

C  
o  
s  
e  
r  
v

Gabrio Zacchè

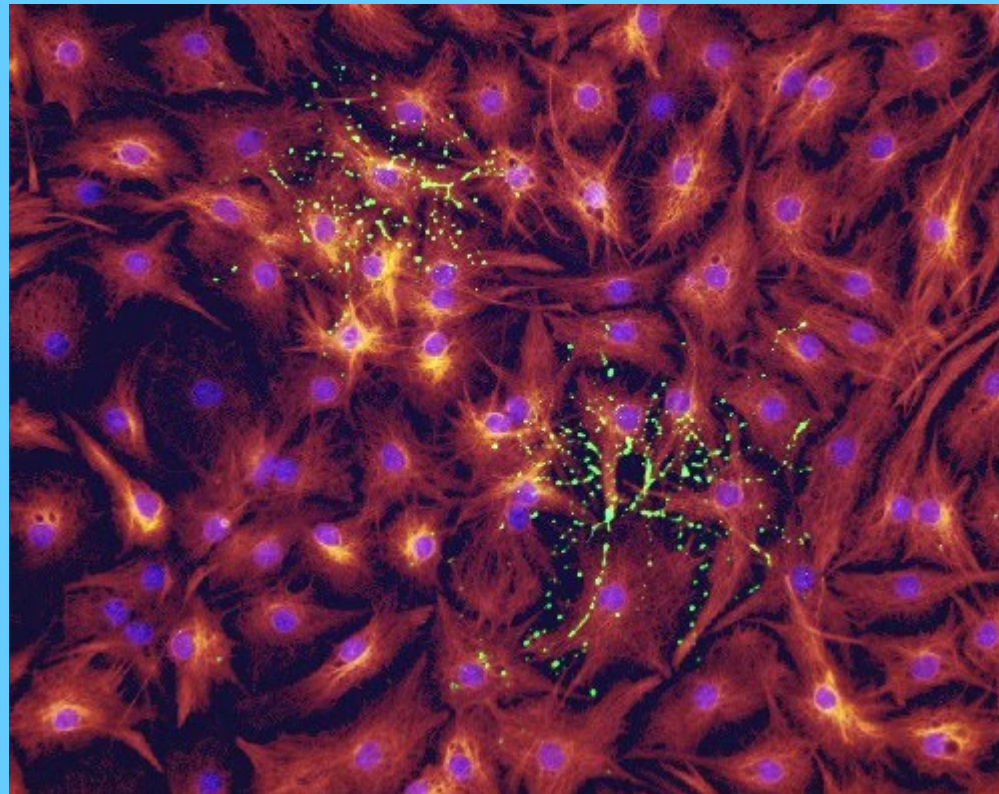
Mantova, 22 ottobre 2012

**CONSERVAZIONE DEL SANGUE CORDONALE  
PER USO AUTOLOGO**

## Le cellule staminali

rappresentano la **nuova frontiera della medicina**  
e la concreta speranza di vincere malattie  
che fino a ieri parevano incurabili.

È noto che **numerosi istituti di ricerca** stanno dedicando  
i loro massimi sforzi  
proprio alle **cellule staminali**,  
per comprenderne appieno  
le proprietà e potenzialità di cura.



# Jhon Gurdon e Shynya Yamanaka Nobel 2012 per la Medicina

**“Staminali Etiche”**

**Cellule staminali riprogrammate indotte.  
Un passo avanti nella Medicina Rigenerativa**



## Embrionali o adulte: una differenza importante

Le **cellule staminali** non sono tutte uguali, ma si distinguono fondamentalmente in “embrionali” e “adulte”.

Le **cellule staminali embrionali** sono presenti nell’embrione di una settimana. Sono dette “totipotenti” perché in grado di differenziarsi in tutti i tipi cellulari del nostro corpo.

Le **cellule staminali ricavate dal cordone ombelicale** NON appartengono a questa famiglia, ma sono **cellule staminali di tipo adulto**. Il loro utilizzo terapeutico non pone dunque nessun problema da un punto di vista etico.

Le cellule staminali possono essere:

- autologhe,
- autologhe famigliari,
- allogeniche (da donatore)



