

Cellule staminali del sangue del cordone ombelicale: NUOVE PROSPETTIVE

IL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (CES) rappresenta una tecnica salvavita, nella cura di importanti malattie: trova attualmente indicazione in oltre 80 gravi patologie, neoplastiche e non, congenite ed acquisite, del sistema emopoietico (leucemie e linfomi, malattie mieloproliferative, sindromi mielodisplastiche, stati di immunodeficienza, talassemia...), tumori solidi come il neuroblastoma, e per altre indicazioni, per fortuna in continua crescita.

Ci sono solamente il 25% di possibilità di trovare un donatore parente compatibile, generalmente un fratello o una sorella. Molto spesso i pazienti hanno difficoltà a reperire un midollo corrispondente, anche nel registro internazionale, o possono necessitare di un intervento terapeutico rapido: le cellule presenti alla nascita all'interno del cordone ombelicale (Sco) si sono dimostrate perfettamente in grado di ricostituire un midollo osseo dopo la sua "distruzione", ad opera di un trattamento radio-chimioterapico ad alte dosi. Studi recenti depongono per la superiorità del trapianto di Ces cordonali rispetto alle altre fonti di Ces, presentando anche minore probabilità di recidiva.

Le cellule staminali ematopoietiche vennero scoperte nel cordone ombelicale umano nel 1978; nel 1988, in Francia, ci fu il primo trapianto da sangue cordonale, su un bambino affetto da Anemia di Fanconi.

Le Ces ricavate dal cordone ombelicale possiedono un'eccezionale combinazione di caratteristiche delle staminali prenatali e postnatali, presentano un minor rischio di sviluppo di malattia del trapianto verso l'ospite (Gvhd), grazie alla loro relativa immaturità e quindi necessitano di minore compatibilità Hla con il ricevente; hanno alta capacità di proliferare (maggiore rispetto a quella del midollo osseo e del sangue periferico dell'adulto); sono immediatamente usufruibili: non bisogna convocare il donatore, che può non essere disponibile e comunque deve sottoporsi prima del prelievo a tre giorni di agenti stimolanti l'eritropoiesi.

Risvolti negativi possono essere la relativa scarsità



GIANCARLO STELLIN
Ostetrico Ginecologo
Proboviro Aogoi
Consigliere
Nazionale Ricerca e
Comunicazione Sigo

tà di cellule nell'unità di Sco da trapiantare (non sufficiente a rispondere alle esigenze di peso del paziente, più facilmente applicabile a bambini). In ogni caso la donazione è utile: le unità non destinate a trapianto venivano finora utilizzate per la produzione di colliri, pomate per ustioni/ulcere cutanee o indirizzate alla ricerca.

Nel corso del 2025, sono stati diffusi i risultati dello studio italiano multicentrico Born (umbilical blood to trasfondere preterm neonates, che era iniziato a dicembre 2021 e concluso a dicembre 2024).

In breve, Born è stato uno studio clinico prospettico, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato, che ha arruolato neonati pretermine partoriti in età gestazionale (GA) compresa tra 24 + 0 e 27 + 6 settimane. I pazienti sono stati reclutati in otto Unità di Terapia Intensiva Neonatale (Nicu) e 451 unità di sangue cordonale (Cb-Rbc) sono state fornite da nove banche CB appartenenti alla Rete Italiana delle Banche del Sangue del Cordone. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico della Fondazione Policlinico A. Gemelli Irccs (ID 4364, Prot. N. 003590/21) e dei centri partecipanti ed è stato registrato al <https://clinicaltrials.gov> (Nct05100212). Le pazienti sono state randomizzate 1:1 per ricevere fino a 29 + 6 settimane di età post-mestruale (Pma) sia globuli rossi da donatore adulto (A-Rbc, braccio di controllo) sia Cb-Rbc allogenici (braccio di intervento). Se non fossero state disponibili unità Cb-Rbc compatibili, sarebbero state infuse unità A-Rbc. Dopo 29 + 6 settimane di PMA, tutti i pazienti hanno ricevuto i globuli rossi A. Sia le unità A-Rbc che Cb-Rbc sono state abbinate per gli antigeni del gruppo sanguigno Abo/RhD e γ-irradiate alla distribuzione. La randomizzazione è stata effettuata nelle banche del sangue tramite lo strumento Research Electronic Data Capture (RedCap) (Rrid: Scr_003445) ospitato presso la Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Irccs. L'allocazione del braccio non era visibile ai neonatologi. Per mantenere l'accecamento, gli A-Rbc e i CB-Rbc sono stati distribuiti nello stesso tipo di sacche. L'esito primario era il tasso di Rop, retinopatia del prematuro, grave (definita come

Rop stadio 3 o superiore nella zona I o II e/o presenza di malattia positiva) alla dimissione o a 40 settimane di Pma, a seconda di quale si verificasse per primo. Sotto il profilo della sicurezza, i dati clinici e biochimici hanno confermato l'equivalenza tra i due emocomponenti, rendendo le Cb-Rbc una risorsa clinica sovrapponibile alle emazie standard per quanto attiene al profilo di rischio.

