Questo aspetto richiede di valutare se può essere ragionevolmente raggiunto il numero di campioni di sangue necessario a soddisfare le esigenze di una data popolazione: diversamente sarebbe difficile poter giustificare sul piano etico la promozione di tali strutture. Si stima, a questo proposito, che 50.000 unità di sangue siano sufficienti a coprire le esigenze di trapianto allogenico per malattie ematologiche in una popolazione di 60 milioni di abitanti, una cifra raggiungibile per la maggior parte dei Paesi⁷¹.

Un altro aspetto da considerare è se possa dirsi eticamente giustificato l'investimento economico necessario per ottenere il numero di campioni di sangue cordonale richiesti per compensare le necessità cliniche della società. I dati economici della Spagna, ad esempio, mostrano che il costo minimo per la conservazione di un'unità di sangue cordonale è pari a 1300 euro. Il costo del mantenimento è pari a 40 euro l'anno. Questi costi sono stati derivati considerando anche che si scartano il 50% delle unità raccolte, percentuale ideale, ma difficilmente ottenibile. Pertanto, se si considera che la percentuale dei campioni scartati può aumentare, si potrà concludere che, se si scarta il 65% dei campioni, il prezzo di conservazione di un'unità aumenterà a 1600 euro, mentre aumenterà a 1900 se si scarta l'80% dei campioni⁷². Pertanto, un calcolo economico approssimativo, che si basi su un tasso di scarto pari al 50% delle unità conservate e su 50.000 unità conservate, e su un utilizzo di 200 unità all'anno, porta a stimare il costo per una singola unità attorno a 20.000 euro⁷³. Sulla base di questi dati, il costo minimo per la conservazione

71 Querol S., Mufti G.J., Marsh S.G.E. et al., *Cord blood stem cells for hematopoietic stem cell transplantation in the UK: how big should the bank be?*, *Haematologica* 2009; 94: 536-541. Ad esempio, per soddisfare le esigenze cliniche di un paese come l'Italia sarebbero sufficienti 60.000 unità di sangue.

72 Querol S., Gómez S.G., Pagliuca A. et al., *Quality rather than quantity: the cord blood bank dilemma*, *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45: 970-978.

73 Cfr. Plan Nacional de Sangre de Cordon Umbilical. <http://www.ont.es/infesp/Paginas/PlanNacionalSCU.aspx>

di 50.000 unità di sangue cordonale (quantità necessaria per soddisfare le necessità di una popolazione di 50 milioni di abitanti) e un tasso di scarto pari al 50%, sarebbe pari a circa 65 milioni di euro, cifra che inizialmente può apparire piuttosto elevata. Tuttavia se si considera che in un Paese come la Spagna il costo medio per la costruzione di un chilometro di autostrada si aggira attorno ai sei milioni di euro, sarebbe sufficiente l'investimento necessario per la costruzione di 10 Km di autostrada per creare una banca di 50.000 unità di sangue cordonale e così soddisfare le necessità cliniche del Paese. Ovviamente a questi costi andrebbero aggiunti quelli occorrenti per predisporre la logistica ospedaliera necessaria per la raccolta dei campioni di sangue e il loro invio alle banche.

In conclusione, pare possa dirsi eticamente giustificato l'investimento economico necessario per la creazione di banche pubbliche del sangue cordonale che raccolgano un numero sufficiente di campioni per soddisfare le necessità cliniche di un qualunque Paese⁷⁴.

e) Limiti di conservazione per l'utilizzo del sangue cordonale

Un aspetto tecnico, ma con indubbia rilevanza etica, riguarda il periodo di tempo per il quale i campioni di sangue possono essere conservati in buone condizioni, tali da consentirne il futuro impiego clinico. Infatti, se tali campioni andassero incontro ad un deterioramento precoce, probabilmente anche la loro conservazione potrebbe risultare eticamente non giustificata, dal momento che molti di essi si troverebbero nella condizione di non poter essere utilizzati

74 Andrebbe comunque tenuto presente che la larga maggioranza del sangue conservato da donazione allogenica deriva da popolazione di razza caucasica con discendenza europea. La presenza di minoranze etniche migranti nei diversi Paesi, rende difficile, se non impossibile, assicurare la copertura completa delle potenziali richieste che provengono da quelle popolazioni, oramai miste. Ad esempio, nel caso in cui un individuo di estrazione caucasico-europea sposi un individuo di discendenza africana, si verrebbe a creare una nuova combinazione del sistema HLA, che difficilmente risulta essere coperto dalle banche cordonali pubbliche.

nel momento in cui si presentasse la necessità clinica. In questo senso è stato dimostrato che i campioni di sangue, quando conservati in banche opportunamente attrezzate, possono essere mantenuti in condizioni idonee per l'utilizzo clinico per almeno 15 anni⁷⁵. Esiste tuttavia una dichiarazione da parte di Broxmeyer secondo cui i campioni di sangue cordonale potrebbero essere conservati in buone condizioni fino a 23 anni⁷⁶.

Sulla base dei dati fin qui riportati si può dunque affermare che, da un punto di vista etico, la creazione di banche del sangue cordonale è giustificata in relazione agli aspetti relativi alla loro creazione e mantenimento.

75 Broxmeyer H.E., Srour E.F., Hangoc G. et al., *High-efficiency recovery of functional hematopoietic progenitor and stem cells from human cord blood cryopreserved for 15 years*, PNAS 2003; 100: 645-650.

76 Broxmeyer H.E., *Umbilical cord transplantation: Epilogue*, Seminars in Hematology 2010; 47: 97-103.

II. PROCEDURE E RISORSE NELLA CONSERVAZIONE DEL SANGUE CORDONALE

Gli aspetti etici relativi alla conservazione del sangue cordonale sono legati non tanto alla natura delle cellule cordonali, quanto agli aspetti tecnici relativi al prelievo e alla conservazione di queste cellule, aspetti che richiedono di essere esaminati alla luce del principio di proporzionalità dei trattamenti medici. Allo stato delle nostre conoscenze, le procedure di prelievo e conservazione delle cellule del sangue cordonale non sollevano particolari difficoltà ed è più che ragionevole l'aspettativa che in futuro questa fonte di cellule staminali possa rivestire un ruolo sempre più significativo nel trattamento delle malattie, soprattutto di quelle a carattere degenerativo. Pertanto, la questione fondamentale è se l'attuale impiego di risorse per il prelievo e la conservazione del sangue cordonale è proporzionato alla previsione di benefici attuali e/o futuri. Una valutazione adeguata di tale proporzionalità di impiego delle risorse richiede anzitutto di possedere una conoscenza delle procedure impiegate e dei loro costi, valutati in termini di risorse economiche e umane.

Si è visto che è possibile conservare le cellule del sangue del cordone ombelicale mediante congelamento a -196°C; dopo scongelamento, è possibile trasferire tali cellule in un organismo ospite senza che perdano la capacità di ripopolamento. Tali caratteristiche consentono la conservazione del sangue del cordone ombelicale, anche per lungo tempo, nelle cosiddette "banche di cordone ombelicale". Questa prospettiva ha attirato l'attenzione pubblica, in relazione soprattutto alla crescente diffusione delle informazioni sulle molteplici proprietà delle cellule staminali derivate dal cordone ombelicale. Tale interesse potrebbe essere destinato a crescere ulteriormente dopo l'annuncio della possibilità di derivare cellule staminali pluripotenti indotte (IPs, *induced pluripotent stem cells*) dalle cellule staminali cordonali.

Le banche di conservazione del cordone ombelicale sono vere e proprie "banche" dove vengono conservate le unità di sangue

cordone. L'unità di sangue cordonale, dopo la raccolta in sala parto, viene inviata alla banca, dove viene sottoposta ad una serie di controlli specifici per verificare l'idoneità alla conservazione e definire le caratteristiche immunologiche finalizzate all'analisi della compatibilità fra donatore e ricevente.

a) Storia della creazione delle banche del sangue cordonale

La prima banca per la conservazione del sangue cordonale è sorta a New York nel 1991 per iniziativa di P. Rubinstein⁷⁷, a seguito del primo successo nel trapianto del sangue cordonale, ottenuto da E. Gluckman nel 1989. Nel 1993 furono effettuati i primi due trapianti di sangue cordonale proveniente da donatori senza legami di parentela con il ricevente, utilizzando queste banche, mentre nel 1996 sono stati pubblicati i risultati della prima serie importante di questi trapianti⁷⁸. Questi risultati hanno dimostrato che, per facilitare i trapianti di sangue del cordone ombelicale, fosse opportuno avere a disposizione, a livello mondiale, grandi quantità di unità di sangue cordonale, ben caratterizzate e di alta qualità. Da allora molti ricercatori hanno iniziato a sviluppare protocolli per la raccolta, lo stoccaggio e il rilascio di unità di sangue cordonale per il trapianto in potenziali riceventi che avessero o meno legami di parentela con i donatori delle unità di sangue. La constatazione, a partire dal 1992, che la GVHD (malattia del trapianto contro l'ospite) era meno grave e meno frequente nei trapianti di sangue del cordone ombelicale rispetto ai trapianti con cellule staminali ematopoietiche del midollo osseo, ha stimolato l'utilizzo

77 Rubinstein P., Rosenfield R.E., Adamson J.W., Stevens C.E., *Stored placental blood for bone marrow reconstitution*, Blood 1993; 81(7): 1679-1690. Rubinstein P., Taylor P.E., Scaradavou A., Adamson J.W., Migliaccio G., Emanuel D., Berkowitz R.L., Alvarez E., Stevens C.E., *Unrelated Placental Blood for Bone Marrow Reconstitution: Organisation of the Placental Blood Program*, Blood Cells 1994; 20(2-3): 587-600.

78 Kurtzberg J., Laughlin M., Graham M.L., Smith C., Olson J.F., Halperin E.C., Ciocci G., Carrier C., Stevens C.E., Rubinstein P., *Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients*, The New England Journal of Medicine 1996; 335(3): 157-166.

clinico del sangue cordonale e, di conseguenza, la necessità di istituire banche pubbliche di sangue cordonale, secondo il modello della banca creata da P. Rubinstein. Tra il 1992 e il 1993 iniziano a sorgere diverse banche pubbliche, anche in Europa (Parigi, Milano, Dusseldorf, Liegi e Regno Unito). La possibilità, riportata nel 1994, di trapiantare con successo il sangue del cordone ombelicale di un donatore estraneo al ricevente e con HLA solo parzialmente compatibile, ha ulteriormente stimolato la creazione di tali banche.

Il proliferare delle banche cordonali in tutto il mondo ha portato all'istituzione di diverse reti tra banche sia a livello nazionale che internazionale per favorire lo scambio di informazioni tra i diversi centri. Attualmente il *Bone Marrow Donors Worldwide* (BMDW), istituito nel 1988 a Leiden (Olanda), costituisce il più grande registro internazionale dei donatori di midollo osseo e delle banche di sangue cordonale. Si tratta di una collaborazione volontaria tra i registri dei donatori di midollo osseo e delle banche del sangue cordonale con l'obiettivo di fornire informazioni centralizzate e anonime relativamente ai fenotipi HLA e altri dati pertinenti relativi ai donatori di midollo osseo e alle unità di sangue cordonale. Attualmente il BMDW costituisce il più grande database al mondo, includendo 14 milioni di donatori di cellule staminali e unità di sangue cordonale, e raccogliendo i dati di 44 banche di sangue cordonale in 26 paesi. Nel 1994 è stato creato lo *European cord blood banking group* per gestire la raccolta del sangue cordonale a livello europeo, per standardizzare le procedure di raccolta e conservazione delle unità di sangue, per stabilire linee-guida etiche e giuridiche per l'utilizzo delle unità e per facilitare la cooperazione internazionale in questo settore, attraverso la partecipazione di diverse istituzioni⁷⁹. Sono successivamente sorti numerosi altri networks internazionali, per la descrizione dei quali si rimanda allo specifico paragrafo, nella sezione "Aspetti Normativi" del presente documento.

79 Gluckman E., *European Organization for Cord Blood Banking*, Blood Cells 1994; 20(2/3): 601-608.

b) Tipologie di banche del sangue cordonale

Attualmente esistono tre diverse tipologie di banche del cordone ombelicale, sulla base del tipo di donazione e di utilizzo previsto del cordone:

- 1) Banche per la donazione allogenica anche al di fuori di legami di parentela (sulla base della sola compatibilità HLA). Il principio che regola la conservazione in queste banche è la donazione altruistica del sangue cordonale, del tutto assimilabile alla donazione del sangue che si pratica nei centri trasfusionali, o alla donazione degli organi nella chirurgia dei trapianti. Benché la donazione sia anonima, dovrebbe comunque risultare nella documentazione sanitaria del donatore, allo scopo di renderlo rintracciabile, in modo da facilitargli l'accesso al suo proprio sangue cordonale, nel caso in cui, ad un certo momento della sua vita, dovesse avere bisogno di una terapia con cellule staminali ematopoietiche. Il sangue cordonale conservato in queste banche, inoltre, risulta inserito nei registri nazionali e internazionali, che riportano le caratteristiche del sangue conservato (concentrazione cellulare) e il suo isotipo HLA. Infine, la raccolta, il trattamento e la conservazione di tali unità di sangue e loro eventuale successiva esportazione segue criteri definiti a livello internazionale che garantiscano la qualità e la sicurezza del sangue conservato. La maggior parte delle banche cordonali pubbliche presenti a livello mondiale fanno parte del registro internazionale di NETCORD e risultano accreditate secondo gli standard di *Netcord-FACT*.
- 5) Banche per la donazione allogenica dedicata⁸⁰, riservata cioè a coloro che hanno legami di parentela con il donatore (in genere, fratelli e sorelle HLA-identici). Nel contesto di una famiglia il sangue

può essere raccolto da un fratello del paziente, al momento della nascita, allo scopo di un utilizzo terapeutico in questo paziente. Il problema, tuttavia, che questo tipo di sangue raccolto presenta, è la non perfetta corrispondenza HLA tra il donatore e il ricevente, che si osserva in circa il 70% dei casi, limitando così l'effettivo utilizzo del sangue raccolto.

