

## **Rapporto del Comitato della Società Americana per il Sangue e il Trapianto di Midollo (ASBMT), su:**

### **Raccolta e conservazione del Sangue Cordonale per Uso Personale.**

Tradotto da: Biology of Blood and Marrow Transplantation 14:356-363(2008) © 2008 American Society for Blood and Marrow Transplantation 1083-8791/08 ASBMT Committee Report –Collection and Preservation of Cord Blood for Personal Use.

Karen K. Ballen<sup>1</sup>, Juliet N. Barker<sup>2</sup>, Susan K. Stewart<sup>2</sup>, Michael F. Greene<sup>1</sup>, Thomas A. Lane<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Massachusetts General Hospital, Boston MA; <sup>2</sup> Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; <sup>3</sup> BMT InfoNet, Highland Park, Illinois; and <sup>4</sup> University of California at San Diego, San Diego, CA.

-----  
*Traduzione in italiano a cura del Prof. Licinio Contu  
Presidente Federazione Italiana ADOCES*  
-----

#### **Riassunto**

Il sangue del cordone ombelicale (SCO) di donatore non familiare è una utile sorgente alternativa di cellule staminali ematopoietiche per i pazienti senza donatori di cellule staminali ematopoietiche, familiari e non familiari, adeguatamente compatibili e facilmente disponibili. I genitori in attesa di un figlio possono avere oggi l'opzione di donare il SCO a una banca pubblica o di tenere e conservare il SCO in una banca privata per un potenziale uso futuro. Le alternative sono spesso riferite come bancaggio pubblico e bancaggio privato. Per conto della Società Americana del Sangue e del Trapianto di Midollo (ASBMT), abbiamo recensito i dati e le opinioni attualmente disponibili e diamo le seguenti raccomandazioni:

1. La donazione pubblica di SCO è incoraggiata dovunque possibile.
2. La probabilità di usare il proprio SCO è molto piccola – difficile da quantificare, ma probabilmente da 0,04% (1:2500) a 0,0005% (1:200.000), con una probabilità media di 0,001% (1:100.000), nei primi 20 anni di vita– e dunque la conservazione del SCO per uso personale non è raccomandata.
3. Il bancaggio per membri familiari (raccolta e conservazione di SCO per un membro della famiglia), è raccomandato quando c'è un figlio con una malattia che può essere trattata con successo con un trapianto allogenico. Il bancaggio per membri familiari a beneficio di un genitore con una malattia che può essere trattata con successo con un trapianto allogenico è raccomandato solamente quando ci sono antigeni HLA condivisi tra i genitori.

Il comitato è consapevole della potenziale espansione di indicazioni per il SCO nel futuro, e suggerisce una revisione di queste raccomandazioni a intervalli regolari.

## **Introduzione**

Nei 18 anni dopo che il primo trapianto di sangue del cordone ombelicale (SCO) è stato riportato nel New England Journal of Medicine, i campi di ricerca, bancaggio e trapianto del SCO sono fioriti. Il trapianto di SCO è stato usato per trattare con successo la leucemia, la mielodisplasia, l'anemia aplastica (AA), le emoglobinopatie, le malattie metaboliche da immagazzinamento o tesaurismi, e le immunodeficienze(1). Ci sono > 250.000 unità di SCO depositate in banche pubbliche di SCO per uso non familiare e sono stati fatti > 8000 trapianti di SCO(2).

I genitori in attesa di un figlio possono avere oggi l'opzione di donare l'unità di SCO a una banca pubblica o prendere e conservare il SCO in una banca privata per un uso potenziale nel futuro.

In questo rapporto presentiamo una rassegna del trapianto di cellule staminali con SCO di donatore non familiare, di membro della famiglia (donatore dedicato), e autologo, in cui si usa lo SCO conservato dello stesso paziente.

Vengono trattati brevemente potenziali usi addizionali del SCO e come questi possano modificare future raccomandazioni.

Infine diamo un parere sulla conservazione personale di SCO. Viene acclusa alla fine del rapporto una sintesi in termini laici per i genitori in attesa di un figlio.

## **Rassegna del trapianto di SCO da donatore non familiare**

Il SCO è una sorgente potenziale di cellule staminali emopoietiche (CSE) che è capace di ricostituire l'ematopoiesi dopo terapia mieloablativa o non-mieloablativa(2). Molti studi in pazienti con emopatie maligne hanno dimostrato che il SCO di donatori non familiari compatibili per 4-6 /6 antigeni HLA-A, -B e alleli DRB1 contiene numeri sufficienti di cellule staminali emopoietiche (CSE) per raggiungere l'attecchimento nella maggior parte dei pazienti pediatrici (1,2). Dati più recenti dimostrano risultati promettenti in bambini più grandi e in adulti, come pure in pazienti con malattie non maligne (1-4).