IL RAZIONALE BIOLOGICO E CLINICO.

I neonati gravemente pretermine, in particolare gli Extremely Low Gestational Age Neonates (ELGAN, nati prima della 28ª settimana di gestazione o con peso inferiore a un chilo alla nascita), in più del 90% dei casi ricevono almeno una trasfusione di concentrati eritrocitari.

La necessità di ricorrere alla terapia trasfusionale è legata principalmente all'insorgenza dell'anemia del prematuro: Il midollo osseo nel pretermine è ancora immaturo biologicamente e non del tutto pronto a produrre globuli rossi in modo sufficiente a compensare la naturale distruzione delle cellule invecchiate. I neonati crescono molto velocemente nelle prime settimane e il volume del sangue deve espandersi di conseguenza; la produzione autonoma molto spesso non riesce ad adeguarsi ed i livelli di emoglobina scendono; anche piccole quantità di sangue, tolte con i prelievi per il monitoraggio, rischiano di incidere negativamente sulla massa sanguigna totale.

La ricerca clinica sulla trasfusione neonatale ha recentemente messo in discussione il dogma preesistente, che guidava la somministrazione dei prodotti ematici. Soprattutto nel contesto clinico della prematurità, non ci sono evidenze sull'impatto benefico dell'uso abbondante di prodotti ematici: ciò ha portato a una riduzione delle soglie di trasfusione, sia per i globuli rossi (RBC) che per i concentrati di piastrine, mentre oggi sono riconosciute alcune indicazioni per la somministrazione del plasma. Allo stesso modo, un corpo crescente di prove ha stabilito un collegamento tra trasfusioni e risultati peggiori. Tra i meccanismi patogenetici che provocano il

adulte standard (A-Rbc), la sua HbF viene rapidamente e non fisiologicamente sostituita da HbA. La minore affinità dell'HbA per l'ossigeno ne provoca un rilascio massivo e precoce a livello cellulare, dove si provoca una iperossia cellulare - "sfida iperossica" - e un'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno (Ros); il tutto aggravato dal fatto che le riserve antiossidanti, in un neonato pretermine, sono estremamente immature. Uno stress ossidativo sistemico è ritenuto, quindi, il meccanismo patogenetico alla base delle "malattie da radicali dell'ossigeno del neonato", tra cui la Retinopatia del Pretermine (Rop) e la Broncodisplasia Polmonare (Bpd): condizioni tipicamente osservate in questi fragili pazienti

una monografia ufficiale dell'emocomponente "emazie cordonali leucodeplete sospese in soluzione additiva" (Cb-Rbc), dove sono stati stabiliti i criteri di qualità del materiale di partenza e del prodotto finito. È stato possibile implementare la procedura nei centri che hanno già preso parte allo studio Born; è stata auspicata la partecipazione di nuovi centri, che dovranno dare evidenza di aver convalidato la procedura di produzione e distribuzione delle Cb-Rbc. L'accesso clinico viene autorizzato subordinatamente all'obbligo di fornire dati supplementari tramite un piano di monitoraggio clinico (CFUpP) su registro RedCap dell'Istituto superiore di Sanità.

peggioramento, è implicato lo stress ossidativo, trasmesso dagli stessi prodotti ematici. Una delle conseguenze della trasfusione di globuli rossi nei neonati in età gestazionale estremamente bassa (Elgan) è la sostituzione non fisiologica dell'emoglobina fetale (HbF) con quella adulta (HbA). Nella normale vita fetale, gli organi in via di sviluppo sono esposti esclusivamente all'emoglobina fetale (HbF). Fino al termine della gravidanza la sintesi di emoglobina nel pretermine è quasi interamente costituita da HbF, che rappresenta oltre il 90% dell'emoglobina circolante a 24 settimane di gestazione.