- 6) Banche per la conservazione per uso autologo. Si tratta in genere di banche private, a scopo di lucro, che conservano dietro pagamento il sangue del cordone ombelicale di un bambino in vista di un suo possibile utilizzo all'interno della famiglia o per il bambino stesso.

Esiste infine la possibilità di banche "miste", che attuano forme combinate di conservazione.

⁸⁰ Cfr. Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé, *Utilisation des cellules souches issues du sang de cordon ombilical, du cordon lui-même et du placenta et leur conservation en biobanques, Questionnement éthique*, (AVIS n° 117, 23-II-2012).

III. BANCHE PUBBLICHE *vs* BANCHE PRIVATE: COME MASSIMIZZARE I BENEFICI PER IL SINGOLO E PER LA COLLETTIVITA'

Una questione etica oggi particolarmente discussa riguarda quale tipologia di banca debba essere promossa, se quella pubblica o quella privata⁸¹. Si tratta di un dibattito necessario, perché alla base vi sono atteggiamenti personali e sociali contrapposti. La prima controversia etica al riguardo si basa sul fatto se sia o meno appropriato promuovere la creazione di banche per la conservazione del sangue cordonale autologo. A questo proposito bisognerà considerare anzitutto quali probabilità vi sono che le unità di sangue conservate vengano utilizzate, in un futuro più o meno prossimo, per il bambino che ha donato il cordone. I primi dati scientifici a questo proposito indicavano una probabilità di utilizzo tra 1/2.700 e 1/20.000⁸². La probabilità di avere bisogno di un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche sarebbe pari allo 0,04% all'età di 20 anni, dello 0,10% all'età di 40 anni e dello 0,25% all'età di 70 anni, superiore pertanto a quanto generalmente stimato⁸³. Da uno studio recente che ha coinvolto 57 centri specializzati di Stati Uniti e Canada che abitualmente effettuano trapianti di sangue midollare, risulta che solamente in 9 occasioni sia stato impiegato il sangue cordonale autologo⁸⁴. Parimenti, i dati diffusi

81 Fisk N.M., Roberts I.A.G., Markwald R. et al., *Can routine commercial cord blood banking be scientifically and ethically justified*, PLoS Medicine 2005; 2: 87-90. Ecker J.L., Greene M.F., *The case against private umbilical cord blood banking*, Obstetrics and Gynecology 2005; 105: 1282-1284. Sugarman J., Kaalund M., Kodish E. et al., *Ethical issues in umbilical cord blood banking. Working group on ethical issues in umbilical cord blood banking*, JAMA 1997; 278: 938-943.

82 Johnson F.L., *Placental Blood Transplantation and Autologous Banking—Caveat Emptor*, Journal of Pediatric Hematology/Oncology 1997; 183-186.

83 Nietfeld J.J., Pasquini M.C., Logan BR et al., *On the probability of using cord blood*, Biology of Blood and Marrow Transplantation 2008; 14: 724-725. Nietfeld J.J., Pasquini M.C., Logan B.R. et al., *Lifetime probabilities of hematopoietic stem cell transplantation in the U.S.*, Biology of Blood and Marrow Transplantation 2008; 14: 316-322.

84 Thornley I., Eapen M., Sung L. et al., *Private cord blood banking: experiences and views of pediatric hematopoietic cell transplantation physicians*, Pediatrics 2009; 123: 1011-1017.

dal Ministero della Salute italiano riportano solamente tre casi di impiego autologo del sangue cordonale⁸⁵. Di tutti questi, tuttavia, uno solo risulta comprovato e riguarda una bambina di quattro anni affetta da leucemia acuta⁸⁶. Potranno certamente esistere alcuni altri casi di utilizzo autologo del sangue cordonale, non pubblicati in letteratura, tuttavia sembra potersi affermare con un buon grado di certezza che tale impiego risulta al momento un'occorrenza piuttosto rara⁸⁷. Sulla base di questi dati, pertanto, è difficile giungere ad una giustificazione etica della conservazione autologa del sangue cordonale, almeno per quanto riguarda la probabilità di un suo effettivo utilizzo clinico⁸⁸.

Un altro aspetto etico riguarda il costo del trapianto autologo tenendo in considerazione il numero di unità attualmente conservate e i trapianti realizzati. Al momento attuale risultano circa 1.3-1.4 milioni le unità di sangue cordonale conservate in banche private nel mondo. Dal momento che esiste un solo caso comprovato di trapianto autologo per patologia ematologica maligna⁸⁹ e solamente altri tre più probabili e dal momento che un'unità di sangue cordonale autologo conservata in una banca ben attrezzata per 20 anni presenta un costo che si aggira attorno ai 1500-2500 euro per il deposito del campione di sangue e circa 150 euro all'anno per la sua conservazione (quindi, altri 3000 euro complessivi), ne deriva che, la conservazione di queste 800.000 unità di

85 Ferreira E., Pasternak J., Bacal N. et al., *Autologous cord blood transplantation*, Bone Marrow Transplantation 1999; 24: 1041. Fruchtman S.M., Hurler A., Dracker R. et al., *The successful treatment of severe aplastic anemia with autologous cord blood transplantation*, Biology of Blood and Marrow Transplantation 2010;10: 741. Hayani A., Lampeter E., Viswanatha D. et al., *First report of autologous cord blood transplantation in the treatment of a child with leukemia*, Pediatrics 2007; 119: 296.

86 Viswanatha D. et al., *First report of autologous cord blood transplantation in the treatment of a child with leukemia*, Pediatrics 2007; 119: 296.

87 Samuel G.N., Kerridge I.H., O'Brien T.A., *Umbilical cord blood banking: public good or private benefit?*, The Medical Journal of Australia 2008; 188: 533-535.

88 Ad eccezione di soggetti di razza mista (ad esempio caucasico-africana), come già indicato alla nota 74.

89 Nonostante esistano trials clinici anche per altre situazioni cliniche (ad es, in bambini con diabete mellito e paralisi cerebrale), l'utilizzo al momento rimane estremamente basso.

sangue per un periodo pari a 20 anni, avrebbe il costo di 2.400 milioni di euro. È dunque doveroso chiedersi se sia etico un tale investimento economico per trattare probabilmente un solo paziente e comunque, con tutta certezza, meno di un centinaio di pazienti. Nonostante queste considerazioni, si potrebbe affermare che l'investimento economico richiesto per la conservazione autologa del sangue cordonale in banche private può essere liberamente sostenuto dai genitori del bambino che dona il cordone, i quali certamente hanno il diritto di destinare il loro denaro per le finalità che ritengono più opportune - secondo un principio di libertà di impiego della proprietà privata - e soprattutto per sostenere la possibilità, per quanto remota sia, di offrire una possibilità di trattamento per il bambino, nel caso se ne presentasse la necessità. Se però si considera che anche il denaro privato ha una funzione sociale, allora ci si dovrebbe chiedere se questi 2.400 milioni di euro, anche se provenienti da individui privati, potrebbero essere impiegati per scopi di maggiore rilevanza sociale, anche all'interno dello stesso ambito sanitario.

Oltre ad una limitata possibilità di impiego clinico e ad una scarsa redditività economica, l'impiego autologo del sangue cordonale presenta anche alcune controindicazioni mediche, legate alla presenza di traslocazioni cromosomiche delle cellule ematiche di bambini che successivamente hanno sviluppato una leucemia⁹⁰. Per tale ragione l'Accademia Americana di Pediatria considera come potenzialmente controindicato il trapianto autologo di sangue cordonale in bambini con quadri linfoproliferativi⁹¹. Sempre a motivo di tali difficoltà, in alcuni Paesi è stata proibita la creazione di banche cordonali per uso

90 Zipursky A., *Fetal origin of leukemia and autologous cord blood transfusions*, Pediatric Research 2000; 47: 574. Rowley J.D., *Backtracking leukemia to birth*, Nature Medicine 1998; 4: 150-151. Greaves M.F., Wiemels J., *Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia*, Nature Reviews Cancer 2003; 3: 639-649.

91 Rowley J.D., *Backtracking leukemia to birth*, Nature Medicine 1998; 4: 150-151. Leonard M.B., *Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: Impact of the underlying disease*, Pediatrics 2007; 119(Supplement 2): 166-174. American Academy of Pediatrics Section on Hematology Oncology, American Academy of Pediatrics Section on Allergy Immunology, Lubin B.H., Shearer W.T., *Cord blood banking for potential future transplantation*, Pediatrics 2007; 119: 165-170.

autologo⁹²; per superare tale impedimento legale, alcuni scelgono di conservare le unità di sangue in Paesi in cui la creazione di tali banche risulta invece autorizzata.

Benché il sangue cordonale conservato a scopo autologo abbia una bassa probabilità di impiego clinico, vi sarebbero altre possibili applicazioni che giustificerebbero la creazione di banche private per la sua conservazione, come ad esempio l'impiego nell'ambito della medicina rigenerativa, dal momento che è stata dimostrata la capacità da parte delle cellule del sangue cordonale di trans-differenziazione in cellule nervose, cardiache, epatiche, pancreatiche, dell'osso e della cartilagine⁹³. Secondo questa prospettiva, pertanto, il sangue cordonale potrebbe essere impiegato per riparare un organo danneggiato nello stesso paziente o in un suo familiare⁹⁴. Si tratta tuttavia di una possibilità ancora da confermare, anche se i numerosi studi clinici attualmente in corso con cellule staminali adulte (3417) e con sangue del cordone ombelicale (circa 196)⁹⁵ lasciano pensare che questa ipotesi possa concretizzarsi, almeno nel medio o lungo termine. Inoltre, la presenza nel cordone ombelicale di cellule di tipo mesenchimale⁹⁶ – dalle quali è stato possibile derivare cellule di differenti tessuti

come il tessuto osseo, il tessuto adiposo e il tessuto cartilagineo⁹⁷ - amplierebbe ulteriormente il suo impiego autologo (presso il paziente o i suoi familiari) nell'ambito della medicina rigenerativa⁹⁸. Il cordone ombelicale contiene anche cellule progenitrici endoteliali⁹⁹, utilizzabili per riparare i vasi sanguigni danneggiati; ad ogni modo si prevede che sarà necessario ancora un ampio arco di tempo prima che questa ipotesi divenga applicazione clinica.

Infine, un'ulteriore possibilità di utilizzo del cordone ombelicale sembrerebbe essere relativa alla produzione di cellule iPS¹⁰⁰; anche in questo caso, tuttavia, occorre superare una serie di difficoltà tecniche prima di giungere all'applicazione clinica¹⁰¹.

Un'altra ragione che sconsiglia l'istituzione di banche private è che tali banche andrebbero contro il principio di solidarietà sociale, dal momento che le unità di sangue verrebbero riservate ad uso esclusivo della persona donatrice e dei suoi familiari¹⁰². Il dibattito si colloca pertanto tra il principio di solidarietà sociale e i diritti di libertà individuale. Coloro che sostengono la promozione delle banche di conservazione del sangue cordonale pubbliche ritengono che qualunque decisione libera individuale dovrebbe comunque essere rispettosa del principio di

92 Thornley I., Eapen M., Sung L. et al., *Private cord blood banking: experiences and views of pediatric hematopoietic cell transplantation physicians*, *Pediatrics* 2009; 123(3): 1011-1017.

93 Porada G.A., Porada C., Zanjani E.D., *The fetal sheep: a unique model system for assessing the full differentiative potential of human stem cells*, *Yonsei Medical Journal* 2004; 45(suppl): 7-14. Kogler G., *A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential*, *The Journal of Experimental Medicine* 2004; 200: 123-135.

94 Kurtzberg J., Lyerly A.D., Sugarman J., *Untying the Gordian knot: policies, practices, and ethical issues related to banking of umbilical cord blood*, *The Journal of Clinical Investigation* 2005; 115: 2592-2597. Thornley I., Eapen M., Sung L. et al., *Private cord blood banking: experiences and views of pediatric hematopoietic cell transplantation physicians*, *Pediatrics* 2009; 123(3): 1011-1017. Cord blood Registry (online), <http://www.cordblood.com/> (2007). Ballen K.K., Barker J.N., Stewart S.K. et al., *Collection and preservation of cord blood for personal use*, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2008; 14: 356-363.

95 Clinical trials. <http://clinicaltrials.gov> (accesso 6-07-11).

96 Bieback K., Klüter H., *Mesenchymal stromal cells from umbilical cord blood*, *Current Stem Cell Research and Therapy* 2007; 2: 310-323.

97 Bianco P., Robey P.G., Simmons P.J., *Mesenchymal Stem Cells: Revisiting History, Concepts, and Assays*, *Cell Stem Cell* 2008; 2: 313-319.

98 Uccelli A., Moretta L., Pistoia V., *Mesenchymal stem cells in health and disease*, *Nature Reviews Immunology* 2008; 8: 726-736.

99 Au P., Daheron L.M., Duda D.G. et al., *Differential in vivo potential of endothelial progenitor cells from human umbilical cord blood and adult peripheral blood to form functional long-lasting vessels*, *Blood* 2008; 111: 1302-1305. Prockop D.J., *Repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs): controversies, myths, and changing paradigms*, *Molecular Therapy* 2009; 17: 939-946.

100 Haase A., Olmer R., Schwanke K. et al., *Generation of induced pluripotent stem cells from human cord blood*, *Cell Stem Cell* 2009; 5: 434-441. Giorgetti A., Montserrat N., Aasen T. et al., *Generation of induced pluripotent stem cells from human cord blood using OCT4 and SOX2*, *Cell Stem Cell* 2009; 5: 353-357.

101 Saha K., Jaenisch R., *Technical challenges in using human induced pluripotent stem cells to model disease*, *Cell Stem Cell* 2009; 5: 484-495.