L'esperienza clinica ha messo in luce due principali vantaggi del SCO non familiare. Primo, poiché è una fonte di CSE criopreservate, il SCO è disponibile rapidamente senza dover attendere il donatore, ed ha il vantaggio che un trapianto può essere programmato in base alle necessità del paziente piuttosto che alla disponibilità del donatore. Secondo, in confronto al trapianto di CSE adulte, l'incidenza di GVHD (graft versus-host disease) è più bassa nei trapianti di SCO non familiari senza la perdita di un 'effetto GVT (trapianto contro il tumore) (5).

Tuttavia, il basso contenuto di cellule delle unità di SCO può essere la sua maggiore limitazione. Molti studi hanno infatti dimostrato gli effetti negativi di una bassa dose di cellule sull'attecchimento, sulla mortalità legata al trattamento (TRM) e sulla sopravvivenza (1,2,6). La limitazione della dose cellulare ha contribuito al recupero

ematopoietico inferiore, alla TRM aumentata, e alla minore sopravvivenza dei pazienti adulti che hanno ricevuto trapianti di unità singole di SCO (n=169) in confronto a quelli che hanno ricevuto midollo osseo (MO) da volontari non familiari compatibili per 6 antigeni HLA su 6 (n=367) riferiti da Laughlin et al (6). Da notare che la sopravvivenza senza malattia (DFS) dopo trapianto di SCO era comparabile a quella dei riceventi di midollo osseo HLA incompatibile (n=83), dimostrando che il trapianto di SCO è una valida alternativa ai donatori volontari HLA incompatibili per riceventi adulti.

Una valutazione simile da parte di Eurocord ha dimostrato negli adulti esiti comparabili dopo trapianto da donatori non familiari di midollo osseo e di SCO (7). Inoltre l'impiego di due unità di SCO come strategia per aumentare la dose di cellule nel trapianto si è associato a un miglioramento dell' attecchimento e a una riduzione della TRM in confronto ai controlli storici con una singola unità, con una DFS a un anno del 70% nei pazienti trapiantati in remissione(3). Infine risultati simili dopo trapianto di SCO con ridotta intensità (RIC) o regimi di condizionamento non mieloablativi sottolineano l'adeguatezza del SCO per i pazienti non idonei a un condizionamento ablativo(4,8).

Non ci sono trials randomizzati che hanno confrontato il trapianto di midollo osseo (MO) da donatori volontari non familiari con quello di SCO. Tuttavia una recente valutazione retrospettiva ha confrontato i risultati di trapianti di unità singole di SCO compatibili per 4-6 alleli HLA-A,-B. e DRB1 su 6 con quelli di trapianti da donatori volontari non familiari compatibili per 8 alleli su 8, in bambini di <16 anni con leucemia (5). In confronto a un donatore adulto compatibile per 8 alleli su 8, la DFS a cinque anni dopo trapianto di SCO compatibile per 6 alleli su 6 (n= 35) era superiore. Questi risultati supportano l'uso del SCO HLA compatibile a preferenza del MO compatibile oppure del SCO non compatibile se è disponibile un'unità di dose cellulare adeguata per il trattamento di un bambino con leucemia.

In Pediatria il SCO è stato usato per trattare con successo giovani bambini con malattie metaboliche come l'adrenoleucodistrofia e la malattia infantile di Krabbe (9,10). Un uso più largo del SCO negli adulti dipende da un miglioramento della TRM rispetto ai trapianti con MO o con cellule staminali del sangue periferico (PBSC). Così, se l'attecchimento potrà essere migliorato, come è stato visto in una recente esperienza usando un condizionamento con Fludarabina (Flu) e/o trapianti con due unità, gli argomenti in favore del SCO, sia nei bambini che negli adulti saranno più rafforzati per la minore incidenza di GVHD cronica (cGVHD) e il probabile conseguente miglioramento della qualità della vita.

### **Raccolta, processazione e criopreservazione del SCO**

Per fornire unità di SCO idonee al trapianto, sono state sviluppate delle banche per raccogliere, processare e criopreservare il SCO. Ci sono tre tipi principali di raccolta e conservazione del SCO: (1) unità di SCO che sono donate per uso pubblico; (2) unità di SCO che sono raccolte da un neonato sano e conservate per un altro membro della famiglia che soffre di una malattia trattabile con un trapianto di CSE (raccolta

di SCO da "donatore dedicato"), e (3) unità di SCO che sono raccolte da un neonato sano e conservate a pagamento per uso privato in previsione del fatto che il SCO possa un giorno essere necessario come terapia per un uso autologo o per un membro della famiglia.

