

# Il trapianto di cellule staminali da sangue cordonale

Trapianti  
2/2008

## RIASSUNTO

L'articolo propone una considerazione dello stato attuale del trapianto di cellule staminali da sangue cordonale, una nuova risorsa in grado di curare con successo determinate patologie. Vengono inoltre esaminate le differenze di risultati e le possibili complicazioni – nel breve e lungo periodo – esistenti allo stato attuale tra il trapianto di staminali da sangue cordonale e quello più frequente di staminali prelevate da midollo osseo o sangue venoso periferico. A conclusione, le prospettive future del trapianto di staminali da sangue cordonale ed il probabile incremento di questa pratica trapiantologica, relativamente giovane.

## Parole chiave

Cellule staminali, sangue cordonale, trapianto.

Letizia Lombardini  
Riccardo Saccardi  
Serena Urbani  
Alberto Bosi

*SOD Ematologia, Azienda  
Ospedaliero-Universitaria  
Careggi, Firenze*

## Cord blood stem cells transplantation

## SUMMARY

*The article accounts for the current state of the art of cord blood stem cells transplantation, a recent therapy that can be successfully used to heal specific pathologies. Discrepancies in outcomes and possible complications in the short and long period of cord blood stem cells and bone marrow or circulating blood stem cells transplantation are also discussed. The authors forecast possible future perspectives of cord blood stem cells transplantation, a relatively new but quickly increasing therapy.*

## Key words

*Stem cells, cord blood, transplantation.*

## ● **Introduzione**

**Dai primi** trapianti di midollo osseo, effettuati da Thomas (considerato il padre di questo tipo di trapianto) e collaboratori nel 1957<sup>1</sup>, sono ormai trascorsi 50 anni ed è stato calcolato che da questa prima esperienza sia stato trattato un numero sempre crescente di pazienti affetti da varie patologie.

**Attualmente** il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche, prelevate dal midollo osseo (MO) del donatore o, dopo stimolazione con fattore di crescita, dal sangue venoso periferico (SVP), rappresenta una procedura terapeutica largamente impiegata nel trattamento di numerose patologie ematologiche neoplastiche e non neoplastiche.

**Fino** a pochi anni fa, la possibilità di effettuare un trapianto era vincolata dalla disponibilità di un donatore perfettamente compatibile nell'ambito familiare, evento che si verifica con una frequenza del 25% nei fratelli.

**Il continuo** affinarsi delle tecniche trapiantologiche ha progressivamente ampliato il campo di applicazione di questa procedura, sia per quanto riguarda le indicazioni cliniche che le caratteristiche dei pazienti. Questo fenomeno, di per sé positivo, ha comportato l'acuirsi del problema del reperimento dei donatori. Per far fronte a questa situazione sono stati creati dei registri internazionali in cui vengono inseriti donatori volontari, tipizzati per gli antigeni di istocompatibilità (sistema HLA – Human Leucocyte Antigen).

**La disponibilità** di donatori volontari di cellule staminali da MO, reperibili nell'ambito dei Registri Internazionali (Bone Marrow Donor Worldwide) e che sono ad oggi calcolati nell'ordine di oltre 11 milioni, ha permesso di rispondere alla richiesta di un ulteriore 40% circa dei pazienti<sup>2</sup>.

**Tuttavia**, il tempo per la ricerca di un donatore volontario nei Registri è mediamente di circa 4-6 mesi, tempo spesso troppo lungo per le esigenze cliniche dei pazienti, inoltre la ricerca ha costi elevati ed è esposta al rischio di rinuncia finale, volontaria o su base clinica, del donatore che è stata calcolata intorno all'1%.

## ● **Il trapianto da sangue placentare e le banche di sangue placentare**

**La difficoltà** a reperire per alcuni pazienti un donatore o la necessità di un intervento terapeutico rapido hanno spinto a ricercare delle fonti alternative di cellule staminali rispetto al midollo. Già nel 1974 era stato osservato che nel sangue cordonale erano presenti cellule staminali emopoietiche. Da tale osservazione sono scaturiti una serie di studi e sperimentazioni, prima su animali da laboratorio e poi sull'uomo, che hanno confermato la possibilità di utilizzare il sangue cordonale come fonte alternativa di progenitori emopoietici a scopo trapiantologico.