102 ACOG Committee Opinion Number 399, *Umbilical cord blood banking*, *Obstetrics and Gynecology* 2008; 111: 475-477.

giustizia sociale. Al contrario, coloro che sostengono la promozione delle banche private ritengono che non sia corretto porre la controversia tra libertà individuale e solidarietà sociale poiché non tutte le azioni libere devono essere ordinate alla solidarietà sociale - benché questo possa essere auspicabile - dal momento che la solidarietà deve essere esercitata liberamente. In questo caso, infatti, la libertà è considerata un valore prioritario alla solidarietà. Per quanto tale affermazione sia ragionevole, bisognerà però considerare che in alcuni casi la mancanza di solidarietà svuoterà di valore le azioni individuali liberamente realizzate.

Le banche pubbliche, inoltre, in quanto finanziate dallo Stato, hanno la possibilità di rispondere ai bisogni di salute di tutti i cittadini, dando così compimento a quel diritto alla salute di tutte le persone, che costituisce uno dei diritti umani fondamentali.

Un altro aspetto etico legato al principio di giustizia sociale riguarda il fatto che alcune donne che pure desidererebbero donare il cordone ombelicale, si trovano nell'impossibilità pratica di realizzare tale donazione poiché nel loro Paese o nella loro regione non esistono i presupposti legali o tecnici necessari per giungere alla raccolta e conservazione del sangue cordonale.

Un ulteriore problema etico potrebbe derivare dal fatto che, per ragioni economiche o di lucro, le unità di sangue conservate nelle banche private, non vengano sottoposte agli stessi controlli richiesti per la conservazione in banche pubbliche, il che potrebbe comportare una inferiore qualità delle unità di sangue conservate nelle banche private¹⁰³. Come già detto per la Spagna, ad esempio, tra il 50 e l'80% delle unità di sangue raccolte vengono scartate perché non soddisfano i requisiti tecnici richiesti per la loro conservazione¹⁰⁴. Al momento sembra che nel caso delle banche private non vi sia lo stesso rigore nei controlli tecnici delle unità conservate, dando luogo così ad una condotta medica eticamente inaccettabile.

103 Sun J., Allison J., Mc Laughlin C. et al., *Differences in quality between privately and publicly banked umbilical cord blood units: a pilot study of autologous cord blood infusion in children with acquired autologous disorders*, *Transfusion* 2010; 50: 1980-1987.

104 Plan Nacional de Sangre de Cordón Umbilical, <http://www.ont.es/infesp/Paginas/PlanNacionalSCU.aspx>.

Un'altra perplessità dal punto di vista etico riguarda il dovere, da parte delle aziende conservatrici di garantire la conservazione e la possibilità di utilizzo del sangue cordonale a distanza di anni, talora anche più di quindici. In questo caso il gruppo Europeo di Etica nella Scienza e nelle Nuove Tecnologie raccomanda, nel caso di chiusura dell'azienda che conserva le unità di sangue cordonale, che l'azienda stessa assicuri la conservazione e utilizzabilità delle unità di sangue, attraverso il loro trasferimento ad altre banche o provvedendo, se fosse il caso, ai risarcimenti necessari¹⁰⁵.

Infine, da un punto di vista etico sarà necessario accertarsi che le banche private offrano ai loro potenziali clienti un'informazione adeguata relativamente agli aspetti medici ed etici della raccolta e della conservazione delle unità di sangue cordonale. Al momento attuale sembra che tale informazione risulti spesso confusa o persino erranea, probabilmente a motivo dei benefici economici che si intendono ottenere attraverso tali banche¹⁰⁶. Tra le informazioni non appropriate fornite in questo caso, in genere risultano anche elenchi di malattie, come ad esempio patologie tumorali, disfunzioni del sistema midollare e malattie genetiche che attualmente richiedono un trapianto di sangue cordonale allogenico (di un familiare o di un'altra persona), oppure di malattie che potrebbero giovare della medicina rigenerativa la quale, tuttavia, come si è già detto, al momento attuale costituisce solo un'ipotesi ancora in attesa di conferma clinica¹⁰⁷.

Una possibile alternativa, eticamente accettabile, alle banche cordonali private è rappresentata dalle banche a conservazione "mista" e che offrono un'informazione vera e chiara, come è il caso

105 European Group on Ethics and Science and New Technologies, *Ethical Aspects of umbilical cord banking*. Cfr. http://ec.europa.eu/european_group_ethic/docs/avis19_en.pdf.

106 ACOG Committee Opinion Number 399, *Umbilical cord blood banking*, *Obstetrics and Gynecology* 2008; 111: 475-477.

107 Manegold G., Meyer-Monard S., Tischelli A. et al., *Controversies in hybrid banking: attitudes of Swiss public umbilical cord blood donors towards private and public banking*, *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2010; 284: 99-104.

della britannica Virgin Health Bank¹⁰⁸. Le unità di sangue cordonale conservate in questa banca sono destinate per l'80% ad uso allogenico e per il 20% ad uso autologo. Il limite di tale proposta sta nel fatto che, al momento attuale, il 20% attualmente riservato al trapianto autologo potrebbe non essere sufficiente a raggiungere l'obiettivo terapeutico. E' però in corso lo studio di tecniche di espansione cellulare¹⁰⁹ allo scopo di aumentare la cellularità dei campioni conservati e renderli così idonei all'utilizzo clinico. Attualmente il 50% degli introiti della Virgin Bank sono destinati proprio a questo tipo di ricerche¹¹⁰.

Un'ulteriore alternativa, applicata ad esempio dalla Spagna, consiste nella possibilità di conservare i campioni di sangue per uso autologo in banche pubbliche, con la condizione però di donare tali campioni se nel tempo dovesse rivelarsi necessario per qualche paziente non correlato alla famiglia del donatore. Questa possibilità potrebbe però vanificare l'obiettivo prioritario per il quale il sangue viene conservato, cioè l'impiego da parte del soggetto che lo ha donato o di un suo familiare.

La posizione di alcuni organismi scientifici e istituzioni pubbliche

In generale si può affermare che, per le ragioni precedentemente esposte, i gruppi di esperti e le autorità pubbliche non sono favorevoli all'istituzione di banche private per la conservazione del sangue

108 Editorial, *Umbilical cord blood banking Richard Branson's way*, The Lancet 2007; 369: 437. Mayor S., *World's first public-private cord blood bank launched in UK by Richard Branson*, British Medical Journal 2007; 334: 277.

109 Jaroscak J., Goltry K., Smith A. et al., *Augmentation of umbilical cord blood (UCB) transplantation with ex vivo-expanded UCB cells: results of a phase 1 trial using the Astrom Replicell System*, Blood 2003; 101: 5061-5067. Delaney C., Heimfeld S., Brashem-Stein C. et al., *Notch-mediated expansion of human cord blood progenitor cells capable of rapid myeloid reconstitution*, Nature Medicine 2010; 16: 232-236.

110 Mayor S., *World's first public-private cord blood bank launched in UK by Richard Branson*, British Medical Journal 2007; 334: 277.

cordonale¹¹¹. Serie riserve etiche, in tal senso, sono state espresse dallo *European Group on Ethics and Science and New Technologies*¹¹². La stessa *Convenzione di Oviedo* sembrerebbe controindicare la conservazione autologa del sangue cordonale laddove, all'art. 21, raccomanda che "il corpo umano e le sue parti non vengano utilizzate per fini di tipo economico"¹¹³. Parimenti, anche l'Associazione Mondiale dei Donatori di Midollo Osseo mette in discussione la creazione di banche cordonali per uso autologo per il fatto che, al momento attuale, tali banche non possiedono un'applicazione clinica reale, mentre "promettono più di quanto possono offrire"¹¹⁴. In modo analogo si sono espressi anche il *Reale Collegio degli Ostetrici e Ginecologi del Regno Unito*¹¹⁵, e il *Reale Collegio Britannico delle Ostetriche*¹¹⁶, il *Comitato Consultivo sulle Questioni Bioetiche del Belgio*¹¹⁷, la *Società Svizzera di Ginecologia e*

111 Wagner J.E., Gluckman E., *Umbilical cord blood transplantation: The first 20 years*, Seminars in Hematology 2010; 47: 3-12. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, *Uso appropriato delle cellule staminali del sangue del cordone ombelicale. Elementi informativi essenziali*, 14-05-2009. Katz G., Mills A., *Cord blood banking in France: Reorganizing the national network*, Transfusion and Apheresis Science 2010; 42: 307-316.

112 European Group on Ethics in Science and New Technologies to the European Commission. *Ethical aspects of umbilical cord blood banking*. Cfr. http://ec.europa.eu/european_group.ethics/publications/docs/publop19_en.pdf

113 Cfr. *Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with Regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine*, Oviedo 4 April 1997.

<http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/164.htm>.

114 WMDA policy statement on the utility of autologous or family CBU storage, 25 May 2006. http://www.worldmarrow.org/fileadmin/WorkingGroups_Subcommittees/Cord_Blood_Working_Group/WMDA_Policy_Statement_Final_02062006.pdf.

115 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Scientific advisory committee opinion paper 2, Umbilical cord blood banking*; June 2006. Cfr. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/SAC2UmbilicalCordBanking2006.pdf>

116 Royal College of Midwives, *Guidance Paper 1a: commercial umbilical cord blood collection*, RCM Midwives 2002; 5: 422-423.

117 Belgian Advisory Committee on Bioethics Opinion N° 42 of 16 April 2007 on umbilical cord blood banks.

Ostetricia¹¹⁸, l'Accademia Francese di Medicina¹¹⁹, l'Accademia Americana di Pediatria¹²⁰, il Collegio Americano degli Ostetrici e Ginecologi¹²¹ e la Società Canadese di Ostetricia e Ginecologia¹²². Infine, il Ministero della Salute e delle Politiche Sociali italiano, nell'informativa diffusa a proposito dell'uso appropriato delle cellule staminali cordonali, afferma che: "le indicazioni per la conservazione del sangue cordonale al momento della nascita allo scopo di un futuro trapianto ematopoietico autologo sono al momento inesistenti", dal momento che vi è "al momento attuale evidenza scientifica sono in relazione all'uso di sangue di tipo allogenico"¹²³.

118 Surbek D., Seelmann K., Gratwohl A. et al., Société Suisse de Gynécologie and Obstétrique. *Don de sang de cordon: Don non dirigé, don familial (dirigé) et don à but de transplantation autologue (« Private banking »)*. Avis d'Experts N° 10, Décembre 2002. Cfr. <http://sggg.ch/files/AVIS%20%D%20EXPERTS2010.pdf>

119 Bourel M., Arcadillou R., *Rapport: Les banques de sang de cordon autologue*. Académie Nationale de Médecine, 19 November 2002.

120 American Academy of Pediatrics, *Cord blood banking for potential future transplantation*, Pediatrics 2007; 1: 165-170. American Academy of Pediatrics WGOCBB, *Cord blood banking for potential future transplantation: subject review*. American Academy of Pediatrics. *Work group on cord blood banking*, Pediatrics 1999; 104: 116-118.

121 American College of Obstetricians and Gynaecologists, *Committee opinion, umbilical cord blood banking*, Obstetrics and Gynecology 2008; 111: 475-477.

122 Armson B.A., *Maternal/fetal medicine committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Umbilical cord blood banking: implications for perinatal care providers*, Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada 2005; 27: 263-290.

123 Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, *Uso appropriato delle cellule staminali del sangue del cordone ombelicale. Elementi informativi essenziali*, 14-05-2009.

IV. ASPETTI ETICI SPECIFICI RELATIVI ALLA DONNA DONATRICE E AL SUO BAMBINO

Indipendentemente dagli aspetti etici legati alla promozione, allo sviluppo e al mantenimento delle banche, la donazione del sangue cordonale dovrebbe rispettare i principi etici richiesti per la comune donazione di organi e tessuti a scopo di ricerca e che riguardano principalmente il consenso informato alla donazione, il conseguimento di benefici economici, la proprietà dei campioni di sangue donati, la conservazione delle informazioni e il rispetto della privacy della donna donatrice e del suo bambino¹²⁴.

Il consenso informato

L'ottenimento del consenso informato rappresenta una procedura indispensabile per assicurare il rispetto dell'autonomia della donna donatrice. È auspicabile che tale consenso venga ottenuto prima dell'inizio del parto, di modo che la donna possa trovarsi nelle condizioni adatte per potersi esprimere con un sufficiente grado di consapevolezza. L'informativa contenuta nel modulo di consenso dovrebbe includere la descrizione della metodica di ottenimento del campione di sangue in oggetto, le trasformazioni a cui andrà incontro e le opzioni relativamente ai tipi di banca attualmente esistenti per la conservazione; dovrebbe altresì essere comunicato il rischio di non poter conservare il sangue qualora l'unità raccolta non presentasse tutti i requisiti di qualità richiesti per la sua conservazione.

124 American Medical Association (presented by: Levine Mark A), *Umbilical cord blood banking. Report of the Council on Ethical and Judicial Affairs*. CEJA Report 9-1-07. November 2007. Cfr. www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resources/medical-ethics/code-medical-ethics/opinion2165.shtml. Petrini C., *Umbilical cord blood collection, storage and use: ethical issues*, Blood Transfusion 2010; 8: 139-148.

Il rispetto della privacy

Gli aspetti relativi alla conservazione dei dati personali può dirsi oggi sufficientemente garantita dalle normative vigenti nei diversi paesi sviluppati. Il rispetto della privacy della madre donatrice e del bambino richiede le stesse cautele ordinariamente richieste dalla raccolta di sangue per altre finalità mediche. Ancora, bisognerà assicurare ad un livello adeguato il rispetto della confidenzialità nelle eventuali relazioni tra la donna donatrice e la banca in cui le unità di sangue vengono conservate.

La proprietà del sangue conservato

Attualmente viene anche discussa la proprietà del sangue conservato, cioè se esso appartenga alla donna che ne autorizza la raccolta e la conservazione o al bambino dal cui cordone è ottenuto. Probabilmente questa ultima proposta risulta quella più adeguata dal momento che in tutti i Paesi sviluppati il bambino, una volta nato, gode, anche da un punto di vista legale, della pienezza dei diritti personali, pertanto tutto ciò che implica la manipolazione di una parte del suo corpo dovrebbe essere considerato una violazione del principio di autonomia.