Ci sono due metodi generalmente accettati per raccogliere il SCO dopo il parto del neonato. Uno è quello di raccogliere il sangue subito dopo il parto prima della separazione della placenta dalla parete dell'utero. L'altro modo è quello di far partorire la placenta con il cordone pinzato e passarla dal campo operatorio o del parto a un assistente che esegue la raccolta del SCO. Diversi studi hanno confrontato le unità di SCO raccolte con le due tecniche, e, in complesso, non ci sono differenze sostanziali o significative nel volume totale di sangue, nella conta delle cellule CD34+, o nella conta delle cellule nucleate totali, tra i due metodi(11). I problemi maggiori per ottenere unità di alta qualità per trapianto sono di massimizzare il volume del sangue raccolto evitando la contaminazione microbica, e evitando eccessivi ritardi che potrebbero dar luogo a coagulazione del campione.

Procedure ottimali di processazione, criopreservazione e bancaggio dell'unità di SCO sono critiche per assicurare la sicurezza e l'efficacia del trapianto. La tecnica più comune comporta la sedimentazione dei globuli rossi del SCO, la successiva centrifugazione del plasma ricco di leucociti in un piccolo volume che è mescolato con una soluzione criopreservante (tipicamente DMSO), seguita da congelamento a velocità controllata e conservazione in azoto liquido. Una procedura alternativa designata a minimizzare sia la manipolazione durante la processazione che la perdita di cellule nucleate consiste in una riduzione del volume con un solo step di centrifugazione e dà luogo a un prodotto del SCO che contiene quasi tutti i leucociti e i globuli rossi presenti in origine prima del congelamento. Studi precedenti hanno riportato che uno step di diluizione del SCO post-scongelo per diminuire l'osmolalità, seguito da lavaggio, era importante per conservare la vitalità delle cellule progenitrici nel SCO e per rendere più rapido l'attecchimento, ma studi clinici recenti mostrano che una diluizione post-scongelo del SCO senza lavaggio, o anche una infusione diretta di SCO scongelato, è associato con un'attecchimento ugualmente sicuro e una assenza di effetti avversi(12)

### **SCO per uso familiare**

Benchè ci sia meno letteratura pubblicata sul trapianto di SCO in membri familiari, è stato dimostrato che il trapianto di SCO da donatore familiare HLA-compatibile è una terapia efficace per pazienti con disordini ematopoietici(13). La determinazione della eleggibilità di donatori neonati e delle loro madri per donazione di SCO, con indicazione medica per membri familiari, segue di solito rigorosi criteri nel controllo di qualità. Tuttavia, criteri meno stringenti di eleggibilità di quelli usati per la donazione pubblica di SCO possono essere appropriati in alcuni casi. Per esempio una storia materna di epatite dovrebbe escludere la donazione a una banca pubblica di SCO, ma nel bancaggio di SCO familiare quest'esclusione dovrebbe normalmente essere abbandonata se la madre ha avuto test negativi per epatite infettiva attiva.

La maggior parte delle banche di donatori non familiari di SCO sono organizzate per sostenere anche la raccolta e il bancaggio di SCO da donatori familiari con indicazione medica. L'Istituto Nazionale della Salute americana (NIH) ha finanziato una banca di SCO con specifica competenza nel bancaggio familiare, specialmente per bambini con emoglobinopatie. Questa banca, il Children's Hospital Oakland Sibling Donor Cord Blood Program (Programma di fratelli donatori di sangue cordonale dell'ospedale dei bambini di Oakland), è la più grande banca pubblica di SCO per le finalità del bancaggio familiare con indicazione medica, e raccoglie SCO quasi dovunque negli U.S.A., se l'indicazione medica è appropriata. Attualmente conserva >3000 unità di SCO per specifici potenziali riceventi di trapianto che hanno accettato le indicazioni del trapianto (49% per patologie maligne, 28% per malattia falcemica, 6% per talassemia, 17% per altre affezioni non maligne). Nel 2006, questa banca di SCO ha reso possibili 65 trapianti da fratelli o donatori familiari identici, 51 usando SCO come unica fonte del trapianto, 23 pazienti con SMD /leucemia acuta, 21 con talassemia, 12 con malattia falcemica e 9 con altre condizioni non-maligne (14,15). Nel 3% dei pazienti si ebbe non attecchimento, e nel 6% TRM. Le percentuali di sopravvivenza totale (ST) e di DFS a 16 mesi erano 80% e 76% rispettivamente sul totale dei pazienti, e 93% e 88%, rispettivamente, per i pazienti con patologie non-maligne.

Questi risultati confermano la fattibilità e depongono per l'efficacia dei trapianti di SCO da donatori fratelli in certe malattie ematologiche, disordini metabolici, e altre malattie. Invece c'è poca esperienza con l'uso di unità di SCO compatibili per 3 alleli su 6, conservate per un genitore.

