



Bambini in viaggio

La guida SIP-SITIP in 10 punti per viaggiare in sicurezza con i bambini: uno strumento utile non solo per le partenze estive ma per tutto l'anno.

pagina 10



Epigenetica e salute

"Tutto è trasmissibile, tutto può non essere trasmesso". L'editoriale del Presidente Villani sulla rivoluzione dell'epigenetica e su quanto ci dica sulla promozione della salute.

pagina 3

Pediatria

Società Italiana di **Pediatria**
www.sip.it

Magazine della Società Italiana di Pediatria

volume 8 | numero 5-6 | maggio-giugno 2018

Genetica: fake news e verità scientifiche

È stato un po' di tempo fa. Era esattamente giugno del 2000 quando la Casa Bianca annunciò al mondo che era alle porte una straordinaria rivoluzione, quella della genetica. E che grazie al sequenziamento del genoma umano nel 2010 saremo stati addirittura in grado di avere un test per tutte le malattie. A 18 anni di distanza a che punto siamo? Enormi progressi sono stati fatti nella diagnosi prenatale e non solo, ma non facciamo illusioni: conoscere la sequenza del DNA non significa capire tutto il nostro futuro biologico. Con buona pace delle aziende che commercializzano test genetici di ogni sorta e delle tante fake news parascientifiche. "Conosciamo solo poco più della punta dell'iceberg", spiega il genetista Bruno Dallapiccola che in una lunga intervista a "Pediatria" fa il punto sulle promesse mancate e sulle speranze di cura future della rivoluzione genetica.

il servizio alle pagine 14-15



Intossicazioni accidentali

Lattanti e bambini piccoli sono a rischio elevato di intossicazioni accidentali. Attenzioni a farmaci e sostanze incustoditi.

pagina 7



Donazione di CSE nei minori

La donazione di cellule staminali nei bambini solleva questioni etiche. Ne scrive su "Pediatria" Andrea Pession.

pagina 16

Uso appropriato della donazione di **cellule staminali emopoietiche** nel minore

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE) rappresenta oggi una opzione terapeutica di fondamentale importanza per la cura di un vasto numero di patologie ematologiche e oncologiche sia dell'adulto che pediatriche. I pazienti pediatrici rappresentano da sempre un gruppo di malati nei confronti dei quali sono state raggiunte alcune delle tappe più significative dello sviluppo di questa tecnica. Nonostante lo scenario attuale della immunoterapia, e in particolare della terapia cellulare in ambito pediatrico, stia vivendo un momento di enorme fermento e di significativo sviluppo, il trapianto di CSE (TCSE) rimane ancora l'unica piattaforma consolidata su cui sperimentare tale approccio. Per questo non risulta affatto strano che, negli ultimi anni, proprio il TCSE abbia notevolmente ampliato le sue indicazioni. L'infusione di CSE prelevate da donatore, nel caso di un trapianto allogenico, preceduta dalla chemioterapia (talvolta radio-chemioterapia) a scopo mieloablativo e immunosoppressivo, permette da un lato di esercitare un'azione citotossica sulla patologia tumorale, nel caso questa sia l'indicazione al trapianto, dall'altro di eseguire una sostituzione dell'e-



Andrea Pession
Professore Ordinario
di Pediatria,
Università Alma Mater
di Bologna

mopoiesi e del sistema immunitario grazie all'*engraftment* nel midollo osseo delle cellule infuse. Nel caso di patologie neoplastiche, in particolare mielodisplastiche e mielo-linfoproliferative, l'acquisizione del sistema immunitario del donatore permette di esercitare un'azione cosiddetta anti-leucemica (Graft-vs-Leukemia) con lo scopo di controllare la malattia residua minima dopo la remissione chemioterapica. La piattaforma del trapianto allogenico interpreta dunque perfettamente sia la necessità della sostituzione di una emopoiesi malata (come nel caso di emoglobinopatie o altri disordini congeniti dell'emopoiesi) o di un sistema immunitario malato (immunodeficienze congenite primitive), sia quella dell'esercizio di una vera e propria terapia cellulare anti-leucemica. Nel caso invece di un trapianto autologo, dove le cellule sono donate dallo stesso paziente, si perde il razionale immunologico (se non in rari casi di patologie del sistema immunitario, in cui l'autologo è stato sperimentato per esercitare un "reset" del sistema immunitario) per sposare un razionale che preveda la sostituzione dell'emopoiesi come riparazione di un danno dopo l'erogazione di alte dosi di chemioterapia mieloablativa, indicazione sfruttata prevalentemente nei tumori solidi.

