

# LE CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

---

*Conoscerle .....*

*..... per ridonare la vita!*



Con il patrocinio di:



REGIONE DEL VENETO



A N C I VENETO



SOCIETA' ITALIANA di MEDICINA TRASFUSIONALE  
e di IMMUNOEMATOLOGIA

Con la collaborazione delle Associazioni di Donatori di Sangue



Si ringraziano Massimo Farinati e Faservice Srl (Verona) per la realizzazione di questa pubblicazione.

Finito di stampare Maggio 2008  
© 2008 ADoCeS e Faservice Srl (Verona) – *Riproduzione vietata*  
[www.adocefederazione.it](http://www.adocefederazione.it)

*Pubblicazione a cura di:*

**ADoCeS Federazione Italiana**

Supervisione scientifica: ***Prof. Licinio Contu***

**ADoCeS Federazione Italiana**

**Sede legale:** presso **ADoCeS Regione Veneto**

Via Villa, 25 37135 Verona

Tel. 045 8309585 fax 045 8306137

**Sede operativa:** presso **A.D.M.O. Regione Sardegna**

Viale Regina Elena, 7 09126 Cagliari

Tel. e fax 070 658841

***<http://www.admo.info>***

***[www.adocesfederazione.it](http://www.adocesfederazione.it)***

## Associazioni di riferimento nella Regione Veneto



### **ADoCeS**

*Associazione Donatori Cellule Staminali*

“Tatiana Cacciatori” Regione Veneto

Sede: Via Villa, 25 - 37135 Verona

Tel 045 8309585 fax 045 8306137

[www.adoces.it](http://www.adoces.it)



### **Associazione “Danilo Ruzza”**

*Donatori Midollo Osseo e Cellule Staminali*

Provincia di Rovigo

Piazza Bocchi, 1 – 45011 Adria (RO)

Tel e fax 0426 900044

*e-mail: [lucianogiuliana@virgilio.it](mailto:lucianogiuliana@virgilio.it)*



### **Ass. Donatori Midollo Osseo e Ricerca**

*“Chiara Bandiera” della provincia di Treviso*

sede c/o Centro Trasfusionale Ospedale di

31100 TREVISO

tel e fax 0422 405179

*e-mail: [dmoric.tv@libero.it](mailto:dmoric.tv@libero.it)*

c/o **Gruppo Fossalta** di Piave (VE)

Sig.ra Brollo Anna tel 0421 679328

c/o **Segreteria Dipartimento**

di Ostetricia e Ginecologia

Ospedale di Noventa Vicentina (VI)

Tel 0444 780726 fax 0444 760790



### **Ass. Donatori Midollo Osseo e Ricerca**

*“Davide Biondani” della provincia di Verona*

Via Villa, 25

37135 VERONA

Tel 045 8309585 fax 045 8306137

*info@admor.org*

# LE CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

Conoscerle... per ridonare la vita

## *Presentazione*

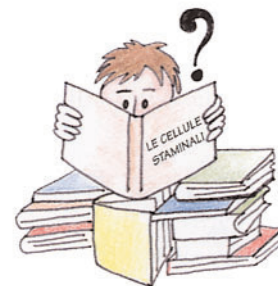
La tematica delle cellule staminali emopoietiche e l'evolversi della ricerca scientifica con il loro utilizzo richiedono approfondimento continuo che accompagni le nuove conoscenze con l'impegno di sensibilizzazione: la cura di molte gravi malattie, oltre la ricerca, ha bisogno della solidarietà sociale, cioè di donatori e di donatrici.

Il progresso scientifico sulle cellule staminali comporta sempre la corretta informazione sul loro utilizzo e sulle diverse modalità di donazione, coinvolgendo anche i giovani immigrati presenti nel nostro territorio.

Questa pubblicazione fa seguito alla precedente "Conoscere le cellule staminali ... per una donazione consapevole", realizzata nel 2001.

Entrambe sono dedicate in particolar modo ai giovani che leggendole e approfondendone la conoscenza potranno meglio comprendere l'importanza di donare le cellule staminali, una donazione anonima volontaria e gratuita che non pregiudica in alcun modo il benessere del donatore e che può contribuire a salvare la vita a chi non ha in famiglia un donatore compatibile.

*Perché i giovani sono i futuri volontari e donatori!*



## *La storia delle donazioni e dei trapianti di midollo osseo in Italia*

Fino a vent'anni fa i trapianti di midollo osseo in Italia venivano eseguiti esclusivamente tra fratelli consanguinei HLA identici.

Purtroppo il 70% circa dei malati affetti da emopatie letali (leucemie, anemie, linfomi, mielomi ed altre) non poteva giovarsi di questa opportunità terapeutica perché non disponeva di un donatore familiare compatibile.

Questa motivazione ha spinto gli ematologi a cercare il donatore al di fuori dell'ambito familiare.

Giada Mocchi, nel 1989, è stata la prima giovane in Italia a ricevere una donazione di midollo osseo da donatore non familiare.

La donatrice era una ragazza iscritta nel Registro inglese "Antony Nolan".

Il trapianto è avvenuto con esito positivo presso il Dipartimento di Ematologia dell'Ospedale San Martino di Genova, diretto dal Dott. Andrea Bacigalupo, con la supervisione del Prof. Alberto Marmont, pioniere dei trapianti di midollo osseo in Italia.

Allora in Italia erano solo 700 i potenziali donatori iscritti nel Registro Italiano dei Donatori di Midollo Osseo (IBMDR).

Esso ha sede a Genova presso l'Ospedale Galliera e fa parte del BMDW, il Registro Mondiale. Ha lo scopo di procurare ai pazienti ematologici candidati al trapianto, ma privi del donatore ideale (il fratello HLA identico), un volontario, estraneo alla famiglia, con caratteristiche immunogenetiche tali da consentire il trapianto con elevate probabilità di successo.

A fine 2007 gli iscritti nel registro italiano erano circa 325 mila.

In questi anni si sono registrati enormi progressi nelle conoscenze relative alle Cellule Staminali Emopoietiche (CSE) e al loro impiego clinico. Le C.S.E. possono essere ottenute sia dal sangue del cordone ombelicale che dal sangue periferico. Il midollo osseo non è più la fonte quasi esclusiva di CSE, quale era nella pratica trapiantologia fino al 1996.

Il sangue del cordone ombelicale ha visto crescere progressivamente il suo impiego a partire dal 1988 quando a Parigi, sotto la direzione di Eliane Gluckman, venne eseguito il primo trapianto, e grazie allo sviluppo in molti paesi di banche di stoccaggio e rilascio delle unità raccolte ai Centri di trapianto.