In considerazione dell'informazione e degli studi di cui sopra, il bancaggio di SCO per un membro della famiglia (donatore dedicato) può essere raccomandato nelle seguenti situazioni:

1. Un fratello del figlio atteso ha una malattia che può essere trattata con successo col trapianto di cellule staminali ematopoietiche(TCSE). Tali malattie includono leucemie, linfomi, emoglobinopatie, e sindromi da insufficienza midollare.
2. Un genitore del figlio atteso ha una malattia che può essere trattata con successo con TCSE, e ci sono antigeni HLA condivisi tra i genitori.

### **SCO per uso personale**

Gli affari sulla conservazione personale di SCO sono cresciuti considerevolmente, specie negli U.S.A.. Ci sono molte banche private di SCO che chiedono un pagamento per raccogliere e conservare SCO per uso privato. Le ragioni della diffusione del bancaggio privato comprendono: (1) un interesse dei genitori a dare ai propri figli un "assicurazione biologica" nel caso che negli anni futuri si sviluppi una malattia che può essere trattata con un trapianto autologo di cellule staminali, e (2) una promozione aggressiva da parte delle banche che offrono la raccolta e la conservazione del SCO per uso privato. Inoltre, i costi del bancaggio del SCO, che sono notevoli per lavoro e risorse, hanno favorito una rapida espansione del bancaggio privato. Una banca pubblica ricupera i costi solo quando le unità di SCO

sono cedute per trapianto, mentre una banca privata riceve una immediata entrata quando l'unità di SCO viene prelevata e un'entrata annuale per il mantenimento dell'unità conservata.

Il nostro comitato ha condotto un'indagine telefonica sulle banche private di SCO in U.S.A. Susan Stewart del nostro comitato ha contattato medici o altri rappresentanti di 17 banche private di SCO, che costituiscono un inventario complessivo di circa 460.000 unità (16). Hanno risposto in 11 di cui 3 con risposte scritte. Le questioni dell'indagine includevano informazioni sul numero di unità di SCO conservate e sul numero di unità fornite per trapianto, le malattie trapiantate e se le unità di SCO erano usate per trapianto autologo o di membri familiari. L'informazione sui costi della raccolta e della conservazione non è stata ottenuta. Le banche che hanno risposto hanno riportato un totale di 99 unità che erano state rilasciate per trapianto. Due delle banche più grandi (Cord Blood Registry e Viacord) hanno precisato che il grosso delle loro raccolte è avvenuto nei 5 anni precedenti, per cui l'eventuale messa a disposizione delle unità non può essere conosciuta attualmente. Inoltre, esse hanno sottolineato che gli usi medici di unità di SCO autologhe potrebbero espandersi nel futuro rendendo le unità più utili.

Ci sono pochi dati disponibili sui risultati del trapianto con unità di SCO bancate privatamente. Tuttavia, ci sono alcuni casi di unità di SCO conservate per uso personale raccolte alla nascita che sono state usate per trapianto autologo successivamente nella vita. Il primo di tali casi, pubblicato nel 1999 descrive una bambina di 14 mesi con neuroblastoma, che ha avuto il SCO raccolto alla nascita poichè suo fratello aveva una leucemia acuta mieloide (LAM) (17). Ella ha ricevuto un trapianto autologo di SCO ed era viva e senza segni di malattia 14 mesi dopo il trapianto. Fruchtman e coll (18) hanno riferito di un trapianto autologo con successo per un'AA severa, seguito da insufficienza epatica e trapianto di fegato. Due pazienti con AA idiopatica severa insorta rispettivamente all'età di 5 e 9 anni sono stati segnalati al BMT Tandem Meetings del 2007 (19). Entrambi i pazienti sono vivi e in buona salute, con normali conte delle cellule del sangue, con un follow-up di 8 e 3 mesi rispettivamente. Hayani e coll(20) hanno riportato recentemente il primo caso di una unità di SCO autologa che è stata usata per il trattamento di una leucemia. Una bambina di 3 anni con leucemia acuta linfoblastica (LAL), con una recidiva isolata nel sistema nervoso centrale (SNC), ha ricevuto un trapianto autologo di SCO usando cellule del SCO criopreservate e conservate privatamente alla sua nascita. La paziente è senza malattia 24 mesi dopo il trapianto.

L'uso di SCO autologo per malattie autoimmuni è sotto indagine preliminare. Haller e coll(21) hanno trattato 7 bambini con diabete di tipo 1 con infusione di SCO autologo; questi bambini hanno avuto minore necessità di insulina e più bassi livelli di emoglobina A1c di una popolazione scelta a caso di bambini con diabete severo. Il Cord Blood Registry riporta che 11 unità di SCO autologo sono state usate per trapianto di patologie varie come anemia aplastica, paralisi cerebrale, danno cerebrale traumatico, e deficit immunologico, ma nessun dato è stato pubblicato sugli esiti di questi trapianti.