Il conflitto d'interesse

Infine, bisognerà vigilare opportunamente sui possibili interessi economici da parte dei sanitari che raccomandano la raccolta del sangue cordonale, quando questi collaborino con banche private per la conservazione del sangue cordonale.

CONSIDERAZIONI ETICHE CONCLUSIVE

Come si è fin qui visto, sono molteplici le criticità sollevate dalla creazione di banche private per la conservazione del sangue cordonale. Tuttavia non esiste alcun argomento etico veramente determinante contro la possibilità di conservazione in queste banche da parte di una coppia che intenda avvalersi del diritto di esercitare la sua autonomia e libertà personale. Tale diritto, peraltro, sarebbe sostenuto dal vantaggio medico di utilizzare con finalità terapeutica il proprio sangue o quello di un familiare; vantaggio ulteriormente rafforzato dalla prospettiva, per quanto non imminente, della medicina rigenerativa.

Nonostante questi vantaggi teorici, però, le possibilità di utilizzo effettivo del sangue cordonale autologo sono piuttosto remote, aspetto che non può essere omesso nell'informativa rivolta ai genitori al momento della raccolta.

In conclusione, pertanto, la soluzione ottimale sarebbe quella della creazione di banche pubbliche per la conservazione del sangue cordonale, benché non esistano ragioni etiche sufficientemente forti per impedire la conservazione in banche private da parte di chi lo desiderasse. Andrà comunque ribadito che le banche pubbliche soddisfano maggiormente, rispetto a quelle private, le finalità mediche ed etiche per le quali vengono create, secondo anche un principio di giustizia e solidarietà sociale.

Per quanto riguarda le aziende private che promuovono la creazione di banche cordonali, andranno assoggettate alle comuni regole etiche dell'impresa commerciale, vale a dire la libertà della loro azione commerciale nel rispetto però della verità nell'informazione fornita ai loro clienti relativamente alle scarse possibilità di un reale uso del sangue cordonale autologo per finalità terapeutiche.

ASPETTI NORMATIVI

La rapida evoluzione della normativa vigente sull'argomento rende difficoltoso il reperimento di documenti normativi aggiornati. Tale normativa, inoltre, viene spesso interpretata in maniera diversa a seconda che l'analisi del testo sia stata condotta in un contesto giuridico, in un contesto medico-scientifico, oppure in un contesto medico-scientifico-politico. Tenendo conto di tali limiti, offriremo dapprima un panorama del quadro normativo europeo, per poi passare a considerare, a titolo semplicemente esemplificativo, la situazione legislativa di alcuni Paesi europei.

I. IL QUADRO NORMATIVO EUROPEO

Attualmente possiamo individuare tre direttive a livello europeo – 2004/23¹²⁵, 2006/17¹²⁶, 2006/86¹²⁷ - che stabiliscono i requisiti di qualità e di sicurezza minimi per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani.

In particolare, con la direttiva 2004/23 si impone agli Stati membri di designare una o più "autorità competenti" cui spetta la responsabilità di attuare quanto la direttiva prescrive, in particolare per quanto riguarda autorizzazioni, accreditamenti e licenze, nonché per quanto

125 European Parliament, Council of the European Union. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. *Official Journal of the European Union* 7 April 2004; L102: 48-58.

126 European Commission. Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissue and cells Text with EEA relevance. *Official Journal of the European Union* 2 February 2006; L038: 40-52.

127 European Commission. Commission Directive 2006/86/EC implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. *Official Journal of the European Union* 25 October 2006; L294: 32-50.

riguarda l'organizzazione e il controllo. La direttiva stabilisce requisiti inderogabili per la tracciabilità, il controllo dell'importazione e dell'esportazione, la registrazione delle attività, la notifica di reazioni e eventi avversi. L'attuazione è poi dettagliata nelle due direttive successive sui medesimi argomenti. Con la direttiva 2006/17, infatti, si stabiliscono prescrizioni tecniche specifiche per ciascuna delle fasi delle procedure con tessuti e cellule umani, disponendo un sistema di qualità e sicurezza, sia nei casi di conservazione allogenica, sia nei casi di conservazione autologa. Con la direttiva si stabiliscono quindi: requisiti per l'approvvigionamento di tessuti e cellule umani; criteri di selezione dei donatori di tessuti e cellule; test di laboratorio richiesti per i donatori; procedure per la donazione e l'approvvigionamento di tessuti e/o cellule negli "istituti di tessuti", requisiti per la distribuzione diretta al ricevente di tessuti e cellule specifici. Con la direttiva 2006/86, infine, sono definiti i criteri per il rilascio dell'autorizzazione o dell'accreditamento o della licenza alle strutture da parte dell'autorità competente. Con la direttiva si stabilisce che per la manipolazione del sangue siano rispettati alcuni requisiti fondamentali previsti dalle Good Manufacturing Practices (GMP) adottate dall'Unione Europea. Pertanto, nella direttiva sono esplicitati criteri per la codifica, la lavorazione, la preservazione, la conservazione e la distribuzione di tessuti e cellule, la notifica di eventi e reazioni avversi, la tracciabilità. Inoltre, nel caso di manipolazioni cosiddette "sostanziali" (differenti dalle procedure ordinarie), si dovrà considerare anche il regolamento 13 novembre 2007 n. 1394 sui Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate¹²⁸. Essendo un regolamento, è direttamente vincolante per i Paesi membri, senza necessità di trasposizione nelle normative nazionali.

Va osservato che, in generale, le direttive citate presentano ampie aree in cui le autorità competenti possono interpretare e attuare in modalità differenti quanto prescritto. Tali differenze possono essere accentuate dal fatto che le autorità competenti designate nelle varie

128 European Parliament, Council of the European Union. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. *Official Journal of the European Union* 10 December 2007; L324: 121-37.

nazioni sono eterogenee e che, a seconda dei Paesi, il sangue cordonale è considerato come tessuto, come prodotto ematologico o come prodotto farmaceutico.

Al momento attuale non tutti i Paesi hanno adottato normative sulle banche di sangue cordonale; ad ogni modo, negli ultimi cinque anni si è assistito ad una notevole evoluzione nell'organizzazione delle biobanche di sangue cordonale in numerose nazioni europee.

Per lo più, le banche pubbliche sono organizzate per la conservazione allogenica; esse in genere consentono anche la conservazione 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. Il sangue cordonale che, dopo le analisi richieste, si rivela inadatto per la conservazione, in genere può essere utilizzato per scopi di ricerca, previo consenso della madre.

Attualmente vi è un divieto esplicito alle banche di sangue cordonale di tipo autologo nelle normative di: Belgio, Francia, Italia, Lussemburgo e, non esplicito, nella normativa olandese. Ad ogni modo, in questi Paesi operano società che permettono l'esportazione per la conservazione autologa all'estero. Nella maggioranza degli altri Paesi operano una o più biobanche private per la conservazione autologa.

II. LA SITUAZIONE LEGISLATIVA IN ALCUNI PAESI EUROPEI

A titolo esemplificativo, si riporta la situazione legislativa di alcuni Paesi europei.

Austria. La direttiva 2004/23 è attuata dal Gewebesicherheitsgesetz¹²⁹ (Tissue Safety Act) entrato in vigore il 30 marzo 2008 che regola anche l'attività delle banche di sangue cordonale, definisce i requisiti per il consenso informato e pone il divieto di ricompense familiari o di altri vantaggi per persone che donano cellule o tessuti. Inoltre, una raccomandazione del Consiglio Superiore di Sanità¹³⁰ vieta la pubblicità aggressiva da parte di biobanche private e stabilisce alcune norme per i dipartimenti di ostetricia e ginecologia: divieto di ogni forma di pubblicità per la conservazione autologa del sangue cordonale negli ospedali, restrizioni nella possibilità di contatto tra le banche di sangue cordonale commerciali e il personale degli ospedali, obbligo che un medico nei reparti di maternità fornisca alle madri informazioni sulla raccolta e conservazione del sangue cordonale.

Al momento in Austria è operativa una biobanca pubblica presso l'ospedale di Linz per la conservazione di sangue cordonale destinato a trapianti allogenici. Sono inoltre operative varie biobanche private per la conservazione autologa.

Belgio. La conservazione del sangue cordonale è regolata dalla legge del 19 dicembre 2008 sulla raccolta e conservazione dei tessuti e di altre parti del corpo umano per scopi terapeutici e di ricerca¹³¹. L'articolo 8 di tale normativa vieta: "1) il prelievo e ogni operazione su materiale umano che rientri nei campi di applicazione della presente legge, che non sia

¹²⁹ Gewebesicherheitsgesetz. *Federal Law Gazette* I 2008/49.

¹³⁰ Supreme Health Council. *Resolution of the 10th Full Assembly of the Supreme Health Council on 24 May 2003.*

¹³¹ Loi relative à l'obtention et à l'utilisation de matière corporelle humaine destinée à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique. *Moniteur Belge* 30 Décembre 2008: 68774-87.

effettuato per uno scopo preventivo, diagnostico o terapeutico preciso e scientificamente fondato o per uno scopo di ricerca scientifica preciso e pertinente la cui finalità sia stata precisata; 2) ogni uso di materiale corporeo umano nel campo di applicazione della presente legge, che non sia effettuato a scopo preventivo, diagnostico o terapeutico preciso e scientificamente fondato o per uno scopo di ricerca scientifica preciso e pertinente la cui finalità sia stata precisata e per il quale un parere favorevole sia stato emanato da un comitato di etica come stabilito nella legge 7 maggio 2004 relativa alla sperimentazione sulla persona umana; 3) ogni prelievo di materiale corporeo le cui conseguenze attese per il donatore vivente non siano proporzionate allo scopo perseguito; 4) il prelievo e la conservazione di materiale corporeo umano destinato a un uso differito autologo o allogeneo, per un ricevente particolare e identificato, salvo se: a) al momento del prelievo e/o ottenimento, la persona a cui il materiale corporeo è destinato, soffre o presenti un rischio eccezionalmente elevato e scientificamente documentato di una patologia per la quale l'utilità delle operazioni sopra citate è scientificamente dimostrata, o b) il materiale corporeo umano resti disponibile per un uso terapeutico per un terzo e sia registrato". Sulla base di tale normativa, pertanto, risultano consentite soltanto la conservazione per uso allogeneo solidaristico, oppure per uso dedicato.

Al momento attuale, in Belgio sono operative cinque banche per la conservazione allogeneica, presso ospedali pubblici universitari: *Brussels Cord Blood Bank* a Bruxelles, *Gent Cord Blood Bank* a Gent, *Liège Cord Blood Bank* a Liegi, *Louvain Cord Blood Bank* dell'Università Cattolica di Lovanio a Lovanio e *Louvain Cord Blood Bank* dell'Università Cattolica di Lovanio a Bruxelles. Tutte le banche devono ottenere una certificazione dal Ministero della Salute e sono affiliate al registro belga di donatori di midollo. Nessuna biobanca pubblica offre la conservazione autologa. Malgrado la normativa, in Belgio operano varie biobanche private per la conservazione autologa.

Repubblica Ceca, Cipro e Croazia. In ciascuno di questi Paesi opera una banca nazionale di sangue cordonale e diverse agenzie di biobanche private per la conservazione autologa.

Danimarca. La legge del 1° aprile 2006 sui tessuti umani enuncia le regole di qualità e sicurezza per le biobanche di cellule e tessuti. Inoltre, la legge sul servizio sanitario prevede esplicitamente l'esistenza di biobanche private e la stipula di un contratto scritto tra i soggetti fornitori dei campioni biologici e le biobanche private che li conservano. Attualmente non è ancora istituita una banca pubblica di sangue cordonale, ma è promossa la cooperazione tra gli ospedali e la banca pubblica di sangue placentare finlandese, che serve anche tutti i Paesi scandinavi¹³². Pertanto, la conservazione di sangue cordonale su territorio danese risulta attualmente effettuata esclusivamente in tre biobanche private. Come già detto, essa raccoglie e distribuisce unità di sangue anche per altri Paesi scandinavi o per la Danimarca, dove sono presenti anche banche private per la conservazione autologa.

Finlandia. La Banca nazionale di sangue cordonale è stata autorizzata dall'Agenzia nazionale per i farmaci il 1° febbraio 2008¹³³.

Francia. L'Établissement Français du Sang (l'Agenzia francese per il sangue) e la Agence de la Biomédecine hanno istituito nel 1999 il Réseau Français de Sang Placentaire. L'Agence de la Biomédecine è la struttura pubblica nazionale istituita nel 2004 con il compito di coordinare le attività di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule, nonché i vari ambiti della procreazione, dell'embriologia e della genetica umana. La raccolta del sangue cordonale è regolata dagli artt. 1242-1245 del Code de la Santé Publique, secondo i quali le strutture che conservano, preparano e distribuiscono il sangue devono operare secondo le Good Manufacturing Practices, recepite dall'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé. Il decreto 14 settembre 2009, inoltre, stabilisce che i reparti di maternità che effettuano la raccolta di sangue cordonale debbano essere autorizzati dalle autorità sanitarie competenti¹³⁴.

¹³² www.veripalvelu.fi/www/743.

¹³³ Finnish National Agency for Medicine. License nr. 4197/4.2.5.3/2007. 1st February 2008.

¹³⁴ Arrêté du 14 septembre 2009 fixant le contenu du dossier accompagnant la demande d'autorisation ou la demande de renouvellement d'autorisation d'effectuer des prélèvements de cellules à des fins thérapeutiques. Journal Officiel de la République Française 11 Octobre 2009, Annexe II. 2.