Oggi è soprattutto il ricorso alle CSE prelevate dal sangue periferico che va imponendosi, specialmente nel trapianto autologo, ma anche in quello allogenico, sia da donatore familiare che non familiare.

***E' un'altra tappa molto importante su un percorso che è ancora lungo, ma che si annuncia affascinante e ricco di promesse per tutti coloro che sono impegnati a servizio della vita e della persona.***

# COSA SONO LE CELLULE STAMINALI

Le cellule staminali sono cellule immature non specializzate, in grado di dare origine a cellule mature di uno o più tessuti diversi.

A seconda dello stadio di sviluppo e della potenzialità differenziativa si distinguono in Cellule staminali embrionali e adulte

## 1. Cellule staminali embrionali

fisiologicamente sono rappresentate dall'ovocellula fecondata e dalle cellule derivate da questa per successive duplicazioni, nei primi giorni della vita embrionale. Col susseguirsi delle duplicazioni le c.s. vanno incontro ad una progressiva riduzione della potenzialità differenziativa e si distinguono in:

- **totipotenti**, in grado cioè di produrre qualsiasi tipo di cellula matura e di tessuto;

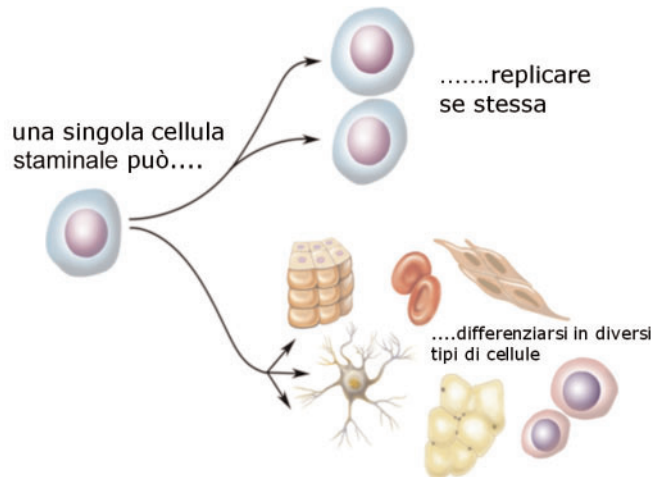
- **pluripotenti**, capaci di produrre molti tipi diversi di cellule mature e di tessuti, ma non tutti. Danno origine alle c.s. adulte.

## 2. Cellule staminali adulte

Possono essere:

- **multipotenti**, la loro capacità differenziativa è ulteriormente diminuita e danno origine alle diverse cellule mature di uno specifico tessuto (per es. le c.s. emopoietiche che producono i globuli rossi, bianchi e piastrine), o di diversi tessuti (per es. le c.s. mesenchimali);

- **unipotenti**, possono dar luogo solo ad uno specifico tipo di cellula matura, es.: c.s. del limbo corneale.





## RELATIVAMENTE ALLE FONTI DI RACCOLTA LE CELLULE STAMINALI SONO DISTINTE IN:

### A) EMBRIONALI



Possono essere ottenute da una cellula-uovo fecondata in vitro, dopo qualche giorno di coltura, nella fase di morula o di blastocisti (v. avanti). Oppure possono essere prodotte da una cellula-uovo non fecondata privata del suo nucleo, che viene sostituito con quello di una cellula somatica adulta. Si possono ottenere così cellule staminali embrionali autologhe, dotate dello stesso patrimonio genetico del donatore/paziente, che potrebbero essere trapiantate senza rischio di rigetto.

### B) FETALI



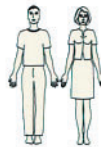
Possono essere ricavate da aborti naturali. Sono c.s. presenti nel feto, a partire dunque dall'ottava settimana dopo la fecondazione. Sono in parte c.s. pluripotenti, in parte c.s. multipotenti, oligopotenti e unipotenti. E' in fase di studio la possibilità di un loro impiego clinico.

### C) DA SANGUE CORDONALE E PLACENTARE



Sono c.s. adulte, multipotenti di due tipi: c.s. ematopoietiche e c.s. mesenchimali. Vengono prelevate dal cordone ombelicale dopo il parto. Si conservano in banche anche per decenni a disposizione dei pazienti ematologici che necessitano del trapianto di C.S.E.

### D) DA ADULTO



Sono c.s. multi, oligo e unipotenti, tessuto specifiche. Provvedono alla sostituzione continua delle cellule di tutti i tessuti dell'organismo, al mantenimento dei tessuti e alla loro riparazione dopo un danno. Fino ad oggi sono state utilizzate quasi esclusivamente le c.s. emopoietiche ottenute dal midollo osseo o dal sangue periferico, per scopo di trapianto. Il midollo osseo contiene anche un secondo tipo di c.s. adulte, le c.s. mesenchimali. Recenti studi hanno dimostrato che le c.s. emopoietiche e le mesenchimali, in particolari condizioni, sono in grado di differenziarsi in cellule con differenti specificità tissutali (transdifferenziazione o plasticità).



## LE CELLULE STAMINALI

**Cellula staminale** è un termine utilizzato per definire una cellula indifferenziata, in grado di dividersi per periodi indefiniti per autoriprodursi e dare origine ai numerosi tipi di cellule specializzate e ai tessuti che eseguono specifiche funzioni nell'organismo, (es: cellule cerebrali, cellule muscolari o cellule del sangue).

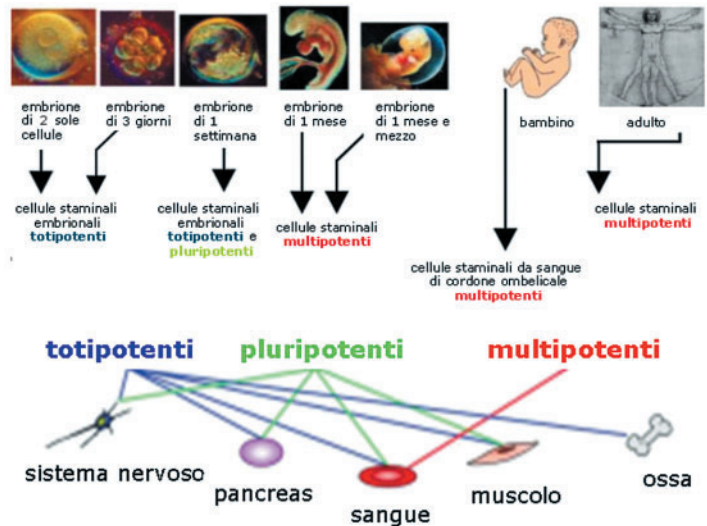
La cellula staminale fondamentale nello sviluppo embrionale umano è l'uovo fecondato (zigote), che consiste appunto in un'unica cellula dotata di tutte le istruzioni e capacità per dare origine a qualunque tipo di cellula e di tessuto del corpo. L'uovo fecondato è dunque una **c.s. totipotente**, cioè il suo potenziale differenziativo è totale.