I problemi sulla conservazione del SCO per un futuro uso autologo includono:

- Probabilità di necessità clinica. E' difficile stimare la probabilità di utilizzazione di un'unità di SCO autologo raccolto alla nascita di un bambino sano. In base alla probabilità di sviluppare un cancro, alla necessità di trapianto, e alla mancanza di un donatore allogenico compatibile, le stime del probabile uso di un'unità di SCO autologo sono imprecise ma dovrebbero variare da 1:2500 (0,04%) a 1:200.000 (0,0005%) (22-26). Il trapianto autologo può essere efficace per pazienti con malattie come linfoma, mieloma, e neuroblastoma, e in molti casi un trapianto autologo di midollo o di sangue periferico è adeguato, o viene preferito un trapianto allogenico di CSE. Tuttavia, i pazienti con insufficienza midollare e sindromi da immunodeficienza genetica, malattie metaboliche da deposito e emoglobinopatie, che necessitano di un trapianto, richiedono un trapianto allogenico e un donatore(22). Pertanto, il SCO conservato privatamente non può essere usato per trattare queste malattie.
- Malattia latente. Le cellule anormali o malate che causano malattia successivamente nella vita possono essere già presenti nel SCO conservato del paziente, e possono non essere rintracciabili. Per esempio, dei ricercatori hanno trovato che cellule ematiche leucemiche sono presenti nel sangue neonatale di bambini successivamente diagnosticati con leucemia. Nel rapporto di Rowley e coll (27), 3 bambini di 2, 5 e 6 anni con LAL e traslocazione cromosomica t(4,11) ebbero le loro carte Guthrie (filtri contenenti sangue neonatale) esaminate e fu trovato che le cellule anormali t(4,11) erano già presenti alla nascita. Per queste ragioni, le banche pubbliche scartano dal loro inventario le unità di SCO se il donatore è successivamente diagnosticato leucemico. Non ci sono stati rapporti pubblicati di trapianti di SCO contenente cellule leucemiche rintracciabili, ma le cellule maligne possono essere al di sotto del livello rintracciabile nella routine.
- Qualità e vitalità. Gli standard per il bancaggio pubblico e per il bancaggio privato del SCO possono differire in termini di eleggibilità materna e di richiesta del numero di cellule nucleate, e questi fattori possono influenzare la qualità complessiva del SCO conservato. Anche la vitalità a lungo termine delle cellule di SCO bancato per uso personale è un problema, poiché le cellule di SCO raccolte alla nascita possono non essere usate per molti anni. E' stato trovato che il SCO è ancora vitale 15 anni dopo la criopreservazione, ma non si sono dati oltre questo limite. (28,29)
- Effetto GVL o Graft-versus-leukemia. L'alta percentuale di ricadute dopo trapianti autologhi o singenici, e il beneficio di un effetto GVL di un trapianto allogenico suggerisce che il SCO autologo non dovrebbe essere la fonte ottimale di cellule per i pazienti leucemici che necessitano di un trapianto.

In considerazione delle informazioni e degli studi di cui sopra, vengono date le seguenti raccomandazioni:

1. I genitori in attesa di un figlio dovrebbero essere incoraggiati a donare il SCO del loro neonato a una banca pubblica quando è possibile.
2. I genitori in attesa di un figlio dovrebbero essere informati che, anche se il bancaggio privato del SCO è disponibile dietro pagamento, la probabilità che un SCO conservato per uso personale serva veramente al loro figlio è estremamente bassa (circa la stessa probabilità di morte della madre durante il parto), e che le attuali conoscenze sulla vitalità del SCO a lungo termine e sulla probabilità di successo del trapianto autologo di SCO sono limitate.
3. I genitori che, ciò nonostante, scelgono di conservare il SCO per uso personale dovrebbero essere invitati a verificare accuratamente il loro contratto e le loro responsabilità finanziarie, e a informarsi sugli standard di qualità, sul numero medio di cellule nucleate delle unità conservate, e sull'accreditamento della banca di SCO.

### **Necessità e impieghi futuri di SCO**

Il SCO di donatore non familiare come risorsa pubblica è probabile che sia di importanza crescente nel futuro. Il SCO può divenire la fonte di CSE preferita per alcuni pazienti, compresi quelli con donatori volontari non familiari compatibili a livello allelico. Inoltre poiché la compatibilità HLA richiesta è meno stringente con il SCO che con donatori volontari non familiari, l'accesso al trapianto può essere esteso a più minoranze etniche e razziali che hanno un piccolo pool di donatori potenziali registrati.