**Il sangue** cordonale raccolto immediatamente dopo il parto consente così di impiegare fruttuosamente un elemento biologico considerato “a perdere” eliminando al tempo stesso tutte le problematiche relative al prelievo d’organo; la relativa immaturità immunologica delle cellule cordonali consente inoltre di superare le tradizionali barriere di compatibilità, permettendo di effettuare il trapianto anche tra soggetti non perfettamente HLA-identici, con una riduzione di complicanze, come il rigetto e la GVHD acuta e cronica (Graft versus Host Disease, frequente complicanza che in alcuni casi può essere responsabile del decesso del paziente).

**La possibilità** di effettuare trapianti con sangue cordonale ha indotto la costituzione di vere e proprie “banche” dove vengono conservate le unità di sangue cordonale raccolte. Il numero delle banche di sangue cordonale è aumentato in questi ultimi anni in maniera esponenziale. Oltre 300.000 campioni sono stati criopreservati in tutto il mondo e sono al momento disponibili all’uso trapiantologico. In Italia sono attive 16 banche, con un numero di unità disponibili oltre a 20.000, di cui oltre 600 rilasciate per trapianto (unità in paesi esteri e in Italia).

**Dopo** la prima esperienza di trapianto di sangue di cordone ombelicale (SCO), realizzato con successo in un paziente affetto da Anemia di Fanconi nel 1988, da donatore familiare HLA compatibile<sup>3</sup>, successive esperienze hanno confermato la fattibilità del trapianto SCO da donatore correlato o non correlato HLA identico o parzialmente identico.

**L’impiego** del SCO quale fonte di cellule staminali emopoietiche ha permesso quindi di rispondere ulteriormente alla crescente domanda trapiantologica<sup>4</sup> ed ha portato ad effettuare oltre 8000 trapianti in pazienti affetti da varie patologie neoplastiche (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 come fonte alternativa di cellule staminali emopoietiche (395 trapianti nel 2005 contro 544 trapianti nel 2006, pari al 5% di tutti trapianti allogenici effettuati)<sup>5</sup>. In Italia nel 2006 sono stati effettuati oltre 70 trapianti di cellule staminali emopoietiche da sangue cordonale, con un aumento del 50% rispetto al 2004.

**Vari studi** hanno confrontato i risultati ottenuti con trapianti effettuati con cellule staminali da sangue cordonale rispetto a quelli da MO: le maggiori differenze nell’andamento clinico tra i gruppi analizzati sono state osservate nei primi 100 giorni dal trapianto, ma senza nessun vantaggio statisticamente significativo. Infatti, l’attecchimento ritardato e l’aumento della mortalità nel gruppo SCO devono essere confrontati con il più alto rischio di GVHD acuta dopo trapianto di MO ed un più alto rischio di recidiva (soprattutto dopo particolari tipi di trapianto, definiti T-depleti, cioè senza linfociti T). Al contrario, dopo 100 giorni, i vari gruppi raggiungono risultati simili in termini di recidiva, ma la GVHD cronica si manifesta più frequentemente dopo trapianto di MO, così come si assiste ad un aumento

della mortalità nei trapianti T-depleti, mostrando un potenziale beneficio a distanza nell'impiego del trapianto di SCO<sup>6</sup>.

**Nonostante** una serie di vantaggi, sia di tipo organizzativo che biologico, legata all'uso di cellule staminali emopoietiche da sangue cordonale (facile reperibilità, maggiore rapidità nell'identificazione di un donatore, possibilità di reperire donatori per pazienti appartenenti a minoranze etniche poco rappresentate nei registri di donatori adulti, possibilità di effettuare trapianti anche in caso di non completa compatibilità HLA tra donatore e ricevente, minore severità di complicanze immunologiche, come la GVHD, minor rischio di trasmissione di malattie infettive), sono stati osservati alcuni svantaggi tra cui il più importante è rappresentato dal numero delle cellule staminali emopoietiche disponibili in ogni singola unità. Infatti, nonostante l'elevata concentrazione di progenitori emopoietici cordonali e la loro maggiore capacità proliferativa rispetto a quelli di origine midollare, il numero assoluto di queste cellule è estremamente più bassa rispetto al MO (nel midollo le cellule staminali emopoietiche – denominate CD34 - sono presenti in una percentuale che varia dall'1 al 3%, nel sangue cordonale la percentuale è solo dello 0,5-1%), con un conseguente recupero midollare più lento rispetto al midollo (25 giorni contro 19 per i neutrofili >500/μL e 59 giorni contro i 27 per piastrine >20.000 x 10<sup>9</sup>/L).