Nelle prime ore dopo la fecondazione, questa cellula, circondata da una membrana protettiva (zona pellucida), comincia a riprodursi per divisione mitotica, dando origine all'embrione. Questo è costituito, nei primi 3-4 giorni, da una formazione sferica di 8-16 cellule o blastomeri (morula) che, nei 2-3 giorni successivi, perde la zona pellucida, si riveste del trofoectoderma, evolve in blastocisti (con 32 o più blastomeri) e si impianta nella parete uterina. Nella blastocisti, all'interno del tro-

foectoderma, il liquido acquoso prodotto dalle cellule forma una cavità (blastocoele) e sospinge alla periferia i blastomeri compattandoli in una massa detta "massa cellulare interna".

Fino allo stadio di morula a 8 blastomeri, le cellule dell'embrione sono tutte c.s. totipotenti e ognuna di esse, se isolata, può generare un individuo completo geneticamente identico a quello prodotto dalle altre cellule, ossia un gemello monozigote.

A partire dallo stadio di morula a 16 blastomeri, le c.s. embrionali tendono, in proporzione crescente, a perdere la totipotenza divenendo **c.s. pluripotenti**, capaci cioè di dare origine a molti tipi diversi di cellule tessutali specializzate, ma non a tutti.



Dopo 10-14 giorni dalla fecondazione, con la formazione della gastrula e la comparsa della linea o stria neu-

rale primitiva, le c.s. dell'embrione sono praticamente tutte pluripotenti e la suddivisione gemellare non è più possibile, se non in situazioni patologiche.

Ognuna delle c.s. è indirizzata verso una via differenziativa specifica, passando per uno dei tre strati germinativi (ectoderma, mesoderma, endoderma) che costituiscono l'embrione in questa fase dello sviluppo, o avviandosi verso la gametogenesi per dare origine a spermatozoi e ad ovociti.

Le cellule di ciascuno strato germinativo avranno destini differenziativi diversi e daranno origine alle **c.s. multipotenti** specifiche dei vari tessuti del corpo umano.

Ogni c.s. multipotente ha una capacità differenziativa limitata alle cellule di uno o di pochi tessuti differenti e deve garantire per tutta la vita la rigenerazione continua delle cellule mature del tessuto (o dei tessuti) di sua pertinenza e la sua auto-riproduzione.

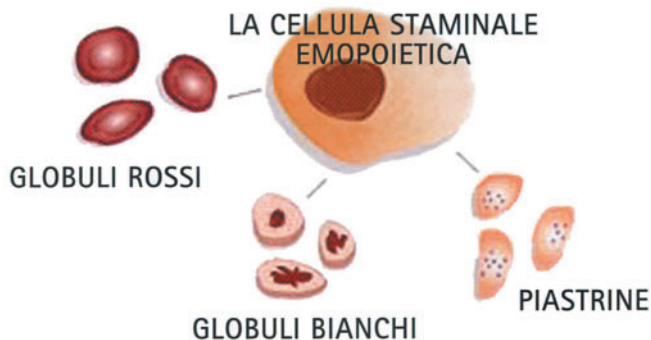
Queste cellule compaiono dunque durante la vita embrionale ma poiché persistono nei tessuti per tutta la vita, vengono anche denominate "cellule staminali adulte".

Una delle c.s. multipotenti meglio caratterizzate e più utilizzate è la **cellula staminale emopoietica**.

## LE CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

### Il midollo osseo

Il sangue umano contiene una grande varietà di cellule, ognuna delle quali ha una funzione vitale da svolgere. I globuli rossi (o eritrociti) trasportano in tutto il corpo l'ossigeno, le piastrine bloccano le emorragie promuovendo la coagulazione del sangue, i globuli bianchi (leucociti) sono gli elementi costitutivi del sistema immunitario, che



protegge l'individuo dall'azione di tessuti estranei, virus e vari microrganismi. Tutte queste cellule originano da un'unica categoria di cellule capostipiti, le **cellule staminali emopoietiche**, la cui sede primaria è il **midollo osseo**. Esse sono piuttosto scarse ma, oltre a possedere una enorme attività proliferativa, differenziativa e maturativa, sono in grado di replicarsi o autoriprodursi mantenendo il loro numero invariato durante tutta la vita.

Nell'embrione umano le cellule staminali del sistema emopoietico compaiono per la prima volta nel sacco vitellino e a mano a mano che lo sviluppo procede, migrano nel fegato. E' in questo organo che, durante la vita fe-

tale, vengono prodotte le cellule del sangue, mentre dopo la nascita l'ematopoiesi diviene compito esclusivo del midollo osseo.

Le fasi di quiescenza e maturazione delle cellule staminali sono regolate dal microambiente del midollo osseo, sul quale intervengono complessi meccanismi e dall'azione bilanciata di numerosi fattori di crescita che stimolano o inibiscono la maturazione cellulare.

Sapere come una cellula staminale "decida" di dividersi o di differenziarsi rimane una questione irrisolta della fisiologia di queste cellule.

Un danno alle cellule staminali emopoietiche (per esempio in seguito a chemioterapia o irradiazione o malattia) può rendere inefficiente il sistema emopoietico: una terapia molto efficace è il trapianto di midollo osseo.

## Il sangue del cordone ombelicale

È un'altra fonte importante di cellule staminali emopoietiche: da oltre due decenni i ricercatori hanno scoperto che esso contiene le stesse cellule staminali del midollo osseo.

## LE CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI

Le cellule staminali mesenchimali (MSC) sono cellule staminali adulte inizialmente ottenute e caratterizzate dal midollo osseo ma presenti e ottenibili anche da molti altri tessuti, come il grasso, il sangue di cordone ombelicale, i tessuti linfatici come milza, timo, linfonodi. Le MSC sono in grado di differenziarsi in vitro (cioè in determinate condizioni di coltura sterile in laboratorio) ed *in vivo* (nell'animale da esperimento e nell'uomo) in tessuti tra loro molto diversi per origine embrionale e funzione (tessuto adiposo, osseo, cartilagineo, tendineo, muscolare scheletrico e cardiaco, neuroni, cellule epatiche o polmonari, ecc.).