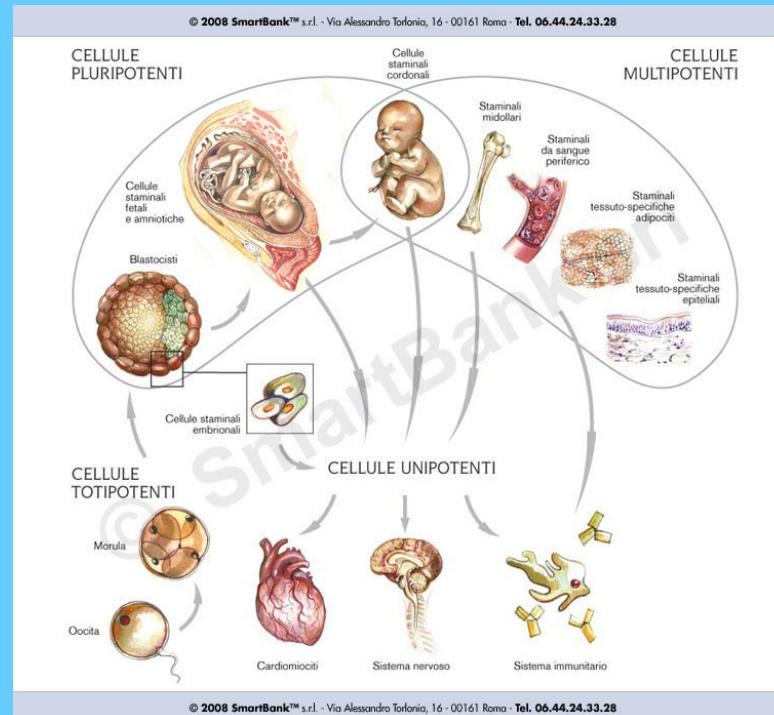
# LEGGE 40 DEL 19 FEBBRAIO 2004

Norme in materia di fecondazione medicalmente assistita

Art.13

**Vieta qualsiasi sperimentazione  
su ciascun embrione umano.**

La legge ha superato il referendum abrogativo  
Del 12-13 giugno 2005,  
non si raggiunse il quorum.



# Le cellule staminali nel sangue di cordone ombelicale

Fra le **cellule staminali adulte**,  
quelle presenti in rilevante concentrazione  
nel **sangue del cordone ombelicale**  
(0,3-0,5% del totale)  
al momento della nascita  
suscitano particolare interesse,

in quanto si tratta con certezza di **cellule staminali pluripotenti**.



## **IN Italia**

**è consentita la raccolta e conservazione  
allogenica  
e quella autologa dedicata  
in condizioni ben identificate e certificate  
(rischio di familiare in essere  
o di patologie connatali ed eredofamiliari).  
(Decreto 18 novembre 2009)**



# In Italia

è possibile la raccolta del sangue cordonale ad uso autologo, ma non la conservazione.

## Conseguenze:

27 provider operano sul territorio nazionale per la conservazione autologa.

## Tre tipologie di provider:

1. Rappresentano direttamente le banche estere.
2. Società di Servizi italiane che sottoscrivono contratti diretti con le banche estere
3. Società a Responsabilità Limitata, intermediarie, non mandatarie, di fatto procacciatrici per Banche estere, sottoscrivono contratti senza essere in grado di rispondere dei profili di responsabilità pattuiti.



01 Kit Hematos, SCATOLA ESTERIORE  
02 SCATOLA DI POLIURETANO

**Con iCryo hai la maggior probabilità di successo**

**Il Kit di prelievo e trasporto più evoluto**

Compartimenti separati per evitare il contatto tra i siberini e il campione  
Struttura imbottita in poliuretano con chiusura termoisolante  
Sacca con doppio ago per eventuale doppio prelievo  
Disinfettante per il cordone a base di alcool e clorexidina  
Registrazione della temperatura sempre attivo

Kit realizzati professionalmente con n° di lotto e validità  
Etichettatura dedicata con codice a barre  
attribuita già al momento dell'ordine



Cryo-Save 



**Banca Belga**

**Banca USA**

 **CordBloodItaly** RAPP. INT. NECBB IN ITALIA **NECBB** NEW ENGLAND CORD BLOOD BANK, INC.  
Saving Cord Blood. Saving Lives.



**Banca a Lugano**

**PROCREA**  **STEM CELLS** 

## **NECESSITA' DI RAZIONALIZZARE LE BANCHE PUBBLICHE**

**- SONO 18 (3 in Australia)**

**- Molte non hanno numero adeguato di campioni stoccati  
a garantire la Good Laboratory Practice (GLP)**

**- Molte non sono certificate nel network europeo delle biobanche  
(solo 2 lo sono)**

**-Solo 8 banche su 18 hanno accolto in un anno più di 1200 campioni,  
la regione Lazio, con le sue 3 banche, non ha superato i 700 campioni.**



## QUINDI?

**“Francamente il cittadino e a maggior ragione le società scientifiche non possono non chiedere alle autorità sanitarie il senso di questi sprechi determinati da piccole strutture sotto-finanziate che raccolgono sangue cordonale che nella maggior parte dei casi non possono trattare per insufficienza di fondi”**

(Documento Sigo, Aogoi, Agui, 4, 2011)



# RACCOLTA E CONSERVAZIONE AUTOLOGA

Primo caso (leucemia infantile) nel 2007  
(Hayani, Peditrics)