Fino ad ora la conservazione del sangue cordonale risulta poco praticata in Francia: nel Réseau Français de Sang Placentaire sono registrate soltanto circa diecimila unità. La Francia importa circa il 70% del sangue cordonale necessario per le esigenze cliniche, con una spesa in costante aumento (2.82 milioni di euro nel 2006; 4.94 milioni di euro nel 2008)¹³⁵. Sono pertanto in atto sforzi per incrementare il numero di reparti di maternità in cui è possibile effettuare la raccolta (si prevede di raggiungere entro l'anno il numero di 60 reparti, pari al 20% dei reparti di maternità francesi e l'istituzione di nuove biobanche (nel 2009 erano tre, nel 2010 erano dieci). L'esportazione di sangue cordonale deve essere autorizzata dall'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé, sulla base di un parere dell'Agence de la Biomédecine. La violazione delle norme da parte dei professionisti sanitari è punita con la reclusione per un periodo fino a 10 anni e multe tra 30.000 (per la raccolta) e 75.000 (per l'esportazione) euro. Le multe per le strutture possono essere fino a cinque volte superiori; è possibile anche il loro scioglimento.

La Francia impone criteri di validazione per la raccolta particolarmente stringenti, richiedendo, ad esempio un volume minimo di 70 ml, con almeno 1.8 milioni di cellule totali per la conservazione, mentre quindici delle banche per la raccolta allogenica statunitensi prevedono un volume minimo di raccolta di 43 ml¹³⁶. Può inoltre essere segnalato che, sulla base della legge per la prevenzione della discriminazione razziale particolarmente restrittiva per quanto riguarda la tutela dei dati personali, le autorità sanitarie francesi incontrano difficoltà nel reperire informazioni demografiche utili per valutare adeguatamente la necessità di aplotipi rari. Paradossalmente, le minoranze, anziché essere tutelate

135 Inspection Générale des Affaires Sociales (Aballéa P, Viellerivière JL). Les conditions de l'autosuffisance en produits sanguins du marché français. 2010.

http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/cgi-bin/brp/telestats.cgi?brp_ref=114000052&brp_file=0000.pdf.

136 Committee on Establishing a National Cord Blood Stem Cell Bank Program, Meyer EA, Hanna K, Gebbie C. (eds.). *Cord Blood. Establishing a National Cord Blood Stem Cell Bank Program* (Appendix c). The National Academy Press, Washington D.C., 2005.

da tale legge, sono soggette a un rischio aggiuntivo di non trovare un campione compatibile in una banca francese.

In Francia sono autorizzate soltanto banche pubbliche per la conservazione allogenica. In alcuni casi è possibile la conservazione dedicata per trapianto autologo o intrafamiliarmente, sulla base di una lista di indicazioni cliniche redatte dall'Agence de la Biomédecine. Ad ogni modo, anche in Francia, come in altri Paesi, vengono frequentemente avanzate proposte per l'introduzione di banche private per la conservazione autologa o di banche miste¹³⁷.

137 Il 4 novembre 2008 la senatrice Marie-Thérèse Hermange ha presentato in Senato un rapporto che propone la costituzione di banche miste pubblico-private (Sénat de la République Française, Hermange M.T. *Le sang de cordon: collecter pur chercher, soigner et guérir. Rapport d'information n. 79 (2008-2009) de Mme Marie-Thérèse Hermange, fait un nom de la Commission des Affaires Sociales, déposé le 4 novembre 2008.* www.senat.fr/rap/r08-0791.pdf). Tra le finalità di tale proposta vi è il finanziamento di banche per la raccolta allogenica attraverso banche commerciali (in parziale analogia con il sistema introdotto in Spagna nel 2006). Il 29 settembre 2009 il deputato Damien Meslot ha depositato all'Assemblée Nationale una proposta di legge per l'autorizzazione di banche commerciali per la conservazione autologa (Meslot D. *Proposition de loi relative au prélèvement et à la conservation des cellules souches issues du sang de cordon ombilical.* Assemblée Nationale, n. 1938, enregistrée le 29 septembre 2009), proposta immediatamente contrastata da varie istituzioni scientifiche. L'8 dicembre 2009, con evidente riferimento alla nuova proposta di legge, la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire ha diffuso un comunicato stampa intitolato: «Appel à la vigilance sur les sociétés privées incitant à la conservation de sang à visée autologue» («Appello alla vigilanza sulle società private che incitano alla conservazione di sangue a finalità autologa») (Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire, SFGM-TC. *Appel à la vigilance sur les sociétés privées incitant à la conservation de sang à visée autologue.* *Communiqué de presse.* 8 décembre 2009). Due giorni dopo (10 dicembre) anche il Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français ha diffuso un comunicato il cui titolo è esplicito: «Non au sociétés à but lucratif incitant à la conservation de sang à visée autologue» («No alle società a scopo di lucro che incitano alla conservazione di sangue per scopi autologhi») (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, *Non au sociétés à but lucratif incitant à la conservation de sang à visée autologue.* 10 décembre 2009). www.cngof.asso.fr/d_tele/com_press10-12-09.pdf), in cui si precisa che la conservazione autologa « non ha alcun interesse terapeutico e va contro i principi di solidarietà e di uguaglianza nell'accesso sinora difesi dalle leggi di Bioetica. Essa fa correre il rischio di una vera deriva mercantile ». Il 21 gennaio 2010, infine, anche l'Agence de la biomédecine ha diffuso un comunicato dal titolo anch'esso significativo: "Utilisation thérapeutique du sang de cordon: une clarification s'impose" ("Utilizzazione terapeutica del sangue di cordone: si impone una chiarificazione") (Agence de la biomédecine, République Française. *Utilisation thérapeutique du sang de cordon: une clarification s'impose.* *Communiqué de presse.* 21 janvier 2010. www.agence-biomedecine.fr/presse/utilisation-therapeutique-du-sang-de-cordon-une-clarification-

L'Académie Nationale de Médecine, che il 5 dicembre 2002 aveva già adottato il documento "Les banques de sang de cordon autologue"¹³⁸, il 26 gennaio 2010 ha pubblicato un rapporto dal titolo: "Les cellules souches du cordon et du placenta: de la recherche aux applications thérapeutiques" ("Le cellule staminali del cordone e della placenta: dalla ricerca alle applicazioni terapeutiche")¹³⁹.

Infine, il 7 luglio 2011, dopo un lungo dibattito parlamentare, è stato adottato il testo della legge n. 2011-814 (pubblicato nel *Journal Officiel de la République Française* il giorno successivo)¹⁴⁰. L'articolo 7 della legge riconosce le potenzialità terapeutiche del sangue cordonale e delle cellule ematopoietiche, associandone lo statuto a quello dei tessuti, cellule e prodotti del corpo umano. La legge conferma il divieto di conservazione del sangue cordonale a fini personali, salvo nei casi di comprovata necessità terapeutica, riconosciuta al momento della nascita, per il neonato o per un suo familiare. Sono vietate anche la conservazione per ipotetici usi futuri, non scientificamente comprovati, nonché l'esportazione all'estero. Sono quindi vietate le biobanche di sangue cordonale commerciali. L'articolo 8 precisa le condizioni di autorizzazione delle strutture abilitate al prelievo a fini terapeutici.

s-impose.html), incrementando da quel momento anche le campagne di informazione per il pubblico (Agence de la biomédecine République Française). *Organisation du don de sang de cordon en France en 2010*. 21 Janvier 2010. www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/panorama-sang-cordon-janv-2010.pdf. Agence de la biomédecine (République Française). *Le don de sang placentaire. Une source irremplaçable de cellules souches pour la greffe allogénique*. 2010. www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/docpro-sang-placentaire.pdf. Agence de la biomédecine (République Française). *Le don et la greffe de sang de cordon*. 21 janvier 2010. www.agence-biomedecine.fr/agence/le-don-et-la-greffe-de-sang-placentaire-ou-sang-de-cordon.html.

138 Académie Nationale de Médecine (Bourel M., Ardaillou R., eds.). *Les banques de sang de cordon autologue. Rapport au nom de la Commission 1 (Biologie – Immunologie – Génétique. Rapport adopté le 19 novembre 2002*. www.academie-medecine.fr/upload/base/rapports_114_fichier_lie.fr.

139 Académie Nationale de Médecine (Caen J., Jouannet P., eds.). *Les cellules souches du cordon et du placenta: de la recherche aux applications thérapeutiques. Rapport adopté le 26 janvier 2010*. www.academie-medecine.fr/detailpublication.cfm?idrub=26&idligne=1772.

140 Assemblée Nationale de la République Française, Sénat de la République Française. *Loi no 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique*. *Journal Officiel de la République Française*, 8 Juillet 2011; 157.

Germania. L'Associazione medica federale tedesca ha stabilito delle "Linee guida per il trapianto di cellule staminali di sangue cordonale"¹⁴¹. Attualmente in Germania esistono sei banche no-profit per la conservazione allogenica, che offrono anche la possibilità della conservazione dedicata in caso di indicazione familiare, previa richiesta del medico. I centri che operano trapianti effettuano la ricerca tramite il Registro Nazionale Tedesco di Donatori di Cellule Staminali del Sangue, ZKRD (Zentrales Knochenmarkspender Register Deutschland, German National Registry of Blood Stem Cell Donors)¹⁴². Sono consentite anche banche private alle quali si applicano le stesse linee-guida stabilite per le banche pubbliche per la conservazione allogenica. Tuttavia, la stessa Associazione Medica Federale Tedesca riconosce che al momento non vi sono indicazioni note per la conservazione autologa.

Attualmente la donazione è possibile in circa 70 punti nascita tra i circa mille presenti nel territorio nazionale¹⁴³. Si stima che solamente il 2% del sangue tra i 715.000 nati all'anno venga conservato. La banca privata tedesca "Vita34" gestisce un sito in cui sono indicate tutte le strutture dove è possibile la donazione¹⁴⁴.

Grecia. Manca al momento una regolamentazione per le banche di sangue cordonale, poiché, benché esista una legge al riguardo, il governo non ha nominato l'"autorità competente". Nel Paese operano almeno 17 banche private.

141 Bundesärztekammer (Federal Medical Association). *Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut* ("Guidelines for the transplantation of cord blood"). *Deutsches Ärzteblatt* 1999; 96(19): 69-76.

www.bundesaerztekammer.de/downloads/transnabel_pdf.pdf.

142 www.zkrd.de.

143 www.nabelschnurblut.de.

144 www.vita34.de.

Irlanda. Non esistono al momento banche di sangue cordonale, pertanto, chi necessita di questo specifico trapianto, generalmente si trasferisce nel Regno Unito (Londra o Newcastle).

Italia. Le attività trasfusionali e la produzione di emoderivati sono disciplinati dalla legge n. 219 del 25 ottobre 2005¹⁴⁵. Tra il gennaio 2002 e il febbraio 2009 si sono succedute otto ordinanze ministeriali riguardanti il sangue cordonale, che consentivano la conservazione ad uso allogenico e dedicato, e l'esportazione all'estero di sangue cordonale ad uso autologo previo iter autorizzativo; vietavano invece la conservazione ad uso autologo e l'istituzione e la pubblicità di banche di sangue cordonale per la conservazione privata^{146 147 148 149 150 151 152 153}.

145 Legge 21 ottobre 2005, n. 219. Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* – Serie generale n. 251. 27 ottobre 2005.

146 Ministero della Salute. Ordinanza 11 gennaio 2002. Misure urgenti in materia di cellule staminali da cordone ombelicale. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* – Serie generale n. 31. 2 giugno 2002.

147 Ministero della Salute. Ordinanza 30 dicembre 2002. Misure urgenti in materia di cellule staminali da cordone ombelicale. Proroga dell'ordinanza 11 gennaio 2002. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* – Serie generale n. 27. 2 marzo 2003.

148 Ministero della Salute. Ordinanza 25 febbraio 2004. Misure urgenti in materia di cellule staminali da cordone ombelicale. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* – Serie generale n. 65. 18 marzo 2004.

149 Ministero della Salute. Ordinanza 7 aprile 2005. Misure urgenti in materia di cellule staminali da cordone ombelicale. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* – Serie generale n. 107. 10 maggio 2005.

150 Ministero della Salute. Ordinanza 13 aprile 2006. Misure urgenti in materia di cellule staminali da cordone ombelicale. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* – Serie generale n. 106. 5 maggio 2006.

151 Ministero della Salute. Ordinanza 4 maggio 2007. Misure urgenti in materia di cellule staminali da cordone ombelicale. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* – Serie generale n. 110. 15 maggio 2007.

152 Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Ordinanza 19 giugno 2008. Ulteriore proroga dell'ordinanza del Ministro della Salute del 4 maggio 2007, in materia di cellule staminali ematopoietiche da cordone ombelicale. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* – Serie generale n. 151. 30 giugno 2008.

153 Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Ordinanza 26 febbraio 2009. Disposizioni in materia di conservazione di cellule staminali da sangue del cordone ombelicale. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* – Serie generale n. 57. 10 marzo 2009.

Possiamo inoltre menzionare due decreti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali del 18 novembre 2009 riguardanti rispettivamente: “Disposizioni in materia di conservazione di cellule staminali da sangue del cordone ombelicale per uso autologo-dedicato”¹⁵⁴ e “Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale”¹⁵⁵. Sulla base del primo decreto risultano consentite: la conservazione per uso allogenico, cioè in favore di persone diverse da quelle da cui le cellule sono prelevate, a fini solidaristici, in strutture pubbliche a ciò preposte; la conservazione per uso dedicato al neonato con patologia in atto al momento della nascita o evidenziata in epoca prenatale, o per uso dedicato al consanguineo con patologia in atto al momento della raccolta o pregressa, per la quale risulti appropriato l'utilizzo di cellule staminali da sangue cordonale; la conservazione per uso autologo-dedicato, nel caso di particolari patologie non ancora presenti nell'elenco in allegato al decreto, ma per le quali sussistano comprovate evidenze scientifiche di un possibile impiego, anche nell'ambito di sperimentazioni cliniche approvate secondo la normativa vigente, previa presentazione di una documentazione rilasciata da un medico specialista. In tal caso il responsabile della banca può autorizzare la conservazione del sangue da cordone ombelicale sentito il parere di un apposito gruppo tecnico multidisciplinare coordinato dal Centro Nazionale Trapianti.