Le MSC hanno quindi una *pluripotenzialità* che ricorda quella delle cellule staminali embrionali, senza tuttavia le implicazioni etiche sottese a queste ultime.

Le MSC possono migrare in siti molto diversi da quelli di origine e partecipano ai fenomeni di rigenerazione tissutale, suggerendo enormi potenzialità applicative nell'ambito di diverse malattie degenerative, traumatiche, congenite e neoplastiche, in quella che viene definita *Medicina Rigenerativa*.

Le MSC sono in grado di ridurre e controllare le manifestazioni cliniche della malattia del trapianto verso l'ospite (graft-versus-host disease, GvHD) dopo il trapianto di midollo osseo da donatore.

Le potenzialità applicative delle MSC nell'ambito delle patologie autoimmunitarie appaiono veramente molto promettenti.

Recentemente sono state individuate nella gelatina del cordone ombelicale delle cellule staminali mesenchimali primitive rispetto alle MSC del midollo osseo e del sangue cordonale. Queste cellule, dette Wharton's jelly cells (WJC), hanno maggiore capacità differenziativa, proliferativa e immunomodulante delle MSC midollari e del sangue cordonale.

## LE CELLULE STAMINALI DEL LIQUIDO AMNIOTICO

Queste cellule vengono prelevate dal liquido amniotico che viene scaricato nelle amniocentesi.

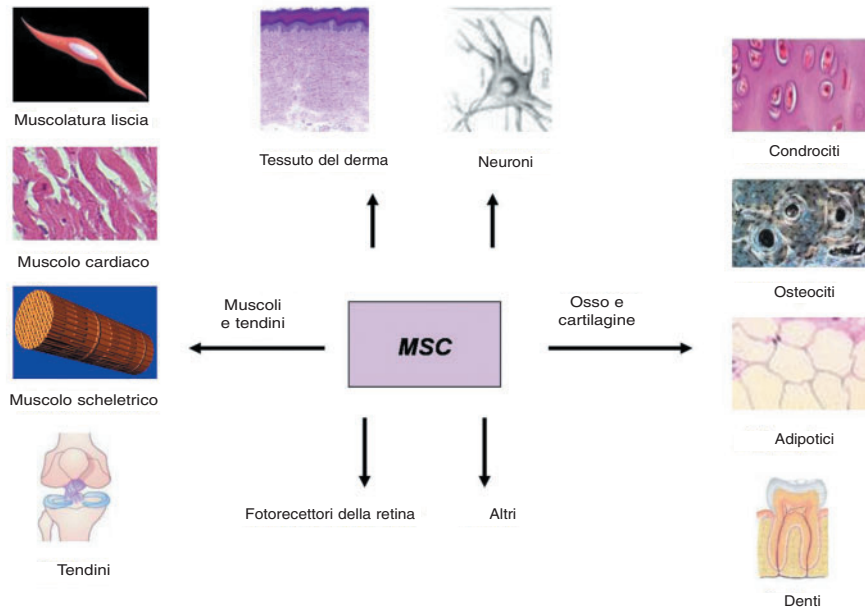
Queste sembrano possedere caratteristiche simili a quelle delle MSC primitive e dimostrano simili capacità rigenerative.

Questa scoperta apre una strada tutta da esplorare, ma eticamente sostenibile in quanto non necessita di creare o distruggere embrioni per utilizzarli a scopo di ricerca scientifica.

## DONAZIONE E TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI DA MIDOLLO OSSEO

Molte malattie del sangue come leucemie, anemia aplastica, beta-talassemia, immunodeficienze congenite, possono guarire con il trapianto di midollo osseo.

I **trapianti di midollo osseo** si fanno, quando possibile, utilizzando come donatore un fratello o una sorella del malato compatibili, cioè identici col malato, anche a livello genico, per gli antigeni di istocompatibilità definiti nell'uomo HLA (Human Leucocyte Antigen). I geni HLA fanno parte di un sistema genetico molto complesso, detto anche Complesso Maggiore di Istocompatibilità (MHC). Ognuno di noi possiede un patrimonio di geni HLA, ereditati dai genitori, che ci caratterizza in maniera



univoca. Essi controllano la produzione delle molecole degli antigeni HLA presenti sulla superficie di quasi tutte le cellule del nostro corpo.

Per mezzo di questi antigeni il sistema immunitario riconosce le proprie cellule normali e reagisce contro (rifiuto) quelle estranee o addirittura contro le proprie, se modificate.

L'analisi di questi geni, o dei loro prodotti antigenici (**tipizzazione HLA**), avviene per mezzo soprattutto di tecniche di biologia molecolare e permette di stabilire la compatibilità tra donatore e ricevente.

Il sistema HLA è caratterizzato da un elevato polimorfismo dei geni che lo compongono per cui le combinazioni possibili sono così numerose che è raro riscontrare soggetti non consanguinei HLA identici.

Anche tra consanguinei, comunque, la probabilità che due soggetti siano HLA identici è modesta. Due fratelli hanno solo il 25% di probabilità di essere HLA identici. Quindi solo parte dei malati può essere trapiantata.

In Italia, ogni anno, circa 500 pazienti che necessitano del trapianto non dispongono di un donatore all'interno della famiglia.

Per sopperire a questa mancanza sono sorti in tutto il mondo dei **registri** di potenziali donatori di midollo osseo. Tali organizzazioni costituiscono delle vere e proprie banche di dati genetici che, collegate tra loro in una rete internazionale e con i centri trapianto, rendono accessibili ad ogni singolo paziente un pool di donatori estremamente ampio. In tutto il mondo i donatori iscritti a fine 2007 erano oltre 11 milioni.

Il **Registro italiano** contava più di 320.000 donatori provenienti dai vari registri regionali.

**Ogni anno per raggiunti limiti di età, devono essere esclusi dal registro numerosi donatori (circa 7000 nel 2006 e circa 6000 nel 2007): è quindi necessario un costante afflusso di nuovi iscritti.**

## COME SI DIVENTA DONATORE VOLONTARIO E LE PROCEDURE PER LA DONAZIONE

- √ Il **donatore** deve essere maggiorenne e avere un'età inferiore ai 36 anni.  
Non deve essere affetto da malattie croniche gravi o trasmissibili col trapianto e in linea generale i suoi requisiti debbono rientrare nelle caratteristiche richieste dalla legge trasfusionale.
- √ **Viene tipizzato** per identificare le caratteristiche genetiche. Questo esame si esegue su una **piccola quantità di sangue prelevato**. I dati genetici vengono registrati su un **archivio informatico** e trasferiti, attraverso il registro regionale, a quello nazionale.