Oggi

**EBMT, European Bone Marrow Transplant (2011)**

## Trattamenti staminali

Abbiamo le prime coorti di pazienti trattati con staminali autologhe

	allog. fam.	Autologhe	allogeniche donate
2007	34	1	395
2009	42	15	504

Nel 2009 per un utilizzo non ematopoietico

cardiovascolare	51	14
neurologico	9	14
riparazione tessuti	29	12

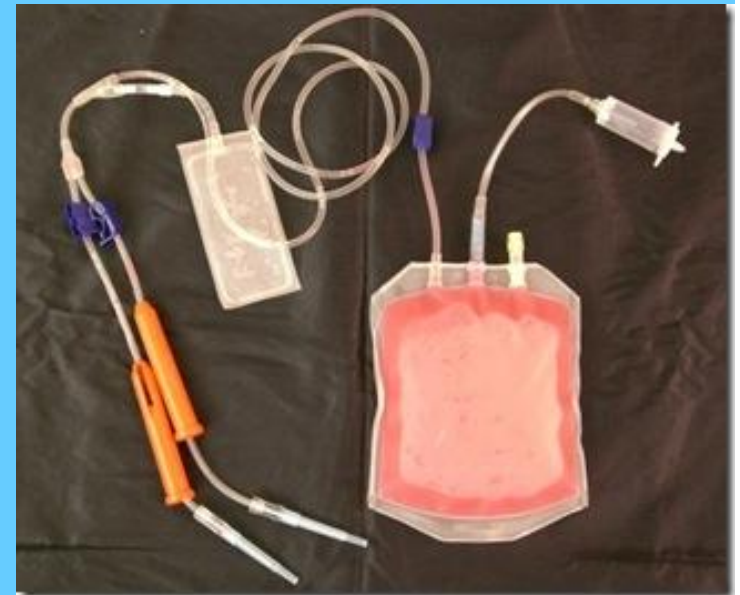
**Quindi  
IL RAPPORTO ATTUALE  
tra**

**terapie con sangue cordonale  
autologo o allogenico familiare / allogenico: 1/10**

**Uno studio  
su terapie con staminali da sangue periferico:  
(Gratwohl. Jama 2010)**

-Americhe, Sudest asiatico, Pacifico ovest. Europa,

- 50.417 trapianti di cellule staminali da sangue periferico  
28.901 autologhe



**MODELLI  
DI  
PROBABILITA' UTILIZZO DI UN CAMPIONE AUTOLOGO  
(stando alle indicazioni attuali e nell'arco di 70 anni)**

**1:435 (Nietfeld et al. 2008)**

**1:2.700 (in studi più datati)**



## **Perché cellule staminali autologhe?**

**Per ridurre patologie  
da “graft versus host” .**

**Per questo, oggi, la maggior parte degli  
studi utilizza staminali autologhe.**

**Studio italiano di Aiuti e coll.  
(New England J Med, 2009)**

**10 bambini affetti da immunodeficienza congenita  
da carenza di adenosindeminesi (ADA)  
trattati con staminali autologhe  
di origine midollare  
transfettate con DNA produttore ADA:  
no rigetto.**

**In passato 35-70% di mortalità.  
Si prospetta l'uso del sangue cordonale.**



# **PRINCIPI ETICI IN COMPETIZIONE**

## **nella conservazione autologa:**

- **Solidarietà sociale**
- **Diritti soggettivi**



### **RISPOSTE:**

- **Su centinaia di migliaia di parti, la conservazione autologa di qualche decina di migliaia di cordoni non confligge con il bene pubblico.**

- **E' possibile coniugare nella stessa procedura solidarietà e diritto privato: In Spagna (Decreto reale 1301 del 2006).**

**Nel Regno Unito (Virgin Health Banc): 20% per uso autologo, 80% per uso allogenico.**



**BAMCO: è una banca autologa/allogenica**





Associazione O.N.L.U.S.

**b.a.m.c.o.**

Banca Autologa/Allogena Mantovana  
del Cordone Ombelicale

- **Nasce il 5 marzo 2002  
come banca autologa**
- **30 maggio 2007 diventa  
autologa/allogena**
- **2010 accordo con il  
Bioscience Institute di San Marino**



# Proposta di legge italiana

Camera dei Deputati n. 3691 del 4 agosto 2010  
Pedoto + 51 deputati

- Prevede l'autologa, a pagamento
- In strutture pubbliche e private
- La ritiene solidaristica per le risorse aggiuntive che comporta
- E' possibile rinunciare all'uso autologo



# **Importante!**

## **L' INFORMAZIONE SCIENTIFICA**

**CIRCA L'UTILIZZO DELLE CELLULE STAMINALI**

**Deve distinguere**

- Applicazioni terapeutiche attualmente possibili.
- Applicazioni potenziali future, con risultati attuali di studi in fase uno e due.
  - Mere speculazioni su scenari futuri non prevedibili.

**IMPORTANTE**

**Il trapianto autologo**  
da staminali ematopoietiche  
è una realtà clinica  
e l'esclusione aprioristica  
delle staminali  
cordionali  
non trova a nostro avviso  
**giustificazioni scientifiche.**  
(Documento, Sigo-Aogoi, Agui, 4, 2011)



# Indicazioni consolidate all'uso del sangue cordonale

(Gazzetta Ufficiale Repubblica Italiana, 31/12/2009)

- Leucemie e linfomi
  - Disordini mielodisplastici/mieloproliferativi
- Disordini della plasmacellula
  - Emoglobinopatie
  - Istiocitosi
- Disordini congeniti del sistema immunitario
- Osteogenesi imperfecta e Porfiria eritropoietica congenita (malattia di Gunter)
- Altre neoplasie (sarcoma di Ewing, neuroblastoma, carcinoma a cellule chiare del rene, rhabdomyosarcoma)
  - Altre indicazioni (sindrome linfoproliferativa autoimmune, neoplasie in età pediatrica trattate con chemio/radioterapia, errori congeniti del metabolismo: s. di Hurler, di Scheie, di Sly, Gaucher ecc.)