La struttura molecolare dell'emoglobina fetale, un tetramero composto da due catene α e due catene γ ($\alpha_2\gamma_2$), differisce profondamente da quella dell'emoglobina adulta ($\alpha_2\beta_2$). Questa differenza strutturale influisce sul comportamento biologico dell'emocomponente: l'HbF trattiene l'ossigeno con maggiore affinità rispetto all'HbA. Rispetto all'HbA, l'HbF ha proprietà biochimiche specifiche: possiede una maggiore stabilità strutturale, che riduce la perdita intrinseca di eme e il rilascio di ferro libero, altamente tossico; possiede anche una più elevata attività pseudoperossidasi intrinseca, in grado di neutralizzare i ROS attraverso una reazione di auto-terminazione dei radicali perossidici, ed è significativamente meno incline a indurre la scissione del Dna cellulare; ha una superiore capacità di generare ossido nitrico (NO) libero, attraverso denitrosilazione ossidativa; svolge un ruolo protettivo nella regolazione del flusso sanguigno microcircolatorio e nella perfusione dei tessuti. Infine, il sangue di cordone ombelicale vs quello di un soggetto adulto è caratterizzato da maggiore deformabilità dei globuli rossi, paragonabile a quella dei globuli rossi dei neonati pretermine. Ha proprietà immunologiche "naive": i leucociti residui presenti nelle unità di emazie concentrate da sangue cordonale (Cb-Rbc) mostrano fenotipi cellulari più immuno-tolleranti e quindi potenzialmente meno pro-infiammatori, rispetto a quelli riscontrati nel sangue periferico di donatori adulti. Quando un neonato pretermine riceve trasfusioni di emazie

Draft manuscript - 30/04/2011

LA CONSERVAZIONE DEL SANGUE CORDONALE PER USO AUTOLOGO

1° VALUTAZIONI CLINICO SCIENTIFICHE SULLA CONSERVAZIONE AUTOLOGA DEL SANGUE CORDONALE

2° RACCOMANDAZIONI DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE DI ORGANI REGOLATORI E DI ESPERTI DI ALTRI PAESI

3° CRITICITA' NEL RAPPORTO PUBBLICO PRIVATO

2011

1. VALUTAZIONI CLINICO SCIENTIFICHE SULLA CONSERVAZIONE AUTOLOGA DEL SANGUE CORDONALE

2° RACCOMANDAZIONI DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE DI ORGANI REGOLATORI E DI ESPERTI DI ALTRI PAESI

3° CRITICITA' NEL RAPPORTO PUBBLICO PRIVATO

Mauro Busacca **Mario Campogrande** **Antonio Chiantera** **Enrico Maria Ferrazzi**

Nelle nostre Linee guida si ribadisce che, sulla base dei principi scientifici di evidenza, favoriamo ed incoraggiamo la donazione.

dotati di una risposta antiossidante compromessa. Dallo studio Born, sono state ottenute evidenze scientifiche che supportano l'uso di globuli rossi da cordone ombelicale, per ridurre significativamente queste forme severe di patologie e la emorragia intraventricolare (IVH). La trasfusione mirata di CB-RBC permette di correggere l'anemia del pretermine, mantenendo i livelli circolanti di HbF (che si è visto agisce come scudo protettivo rispetto al forte stress ossidativo generato da trasfusioni da donatore adulto) e la pressione parziale di ossigeno, nonché la situazione reologica, all'interno degli intervalli fisiologici coerenti con l'età maturativa di questi pazienti.

Da luglio 2026, presso il centro nazionale sangue (Cns), si è riunito un gruppo di lavoro dedicato alla produzione di linee guida, per implementare la trasfusione nel neonato gravemente pretermine con globuli rossi di sangue di cordone ombelicale (Cb-Rbc) in Italia, definire operativamente i dettagli della terapia e guidarne l'adozione. Ci sono stati 3 incontri tra membri del Cns e del Centro nazionale Trapianti (Cnt) con medici trasfusionisti, neonatologi, Aogoi, ostetriche e rappresentanti delle associazioni dei donatori e dei pazienti, garantendo una governance partecipata e unendo diverse competenze chiave. Alla stregua delle linee guida Edqm, è stata redatta

In conclusione: Il sangue cordonale è una risorsa preziosa, che con il progredire delle ricerche, sta trovando un numero sempre maggiore di applicazioni cliniche; la sua donazione è un procedimento semplice, con nessun costo né economico né di qualsiasi altro tipo, non presenta rischi per la madre e nemmeno per il bambino. È un gesto particolarmente generoso, ma purtroppo si verifica, inspiegabilmente, in modo irrisorio: nel 2025 solo nel 3% dei parti (e teniamo conto che i parti continuano a diminuire).

Siamo costretti ad importare dall'estero il 78% delle unità di staminali necessarie, con un notevole aggravio di costi, allungamento di tempi e, a volte, drammatiche perdite di possibilità.

Sono ancora troppo poche le giovani coppie che decidono di compiere questo gesto di grande valore solidaristico: è molto importante diffondere la cultura della donazione solidale. I ginecologi e le ostetriche hanno un ruolo fondamentale: sono le prime figure professionali ad interfacciarsi con la gravida e rappresentano il primo passo per la sensibilizzazione della donna/coppia a donare il sangue del cordone ombelicale.

Da anni Aogoi è impegnata a sostenere la donazione; speriamo nel raggiungimento di risultati migliori e continueremo ad applicarci per ottenerli.

Bibliografia a richiesta