Attualmente i dati suggeriscono che nei bambini con leucemia, il trapianto di SCO compatibile per 6 su 6 antigeni A e B+ alleli DRB1 è superiore a quello di midollo osseo non familiare compatibile per 8 alleli su 8, e che il trapianto di SCO con 5 alleli compatibili su 6 sia comparabile ma con meno GVHD (5). Se l'inventario di SCO potesse essere aumentato in modo che la maggior parte dei pazienti possa avere trapianti di SCO di volume adeguato compatibili per almeno 5 alleli su 6, il SCO potrebbe sostituire i donatori volontari interamente compatibili o almeno essere comparabile con meno GVHD cronica. Questo è di particolare importanza, dato l'aumentato uso di trapianti da donatori volontari non familiari di sangue periferico e la significativa incidenza associata di GVHD cronica. L'espansione dell'uso del trapianto di SCO nell'adulto sarà facilitata dallo sviluppo di metodi affidabili per diminuire i tassi di non attecchimento, aumentare la velocità dell'attecchimento, e il recupero immunologico, tutto senza aumento della GVHD.

Inoltre, il National Marrow Donor Program (NMDP) ha documentato che la eterogeneità genetica della popolazione degli U.S.A stà aumentando (NMDP. 2007, comunicazione personale).

Dunque, il numero di pazienti senza donatori volontari compatibili disponibili probabilmente aumenterà, e sarà ulteriormente aumentato poiché l'accesso all'assistenza sanitaria per le minoranze razziali è migliorato. Infine, il SCO potrebbe essere una risorsa di CSE che è prontamente disponibile nel caso di un incidente di radiazione di massa o di attacco bioterrorista, dando a un grande numero di persone che necessitano di trapianto, un breve preavviso.



Per tutte queste ragioni l'ASBMT e la comunità del trapianto hanno fortemente incoraggiato il supporto del bancaggio pubblico di SCO e la ricerca di iniziative verso l'ulteriore sviluppo di questa importante risorsa per i trapianti ematopoietici. Altri usi potenziali del SCO al di fuori dell'oncologia potrebbero includere il trapianto di cellule staminali non ematopoietiche che sono presenti nel SCO (per es. cellule staminali mesenchimali e altre popolazioni di cellule staminali non ancora riconosciute), o potrebbero essere favoriti dall'aumentata plasticità delle cellule staminali del SCO e dalla loro abilità a differenziarsi in tessuti alternativi come l'endotelio, l'osso, la cartilagine, le cellule nervose o cardiache, o la loro abilità ad esprimere geni transfettati.

Indagini precliniche hanno impiegato cellule mononucleate di SCO nella terapia di malattie neurologiche (ictus, trauma del cordone spinale o del cervello, sclerosi laterale amiotrofica), malattie cardiache (infarto o ischemia del miocardio, danno cardiaco, riparazione valvolare), e riparazione di tessuti (30-33). Se il SCO sarà eventualmente utile nel trattamento di queste malattie non è chiaro; la utilità del SCO bancario privatamente per il trattamento di malattie non ematopoietiche e di altre malattie è sconosciuta.

E' possibile, ma non ancora noto, se il SCO bancario privatamente possa eventualmente essere usato per il trattamento di patologie non maligne e avere più larghe applicazioni.

In sintesi, è probabile che gli usi di SCO conservati in banche pubbliche aumentino negli anni futuri: è anche possibile un'espansione dell'utilizzo del SCO conservato per uso personale o familiare. Per il futuro prevedibile, tuttavia, la probabilità di usare SCO conservato privatamente è estremamente piccola. Pertanto, noi raccomandiamo priorità per la donazione pubblica di SCO ogniqualvolta è possibile.

Però i dati nuovi che via via emergono dovrebbero essere recensiti e queste raccomandazioni dovrebbero essere rivalutate periodicamente.

### **Raccomandazioni di altre organizzazioni**

Il nostro comitato ha recensito i risultati e le conclusioni di altre organizzazioni che hanno studiato questi problemi, inclusi quelli che riguardano i campi della pediatria e dell'ostetricia, le organizzazioni mediche internazionali e le agenzie governative. C'è una concordanza schiacciante nelle loro conclusioni sugli usi attuali e futuri del SCO

### **Pediatria e Ostetricia**

I futuri genitori consci della possibilità di conservazione pubblica e privata del SCO domandano frequentemente al loro ostetrico o pediatra un parere sulle due alternative. Per assistere i loro membri nel rispondere a questi quesiti sia l'ACOG (Collegio Americano degli Ostetrici e Ginecologi) che l'AAP (Accademia Americana di Pediatria) hanno preparato delle dichiarazioni ufficiali (34,35). Entrambe le associazioni incoraggiano fortemente i genitori a donare il SCO dei loro figli a banche pubbliche se questa opportunità è disponibile nella loro area geografica.