# Indicazioni future del sangue cordonale

## Uso autologo

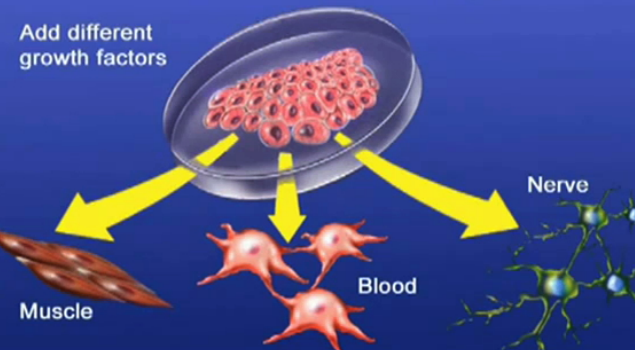
- Rigenerazione di tessuti (in sostituzione del trapianto d'organo): medicina rigenerativa.
- Terapia genica.
- Immunoterapia.

**MEDICINA  
RIGENERATIVA**

### REGENERATIVE MEDICINE

Repair, Replace & Regenerate  
Aged, Diseased & Damaged Tissues

Pluripotent Stem Cells Differentiate  
into many Cell Types



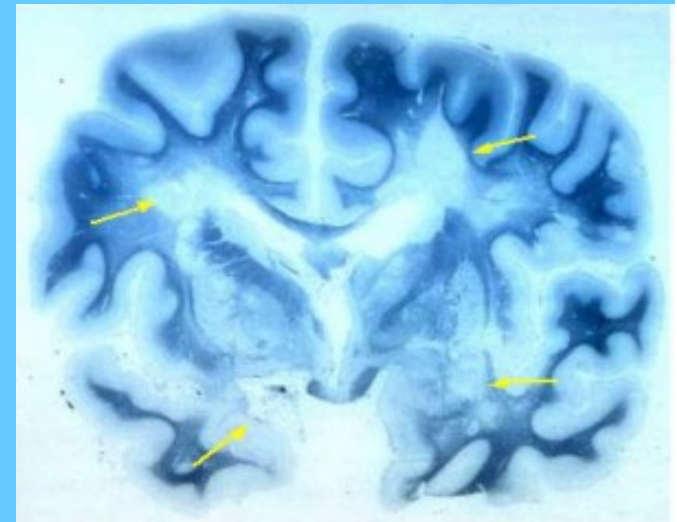
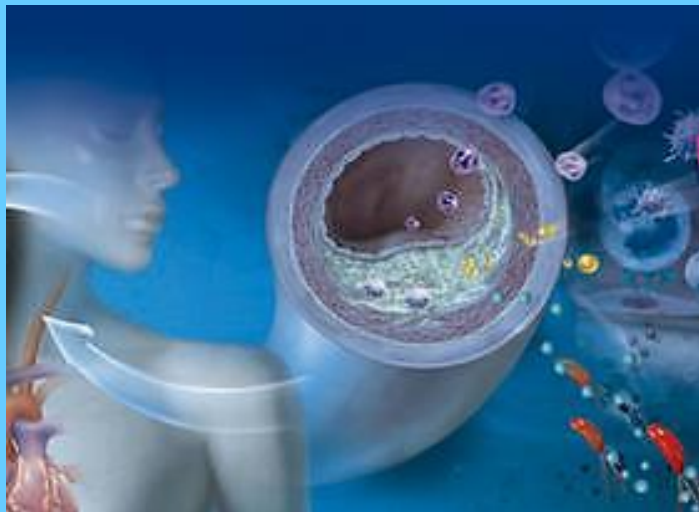
## UTILIZZO ATTUALE IN MEDICINA RIGENERATIVA

**Branca nascente della medicina.**

**Abbiamo studi in fase due e tre.**

**Trattamenti:**

- oncologici
- infarto del miocardio
- diabete
- sistema nervoso centrale
- ecc.



# **Progetti italiani di ricerca sull'uso delle cellule staminali in medicina rigenerativa**

## **Pelle e cornea**

Graziella Pellegrini, Michele De Luca, Centro Regionale Veneto.

## **Sistema Nervoso**

Angelo Vescovi, Centro Europeo Ricerche, Terni.

## **Osso e cartilagini**

Ranieri Cancedda, Rodolfo Quarto, Centro biotecnologie (GE).

## **Muscolo**

Giulio Cossu, Un. La Sapienza (Roma); Nereo Bresolin, Neurologia O.M. (Mi).

## **Cuore**

Maurizio Viecca, H. Sacco (Mi); C.L. Caldarera e Claudio Venturoli, Un. Bologna.

## **Fegato**

Maurizio Muraco, Osp. Padova; Benedetto Bussolati, Un. Torino.

## **Pancreas**

Ezio Bonifacio, San Raffaele (Mi); Vincenzo Sorrentin, Un. Siena.

## **Rene**

Marina Monigi, Mario Negri (Mi); Lorenza Lazzari, Policlinico (Mi).

## **Osteogenesi imperfetta**

Fulvio Porta, Pediatria Spedali Civili (BS).

## **Immunoterapia dei tumori**

Sergio Romagnani, Un. Firenze.



## The BALANCE Study: Clinical Benefit and Long-Term Outcome After Intracoronary Autologous Bone Marrow Cell Transplantation in Patients With Acute Myocardial Infarction

JACC 5,24, June 2009, gruppo tedesco.