È comunque possibile esportare, a proprie spese, il campione di sangue prelevato dal cordone ombelicale raccolto per uso autologo, previa autorizzazione e counselling nelle modalità stabilite dall'Accordo Stato/Regioni n. 62 del 29 aprile 2010.

154 Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Decreto 18 novembre 2009. Disposizioni in materia di conservazione di cellule staminali da sangue del cordone ombelicale. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* – Serie generale n. 303. 31 dicembre 2009.

155 Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Decreto 18 novembre 2009. Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* – Serie generale n. 303. 31 dicembre 2009.

La rete nazionale *Italian Cord Blood Network* (ITCBN) opera in conformità a standard definiti da normative nazionali^{156, 157} e internazionali (in particolare: standard NetCord-FACT¹⁵⁸).

Attualmente sul territorio nazionale sono presenti diciannove banche pubbliche, distribuite in undici regioni, che operano per conto del Servizio Sanitario Nazionale. L'ultima istituita è operativa dal 28 dicembre 2010 presso l'ospedale di Cagliari. Presso gli Ospedali Galliera di Genova, ha invece sede il Registro Italiano Donatori di Midollo Osseo, riconosciuto come registro nazionale italiano dalla legge 6 marzo 2001, n. 52¹⁵⁹. In Italia sono vietate le banche private per la raccolta di sangue cordonale; sono tuttavia presenti agenzie di varie società estere (*Bioscience Institute, Cry-Save, FamiCord, Future Health, ProCrea Stem Cells, Smart Bank*, e altre) che esportano il sangue cordonale per la conservazione in altri Paesi.

156 Presidente della Repubblica Italiana. Decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191. Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle 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. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* – Serie generale n. 261 – Supplemento ordinario n. 228/1. 9 novembre 2007.

157 Presidente del Consiglio dei Ministri. Decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16. Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* – Serie generale n. 40. 18 febbraio 2010.

158 NetCord, Foundation for the Accreditation of Cell Therapy – FACT. Cord blood accreditation manual. Fourth edition. 2010.

www.factwebsite.org/uploadedfiles/news/4th_edition_cord_blood_guidance_4.0.pdf.

159 Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano. Accordo atti n.62/CSR del 29 aprile 2010, ai sensi dell'articolo 35, comma 14, del decreto-legge 30 dicembre 2008, n. 207, convertito in legge, con modificazioni, dalla Legge 27 febbraio 2009, sullo schema di decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali recante "Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue cordonale". Atti n. 62/CSR del 29 aprile 2010. www.statoregioni.it/dettaglio.doc.asp?idprov=8136&iddoc=26575&tipodoc=2&conf=csr.

Attualmente presso la Camera dei Deputati e il Senato sono depositati dodici progetti di legge sulla conservazione del sangue cordonale o che affrontano il problema all'interno di provvedimenti più ampi¹⁶⁰. La maggior parte di questi disegni di legge è stata prodotta nella primavera del 2008, in corrispondenza della legge finanziaria dello stesso anno che inizialmente aveva previsto di autorizzare la raccolta autologa, ma successivamente annullò l'emendamento che prevedeva tale possibilità. Infine, è da segnalare l'impegno del Ministero della salute per la diffusione di una corretta informazione sull'argomento¹⁶¹.

A sostegno dell'attuale normativa italiana si colloca anche la posizione espressa dalle principali Società scientifiche e mediche del Paese - Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI), Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO), Società Italiana di genetica Umana (SIGU), Federazione Nazionale Collegio delle Ostetriche (FNCO) - che, in occasione del Convegno "Il sangue cordonale: aspetti scientifici e organizzativi", organizzato il 1° dicembre 2010 dal Centro Nazionale Trapianti (CNT) e dal Centro Nazionale Sangue (CNS) presso la sede dell'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri (OMCeO) della Provincia di Roma hanno espresso la loro posizione condivisa come segue: "Rifiuto della conservazione delle cellule staminali ematopoietiche ad uso autologo perché inappropriata sul piano scientifico; assunzione da parte del mondo scientifico di un'unica posizione nazionale per testimoniare all'opinione pubblica

160 Disegno di legge n. 12, primo firmatario Bianconi, depositato in Senato il 29 aprile 2008; Disegno di legge n. 361, firmato Volontè, depositato alla Camera il 29 aprile 2008; Disegni di legge n. 545 e 548, firmati Bertolini, depositati alla Camera il 29 aprile 2008; Disegno di legge n. 340, primo firmatario Baio Dossi, depositato in Senato il 6 maggio 2008; Disegno di legge n. 1214, primo firmatario Di Virgilio, depositato alla Camera il 30 maggio 2008; Disegno di legge n. 922, primo firmatario Cuffaro, depositato in Senato il 18 luglio 2008; Disegno di legge n. 1020, primo firmatario Poretti, depositato in Senato il 17 settembre 2008; Disegno di legge n. 1267, primo firmatario De Lillo, depositato in Senato il 9 dicembre 2008; Disegno di legge n. 2040, primo firmatario Mosella, depositato alla Camera il 23 dicembre 2008; Disegno di legge n. 2859, primo firmatario Farina Coscioni, depositato alla Camera il 27 ottobre 2009; Disegno di legge n. 3691, primo firmatario Pedoto, depositato alla Camera il 4 agosto 2010.

161 Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. *Usa appropriato delle cellule staminali del sangue del cordone ombelicale. Elementi informativi essenziali*. 18 marzo 2009.

l'utilità delle attuali applicazioni cliniche consolidate e l'attenzione nel seguire progetti di ricerca solo all'interno di protocolli previsti dall'attuale normativa; necessità di avviare progetti formativi a livello nazionale dedicati a tutti quei professionisti coinvolti nella rete: dal settore materno a quello infantile; da quello dei banking a quello dei trapianti; inopportunità nell'istituire nuove strutture dedicate alla crioconservazione delle unità di sangue cordonale; (...) l'istituzione di eventuali banche private nel nostro paese violerebbe la vigente normativa, contravvenendo anche ai principi di volontarietà, anonimato e gratuità che ispirano il Sistema Sanitario Nazionale; la conservazione di tipo autologo con possibilità di rilascio dell'unità ad uso solidaristico non viene considerata opportuna, perché con questa modalità non sarebbe possibile tutelare la salute del possibile ricevente (attraverso attente valutazioni cliniche e di laboratorio) e non sarebbe possibile rispondere ai criteri qualitativi necessari per l'uso trapianto logico (ad oggi, soltanto il 30% circa delle unità raccolte viene effettivamente crioconservato)".

A tale dichiarazione hanno aderito anche le principali associazioni di volontariato: Associazione Donatrici Italiane Sangue Cordone Ombelicale (ADISCO), Associazione Donatori Cellule Staminali (AdoCeS), Associazione Donatori di Midollo Osseo (ADMO).

Lussemburgo. Esiste una legge del 1° agosto 2007¹⁶² che vieta esplicitamente la conservazione autologa.

Olanda. Il sangue del cordone ombelicale viene trattato secondo la legge del 6 febbraio 2003 riguardante le cellule e i tessuti, pur non essendo esplicitamente citato. La raccolta e la conservazione avvengono sotto la responsabilità di *Sanquin*, un'organizzazione no-profit controllata dal Ministero della Salute e con accordi con due fondazioni: *Europdonor* e *EuroCord*. La banca consente anche la conservazione dedicata, quando sussistano indicazioni familiari.

162 Loi du 1er Août 2007 relative aux tissus et cellules humains destinés à des applications humaines (art.12). *Memorial Journal Officiel du Grand-Duché de Luxembourg*, 20 Août 2007, 150.

Nel Paese non esistono banche private per la conservazione autologa, anche se non espressamente vietate. Infatti la conservazione autologa è consentita solo per uso dedicato, presso i laboratori ospedalieri autorizzati¹⁶³. Sono però operative agenzie di biobanche di altre nazioni per la conservazione all'estero.

Polonia. La normativa di riferimento non è specifica, ma è quella generale riguardante il trapianto di organi. L'unica istituzione autorizzata al trasferimento di Sangue è il Servizio Trasfusionale Nazionale. Nel Paese esistono diverse banche pubbliche per la conservazione del sangue cordonale, i cui costi di gestione risultano competitivi rispetto al resto dell'Europa.

Regno Unito. La raccolta di sangue cordonale ricade sotto la responsabilità della *Human Tissue Authority*. Le norme per il sangue cordonale sono stabilite nello *Human Tissue Act*¹⁶⁴ (la normativa sul sangue cordonale è in vigore dal 5 luglio 2008¹⁶⁵) per quanto riguarda Inghilterra, Galles e Irlanda del Nord, e nello *Human Tissue Scotland Act*, molto simile al precedente, per quanto riguarda la Scozia. In particolare, la normativa stabilisce che i reparti di maternità dove si effettua la raccolta per la conservazione, pubblica o privata, debbano garantire la presenza di personale specificamente formato per la raccolta; attuare procedure che garantiscano che l'eventuale raccolta non vada a scapito dell'assistenza alla madre e al bambino; garantire la tracciabilità dei campioni dal momento della raccolta fino al loro eventuale utilizzo.

Nel Paese esistono attualmente tre banche no-profit per la raccolta allogena di sangue cordonale: la *National Health Service Cord Blood Bank* (NHS CBB), la *Newcastle University Hospital Bank* e la *Northern Ireland Cord-Blood Bank* (NI CBB). Un'altra banca risulta registrata in

163 Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen – Dutch Federation of Biomedical Scientific Societies, Commissie Regelgeving en Onderzoek – COREON. *Code for proper secondary use of human tissue in the Netherlands*.

www.federa.org/?s=1&m=82&p=11&v=4#868.

164 www.legislation.gov.uk/ukpga/2004/30/contents.

165 www.hta.gov.uk/media/mediareleases.cfm/418-new-rules-for-cord-blood-collection.html.

Scozia, ma ancora non ha iniziato la raccolta. Sono operative anche numerose biobanche private per la conservazione autologa (una delle più note è la *Future Health Technology*) che devono essere accreditate dalla *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) e devono rispettare i requisiti previsti dallo *Human Tissue Act*.

Le unità di sangue cordonale sono registrate nel *British Bone Marrow Registry* (BBMR)¹⁶⁶ e nel *Bone Marrow Donors Worldwide Registry* (BMDW)¹⁶⁷ per quanto riguarda le ricerche internazionali. Esiste anche un registro di cellule staminali gestito da *The Anthony Nolan Trust*, un'organizzazione no profit iniziata da Shirley Nolan per cercare un donatore compatibile per suo figlio.

Nel Regno Unito va anche segnalata l'innovativa esperienza di conservazione mista privato-pubblica ad opera della *Virgin Health Bank*¹⁶⁸. La sfida di questa banca, iniziata da Richard Branson¹⁶⁹ e che si avvale della collaborazione di opinion leaders e scienziati di fama mondiale come il Prof. Colin McGuckin, è stata quella di coniugare le potenzialità della conservazione pubblica allogenica con le possibili, sebbene al momento remote, applicazioni della conservazione autologa, soprattutto per quanto riguarda alcuni specifici aspetti della medicina rigenerativa. Va segnalato che la *Virgin Bank* si distingue rispetto alla maggioranza delle biobanche private, che spesso forniscono informazioni ingannevoli sulle possibili applicazioni, dal momento che l'informativa che essa fornisce alle famiglie è esplicita sul fatto che eventuali applicazioni terapeutiche nel settore della terapia rigenerativa sono al momento lontane dalla pratica clinica. Una peculiarità di questa banca, oltre al sistema duale, è il fatto che il profitto viene in parte devoluto alla ricerca come una vera e propria donazione. Il 10 febbraio 2007 la prestigiosa rivista scientifica "The Lancet" ha pubblicato un editoriale in cui esprime interesse per l'iniziativa di *Virgin Bank*¹⁷⁰.

166 www.nhsbt.nhs.uk/bonemarrow/index.asp.

167 www.bmdw.org.

168 www.virginhealthbank.com.

169 Fisk N., Atun R., *Public-private partnership in cord blood banking*, BMJ 2008; 336(7645):642-4.

170 Editorial. *Umbilical cord blood banking Richard Branson's way*, Lancet 2007; 369(9560):437.

Spagna. La conservazione autologa è consentita dal Regio decreto 1301 del 10 novembre 2006¹⁷¹. Il decreto prevede che tutto il sangue cordonale conservato in Spagna sia elencato nel Registro Spagnolo dei Donatori di Midollo Osseo (*Registro español de Donantes de Médula Osea*, REDMO)¹⁷², iniziato nel 1991 dalla Jos Carreras International Leukaemia Foundation¹⁷³. L'Organizzazione Nazionale dei Trapianti (*Organización Nacional de Trasplantes*, ONT) coordina, in collaborazione con il Registro e le banche di sangue, la raccolta e la distribuzione del midollo e del sangue cordonale. Sempre in base al decreto, se un'unità di sangue cordonale raccolta per la conservazione autologa risulta compatibile con un paziente che necessita il trapianto, essa potrà essere utilizzata per il trapianto, e alla famiglia di provenienza saranno rimborsate le spese sostenute per la conservazione. Tale condizione ha fatto sì che la maggioranza delle famiglie spagnole intenzionate alla conservazione autologa ricorrono all'esportazione per la conservazione all'estero.

La prima banca di sangue cordonale indipendente istituita dopo l'entrata in vigore del decreto 1301/2006 è *VidaCord*, che consente la conservazione in tre possibili collocazioni: ad Alcalá de Henares (comune della comunità autonoma di Madrid), a Nottingham (tramite *Future Health Technology*), a Cracovia (presso la *Polish Stem Cell Bank – Polski Bank Komórek Macierzystych*). Attualmente in Spagna operano numerose biobanche commerciali: *Celvitae España*, *Cryo-Save España*, *Futurev Health Technology*, *Ivida*, *Secuvita*, *Sevibe Cells*, *Smart Cells España*, *Stem Cell Banco de Celulas Madre*, *Vidaplus Células Madre España*.