- √ Se viene riscontrata **identità a questo “primo livello” con uno dei pazienti** in lista di attesa, il donatore è richiamato per **ulteriori prelievi di sangue**, necessari per indaprofondite.
- √ Qualora invece risultasse **compatibile** avrà l'opportunità di **donare le cellule staminali prelevate dal midollo osseo**, oppure donare le c.s. raccolte in aferesi da **sangue periferico**, dopo stimolazione con fattore di crescita.  
In qualsiasi momento il donatore **ha diritto di ritirare il suo consenso**, rimanendo comunque iscritto sino al compimento del 55esimo anno di età.



I **CENTRI** ai quali rivolgersi per l'**iscrizione al Registro Nazionale dei Donatori** sono solitamente ubicati presso i **Servizi Trasfusionali degli Ospedali**.

Per informazioni ci si può rivolgere alle **Associazioni dei Donatori**.

## COME SI DONA IL MIDOLLO OSSEO

Il prelievo del midollo osseo viene eseguito generalmente dalle ossa del bacino, e in particolare dalle creste iliache posteriori, mediante aspirazione con apposite siringhe, previa anestesia generale o epidurale.

Il prelievo dura di norma 30-45 minuti e non comporta danni o menomazioni al donatore, come dimostra l'esperienza di molti anni.

Esistono comunque dei rischi possibili legati all'anestesia; questi però sono minimi perchè i donatori vengono sottoposti a controlli pre-donazione molto accurati.

Il midollo osseo prelevato si ricostituisce in pochi giorni.



## COME SI DIVENTA DONATORE DI CELLULE STAMINALI DA SANGUE PERIFERICO

*Dal 2005 è possibile anche in Italia donare le cellule staminali da sangue periferico*

Poiché il sangue periferico, di norma, non contiene sufficienti quantità di cellule staminali emopoietiche per un trapianto, è necessario, prima del prelievo, incrementare il loro numero. A tal fine viene somministrato al donatore un fattore di crescita chiamato G-CSF che ha la proprietà di rendere più rapida la crescita delle cellule staminali e favorirne il passaggio dal midollo osseo nel sangue periferico.

A causa della stimolazione che produce nel midollo osseo, il G-CSF può provocare alcuni disturbi, solitamente di lieve o moderata entità (febbricola o febbre, cefalea, dolori ossei, senso di affaticamento, ben controllabili con comuni antidolorifici). Tali disturbi scompaiono rapidamente alla sospensione del trattamento e non lasciano sequele.

La raccolta di cellule staminali da sangue periferico avviene tramite prelievo venoso da un braccio, mediante aferesi. La procedura ha una durata di 3-4 ore, è ben tollerata e non richiede nessun tipo di anestesia.



## I DONATORI SONO TUTTI IMPORTANTI MA NON SONO TUTTI UGUALI...

*La necessità del coinvolgimento dei cittadini stranieri nella donazione di cellule staminali*

A seguito del fenomeno dell'immigrazione si sono presentate problematiche finora non considerate nel campo della salute, come la questione dei trapianti, delle trasfusioni e delle donazioni di sangue e cellule staminali.

L'aumento di cittadini immigrati ha portato ad un parallelo aumento del numero dei ricoveri ospedalieri che possono richiedere trasfusioni o trapianto di cellule staminali.

D'altra parte però le loro caratteristiche immunogenetiche, legate alla differente appartenenza etnica, possono talora creare difficoltà nella diagnostica immunoematologica e nell'assicurare una ottimale terapia trasfusionale e trapiantologia.



Si rende quindi necessario l'inserimento di nuovi donatori tra i cittadini immigrati per aumentare la disponibilità di emocomponenti e cellule staminali compatibili con un eventuale connazionale affetto da una grave malattia del sangue e candidato al trapianto, ma che attualmente non trova una donazione compatibile.

E' importante sottolineare infatti l'assenza dei registri di donatori e delle banche di cellule staminali cordonali in quasi tutte le nazioni di provenienza degli immigrati, nonché la presenza in ogni etnia di particolari dati genetici non presenti in altre zone.

## IL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO

Il trapianto di midollo osseo consiste nella sostituzione di un midollo osseo malato o non funzionante, con cellule staminali sane in grado di rigenerare tutte le cellule del sangue e ricostituire le normali funzioni ematologiche e immunologiche. Il trapianto può essere autologo (dello stesso paziente dopo opportuno trattamento) o allogenico (da un donatore).

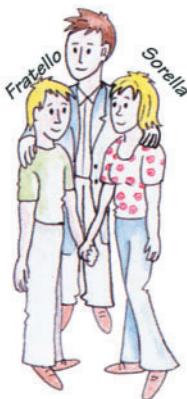
In quest'ultimo caso il paziente ha tre possibilità:

- ricevere il midollo osseo da un fratello o sorella compatibile (statisticamente 30% di possibilità),

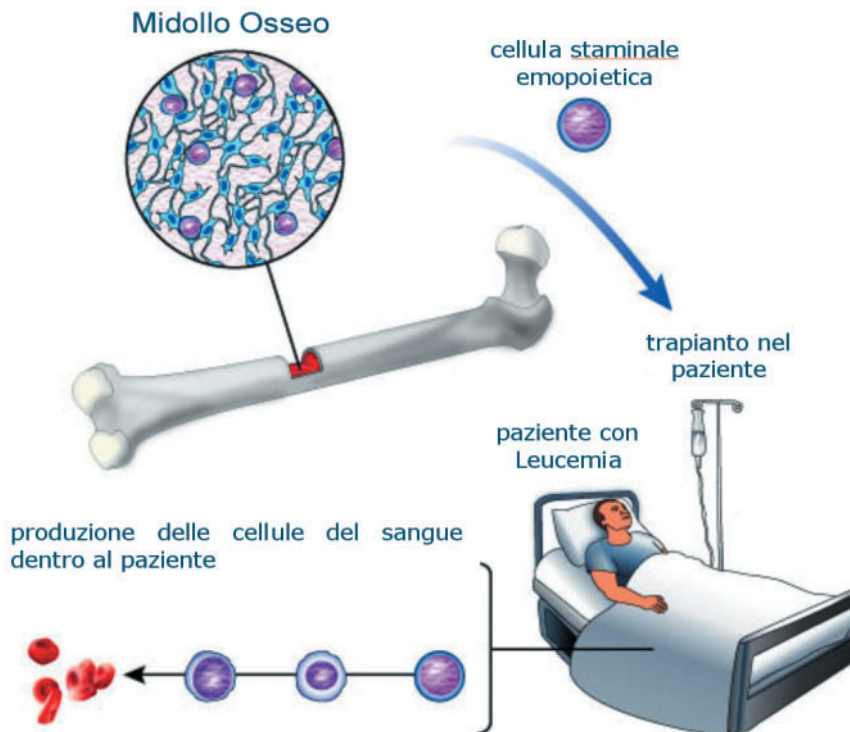
- ricevere il midollo osseo da un donatore volontario compatibile iscritto nei registri internazionali,
- essere trapiantato con le cellule staminali del sangue placentare conservato nelle banche.