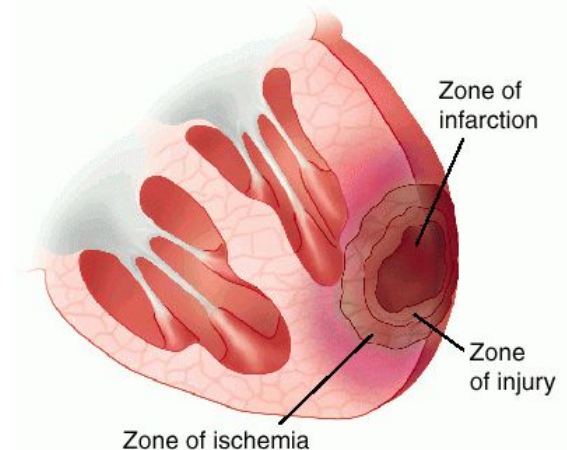
62 pazienti, dopo essere stati sottoposti a un intervento di angiografia coronarica  $10 \pm 9$  ore dopo l'inizio dell'IM, sono stati **trapiantati con cellule staminali autologhe di midollo osseo (SMO)**, innestate direttamente nell'area danneggiata attraverso un catetere  $7 \pm 2$  giorni dopo dell'IM.

Tre mesi dopo il trattamento, la **dimensione dell'area danneggiata sembrava ridotta dell'8%** e la **velocità di contrazione aumentata** notevolmente. Venti e 60 mesi dopo il trattamento con cellule staminali, i parametri di contrattilità, lo status emodinamico e la geometria del ventricolo sinistro apparivano stabili. Il BALANCE ha confermato i risultati ottenuti da precedenti studi, garantendo però che il miglioramento clinico dei pazienti si mantiene stabile nel tempo.

Altri studi:

[Transplant Proc.](#) 2007 Sep;39(7):2434-7.

**Umbilical cord blood-derived stem cells spontaneously express cardiomyogenic traits.** [Prat-Vidal C](#), [Roura S](#), [Farré J](#), [Gálvez C](#), [Llach A](#), [Molina CE](#), [Hove-Madsen L](#), [Garcia J](#), [Cinca J](#), [Bayes-Genis A](#).



## Primo trapianto di cellule staminali salva-fegato

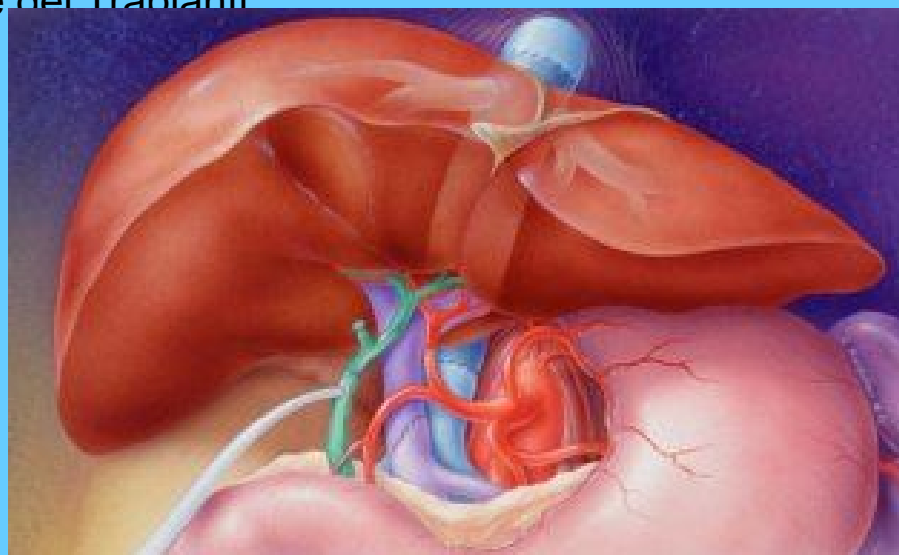
(Sole 24 ore Salute, agosto 2012)

**Sono state usate per una nuova terapia per la cirrosi epatica in stato avanzato.**

Se l'operazione porterà risultati positivi si potranno ottenere aree di fegato funzionanti in grado di sostenere la malattia.

**21 luglio 2012 –**

È avvenuto al Policlinico Umberto I di Roma il primo trapianto di cellule staminali per la ricostruzione del fegato, nell'ambito di una ricerca che comprende **20 pazienti** in stato avanzato di cirrosi epatica. La ricerca è stata sostenuta da finanziamenti del Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca e dal Consorzio Interuniversitario dei Trapianti d'Organo e dall'Agenzia Regionale dei Trapianti



## CELLULE STAMINALI E PANCRAS

American Diabetic Association, giugno 2012.