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

**Infatti**, dal momento che la maggior parte degli studi fino ad oggi condotti ha dimostrato che il parametro più importante che correla con la sopravvivenza globale dei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali di SCO è rappresentato dalla dose cellulare infusa, che viene calcolata in base al peso del paziente, è ovvio che questo tipo di trattamento terapeutico per anni sia stato riservato soprattutto a pazienti pediatriche o adulti di piccola taglia.

**Di tutti** i trapianti effettuati solo circa un terzo è stato eseguito in pazienti adulti, molti dei quali in fase avanzata di malattia o comunque ad elevato rischio, per la quale il trapianto di SCO veniva praticato come ottima possibilità terapeutica. Tuttavia diverse esperienze di trapianto di SCO in pazienti adulti hanno riportato risultati particolarmente promettenti<sup>7</sup>.

**Per far fronte** a queste problematiche, è stata proposta tutta una serie di alternative per superare il limite legato alla bassa dose cellulare, tra cui tecniche di espansione *in vitro*<sup>8</sup>, utilizzo di regimi di condizionamento ad intensità ridotta<sup>9</sup>, inoculo intra-osseo del sangue cordonale per ridurre la perdita aspecifica delle cellule staminali nel circolo sanguigno (polmone, fegato)<sup>10</sup> e l'infusione di unità multiple al fine di aumentare il numero di cellule infuse<sup>11</sup>.

**I risultati** ottenuti con l'uso di cellule staminali emopoietiche da sangue cordonale risultano al momento incoraggianti ed è possibile prevedere che l'uso di questa strategia terapeutica subisca un ulte-

## Il trapianto di cellule staminali da sangue cordonale

L. Lombardini et al.

*Trapianti 2008; XII: 54-58*

riore incremento nei prossimi anni, grazie non solo al continuo affinarsi delle tecniche trapiantologiche e delle terapie di supporto, ma anche all'aumento del numero dell'unità di sangue cordonale disponibili nelle Banche, che dovranno in un prossimo futuro non solo tendere ad aumentare il proprio inventario, ma anche assicurare un controllo sulla qualità delle cellule fornite, al fine di garantire la massima sicurezza e la salvaguardia del ricevente.

**La ricerca** scientifica, con la quale sarà possibile ottenere un ulteriore miglioramento dei risultati, dovrà essere affiancata da una maggiore sensibilizzazione dell'opinione pubblica e da una più capillare diffusione della cultura della donazione solidaristica, attraverso le quali sarà possibile far fronte alle necessità di un numero sempre più elevato di pazienti che potranno trarre vantaggi da un gesto semplice, ma estremamente importante come quello della donazione del sangue cordonale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu W, et al.  
**Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy.**  
*New Engl J Med 1957; 257: 491-6.*
2. **Bone Marrow Donors Worldwide homepage.**  
(Aggiornamento 22 gennaio 2008: [www.bmdw.org](http://www.bmdw.org)).
3. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al.  
**Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling.**  
*New Engl J Med 1989; 321: 1174-8.*
4. Grewal SS, Barker JN, Davies SM, Wagner JE.  
**Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood?**  
*Blood 2003; 101: 4233-44.*
5. Gratwohl A.  
**The EBMT activity survey 2006 on hematopoietic stem cell transplantation: focus on the use of cord blood products.**  
*BMT 2007; 1-19.*
6. Rocha V, Cornish J, Sievers EL, et al.  
**Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia.**  
*Blood 2001; 97: 2962-71.*
7. Sanz GF, Saavedra S, Planelles D, et al.  
**Standardized unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies.**  
*Blood 2001; 98: 2332-8.*
8. Robinson SN.  
**Superior ex vivo cord blood expansion following co-culture with bone marrow-derived mesenchymal stem cell.**  
*BMT 2006; 37: 359.*
9. Brunstein CG, et al.  
**Non-myeloablative umbilical cord blood transplantation: promising disease-free survival in 95 consecutive patients.**  
*ASH Annual Meeting 2005; Abs. 106: 559.*
10. Ibatci A, et al.  
**Direct intra-bone marrow transplant of cord blood cells: a way to overcome delayed engraftment.**  
*Blood 2006; Abs. 108: 910a.*
11. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al.  
**Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy.**  
*Blood 2005; 105: 1343-7.*