### **Il trapianto di midollo allogenico consiste principalmente in due fasi:**

- **la prima** mira alla distruzione delle cellule midollari del paziente, con farmaci particolari e/o radiazioni;
- **la seconda** fase consiste nella ricostituzione del patrimonio midollare del paziente, tramite l'infusione, per via endovenosa (simile ad una trasfusione), delle cellule staminali prelevate dal donatore. Queste cellule riescono, infatti, a trovare da sole la strada per colonizzare la sede ossea di loro competenza e iniziare a produrre i normali elementi cellulari del sangue.



# SCHEMA TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI DA MIDOLLO OSSEO



## LA DONAZIONE DI CELLULE STAMINALI DA SANGUE CORDONALE

Il sangue cordonale è il sangue che rimane nel cordone ombelicale e nella placenta dopo la nascita.

**Qualsiasi donna in attesa di un figlio, purché in buona salute, può donare il sangue placentare.**

Il prelievo avviene al termine del parto, quando ormai il cordone ombelicale è stato reciso e la mamma ed il bimbo hanno ricevuto le opportune cure.

Questa donazione è sicura ed indolore: il sangue viene raccolto dall'ostetrica in apposita sacca sterile e immediatamente recapitato alla banca per le analisi, la tipizzazione HLA e la crioconservazione in speciali contenitori di azoto liquido a -190°.

Dopo il parto, la mamma che ha donato il sangue placentare, sarà sottoposta ad un prelievo venoso per escludere la presenza di malattie, che verrà ripetuto dopo sei mesi. Prima della donazione, la mamma deve sottoscrivere il modulo di consenso che implica anche la sua disponibilità a sottoporsi ai controlli successivi.

**Tutti gli esami per la donazione del sangue placentare sono gratuiti.**

**La donazione è volontaria, anonima e gratuita.**

### **Dove si può donare.**

*Attualmente in molti **reparti di ostetricia** del Veneto può essere effettuata la donazione del sangue placentare. Molti sono i centri in via di attivazione e anche il personale ostetrico che opera sul territorio per la preparazione al parto informerà le mamme su questa possibilità e sulle sue modalità.*

## IL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI DA SANGUE CORDONALE

Viene attuato con modalità simili a quello di midollo osseo.

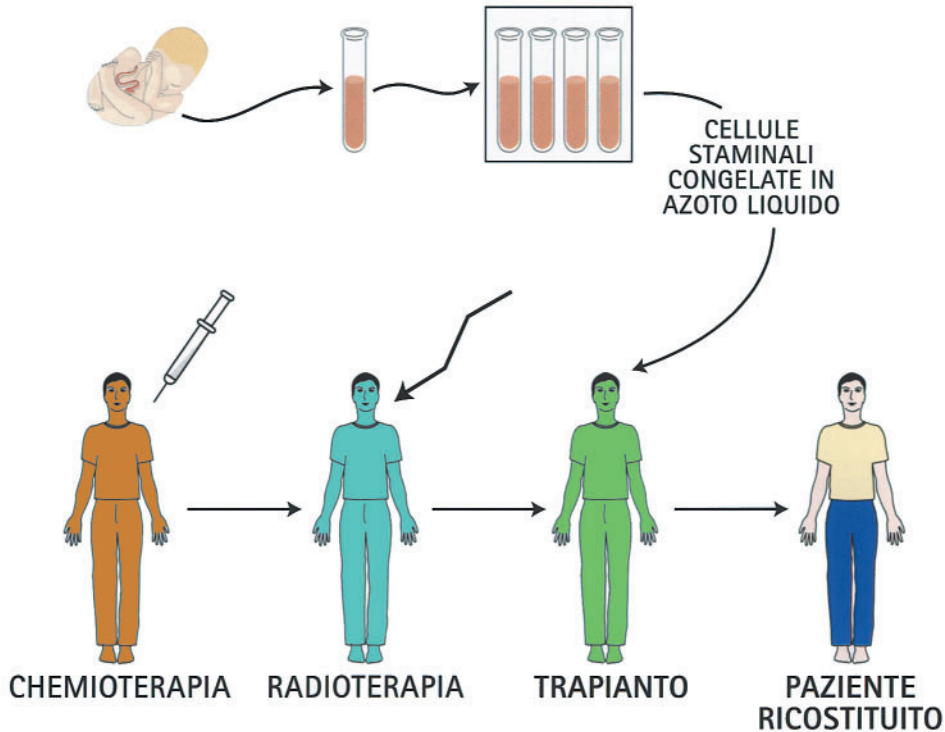
I principali vantaggi che questo tipo di trapianto offre sono sostanzialmente tre:

- 1. l'immediata disponibilità** rispetto al midollo osseo; mentre per identificare un donatore di c.s. da midollo osseo compatibile per un paziente il tempo richiesto è mediamente 2-3 mesi; per un trapianto di cellule staminali da sangue placentare si è invece nell'ordine dei 30-40 giorni. Un risparmio di tempo di questa entità, in patologie che spesso rappresentano un'urgenza trapiantologia è un vantaggio molto importante;

## 2. l'assenza del rischio di infezioni;

3. la possibilità di effettuare il trapianto da sangue cordonale anche **quando il donatore ed il ricevente non siano perfettamente compatibili**, grazie ad una maggiore immaturità delle cellule, specie quelle immunocompetenti, caratteristica che ha come conseguenza una ridotta capacità di attuare un'aggressione immunologica contro i tessuti del trapiantato.