Esse incoraggiano inoltre i genitori a tenere in conto la conservazione di SCO da donatori dedicati se c'è un familiare di primo grado con una malattia o un disordine noto per essere trattabile col trapianto di SCO.

Entrambe le organizzazioni scoraggiano i genitori dall'acquistare la conservazione privata del SCO come "assicurazione biologica" contro l'eventualità che il loro figlio possa un giorno necessitare del proprio SCO per trapianto.

Entrambe le organizzazioni esprimono serie preoccupazioni sulle tattiche che alcune banche utilizzano per vendere la conservazione privata del SCO ai genitori in attesa di un figlio, i quali hanno relativamente poco tempo per indagare sul problema e per prendere una decisione informata.

Queste tattiche spesso comprendono affermazioni esagerate sulla vulnerabilità del figlio neonato nel corso della vita, sui vantaggi di avere un SCO conservato, e sui loro obblighi come genitori responsabili e attenti. Entrambe le organizzazioni indicano la necessità di un consenso informato prima di arrivare al travaglio e al successivo parto, di testare le unità di SCO per malattie infettive, e di informare i genitori dei risultati dei test. Infine la A.A.P., raccomanda che, se un medico o un'infermiera riceve in qualunque modo una ricompensa per consultare o per reclutare i genitori a bancare privatamente il SCO del loro neonato, questo fatto dovrebbe essere rivelato ai genitori.

## **Internazionale**

Diverse organizzazioni in Europa hanno pubblicato dichiarazioni ufficiali sulla conservazione del SCO per uso personale.

Nel mondo ci sono approssimativamente 134 banche private con un numero stimato di 780.000 unità di SCO conservate (36). La dichiarazione dell'Unione Europea afferma: "La possibilità di usare le cellule staminali del proprio SCO per una medicina rigenerativa è attualmente puramente ipotetica."

La ricerca in questo campo è solamente in uno stadio molto precoce.... la legittimità di banche commerciali di sangue cordonate per uso autologo dovrebbe essere messa in discussione poiché esse vendono un servizio che al presente non ha un'utilità reale tra le opzioni terapeutiche"(37).

In Italia e in Francia la vendita di servizi di raccolta e conservazione del SCO per uso personale è illegale. In Spagna è permessa dalla legge.

## **Conclusioni**

Dopo il primo rapporto di un trapianto con successo di SCO quasi 20 anni fa l'utilizzo del SCO si è espanso rapidamente e ha fiorito il bancaggio di SCO.

La probabilità che un 'unità di SCO sia rilasciata per trapianto da una banca pubblica è almeno 100 volte maggiore di quella di un'unità di SCO bancata in privato. Tuttavia il numero di unità di SCO conservate privatamente per uso personale o familiare è attualmente 3 volte più grande del numero di unità conservate nelle banche pubbliche. Il SCO è una risorsa preziosa per la comunità, e i genitori in attesa

di un figlio dovrebbero essere educati a prendere decisioni informate sui suoi usi. Per assistere i genitori in attesa a prendere una decisione informata, il comitato ha preparato un sommario delle sue considerazioni, conclusioni, e raccomandazioni in termini laici utilizzando un formato di domanda e risposta (vedi Appendice)

## **Appendice: Vorresti conservare il sangue del cordone ombelicale del tuo bambino ? Alcuni fatti per aiutarti nella tua decisione**

### **1. Perché si raccoglie il sangue del cordone ombelicale?**

Negli anni recenti i medici hanno trattato con successo pazienti con malattie pericolose per la vita come la leucemia, trapiantandoli con sangue prelevato dal cordone ombelicale .

Questo nuovo trattamento, detto trapianto di sangue cordonale, ha indotto molti genitori in attesa di un figlio a considerare la conservazione del sangue del cordone ombelicale del loro figlio per un possibile uso futuro.

### **2. Posso raccogliere e conservare il sangue del cordone per il mio stesso figlio nel caso sia necessario ?**

Sì, ma la probabilità che uno usi il proprio sangue cordonale è molto bassa. Attualmente è meno di 4/100 dell'1%. Molti pazienti che necessitano di un trapianto di sangue cordonale ,per curare la loro malattia, hanno bisogno delle cellule di un donatore, non delle proprie cellule del sangue. Il loro sangue cordonale può avere le stesse cellule che hanno causato la loro malattia. Frequentemente, i fratelli e le sorelle sono i più compatibili come donatori. Altrimenti i registri pubblici, come il National Marrow Donor Program (NMDP), possono trovare donatori non familiari di sangue cordonale o donatori adulti volontari per molte persone che hanno bisogno di un trapianto.