171 Ministerio de Sanidad y Consumo (España). Real decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos. *Boletín Oficial del Estado* 2006; 270: 39475-39498.

172 www.fcarreras.org/en/redmo-bone-marrow-donor-registry_701.

173 www.jcarreras.com/funda.htm.

Tale regolamentazione normativa fa sì che la Spagna sia il Paese in Europa con il più elevato numero di banche private, e questo nonostante la crisi finanziaria in atto.

Svizzera. Esistono due biobanche no-profit per la conservazione allogenica di sangue cordonale, a Basilea e a Ginevra. Esse operano presso i dipartimenti degli ospedali universitari locali e sotto il controllo di *Swissmedic*, l'Istituto Svizzero per i Prodotti Terapeutici. Il registro nazionale della *Fondation Cellules Souches du Sang* è responsabile degli scambi internazionali di sangue per il trapianto. All'interno opera la commissione specializzata *Swisscord* composta da rappresentanti dei registri e da esperti in ematologia, ginecologia, medicina di laboratorio e trasfusioni, con il compito di stabilire le politiche generali riguardanti la conservazione del sangue cordonale e il trapianto. È possibile la conservazione dedicata quando vi siano indicazioni per il trapianto in un fratello.

Nel Paese operano biobanche private per la conservazione autologa, la principale delle quali è *Swiss Stem Cells Bank*.

III. COMITATI DI BIOETICA E NETWORK INTERNAZIONALI

L'attenzione normativa al tema delle banche di sangue cordonale è attestata anche dal fatto che, negli ultimi anni, i Comitati Nazionali di Bioetica di numerose nazioni hanno dedicato documenti specifici all'argomento¹⁷⁴. Tali Comitati giudicano la conservazione autologa inutile alla luce delle attuali conoscenze scientifiche e dannosa per il sistema di donazione pubblica (sebbene alcuni membri dei Comitati si siano espressi individualmente in modo diverso).

Un ruolo importante nell'organizzazione delle banche di sangue cordonale è svolto anche dai *network* internazionali. Nel 1994 è stato istituito lo *European cord blood banking group*, allo scopo di standardizzare e coordinare a livello europeo le procedure di raccolta e conservazione delle unità di sangue, di definire delle linee-guida etiche e legali per l'utilizzo delle unità di sangue cordonale e di facilitare la cooperazione internazionale in questo settore. Nel 1995 lo *European Blood and Marrow Transplantation Group* (EBMT) istituisce il gruppo EUROCORD, sostenuto dall'Unione Europea, con la finalità di studiare i risultati dei trapianti di sangue cordonale. A questo scopo ha istituito un apposito registro europeo di pazienti trattati con trapianto di sangue cordonale allo scopo di confrontare i risultati ottenuti con quelli di paziente che sono stati trattati con il trapianto di midollo osseo. O con cellule staminali ematopoietiche derivate dal sangue periferico. Attualmente EUROCORD lavora per conto dell'EBMT, raccoglie anche centri non europei (oltre 180 centri di trapianto in 35 paesi) e collabora con il registro americano CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*) nella condivisione delle informazioni, allo scopo soprattutto di evitare la duplicazione dei dati riportati. EUROCORD lavora a stretto contatto con EBMT e NETCORD allo scopo di raccogliere i dati clinici e seguire i pazienti che sono stati trapiantati, sia in Europa che fuori. Nel 1998, infine, è sorta

¹⁷⁴ In Europa si sono espressi in proposito i Comitati Nazionali di: Austria, Belgio, Cipro, Francia, Grecia, Irlanda, Italia.

NETCORD, una organizzazione internazionale allo scopo di creare un registro internazionale delle unità di sangue cordonale e sviluppare procedure condivise per la raccolta, conservazione e utilizzo del sangue cordonale, allo scopo di massimizzare l'utilizzo clinico delle banche di sangue cordonale. All'interno di NETCORD opera anche NetCord-FACT (*Net-Cord Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy*), che a partire dal 2000 promulga gli *International Standards for Accreditation of Cord Blood Collections, Processing, Testing, Banking, Selection and Release* (ultima revisione nel 2006). Attualmente esistono 18 banche del sangue cordonale accreditate da NetCord-FACT, in 12 paesi diversi, e più di 40 in attesa di ottenere l'accreditamento.

Nelle principali nazioni europee sono altresì operative istituzioni pubbliche *no profit* per la raccolta allogenica di sangue cordonale, con procedure di donazione volontaria.

APPENDIX

Controversie sul timing del clampaggio e recisione del cordone ombelicale alla nascita, con particolare riferimento alla raccolta del sangue cordonale per la donazione delle cellule staminali.

Da oltre 10 anni si registra un crescente interesse a raccogliere e criopreservare le cellule staminali presenti nel sangue del cordone ombelicale alla nascita, considerato in passato materiale di scarto ed oggi, invece, ampiamente utilizzato per trapianti in alcune patologie ematologiche e metaboliche. Infatti, le caratteristiche di questo materiale risiedono nell'alto contenuto in cellule staminali ematopoietiche, mesenchimali e alcune con caratteristiche embrionali e nella sua ridotta capacità di evocare intense reazioni immunitarie nel ricevente, ed è per questo motivo che presentano notevoli vantaggi nei trapianti a soggetti compatibili in età sia pediatrica e sia adulta, rispetto a quelle derivate dal midollo osseo. Si è così costituita una rete internazionale di banche pubbliche per la raccolta, la tipizzazione e la crioconservazione delle cellule staminali cordonali a scopo di donazione, con finalità altruistiche e umanitarie. L'interesse per questa raccolta, attraverso il continuo e pressante megafono dei media, si è diffuso molto al di fuori dei circuiti scientifici, al punto che si è venuta a creare nel pubblico l'aspettativa di un "supplemento di salute" da conservare ed eventualmente utilizzare per lo stesso neonato o per i membri della famiglia, in terapie cellulari riparative o rigenerative, con la prospettiva e la speranza che i progressi della ricerca scientifica in biologia e medicina potrebbero offrire in futuro. Si sono costituite così innumerevoli banche private internazionali, che conservano per tempi illimitati e previo pagamento di somme di denaro frazionate nel tempo, il sangue cordonale dei neonati, a disposizione delle famiglie per un ipotetico e futuribile uso "dedicato". Tra gli innumerevoli argomenti che la letteratura scientifica ha prodotto su questa materia non è da sottovalutare quello che riguarda il timing del clampaggio e del taglio del cordone ombelicale alla nascita, in relazione al benessere

dello stesso neonato “donatore”. Ci è sembrato quanto mai opportuno e rilevante riportare qui i contributi scientifici ed etici che alcuni Autori hanno pubblicato su questo specifico argomento negli ultimi anni, in particolare quello di Jose Luis Diaz-Rossello (2006), tra i primi a sollevare il problema.

Questo Autore nella parte introduttiva del suo articolo si sofferma su alcune citazioni storiche, fino ad oltre 500 anni fa, per dimostrare quanta importanza abbia avuto sin dai tempi passati il momento della chiusura o clampaggio e del taglio del cordone ombelicale alla nascita, al fine di assicurare il benessere emodinamico, respiratorio ed ematologico del bambino appena nato. L’attenzione dei medici del passato a questa materia era dovuta essenzialmente al timore che una precoce interruzione del flusso sanguigno neonato-placentare potesse costituire un elemento di rischio per la salute e il benessere del neonato stesso e pertanto si tendeva ad aspettare alcuni minuti prima di staccarlo dalla sua placenta, e cioè il tempo di consentire un regolare avvio della sua funzione respiratoria. Oggi, rispetto ad allora, il problema si pone con maggiore enfasi, dato che si tende a clampare e a recidere il cordone ombelicale subito dopo l’espulsione del feto nel parto naturale o dopo la sua estrazione con taglio cesareo, al fine di raccogliere il maggior numero possibile di cellule staminali destinate al bancaggio e alla donazione, per eventuali terapie cellulari, in caso di tumori del sangue o di altre patologie ematologiche o metaboliche di bambini o adulti compatibili, o a scopo di ricerca per studiare possibili futuri impieghi in patologie extra-ematologiche, sia dello stesso neonato, nel corso della sua vita futura (trapianto autologo) o dei suoi consanguinei e sia di soggetti estranei alla famiglia ma compatibili (trapianto allogenico).

In condizioni normali, secondo l’Autore, dopo la nascita del feto è consigliabile chiudere e tagliare il cordone ombelicale dopo che il neonato inizi la sua regolare funzione respiratoria, dopo che venga adagiato sull’addome materno e quindi ad un livello elevato rispetto alla placenta ancora inserita in cavità uterina, quando il cordone ombelicale smette di pulsare e quando i vasi cordonali si afflosciano. Infatti, la legatura precoce rispetto a questi tempi rischierebbe di sottrarre un considerevole

volume di sangue al neonato, provocandogli una condizione di anemia. D’altro canto non si può trascurare il fatto che la legatura tardiva rischierebbe di produrre nel neonato una vera e propria policitemia con iperbilirubinemia, a causa dell’eccessivo sovraccarico cellulare. E’ attraverso queste considerazioni che l’Autore presenta una serie di dati della letteratura scientifica, pur riconoscendo che non sono disponibili elementi sicuri derivati da studi ad hoc, sulle reali conseguenze dei tempi di chiusura dei vasi cordonali sia sul neonato e sia sulla madre.

In tempi recenti, al di là dell’esigenza di una “buona” raccolta di cellule staminali cordonali, è prevalsa la tendenza al clampaggio precoce del cordone ombelicale per almeno 5 ragioni, 4 delle quali a favore del neonato ed 1 a favore della madre e cioè: per evitare la policitemia e l’iperbilirubinemia, per affidare precocemente il neonato al neonatologo, per ottenere rapidamente sangue del cordone al fine di misurare il pH ed effettuare l’emogas analisi, per deporre il neonato sull’addome materno e iniziare la suzione al seno favorendo così il bonding precoce e, infine, per accelerare il distacco e l’espulsione placentare, allo scopo di evitare alla madre un copioso sanguinamento uterino post-partum. L’Autore tuttavia elenca una serie di ragioni per le quali il neonato trarrebbe beneficio da un ritardato clampaggio del suo cordone ombelicale, in termini di riserva di ferro e quindi di emoglobina, necessari per il suo normale sviluppo nei mesi successivi alla nascita ed elenca dati osservazionali della letteratura che dimostrerebbero che un’attesa fino a 120 secondi giova al neonato, specie se di basso peso o in presenza di anemia materna, per ridurre l’esigenza di una terapia trasfusionale a causa dell’anemia e dell’ipotensione e per prevenire le emorragie intraventricolari postnatali.

Il taglio precoce del cordone ombelicale finalizzato alla donazione, quando i vasi cordonali sono ancora pulsanti e ricolmi del sangue fetoplacentare, non tiene conto dell’interesse del neonato “donatore” ma punta ai vantaggi che potrebbero derivare a quel bambino o a quell’adulto che si gioverebbero del trapianto delle cellule staminali contenute in quel cordone. Malgrado le pressanti raccomandazioni delle Federazioni Internazionali dei Pediatri e degli Ostetrici e Ginecologi, che chiedono di evitare un clampaggio precoce del cordone ombelicale alla nascita, non

si è mai registrato un seguito e quindi un'applicazione rigorosa di queste direttive, né questa materia è stata mai inclusa in documenti ufficiali di Bioetica presenti negli Istituti di Medicina e nel Comitato Europeo di Bioetica. Nel Giugno 2006 una dichiarazione ufficiale emanata dal Royal College of Obstetricians and Gynaecologists ha denunciato l'abitudine ed eccessiva fretta del personale di sala parto nel clampare il cordone ombelicale alla nascita, al fine di ottenere un campione ricco di elementi cellulari, tale da rendere quanto più efficace il trapianto su un possibile ricevente, sia esso bambino o adulto. Inoltre il Royal College mette in guardia lo stesso personale nell'evitare di interferire con manovre inadeguate sulla fisiologia del terzo tempo del parto, cioè sul secondamento.

Nella richiesta ai genitori di donare il sangue del cordone ombelicale dei propri figli alla nascita non viene specificata e quindi non compare sul documento del consenso informato, sia delle banche pubbliche e sia di quelle private, la differenza tra il contenuto "naturale" del sangue cordonale e il contenuto nel caso di clampaggio precoce, rapportati alla presenza di ferro destinato al neonato in entrambi i casi, con conseguente privazione di questo vitale elemento nel caso di chiusura immediata del cordone alla nascita. Se la madre o entrambi i genitori venissero a conoscenza di questa differenza, conclude l'Autore, darebbero sempre il consenso alla donazione ma solo a condizione di non danneggiare il bambino e quindi accettando di chiudere il cordone secondo i tempi fisiologici, dato che l'altruismo in questo caso non può fare a meno di rispettare la salute e il benessere del donatore, limitandosi a cedere soltanto il sangue cordonale residuo e certo non a costo di danneggiare più di tanto il bambino stesso alla nascita.

Va ancora detto, però, che nella raccolta del sangue cordonale si deve registrare un comune e consolidato criterio di inclusione riguardo alle gravidanze destinate alla donazione, questo prevede il decorso fisiologico della gravidanza con un parto oltre la XXXIV settimana di gestazione, mentre sono esclusi dalla raccolta, le malformazioni fetali, l'età gestazionale precedente alla XXXIV settimana, la febbre materna in travaglio, la rottura delle membrane da più di 12 ore, la sofferenza fetale registrata da presenza di meconio nel liquido amniotico e da un tracciato

cardiotocografico patologico, il ritardo di crescita intrauterino e l'Apgar neonatale inferiore a 6 (Mancuso & Perillo, 2007). Quindi non tutte le gravidanze sono candidate alla possibile donazione ma soltanto quelle che rientrano in questi criteri.