Queste cellule infatti producono quantitativi ridotti di sostanze chiamate citochine, importanti nell'innescare e portare avanti tale aggressione, ed esprimono delle caratteristiche sostanze sulla loro membrana cellulare che probabilmente sono anche responsabili, durante la gravidanza, della non aggressione e quindi tolleranza tra madre e feto. A questo va ascritta la ridotta incidenza e gravità della malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD), che trova conferma nei dati clinici raccolti da numerose casistiche nelle quali il trapianto di sangue placentare è stato confrontato con quello di midollo osseo.

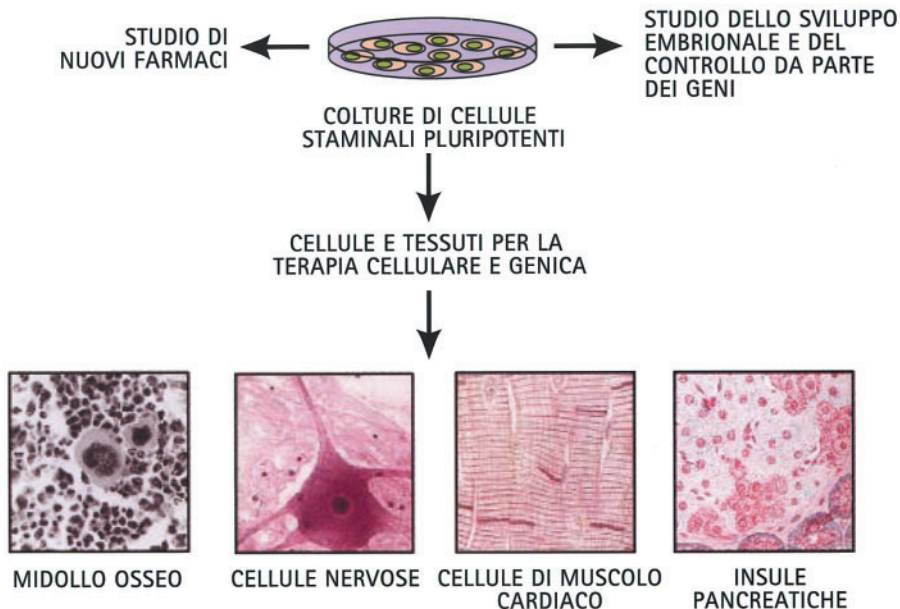


Gli **svantaggi** sono invece rappresentati dalla quantità relativamente piccola di c.s. contenuta in una unità di sangue cordonale, che risulta spesso insufficiente per un trapianto su pazienti adulti. Esiste inoltre un rischio maggiore di non attecchimento delle c.s.

trasfusa, di tempi di recupero dei globuli bianchi e delle piastrine più lunghi rispetto al trapianto di midollo e un rischio maggiore di recidiva dopo il trapianto nelle malattie oncoematologiche.

Un altro svantaggio è rappresentato dal fatto che il sangue cordonale è una fonte unica e per ora non riproducibile per una eventuale ricaduta di malattia nel paziente.

## LE SPERANZE DELLA RICERCA SULLE CELLULE STAMINALI



Per ovviare al problema della ridotta quantità di cellule staminali nel sangue placentare, in diversi Centri di ricerca italiani si sta cercando di sviluppare tecniche di colture che consentano la riproduzione di queste cellule al di fuori dell'organismo umano (espansione in vitro) per aumentarne il numero. Questa appare una risposta adeguata alla necessità di disporre di unità di sangue placentare ad alto contenuto di cellule staminali per un uso più generalizzato a livello clinico.

L'espansione in vitro delle cellule staminali potrà essere applicata anche nella **terapia cellulare** e nella **terapia genica**.

Molte malattie derivano dall'alterazione di funzioni cellulari o dalla distruzione di tessuti dell'organismo.

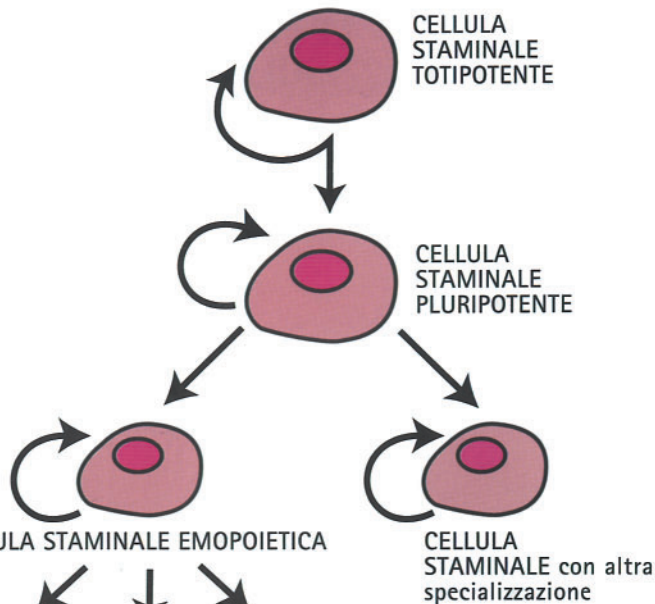
Alcuni tipi di c.s. adulte come le emopoietiche e le mesenchimali, stimolate a svilupparsi in vari tipi di cellule differenziate, offrirebbero la possibilità di una fonte rinnovabile di esse per rimpiazzare quelle dei tessuti malati in un elevato numero di condizioni patologiche (il morbo di Parkinson e l'Alzheimer's, lesioni al midollo spinale, ustioni, diabete, malattie cardiache, ecc.).

Fino a poco tempo fa non si credeva possibile che le cellule staminali adulte (come quelle emopoietiche) potessero cambiare specializzazione e produrre altri tipi di cellule.

Tuttavia, ricerche recenti condotte in soggetti sottoposti a trapianto di midollo, hanno dimostrato che le cellule staminali emopoietiche trasfuse, oltre ad aver ricostituito il midollo osseo, avevano colonizzato il fegato trasformandosi in epatociti.

Cellule Specializzate

Globuli rossi Piastrine Globuli bianchi



**QUESTE SORPRENDENTI SCOPERTE SUGGERISCONO L'“ADATTABILITÀ” DELLE CELLULE STAMINALI NELL'INDIVIDUO E LA LORO CAPACITÀ DI RISPONDERE AGLI STIMOLI DELL'AMBIENTE CORPOREO.**



## LA TERAPIA GENICA

*ha come obiettivo la sostituzione dei geni alterati nelle malattie genetiche (causate da errori nei meccanismi che permettono la duplicazione e la trascrizione di porzioni di DNA) mediante il trasferimento di un gene "corretto" in cellule ospiti.*

Tutto questo è oggi possibile grazie a dei particolari veicoli di tali porzioni, i virus, che trasmettono all'interno della cellula le parti del DNA corrette e le inseriscono al posto di quelle sbagliate.