Per eseguire questa metodica le cellule staminali possono essere ottenute, come normato dalla legge italiana, da donazione che deve essere volontaria, gratuita, anonima e consapevole. Questa è giustamente intesa come un patrimonio sociale, ma soprattutto come risorsa insostituibile del Sistema Sanitario Nazionale. Le CSE possono essere donate da fonti differenti: da sangue periferico, da midollo osseo e da cellule cordonali (SCO) in funzione della finalità e della opportunità terapeutica. I dati del Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) del 2016 hanno registrato, per un totale di 1794 trapianti, 1092 (61%) donazioni da sangue periferico, 666 (37%) da midollo osseo e solo 36 (2%) da cellule cordonali. Queste possono essere utilizzate per trapianti allogenici o autologhi. Per quanto riguarda il quadro normativo, la legge italiana sancisce: "Possono essere donatori di midollo osseo i cittadini maggiorenni, iscritti nel Registro nazionale, che siano stati sottoposti, presso una struttura abilitata, ad un prelievo di sangue periferico per la definizione del sistema genetico HLA" (Legge 52/01). Per i minorenni vengono previste alcune eccezioni in quanto essi hanno la possibilità di donare cellule cordonali ai fini autologhi, nel caso di conservazione di queste per specifiche finalità terapeutiche, e CSE per fini allogenici esclusivamente nel caso la donazione sia fatta ad un fratello malato.

Secondo i dati GITMO in Italia sono stati registrati fino ad oggi più di 96.000 trapianti di cui 64.000 autologhi e 32.000 allogenici, eseguiti principalmente per la cura di leucemie acute, ed in misura minore di sindromi mielodisplastiche e linfomi. Per questi trapianti i dati IBMDR (Italian Bone Marrow Donor Registry) contano quasi 400.000 potenziali donatori di cui il 12-13% nella fascia di età tra i 18 e 25 anni. Se si analizza invece il numero dei donatori effettivi fino al 2017 sono stati quasi il 27% in quella stessa fascia di età, confermando l'importanza dei soggetti giovani ai fini della donazione.

Questioni etiche

In uno scenario in crescita in cui aumentano le indicazioni e, di conseguenza, aumentano le donazioni, diventano sempre più cogenti alcuni interrogativi etici, aperti già da molto tempo, soprattutto riguardanti le donazioni da minorenni, ovvero la donazione autologa delle cellule cordonali e la donazione allogenica per i fratelli.

Per quanto riguarda la donazione autologa si ritiene doveroso sottolineare che al momento non esistono evidenze scientifiche consolidate a sostegno della reale utilità di tale pratica e, pertanto, mancano i presupposti per considerarla appropriata da un punto di vista scientifico e pratico, mettendo anche in discussione la sua eticità. Per questa ragione l'attività di conservazione autologa del sangue cordonale non è autorizzata in Italia. In particolare, con la Conferenza Stato-Regioni del 29 aprile 2010, viene sancita la non legittimità alla raccolta e alla conservazione nelle banche situate nel territorio nazionale di SCO di neonati sani a scopo preventivo, ovvero per ipotetici futuri trapianti autologhi. È opportuno anche ricordare la nota GITMO del 18 maggio 2011 fortemente a sostegno di quanto espresso dalla legge italiana. Questa pratica viene invece svolta regolarmente da banche private istituite presso altri Paesi europei ed extraeuropei, contesti in cui gli interessi economici hanno avuto un ruolo preponderante. Da un punto di vista tecnico, gran parte della letteratura è concorde nell'affermare che l'uso delle CSE da cordone autologo, in caso di malattie neoplastiche o genetiche, non rappresenta la migliore opzione terapeutica, dal momento che le cellule del sangue cordonale potrebbero essere già portatrici dei marcatori della malattia. Inoltre, il rischio stimato che un bambino possa sviluppare una patologia per la quale vi sia la ne-



