

# **Il sistema italiano dei trapianti di Cellule Staminali Emopoietiche**

**Alessandro Nanni Costa, Centro Nazionale Trapianti**

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE) rappresenta, da anni, la terapia di elezione per il trattamento di numerose malattie ematologiche e non (leucemie, linfomi, mielomi, malattie congenite del metabolismo, immunodeficienze, malattie autoimmuni e tumori solidi).

Le basi biologiche del trapianto sono state poste negli anni '50 con l'individuazione delle CSE nel sangue midollare e della scoperta del sistema di istocompatibilità maggiore (HLA).

I primi tentativi pionieristici di trapianto sono stati effettuati negli anni '50 e '60 ed il primo trapianto effettuato con successo, è stato pubblicato da Gatti e collaboratori nel novembre del 1968. Nel 1975 il gruppo di Seattle ha pubblicato i risultati dei primi 110 pazienti trapiantati fornendo le basi per l'applicazione clinica del trapianto di midollo osseo su larga scala.

Fino ai primi anni '90, l'unica sorgente di CSE era rappresentata dal midollo osseo (BM); successivamente sono state impiegate CSE del sangue periferico (PBSC) e successivamente quelle del sangue cordonale (CB). Queste cellule hanno dimostrato di essere valide fonti alternative di progenitori emopoietici, capaci di ricostituire l'ambiente midollare dopo trattamento chemio-radioterapico ad alte dosi.

**Il primo trapianto con CSE da CB è stato effettuato nel 1988 in un bambino affetto da Anemia di Fanconi trapiantato con le cellule staminali emopoietiche raccolte dal cordone della sorellina HLA identica. Dopo questo primo caso successive esperienze hanno confermato la fattibilità di questo tipo di procedura terapeutica.**

Il CB raccolto immediatamente dopo il parto consente di impiegare un elemento biologico considerato "a perdere" eliminando al tempo stesso tutte le problematiche relative al prelievo d'organo e consente, grazie alle caratteristiche biologiche delle CSE in esso contenute, di superare le tradizionali barriere di compatibilità, permettendo di effettuare il trapianto anche tra soggetti non perfettamente compatibili, con una riduzione delle complicanze legate alla procedura trapiantologica stessa.

L'impiego del CB ha consentito quindi di rispondere ulteriormente alla crescente domanda trapiantologica ed ha portato ad effettuare oltre 8000 trapianti in pazienti affetti da varie patologie tumorali (come leucemie e linfomi), genetiche, immunologiche e metaboliche.

I dati riportati nel report dell'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) del 2007, confermano un incremento dell'uso di sangue cordonale (395 trapianti nel 2005 contro 544 trapianti nel 2006, pari al 5% di tutti trapianti effettuati).

In Italia nel 2007 sono stati effettuati oltre 70 trapianti di cellule staminali emopoietiche da sangue cordonale, con un aumento del 50% rispetto al 2004.

Nonostante una serie di vantaggi sia di tipo organizzativo che biologico legati all'uso del sangue cordonale, sono stati osservati alcuni svantaggi tra cui il più importante è rappresentato dal numero delle cellule staminali emopoietiche disponibili in ogni singola unità.

Questo ha comportato che per molto tempo l'uso di queste cellule, come fonte alternativa di progenitori emopoietici, fosse limitato quasi esclusivamente al trattamento di pazienti pediatriche.

Tuttavia diverse esperienze con questo tipo di trapianto in pazienti adulti hanno riportato risultati particolarmente promettenti, che hanno portato ad invertire questa tendenza, per cui il numero dei trapianti effettuati con CB in pazienti adulti è nettamente superiore rispetto ai pazienti pediatriche.

Negli ultimi anni si è assistito anche in Italia ad un aumento del numero dei trapianti effettuati con CB, che sono passati da 72 nel 2007 a 98 nei primi 9 mesi del 2008.

L'aumento dei trapianti effettuati con CB è legato oltre al continuo affinarsi delle tecniche trapiantologiche (terapie di supporto, nuove tecniche di tipizzazione HLA, terapia delle complicanze) alla costituzione di un numero sempre più elevato di Banche di Sangue Cordonale. In Italia, al 31/12/2007, risultavano presenti 18 banche di sangue cordonale.