### **3. Può il sangue del cordone del mio bambino aiutare un membro della famiglia o un amico ?**

Se il bambino ha un fratello o una sorella con una malattia che può essere trattata con un trapianto di sangue cordonale, il bancaggio del sangue del cordone del bambino può avere un senso e può essere raccomandato dal vostro dottore.

Per tali famiglie, il Childrens Hospital Oakland sibling Donor Cord Blood Program (CHORI) è specializzato nel bancaggio gratuito del sangue di cordone. Anche diverse banche pubbliche di sangue cordonale conservano il sangue di cordone per famiglie che hanno una ben definita necessità delle cellule.

Il prelievo e la conservazione del sangue cordonale del bambino può essere raccomandato se un genitore del bambino ha una malattia che può essere trattata con trapianto, i genitori condividono marcatori genetici detti antigeni HLA, e non è disponibile un donatore migliore. Il bancaggio del sangue di cordone per membri familiari diversi dai fratelli e sorelle del bambino e dai genitori biologici non è consigliato senza indicazione del medico, poiché è improbabile che l'unità di sangue cordonale possono essere utilizzata.

### **4. Posso donare il sangue del cordone del mio bambino a chiunque ne abbia bisogno ?**

La donazione del sangue del cordone del tuo bambino a una banca pubblica è incoraggiata ogniqualvolta è possibile. Un elenco delle banche che accettano donazioni di sangue cordonale può essere trovato sul sito Web del National Marrow Donor Program [www.marrows.org](http://www.marrows.org) alla voce Donor Information o al telefono 800-627-7692. Non tutti gli ospedali prelevano il sangue del cordone, e non tutte le unità di sangue cordonale possono essere accettate per la conservazione a causa della storia sanitaria dei genitori, del volume di sangue cordonale prelevato, o di altre considerazioni.

#### **5. La procedura usata per prelevare il sangue del cordone è sicura per il mio bambino ?**

Si. Il sangue del cordone viene prelevato dopo che il bambino è stato partorito e non comporta alcun rischio per il neonato o per la madre. Tuttavia possono esserci alcune situazioni in cui non è consigliabile prelevare il sangue del cordone, come nel caso di parto gemellare o se il bambino è prematuro. Ti prego di parlarne col tuo medico prima di prendere una decisione.

#### **6. Quanto costa donare o conservare il sangue del cordone ?**

Non c'è alcun costo per i genitori per la donazione del sangue cordonale. La conservazione privata per uso personale solitamente richiede un pagamento iniziale più un costo annuale di conservazione.

#### **7. Dove posso avere maggiori informazioni ?**

Puoi avere maggiori informazioni dalle seguenti fonti :

- National Marrow Donor Program al 1-800-627-7692 o in [www.marrows.org](http://www.marrows.org)
- Blood and Marrow Transplant Information Network al 1-888-597-7694 o in [www.bmtinfonet.org](http://www.bmtinfonet.org)
- Una guida per i genitori alle banche di sangue cordonale <http://parentsguidecordblood.org>.

#### **8. Che cosa posso fare con il sangue del cordone ombelicale di mio figlio ?**

a) Donarlo a chiunque ha bisogno di un trapianto....

- ✓ E' raccomandato dalla Società Americana del Sangue e del Trapianto di midollo, dal Collegio Americano degli Ostetrici e Ginecologi, e dalla Accademia Americana di Pediatria.
- ✓ Chiama il Programma Nazionale Donatori di Midollo (National Marrow Donor Program) al 800-627-7692 o visita il sito [www.marrows.org/DONOR/index.html](http://www.marrows.org/DONOR/index.html) per un elenco delle banche che accettano donazioni.

b) Conservarlo per uso privato poichè un genitore o un fratello o una sorella ha una malattia che può essere trattata con un trapianto di sangue cordonale....

- ✓ E' raccomandato dalla Società Americana del Sangue e del Trapianto di midollo, dal Collegio Americano degli Ostetrici e Ginecologi, e dalla Accademia Americana di Pediatria.
- ✓ Chiama il Programma Donatori Fratelli di Sangue Cordonale dell'Ospedale dei Bambini di Oakland (Children's Hospital Oakland Sibling Donor Cord Blood Program) (CHORI) al 510-450-7600 o il National Marrow Donor Program (vedi sopra) per maggiori informazioni.

c) Conservarlo per uso privato in futuro, nel caso insorga una necessità ....

- ✓ Non è raccomandato dalla Società Americana del Sangue e del Trapianto di Midollo, dal Collegio Americano degli Ostetrici e Ginecologi, e dalla Accademia Americana di Pediatria.
- ✓ Contatta una banca privata di sangue cordonale. Un elenco delle banche private può essere trovato online in <http://parentsguidecordingblood.org>