

ABSTRACT DR. SANTODIROCCO

Convegno Adisco 29.4.2018

La Banca del Sangue Cordonale della Regione Puglia, ha lo scopo di raccogliere e conservare le cellule staminali presenti nel sangue cordonale, il quale, in assenza di donazione, andrebbe eliminato come prodotto di scarto, ma raccolto e conservato, può salvare vite umane in qualsiasi parte del mondo ce ne sia bisogno. Una rete mondiale di banche pubbliche è un freno al proliferare di costose “Banche Private” che promettono una improbabile “riserva di cellule staminali personali/familiari pronte al bisogno”: la probabilità che ciò possa avvenire è infinitamente bassa mentre una rete mondiale di banche pubbliche può consentire di trovare cellule staminali compatibili, per i pazienti in attesa di trapianto.

La Banca Cordonale Regione Puglia è integrata nella rete **ITCBN** (Italian Cord Blood Network) che persegue l’obiettivo di incrementare il numero delle unità bancate effettivamente disponibili all’uso trapiantologico per il fabbisogno nazionale ed internazionale, garantendo i livelli di qualità e sicurezza previsti dalle normative nazionali e comunitarie vigenti e dagli standard internazionalmente accettati (Decreto dl 18/11/2009 “*Istituzione di una rete nazionale di banche “ITCBN” per la conservazione di sangue da cordone ombelicale*” pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n° 303 del 31/12/2009).

Le unità di sangue cordonale che vengono raccolte presso i circa 300 punti nascita italiani, autorizzati al prelievo del sangue cordonale, giungono presso il laboratorio di processazione di ciascuna Banca Cordonale di riferimento (18 in Italia), dove vengono preliminarmente valutate per verificarne il contenuto in cellule nucleate totali (TNC), il cui numero determinerà il destino dell’unità: bancaggio a scopo trapiantologico o lavorazione a scopo di ricerca/utilizzo alternativo.

La Puglia Cord Blood Bank è ospitata dalla **Casa Sollievo della Sofferenza** e può contare su 14 Punti Nascita. Oltre ad essere certificata UNI EN ISO 9001:2008, è registrata presso l’FDA Administration con FEI 3008298272; ha ottenuto, per il laboratorio di immunogenetica, l’accreditamento di eccellenza EFI (European Federation of Immunogenetics); nel dicembre 2011 ha superato anche la verifica ispettiva del CNT/CNS; è, inoltre, affiliata al Network NMDP (National Marrow Donor Program) IND (Investigational New Drug).

Nel corso dell’attività, **la Banca Cordonale Regione Puglia ha ceduto 14 unità di sangue cordonale** a scopo trapiantologico:

- le prime due in Francia in favore di due bambini;
- la terza al centro trapianti di Napoli in favore di un altro bambino;
- la quarta in Israele per una bambina;
- la quinta in Olanda in favore di un adulto;
- la sesta, invece, un’unità dedicata ceduta per il centro trapianti di Pavia in favore di una bambina già malata al momento del parto, per la quale è stata effettuata una donazione dedicata);

- la settima in Danimarca, in favore di un paziente adulto;
- l'ottava e la nona in Francia, la prima in favore di un paziente adulto e la seconda in favore di uno pediatrico;
- La decima negli USA, per un paziente adulto;
- L'undicesima in Inghilterra, per un paziente adulto.
- La dodicesima per un paziente degli USA.
- La tredicesima e la quattordicesima, entrambe per una paziente di Chicago (USA).

Nel corso del 2017, l'attività di raccolta è bancaggio ha registrato un cospicuo calo sia per quanto riguarda il numero di unità raccolte che per le unità bancate. Le cause di questa diminuzione sono svariate ed eterogenee:

- “scoraggiamento” del personale sanitario coinvolto nella raccolta, in parte dovuto all'innalzamento del tetto di cellularità all'accettazione di 1,6 miliardi di WBC (o 1,2 miliardi di WBC con 2×10^6 CD34⁺) che determina una maggiore quantità di unità non idonee per il bancaggio.
- carenze organizzative dei punti nascita e riduzione del personale in sala parto con elevato turn-over del personale stesso;
- assoluta mancanza di coinvolgimento dei ginecologi;
- pratiche di parto che prevedono il clamping tardivo o l'assenza di clampaggio (lotus birth);
- conservazione autologa.