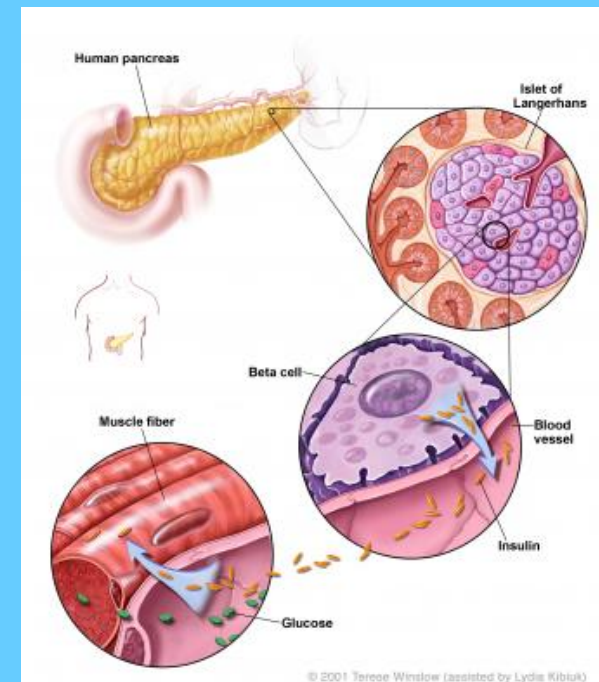
Uno studio americano e cinese su 15 pazienti ha dimostrato che isolando le cellule del sistema immunitario e trattandole con staminali prelevate da cordone ombelicale di paziente sano, e' possibile riprogrammarle in modo che non aggrediscano piu' le cellule che producono insulina, arrivando a "un fabbisogno di insulina inferiore del 35% massimo". Un procedimento rapido, e che non richiede l'uso di farmaci.

Altri studi:

*Exp Hematol.* 2008 June ; 36(6): 710–715 **Autologous Umbilical Cord Blood Infusion for Type 1 Diabetes**

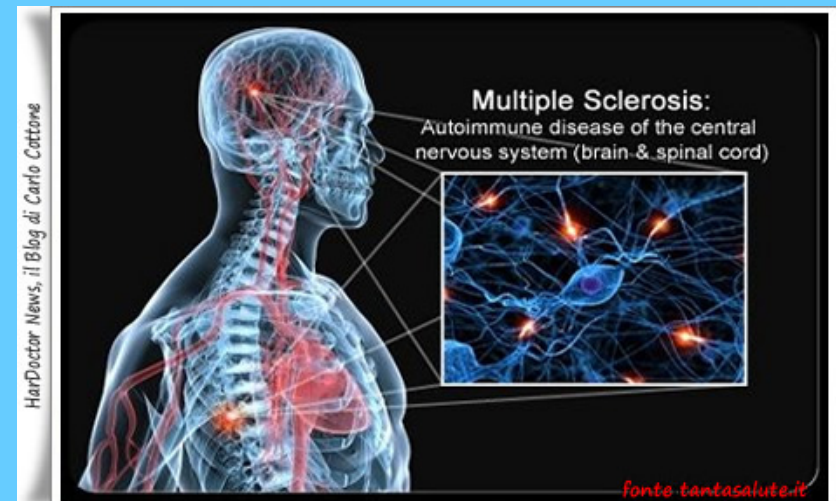
Michael J. Haller<sup>1</sup>, Hilla-Lee Viener<sup>2</sup>, Clive Wasserfall<sup>2</sup>, Todd Brusko<sup>2</sup>, Mark A. Atkinson<sup>2</sup>, and Desmond A. Schatz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, University of Florida, Gainesville, Florida, USA <sup>2</sup>Department of Pathology, University of Florida, Gainesville, Florida, USA



## CELLULE STAMINALI E SCLEROSI MULTIPLA

Nella SM il corpo fornisce una risposta immunitaria difettosa. Cellule T e B che scatenano la risposta autoimmune nel SNC riconoscono come estranei gli antigeni della mielina, attaccandola e distruggendola. Questa distruzione (demielinizzazione) danneggia la conduzione nervosa conducendo a danni neuronali tipici dell'invalidità irreversibile. Il trattamento ideale per la SM dovrebbe dunque prendere di mira queste cellule, proteggere il tessuto del SNC colpito e promuoverne la riparazione. Studi recenti sull'encefalomielite autoimmune sperimentale (EAS), malattia animale che simula la SM, hanno dimostrato che le cellule staminali mesenchimali (CSM) possono far raggiungere questi obiettivi.



## CASO CLINICO SM

**Paziente di 24 anni, Palermo, SM gravissima, 2009**

Le cellule vengono reinfuse (autotrapianto) al termine di un trattamento di chemioterapia o di radioterapia ad alte dosi, per assicurare la ricostituzione del midollo osseo del paziente.

La chemioterapia ad alte dosi ha lo scopo di ridurre marcatamente i linfociti responsabili dell'attacco infiammatorio contro la mielina e le cellule nervose, alla base delle alterazioni patologiche della malattia.

Le cellule staminali reinfuse hanno inoltre la capacità di rigenerare linfociti non programmati per danneggiare il cervello e il midollo spinale dei pazienti con sclerosi multipla.

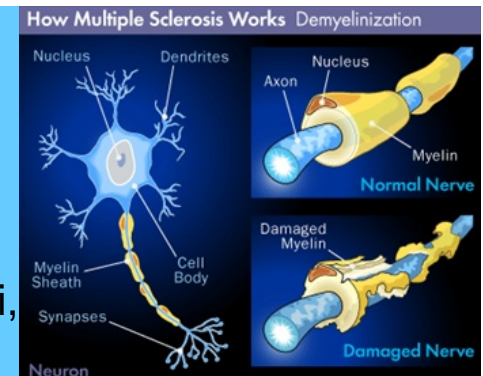
I primi dati di follow-up confermano che questo tipo di approccio terapeutico è in grado di sopprimere, anche per diversi anni, ogni segno di attività infiammatoria nei pazienti con sclerosi multipla e una stabilizzazione del decorso della malattia.