L'aumento del numero dei trapianti effettuati in Italia (oltre 4000 procedure annue), osservato negli

ultimi anni è legato anche alla costituzione di numerosi centri trapianto (oltre 100 strutture distribuite su tutto il territorio nazionale).

L'attività trapiantologica viene svolta all'interno di strutture - Centri Trapianto - identificate ed accreditate dalle autorità competenti regionali e tutto l'intero Programma Trapianti, costituito da un'unità Clinica, da un'unità di Processazione e da una di Raccolta, deve rispondere a determinati requisiti tecnico-organizzativi e di qualità, al fine di garantire la massima sicurezza al donatore ed al paziente.

Data la complessità dell'attività trapiantologica è evidente che questa debba essere definita e regolata all'interno di un programma terapeutico, che prevede l'azione coordinata di più strutture e/o figure professionali, che collaborano a stretto contatto.

Da un punto di vista organizzativo, la rete trapiantologica italiana fa riferimento a tutta una serie di società clinico-scientifiche nazionali ed internazionali che a vario titolo sono coinvolte nell'attività legata al trapianto di midollo osseo. In particolare i Centri Trapianto fanno riferimento al GITMO (Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare) società clinico-scientifica, che ha come scopo lo sviluppo ed il progresso tecnologico dei trapianti di staminali emopoietiche, attraverso la gestione di aspetti educazionali, la standardizzazione delle procedure, il controllo di qualità verso l'attività medica ed infermieristica.

La ricerca di donatori non familiari è gestita da un registro nazionale, l'IBMDR (Italian Bone Marrow Donor Registry), che ha sede presso l'ospedale Galliera di Genova, istituito 1989. Nel 2001 con la legge del 6 marzo, n. 52, l'IBMDR e le sue attività hanno trovato riconoscimento Istituzionale e dal febbraio 2007 gestisce la ricerca dei donatori adulti e da sangue cordonale.

Indipendentemente dalla fonte delle cellule staminali emopoietiche, esistono delle normative di riferimento nazionali ed europee, che hanno lo scopo di regolamentare l'attività dei Centri che conservano, manipolano e distribuiscono queste cellule (Conferenza Stato - Regioni 10/7/2003, DE 2004/23/CE, DE 2006/17/CE, DE 2006/86/CE, Conferenza Stato - Regioni 23/9/2004, Legge 21/10/2005 n. 219, Accordo Stato-Regioni 5/10/2006, DLgs. 6 novembre 2007, n. 191).

Nell'ambito di questa complessa organizzazione ed in base alla normativa vigente, il Centro Nazionale Trapianti (CNT), costituito con la legge n. 91 del 1° aprile 1999, svolge un ruolo importante nella gestione della rete con funzioni di raccolta dei dati relativi alle attività di trapianto e con il compito di fissare parametri relativi alla qualità del funzionamento delle strutture trapiantologiche. Il ruolo del CNT nell'ambito del trapianto di cellule staminali emopoietiche è meglio definito nel Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 191, nel quale (capo III), vengono stabiliti i compiti che le autorità competenti (Ministero della Salute, Regioni e province autonome con il supporto del CNT e del Centro Nazionale Sangue per gli specifici ambiti di competenza) sono chiamati a svolgere.

Sulla base dell'esperienza maturata nelle ispezioni alle banche dei tessuti, il CNT, in collaborazione con il CNS, ha sviluppato un programma di ispezioni ai centri che raccolgono, processano, conservano e distribuiscono cellule staminali emopoietiche (CSE) per verificarne la conformità ai requisiti previsti dalla normativa vigente e dalle direttive europee. Le ispezioni sono condotte in collaborazione con il Jacie (accreditamento di eccellenza, volontario per i programmi di trapianto di CSE). Il programma è iniziato nel 2006, con la richiesta di compilazione da parte dei centri di un questionario di autovalutazione e dal 2007 sono iniziate le verifiche ispettive ai singoli centri.