L'obiettivo raccomandato dal Centro Nazionale Sangue (raccomandazioni 2009) per una adeguata raccolta del sangue cordonale era che ogni Centro di Raccolta raggiungesse almeno il 10% delle raccolte rispetto al numero di parti. In Puglia la percentuale delle raccolte sul numero dei parti è 4% in linea col dato nazionale ma lontana dall'obiettivo del 10%, raccomandato dal Centro Nazionale Sangue.

Dai dati del 2017 si evince come soltanto 2 centri di raccolta SCO (Bisceglie, Corato) raggiungono e superano l'obiettivo del 10% delle raccolte mentre 12 centri (Miulli, Brindisi, Casa Sollievo della Sofferenza, Putignano, Lecce, Policlinico di Bari, Di Venere di Bari, San Paolo di Bari, Tricase, Clinica Santa Maria, Foggia e Taranto) non raggiungono tale obiettivo.

Nondimeno, sempre meno unità di sangue cordonale vengono utilizzate a scopo trapiantologico anche perché ultimamente si predilige come fonte di cellule staminali il donatore aploidentico (compatibile al 50% col ricevente). Da qui, la necessità di incrementare e sfruttare gli utilizzi alternativi di questa preziosa “risorsa” qual è il sangue cordonale.

Presso la Banca del Sangue Cordonale della Regione Puglia sono state prodotte e attualmente conservate unità di emocomponenti topici (GEL PIASTRINICO DA SANGUE CORDONALE/ COLLIRIO) da poter essere utilizzate nelle indicazioni consolidate e/o raccomandate al trattamento con emocomponenti topici:

- **Ulcera diabetica:** Grado di raccomandazione 1B.

- **Ulcere croniche e ferite difficili:** Grado di raccomandazione 1C

- **Apparato muscolo scheletrico**

- Trattamento infiltrativo delle epicondiliti → Grado di raccomandazione 1B.
- Trattamento delle lesioni della cuffia dei rotatori → Grado di raccomandazione 2B.
- Trattamento delle lesioni del legamento crociato anteriore → Grado di raccomandazione 2B.
- Trattamento delle lesioni del tendine di Achille: Grado di raccomandazione → 2C.
- Altre patologie osteo-muscolari ligamentose: Grado di raccomandazione → 2C.

- **Odontoiatria e chirurgia maxillo-facciale**

- Trattamento del rialzo del seno mascellare → Grado di raccomandazione: 2B.
- Altre patologie odontoiatriche → Grado di raccomandazione: 2B.

- **Oculistica**

- Ustioni della superficie oculare → Grado di raccomandazione: 2B.
- Ulcere corneali → Grado di raccomandazione: 2B.
- Sindrome dell'occhio secco → Grado di raccomandazione: 2C.

Da anni, infatti la ricerca scientifica ha posto molta attenzione all'utilizzo alternativo delle cellule staminali cordonali e sono stati eseguiti diversi studi in tale direzione. Le unità cordonali con un numero di TNC inferiore a quanto previsto dagli Standard, possono essere utilizzate, per la produzione di **gel piastrinico**, valorizzando ulteriormente il gesto solidaristico della donazione. Il gel piastrinico è un emocomponente per uso topico, ottenuto dall'aggregazione di un concentrato piastrinico messo a contatto con calcio e fattori pro-aggreganti biologici (trombina) o farmacologici (batroxobina). Nel corso della formazione del coagulo le piastrine liberano dagli alfa-granuli numerosi fattori di crescita contenuti al loro interno (VEGF, TGF, PDGF, HGF e FGF), che presentano importanti capacità riparative di ulcere e piaghe cutanee. L'uso topico del preparato favorito dalle sue caratteristiche di plasticità e modellabilità alla sede di applicazione, favorisce ed accelera la riparazione e rigenerazione tissutale, sia cutanea sia ossea. Il sangue cordonale presenta, inoltre, un profilo di sicurezza microbiologica superiore rispetto al sangue dei donatori adulti da cui viene tradizionalmente ottenuto il gel piastrinico. E', pertanto, interessante prevederne il suo utilizzo terapeutico in una popolazione di pazienti affetti da EBE, con ulcere a grave rischio di degenerazione neoplastica, o in pazienti con malattie autoimmuni o in diabetici e pazienti con nei quali l'autodonazione finalizzata alla preparazione di gel autologo non è praticabile per evidenti motivi.