### **Altri studi:**

Un team di studiosi sta avviando in questi giorni in Gran Bretagna un **trial clinico** per sperimentare l'utilizzo di queste cellule per la cura della SM.

L'esperimento sarà molto lungo, Il team internazionale ha ricevuto fondi per **un milione di sterline**

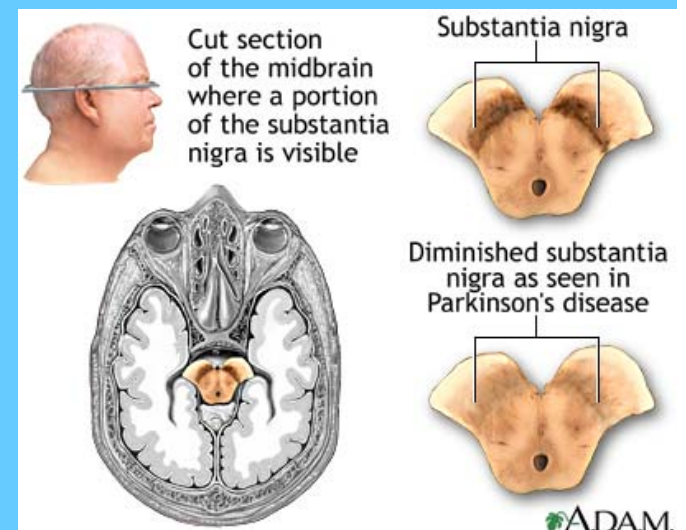
dalla Uk Stem Cell Foundation e dalla Multiple Sclerosis Society i primi risultati si potranno raccogliere **fra cinque anni.**



## MORBO DI PARKINSON

I trials clinici ad oggi effettuati si basano quasi esclusivamente sulla somministrazione per via endovenosa di cellule staminali mesenchimali. Le indicazioni che ci forniscono questi trials sottolineano due aspetti fondamentali di una terapia diretta contro sindromi neurodegenerative: la sicurezza della tecnica con assenza di effetti secondari e la presenza di miglioramenti sensibili e continuativi. Pochi trials riportano la somministrazione di cellule staminali mediante inoculazione endocranica. In questo caso il numero basso di pazienti reclutati non da indicazioni sulla effettiva funzionalità di queste cellule, comunque i risultati ottenuti stimolano a proseguire i trials usando un numero maggiore di volontari. In riassunto comunque, i risultati che emergono dall'analisi della letteratura in merito sono promettenti e confermano il possibile utilizzo delle cellule staminali mesenchimali come futura opzione terapeutica per il trattamento di questa patologia.

Lévesque M and Neuman T, “**Autologous transplantation of adult human neural stem cells and differentiated dopaminergic neurons for Parkinson disease: 1-year postoperative clinical and functional metabolic result**”, American Association of Neurological Surgeons annual meeting, Abstract #702; 8 April 2002

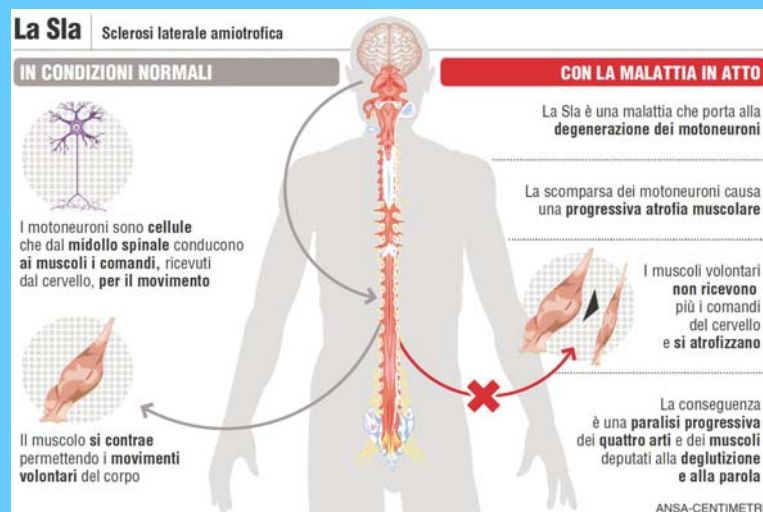


# CELLULE STAMINALI E SLA

Giugno 2012. Paziente di 31 anni.