Mentre nel neonato prematuro si rende necessario il clampaggio tardivo del cordone ombelicale, allo scopo di consentire una prolungata perfusione placentare prima di interrompere il flusso ematico cordonale ed ottenere una fisiologica normovolemia ed un considerevole trasferimento di ferro (circa 30 mg) alla nascita (Kinmond et al., 1993), nel neonato a termine l'attesa di 2 minuti prima del clampaggio è raccomandata da Hutton & Hassan (2007) in una rassegna, nella quale gli AA sottolineano che la policitemia e la iperbilirubinemia neonatale che ne conseguono non rappresentano in fondo un elemento di rischio ma piuttosto un'utile riserva di ferro, sufficiente per i successivi 6 mesi, oltre a prevenire l'anemia per almeno 3 mesi, specialmente nei Paesi in via di sviluppo, dove l'iposideremia neonatale è endemica. Gli Autori concludono che sarebbe auspicabile un'ulteriore ricerca per stabilire i tempi ottimali del clampaggio del cordone alla nascita, per determinare il minimo tempo richiesto per una trasfusione placentare ottimale, allo scopo di ottenere il massimo beneficio neonatale. La rassegna di Chaparro (2011) sottolinea l'importanza delle riserve di ferro in un neonato sano, in cui si stima che la quantità totale di questo elemento attinto dalla madre a termine di gestazione si aggira intorno a 75 mg/kg di peso, quando l'interruzione del flusso ematico placentare avviene dopo 180 minuti dalla nascita. Per il neonato, infatti, l'esigenza di un'alta concentrazione di ferro rispetto all'adulto (55 mg/kg) è necessaria per il suo normale sviluppo, tenendo conto che il latte materno è povero di questo minerale. L'Autore conclude ricordando al personale di assistenza in sala parto di non avere fretta nel clampare il cordone ombelicale e di ascoltare le raccomandazioni dei nutrizionisti, adottando comportamenti assistenziali alla nascita più consapevoli.

Un recente articolo di Autori svedesi pubblicato sul BMJ (Andersson et al, 2011) riporta uno studio clinico controllato su 400 neonati a termine di gravidanze a basso rischio, in cui sono stati randomizzati i tempi di

clampaggio del cordone ombelicale, precoce (entro 10 secondi dal parto) e tardivo (a 180 secondi dal parto), con l'obiettivo primario di verificare a distanza di 4 mesi dalla nascita i valori ematici di emoglobina e di ferro, dosati attraverso i livelli sierici di ferritina e con gli obiettivi secondari di verificare l'anemia neonatale, i sintomi respiratori precoci, la policitemia e l'iperbilirubinemia con indicazione alla fototerapia. Dopo 2 giorni dalla nascita i neonati con clampaggio tardivo presentavano una prevalenza di anemia nettamente inferiore rispetto a quelli con clampaggio precoce, mentre i valori di emoglobina a distanza di 4 mesi risultavano uguali nei due gruppi, sebbene i livelli di ferritina si presentavano significativamente più bassi nei bambini che avevano subito il clampaggio precoce. Nei due gruppi tuttavia non furono evidenziate differenze nei sintomi respiratori, policitemia, o iperbilirubinemia. Gli Autori dai dati ottenuti concludono che il clampaggio precoce provocherebbe nel neonato un rischio di anemia postnatale e un basso livello di ferritina, segno di ridotta riserva di ferro fino a 4 mesi dalla nascita. Siccome l'iposideremia anche senza anemia potrebbe essere associata a disturbi dello sviluppo, il clampaggio tardivo risulta raccomandabile non solo nelle aree economicamente depresse ma anche in quelle dove si registra una bassa prevalenza di anemia sideropenica. Va sottolineato peraltro che gli Autori non hanno riportato reali effetti negativi immediati e/o tardivi sulla salute dei bambini studiati.

La controversia sul tempo di clampaggio del cordone ombelicale alla nascita rimane un problema aperto ed è oggi ancora più attuale, data l'esigenza di ottenere un'alta concentrazione di cellule staminali, sia nella donazione a scopo altruistico e sia nel bancaggio a scopo "dedicato", destinate nel primo caso alle banche pubbliche e nel secondo a quelle private. Va sottolineato anche il fatto che una lunga attesa prima del clampaggio produce un quasi totale svuotamento del sangue cordonale, che si ridurrebbe ad un volume non superiore a 15 millilitri e quindi non più utilizzabile a scopo di trapianto. In condizioni normali, dopo un'attesa di almeno 60 secondi prima del clampaggio, a placenta ancora inserita in utero, è possibile raccogliere una quantità di sangue cordonale fino a 100 millilitri e la stessa quantità si può ottenere dopo il secondamento, attraverso la "mungitura" del cordone, la compressione della placenta

e mediante una o più punture dei vasi cordonali. Queste quantità sono ritenute idonee e sufficienti per donazione a un bambino o a un adulto, in questo caso dopo espansione in vitro o sommando i contenuti di una doppia o tripla donazione (Mancuso & Perillo, 2006).

Sta di fatto che la ricerca sulle cellule staminali cordonali produce ogni giorno risultati sempre più convincenti non solo sull'impiego attuale delle cellule staminali in patologie ematologiche, metaboliche, ecc., ma anche sul ruolo che le terapie cellulari potrebbero avere in un futuro panorama medico applicativo. Per questo motivo il personale dedicato alla sorveglianza prenatale e all'assistenza al parto è sempre più chiamato ad assumere il ruolo di educatori e di informatori nei confronti delle gestanti e delle famiglie, incoraggiando e predisponendo la raccolta di questo prezioso materiale potenzialmente curativo, sia per donazione e forse anche per raccolte dedicate, quando la ricerca potrà dimostrarne l'utilità (Waller-Wise, 2011). Sembra quanto mai opportuno stabilire dei canoni di comportamento per il personale addetto all'assistenza al parto, e non solo di quelle gestanti che hanno espresso la volontà di donare il sangue del cordone ombelicale del proprio figlio alla nascita.

Secondo i dati riferiti da Navarrete al Congresso Internazionale sul Sangue del Cordone Ombelicale (Roma, 27-29 Ottobre 2011), più di 600.000 campioni di sangue cordonale sono attualmente bancati nei centri pubblici più qualificati al mondo (oltre 150 banche), senza contare le banche private. Non è stata mai registrata o descritta una condizione di grave patologia intervenuta nei neonati dopo il clampaggio precoce dei cordoni utilizzati a scopo di donazione. Si può ragionevolmente ipotizzare che in nessuno dei centri qualificati il clampaggio possa essere avvenuto oltre i 60 secondi dopo l'espulsione del feto. Tutti i campioni conservati nelle banche pubbliche sono tipizzati e quindi pronti ad entrare in una rete internazionale di utilizzo per terapie cellulari e a tutt'oggi sono stati effettuati circa 26.000 trapianti nel mondo, più di 4.000 solo nel 2010, un terzo dei quali in bambini e il resto in adulti e tutti con successo terapeutico.

Concludendo e alla luce dei dati in nostro possesso, sembra opportuno fornire ai genitori del neonato donatore un'informazione completa,

aggiungendo nella richiesta del consenso informato i seguenti punti: che il personale preposto all'assistenza in sala parto non si affretterà ad interrompere il flusso placentare nell'interesse della salute e del benessere del neonato, che verrà registrato nella cartella clinica il tempo in secondi del clampaggio del cordone, in ogni caso non inferiore a 60 secondi, che i genitori siano registrati come donatori di midollo osseo contestualmente alla donazione del neonato e che sarà opportuno effettuare sul neonato alla nascita e dopo 4 mesi un controllo ematologico, per scongiurare il rischio di anemia e di una grave diminuzione delle sue riserve di ferro.

Bibliografia

Diaz-Rossello JL: Cord Clamping for Stem Cell Donation: Medical Facts and Ethics. *NeoReviews* 2006, 7(11), 557-63.

Mancuso S & Perillo A: Cellule staminali: dalla biologia alle terapie cellulari. Poletto Editore, Milano 2007.

Kinmond S, Aitkison TC, Holland BM, et al.: Umbilical cord clamping and preterm Infants: a randomized trial. *BMJ* 1993, 306(Jan), 172-5.

Hutton EK & Hassan ES: Late vs Early Clamping of the Umbilical Cord in Full-term Neonates. *JAMA* 2007, 297(11), 1241-52.

Waller-Wise R: Umbilical Cord Blood: Information for Childbirth Educators. *J Perinat Edu* 2011, 20(1) 54-60.

Chaparro CM: Timing of umbilical cord clamping: effect on iron endowment of the newborn and later iron status. *Nutrition Reviews* 2011, 69 (Suppl.1) 530-6.

Andersson O, Hellstrom-Westas L, Andersson D, Domellof M: Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomized controlled trial. *BMJ* 2011, 343, d7157, Nov 17.

Navarrete C: Review of International Fees for the provision of cord blood units. *World Cord Blood Congress III, Rome, October 27-29, 2011: Abstract book*, pag. 28.

GLOSSARIO

Banche del cordone ombelicale

Le banche di conservazione del cordone ombelicale sono vere e proprie "banche" dove vengono conservate le unità di sangue cordonale. L'unità di sangue cordonale, dopo la raccolta in sala parto, viene inviata alla banca, dove viene sottoposta ad una serie di controlli specifici per verificare l'idoneità alla conservazione e definire le caratteristiche immunologiche finalizzate all'analisi della compatibilità fra donatore e ricevente. La prima banca per la conservazione del sangue cordonale è sorta a New York nel 1991 per iniziativa di P. Rubinstein. Tra il 1992 e il 1993 sono sorte diverse banche pubbliche anche in Europa. Il proliferare delle banche cordonali in tutto il mondo ha portato all'istituzione di diverse reti tra banche sia a livello nazionale che internazionale. Attualmente il *Bone Marrow Donors Worldwide* (BMDW), istituito nel 1988 a Leiden (Olanda), costituisce il più grande registro internazionale dei donatori di midollo osseo e delle banche di sangue cordonale.

Cellule staminali

Le cellule staminali sono progenitori cellulari ad alto potenziale proliferativo in grado di autorinnovarsi (cioè capaci di riprodurre cellule figlie uguali a se stesse) e di generare uno o più tipi cellulari specializzati (cioè capaci di dare origine a tutte le cellule specializzate che costituiscono vari tessuti ed organi). Un ruolo fondamentale sembra essere svolto dalla c.d. "nicchia", cioè dal microambiente della cellula staminale *in situ*: tale microambiente manterrebbe le cellule in stato di *stemness*, attraverso segnali biochimici che ne inibiscono la maturazione. Nell'uomo sono state identificate finora quattro fonti di cellule staminali: 1) cellule staminali embrionali (derivate dalla massa cellulare interna della blastocisti); 2) cellule germinali derivate dal feto; 3) cellule staminali del cordone ombelicale; cellule staminali adulte (identificate nel midollo osseo, pancreas, osso, cartilagine, fegato, cute, sistema nervoso, e tessuto adiposo).

Cellule staminali ematopoietiche

Le cellule staminali ematopoietiche sono cellule in grado di dare origine a tutti gli elementi corpuscolari del sangue periferico (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine). Queste cellule sono in grado di rigenerare l'ambiente midollare in tutti quei casi in cui esso è stato danneggiato in seguito a patologie, esposizioni accidentali a radiazioni ionizzanti o a trattamenti chemio-radioterapici per la terapia di patologie tumorali. Sono presenti nel midollo osseo (dove costituiscono l'1-3% della popolazione cellulare presente), nel sangue periferico (0,01-0,1%) e nel sangue cordonale (0,1-0,4%).

Cellule staminali mesenchimali

Le cellule staminali mesenchimali sono cellule in grado di dare origine al tessuto adiposo, cartilagineo e osseo. Sono contenute all'interno dello stroma midollare. Costituiscono una popolazione cellulare pluripotente, per cui, se opportunamente indirizzate, possono dare origine a cellule con caratteristiche di vari tessuti.

Cellule progenitrici endoteliali

Le cellule progenitrici endoteliali sono cellule staminali di origine midollare coinvolte nella riparazione dell'endotelio e nei processi di angiogenesi.

Conservazione autologa (o per uso autologo) del sangue cordonale

La conservazione si definisce per uso autologo quando il sangue cordonale viene riservato al neonato a cui appartiene (o ad un membro della sua famiglia). Le spese della raccolta e della conservazione sono a carico della famiglia. Il più delle volte la conservazione autologa è percepita come una assicurazione sulla vita, ma rischia di generare un prodotto destinato a rimanere inutilizzato nella maggioranza assoluta dei casi.

Conservazione allogenica (o per uso allogenico) del sangue cordonale

Si parla di raccolta e conservazione allogenica quando il sangue del cordone ombelicale è donato per essere messo a disposizione della collettività. La donazione è volontaria, gratuita e anonima. La raccolta e la conservazione non comportano alcun onere per la donatrice e per la famiglia.

Conservazione dedicata (o per uso dedicato) del sangue cordonale

La raccolta e conservazione dedicata si hanno nel caso in cui il cordone ombelicale è dedicato ad un familiare, compatibile, generalmente un fratello o una sorella, affetto da una patologia per la quale è indicato un trattamento terapeutico che prevede l'utilizzo di cellule staminali emopoietiche. La raccolta e la conservazione non comportano alcun onere per la donatrice e per la famiglia.

Principali organismi e network internazionali

BMDW - Bone Marrow Donors Worldwide

<http://www.bmdw.org>

CIBMTR - Center for International Blood and Marrow Transplant Research

<http://www.cibmtr.org>

EBMT - European Blood and Marrow Transplantation Group

<http://www.ebmt.org>

EUROCORD (organizzazione europea che riunisce le banche e i centri di trapianto presenti in Europa)

<http://www.eurocord.org>

NETCORD

<http://www.netcord.org>

NetCord-FACT (Net-Cord Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy)

<http://www.factwebsite.org>