Un'altra tipologia di emocomponente topico ottenuto dal sangue cordonale è il **collirio** (biological eye drops) che trova impiego in patologie della superficie oculare tra cui la sindrome da occhio secco (Dry Eye Syndrome), a volte secondaria a Sindrome di Sjogren o a GVHD post-trapianto di CSE, che può esitare in severi e persistenti danni dell'epitelio corneale. Laddove le lacrime artificiali non sono

sufficientemente efficaci, è possibile utilizzare il collirio derivante da SCO ricco in fattori di crescita, i livelli dei quali sono assai ridotti nelle lacrime dei pazienti affetti da DES.

Altri utilizzi alternativi del sangue cordonale in corso di sperimentazioni riguardano l'impiego ad **uso trasfusionale**, in totale sicurezza, **di emazie cordonali** come alternativa alla trasfusione di emazie dell'adulto, soprattutto nel neonato pre-termine. In seguito alla trasfusione di neonati prematuri con globuli rossi dell'adulto, si ottiene una transizione da emoglobina fetale ad emoglobina adulta, la quale possiede una minore affinità per l'ossigeno, che quindi viene ceduto ai tessuti più facilmente. Questo effetto è di grande importanza dal momento che, nel prematuro, la tossicità dell'ossigeno è uno dei fattori eziopatogenetici di diverse patologie, tra cui la retinopatia della prematurità e la patologia polmonare cronica. Inoltre, la maggiore cessione di ossigeno ai tessuti inibisce ulteriormente la produzione di eritropoietina, con conseguente inibizione dell'eritropoiesi. L'introduzione di questa nuova tipologia di supporto trasfusionale potrebbe apportare numerosi vantaggi in termini di efficacia terapeutica nel pretermine e vantaggi nella pratica trasfusionale, come la razionalizzazione delle risorse per risparmio di sangue da donatore adulto ed una maggiore sicurezza ed idoneità degli emocomponenti trasfusi.

Ultimo protocollo alternativo, ma non per importanza, di utilizzo del sangue cordonale è quello in cui le cellule cordonali vengono impiegate per la produzione di **cellule CIK** (cellule killer indotte da citochine), cellule immuni caratterizzate da un fenotipo cellulare simile alle cellule T e alle cellule natural killer (NK), generate da incubazione ex vivo di cellule mononucleari del sangue del cordone con citochine quali IFN- γ , anticorpo anti-CD3, IL-1 e IL-2, ad intensa attività antitumorale, da sfruttare per strategie di immunoterapia in ambito oncologico. Tipicamente, le cellule immunitarie rilevano un complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) presentato su superfici cellulari infette, provocando rilascio di citochine che causano lisi cellulare o apoptosi. Tuttavia, le cellule CIK hanno la capacità di riconoscere cellule infette o addirittura maligne in assenza di anticorpi e MHC, consentendo una reazione immunitaria veloce e imparziale. Questo è di particolare importanza in quanto le cellule dannose che mancano i marcatori MHC non possono essere monitorati e attaccati da altre cellule immunitarie, come i linfociti T. Come caratteristica speciale, le cellule CD3⁺ CD56⁺ CIK terminali differenziate possiedono la capacità sia per la citotossicità anti-tumorale MHC-limitata che MHC-non limitata.