96.000

sono i trapianti tra autologhi e allogenici secondo il GITMO

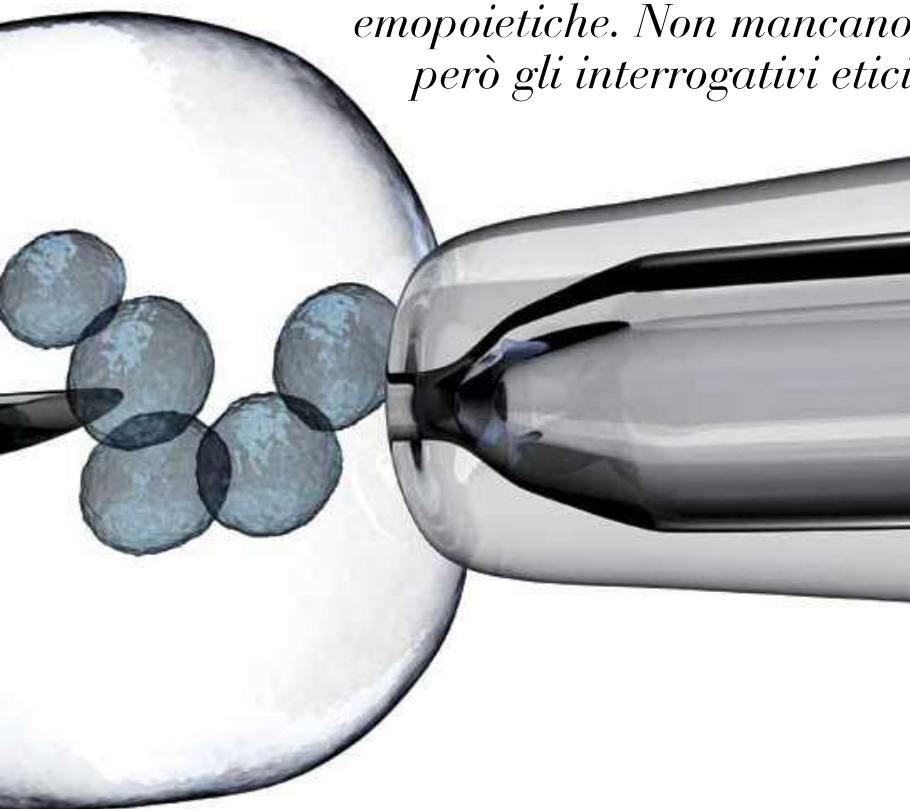
400.000

i potenziali donatori secondo i dati IBMDR

97-98%

è la probabilità di ritrovare il proprio cordone in banca

I pazienti pediatrici rappresentano un gruppo di malati nei confronti dei quali sono state raggiunte tappe significative dello sviluppo del trapianto di cellule staminali emopoietiche. Non mancano però gli interrogativi etici



cessità di effettuare un trapianto prima del 10° anno di vita varia da 1:2.700 a 1:200.000. Questa bassa probabilità non giustifica, dunque, un programma di conservazione autologa, anche perché le evidenze relative agli indici di rilascio delle unità di sangue cordonale donate dimostrano che, in caso di necessità, la probabilità di ritrovare il proprio cordone in banca è del 97-98% (l'indice di rilascio varia dal 2% al 3%). Non sono stati segnalati in letteratura casi di infusione di CSE congelate per oltre 15 anni. In aggiunta la decisione di conservare cellule staminali sovverte il concetto di donazione volontaria e renderebbe indisponibili un grande numero di cellule cordonali. Si ricorda infatti che ad oggi il cordone rappresenta una ottima fonte di CSE per la cura di molteplici patologie dell'infanzia. A riprova di questo, nel 2016, secondo i dati EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation), ente che raccoglie i dati da 11 paesi europei, sono stati effettuati 436 TCSE allogenici da cordone.

Il secondo tema etico di rilievo riguarda la donazione allogenica. Come già detto, una eccezione alla legge 52/01 per la donazione di CSE e di altri emocomponenti è la donazione ad un fratello malato. Tuttavia, nel momento in cui sia necessario un HLA-identico, questo risulterà disponibile solamente nel 25% dei casi circa, a ragione della percentuale di ricombinazione dei geni materni e paterni. Un caso, descritto ormai molti anni fa da Burgio e Locatelli, aprì una larga discussione nel mondo scientifico su questo tema. Nel 1987 venne posta indicazione al trapianto per una bambina di 7 anni affetta da Leucemia Acuta Mieloide Ph+. I genitori però rifiutarono la ricerca di un donatore nella banca internazionale e ricorsero alla fecondazione assistita per poter selezionare un embrione con HLA identico alla bambina. Il figlio nacque e, all'età di 20 mesi, donò le CSE alla sorella permettendo la cura della patologia. Questo primo caso ha aperto la discussione sulla eticità della metodica, non solo per la decisione di fare nascere un bambino per salvarne un altro, ma anche per la selezione prenatale del piccolo. In particolare, gli autori del report ritengono che la questione etica si incentri prevalentemente sulla selezione del nuovo nato in termini di compatibilità HLA, in quanto, utilizzando questo criterio verrebbero eliminati embrioni non compatibili, seppure sani. Accettare questa pratica, continuano gli autori, metterebbe a rischio il rispetto della unicità e della dignità dei nuovi nati, considerati come fonti di cellule staminali. Gli avanzamenti della medicina richiedono una costante revisione di ciò che è etico oppure no. La domanda che pongono infine è: può qualcuno permettere la morte di un bambino per il quale la scienza offre un rimedio per quanto esso sia estremo o disperato?

La letteratura e il dibattito pubblico svelano diverse posizioni in merito seppure non definitive, resta dunque innegabile che il progresso della scienza abbia portato con sé sfide etiche fino ad ora insondate che, per certi versi, non hanno trovato ancora una risposta. ■