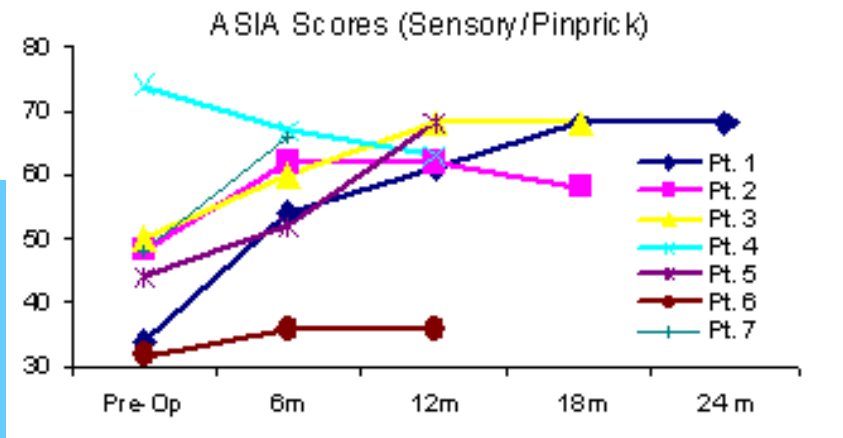
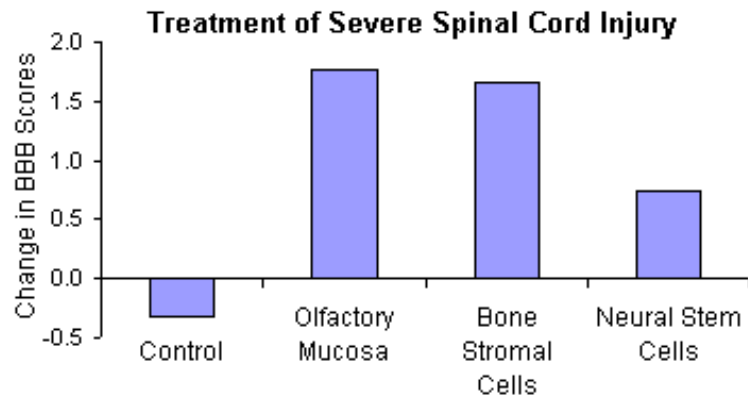
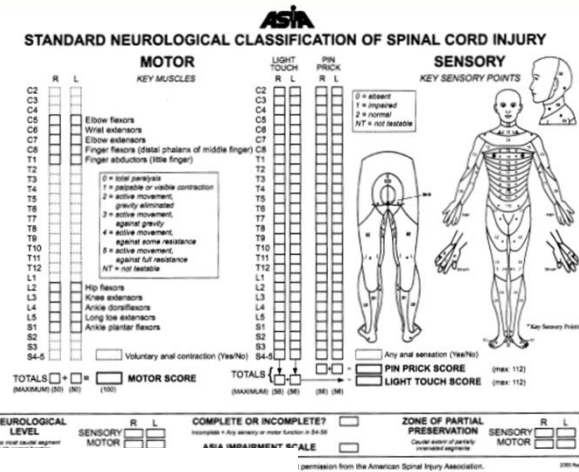
Per la prima volta al mondo sono state trapiantate in un uomo colpito da Sclerosi Laterale Amiotrofica (Sla) cellule staminali del cervello prelevate da un feto morto per cause naturali. L'intervento e' stato eseguito in Italia, dal gruppo coordinato da Angelo Vescovi, direttore dell'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza di San Pio. L'equipe ha portato a termine un trapianto di cellule staminali del cervello umano nel midollo spinale del primo dei 18 pazienti affetti da Sla reclutati nel trial clinico di fase I, autorizzato dall'Istituto Superiore di Sanita'. A questo seguiranno gli interventi sui rimanenti pazienti, con cadenza inizialmente mensile.

(Sole 24 ore Salute, luglio 2012)



# Lesioni del midollo spinale

## Ricerche dal topo all'uomo

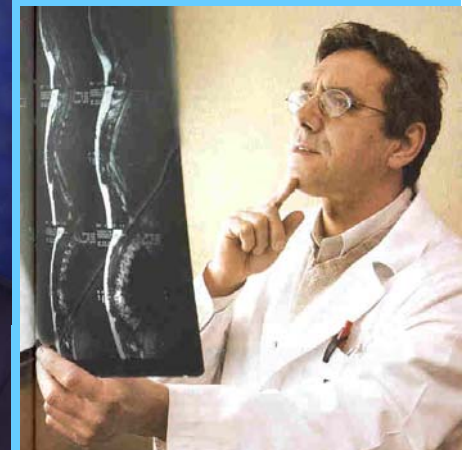


Risultati sull'uomo:  
7 casi

Risultati sul topo

Jean D. Peduzzi-Nelson,  
University of Alabama  
2004

Carlos Lima,  
University of Lisbona  
2006





# CONCLUSIONI

## 1- NEL 2002 ABBIAMO DETTO:

**“Nel 99% dei parti il sangue placentare viene perduto e si perde un'occasione unica nella vita di un individuo di prelevare senza alcun danno cellule staminali pluripotenti identiche e native, che oggi possono essere conservate per un tempo indeterminato. A che scopo? Oggi possiamo solo immaginare il futuro.**

**Ma sognare cose buone non è peccato.”**

**(P. Pagliaro)**

## 2- OGGI DICIAMO:

**Le cellule staminali adulte, comprese quelle del cordone ombelicale, sono una scommessa su un futuro già iniziato con ottima prospettiva di essere vincente.**

# European Group on Ethics (EGE) 2004

## The EGE admits that:

“If in the future regenerative medicine developed in such a way that using autologous stem cells became possible, then the fact to have one's own cord blood being stored at birth could increase the chance of having access to new therapies“.





**BAMCO RINGRAZIA PER L'ASCOLTO!**