*E' addirittura possibile modificare questi virus in modo tale che vadano a "curare" proprio le cellule che contengono il materiale genetico difettoso o alterato.*

Ecco perché si pensa di utilizzare tali virus per modificare le cellule staminali adulte che sono in grado di accettarli e correggere l'effetto patologico di geni difettosi o mutati. Proprio per la loro capacità di trattenere stabilmente tali geni nel tempo, le cellule staminali adulte costituirebbero il substrato ideale per servire da vettori cellulari per la terapia genica, consentendo il superamento di alcune difficoltà tecniche, per ora insor-

montabili, dovute alla perdita progressiva di produzione di geni esogeni inseriti a scopo terapeutico in tessuti di cellule adulte mature.

Un singolo trasferimento di gene in una cellula staminale renderebbe infatti disponibili le cellule "corrette" del sangue, della pelle, del fegato e perfino del cervello.

Per la loro capacità di generare cellule in quantità rilevanti, le cellule staminali potrebbero rappresentare una soluzione nella terapia genica, e le ricerche in questo campo fanno sicuramente sperare che, in un futuro prossimo, tutte le patologie genetiche che limitano la vita di molti individui che ne sono colpiti, verranno finalmente sconfitte.

# BANCHE ITALIANE DI CELLULE STAMINALI DA CORDONE OMBELICALE

La banca delle cellule staminali è una struttura sanitaria pubblica che le raccoglie, conserva, tratta e distribuisce a scopo di trapianto, garantendone la tracciabilità, la qualità, l'idoneità e la sicurezza.

Le unità di sangue da cordone ombelicale sono raccolte per trapianto:

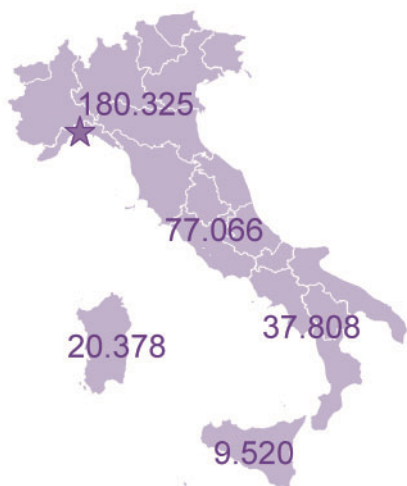
- ✓ **ALLOGENICO**: per curare un paziente non consanguineo
- ✓ **DEDICATO**: per curare un paziente consanguineo (fratello/sorella)
- ✓ **AUTOLOGO**: a favore del bambino stesso



## Banche ATTIVE:

Treviso, Padova, Verona, Milano, Torino, Pavia, Bologna, Genova, Firenze, Pisa, Roma La Sapienza, Roma Tor Vergata, Roma Università Cattolica, Pescara, Sciacca, Napoli, Reggio Calabria

# REGISTRO ITALIANO DONATORI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE



Lo **0.58%** della popolazione europea è un potenziale donatore di CSE

REGIONE	Donatori	Popolaz.*	Index**
Sardegna	20.378	1.643.096	1.240
Veneto	48.577	4.642.899	1.046
Emilia-Romagna	39.293	4.080.479	963
Prov. autonoma BZ	3.999	471.653	848
Prov. autonoma TN	4.038	490.829	823
Liguria	12.269	1.577.474	778
Lombardia	70.604	9.246.796	764
Friuli-Venezia Giulia	9.116	1.198.187	761
Piemonte	30.881	4.270.215	723
Valle d'Aosta	841	122.040	689
Toscana	21.990	3.566.071	617
Marche	7.355	1.504.027	489
Basilicata	2.666	597.000	447
Umbria	3.702	848.022	437
Calabria	6.507	2.011.338	324
Puglia	12.994	4.040.990	322
Abruzzo-Molise	4.726	1.607.593	294
Sicilia	9.520	5.003.262	190
Lazio	9.320	5.205.139	179
Campania	3.232	5.760.353	56
CSR - Sanit. Esercito	3.089	-	
<b>ITALIA</b>	<b>325.097</b>	<b>57.887.463</b>	<b>562</b>

\* Dati ISTAT 31/12/2003

\*\* x 100.000 abitanti

## GLOSSARIO

**CELLULA STAMINALE:** cellula non specializzata in grado di dividersi dando origine contemporaneamente ad una cellula staminale (uguale alla cellula madre) e ad una cellula precursore di una progenie cellulare che alla fine darà a sua volta origine a cellule differenziate. Si trovano fra le cellule mature di ogni tessuto.

**CELLULE STROMALI:** cellule di sostegno.

**CITOCCHINE:** gruppo di polipeptidi mediatori dell'infiammazione prodotti da vari tipi di cellule, tra cui monociti, macrofagi e linfociti, per influenzare altre cellule

**CRIOCONSERVAZIONE:** conservazione mediante il freddo, si intende in generale in azoto liquido.

**EMOPOIESI:** processo fisiologico di produzione delle cellule del sangue che dopo la nascita di norma avviene nel midollo osseo.

**EPATOCITI:** cellule del fegato.

**FENOTIPO:** l'insieme delle caratteristiche morfologiche e funzionali di un organismo considerate come espressione del suo genotipo ( il suo corredo genetico).

**GENE:** l'unità di base della eredità; è una sequenza ordinata di basi in doppio filamento (DNA) costituente un segmento genomico funzionale in un cromosoma o nei mitocondri. I geni possono essere strutturali o regolatori: un gene strutturale dà le istruzioni per la sintesi di una proteina.

**IMMUNOLOGIA:** ramo della medicina che studia i fenomeni connessi con l'immunità (proprietà dell'organismo di difendersi dagli agenti estranei e di resistere alle malattie infettive) e i metodi atti a procurarla.

**LOCUS:** la posizione occupata da un determinato gene su un cromosoma.

**MATRICI EXTRA-CELLULARI:** sostanze fra le cellule in un tessuto.

**TESSUTO:** un insieme coordinato di cellule specializzate e prodotti cellulari deputato a una o più specifiche funzioni.

**TIPIZZAZIONE HLA:** determinazione degli antigeni tissutali (molecole HLA) sulle cellule mononucleate e degli alleli dei geni HLA sul DNA.



