



PARERE DEL COMITATO REGIONALE DI BIOETICA
LA DONAZIONE DEL CORDONE OMBELICALE

Introduzione

La raccolta e la conservazione delle cellule staminali contenute nel cordone ombelicale costituiscono un fenomeno in continua crescita, sia in Italia che nel resto d'Europa, al quale si guarda con favore, nella prospettiva delle potenziali applicazioni terapeutiche promesse dall'utilizzo di tali tipi di cellule. È ben nota infatti la grande speranza suscitata dalla terapia cellulare su un esteso numero di patologie croniche che oggi non conoscono trattamenti di guarigione. Il favore riscosso nell'opinione pubblica tuttavia non oscura le complessità di ordine scientifico, giuridico, sociale ed etico che accompagnano la cosiddetta donazione del cordone ombelicale.

La disciplina della raccolta, della conservazione e dell'utilizzo delle cellule staminali cordonali, infatti, che si è riproposta all'attenzione dell'opinione pubblica grazie alla recente ordinanza del Ministro della Salute Livia Turco contenente "misure urgenti in materia di cellule staminali da cordone ombelicale", riapre al dibattito, pur nell'ambito di una proposta normativa, questioni complesse e controverse, quali la sperimentazione sull'uomo, il valore della vita fisica, il diritto alla tutela della salute e altro ancora che nella realtà rivestono una fondamentale rilevanza etica per la comunità.

Aspetti scientifici e tecnici

È noto come il sangue del cordone ombelicale sia ricco di cellule staminali emopoietiche, cellule immature capaci di differenziarsi e costituire elementi del sangue diversi (globuli rossi, globuli bianchi, piastrine). Il trapianto di cellule provenienti dal cordone ombelicale rappresenta quindi un'alternativa al trapianto di cellule del midollo osseo. Se il trapianto di midollo, infatti, esige una compatibilità del 100% tra donatore e ricevente, per il sangue del cordone ombelicale basta una compatibilità del 70%, e questo aumenta notevolmente la possibilità di reperire il donatore. Chi riceve il trapianto, inoltre ha un minor rischio di rigetto e il vantaggio di una pronta disponibilità delle cellule, mentre la donazione in sé è indolore e priva di rischi. Il primo



trapianto riuscito con tali cellule è avvenuto nel 1988 e da allora più di 2000 casi sono stati trattati con questa metodica¹.

Attualmente le uniche applicazioni delle cellule staminali emopoietiche del sangue del cordone ombelicale sono la terapia di malattie ematologiche (come la leucemia e l'anemia aplastica) ed immunologiche in età pediatrica. Poiché il numero di staminali presenti in un cordone è basso², il loro uso oggi è in genere limitato a soggetti con peso inferiore a 40 kg; i bambini presentano un rapporto fra peso corporeo e quantità di staminali favorevole, tale da garantire buoni risultati. Lo sviluppo di nuove tecniche per la loro espansione e moltiplicazione in vitro, come pure l'estensione della sperimentazione agli adulti, potranno in futuro superare i limiti attuali del loro utilizzo.

La *Society of Obstetricians and Gynaecologists* del Canada indica il trapianto di cellule staminali da cordone ombelicale nelle seguenti condizioni³:

- non disponibilità per un fratello o genitore che hanno bisogno di una donazione di midollo osseo HLA identico o di cellule staminali da congiunto
- non disponibilità di un donatore adulto HLA identico o well matched per un bambino che ha bisogno di trapianto allogenico
- non disponibilità per un adolescente o un giovane adulto con malattia tumorale del sangue che ha bisogno di un trapianto allogenico urgente.

La non idoneità alla donazione del cordone si sintetizza nelle seguenti condizioni:

- gestazione inferiore a 35 settimane
- stato febbrile della madre
- malformazioni congenite del neonato
- stress fetale
- malattie infettive contratte durante la gravidanza o positività sierologia della madre

La modalità di raccolta del sangue del cordone è relativamente semplice e può essere effettuata sia in caso di parto vaginale che in caso di parto con taglio cesareo. Il cordone ombelicale viene prelevato dopo il taglio del funicolo e prima dell'espulsione della placenta. A volte, per

¹ Burgio GR, Gluckman E, Locatelli F. Ethical reappraisal of 15 years of cord-blood transplantation. *Lancet* 2003;361:250-2

² Il volume di sangue contenuto nel cordone è in genere limitato a 60-80 ml.

³ Armson BA. Umbilical cord blood banking: implications for perinatal care providers. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27:263-90



aumentare il volume di sangue cordonale utile per la donazione, si pratica un clampaggio immediato del cordone che viene tagliato prima che cessi di pulsare. In alcuni centri, per ridurre il rischio di contaminazione del cordone, si raccoglie lo stesso solo quando la donna partorisce in posizione ginecologica. Al momento del parto viene utilizzato un sistema di raccolta sterile composto da una sacca a circuito chiuso, sterile, eparinata, collegata ad un deflussore che, dopo la recisione del cordone ombelicale e la disinfezione del moncone, viene collegato tramite un ago sterile alla vena ombelicale. Il sangue cordonale viene in genere raccolto a caduta; altre metodiche vengono applicate allo scopo di aumentare il volume di sangue cordonale raccolto o di perfezionare la prevenzione di contaminazione la cui ricorrenza si attesta attorno al 15%⁴.

I dati della letteratura sembrano concordare sul fatto che, attualmente, le cellule staminali derivate dal cordone ombelicale si possano mantenere intatte e funzionali almeno fino a 15 anni dal loro congelamento, ma occorrono ulteriori studi clinici per dimostrare con sicurezza che queste proprietà possano essere preservate anche quando trapiantate nell'uomo.

Una volta donato, il sangue del cordone viene inviato alla banca di raccolta di riferimento dove viene analizzato per escludere eventuali infezioni contratte nelle fasi della raccolta o se sia insufficiente per un eventuale trapianto. Se tutto risulta in regola il sangue viene tipizzato e congelato a -196°C⁵.

Dopo 6 mesi dalla raccolta del campione, la madre donatrice viene richiamata per un colloquio allo scopo di raccogliere informazioni sulle condizioni di salute del neonato e la presenza di eventuali malattie infettive o congenite non evidenziate al momento del parto. Si procede anche ad un prelievo ematico per la determinazione di infezioni che possano controindicare l'utilizzo del sangue raccolto. Una volta eseguiti tutti i test di conferma sull'idoneità del campione per eventuali trapianti e nel caso non si evidenzino criteri di esclusione per la donazione, le banche di raccolta inviano i dati relativi alla donazione alla banca del sangue cordonale di riferimento. Nel nostro paese i cordoni sono conservati in strutture pubbliche coordinate dal Centro Nazionale Trapianti; 260 sono i centri di raccolta e fanno riferimento alle 16 banche di Sangue del Cordone Ombelicale (Sco) autorizzate (circa una per ogni regione); le banche registrano e inviano i dati delle unità alla rete mondiale per la donazione di cellule staminali (da midollo e da cordone) denominata *Bone Marrow Donors Worldwide* (BMDW).

⁴ Elchalal U, Fasouliotis SJ, Shtockheim D, et al. Postpartum umbilical cord blood collection for transplantation: a comparison of three methods. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:227-32

⁵ Ministero della Salute. Atlante di geografia sanitaria - Centri di rilevanza nazionale. Ministero della salute;2004



BMDW raccoglie i fenotipi HLA di tutti i donatori volontari di cellule staminali da midollo e da sangue cordonale e ne coordina la distribuzione a livello mondiale. Vi partecipano 54 registri di donatori di cellule staminali da midollo osseo provenienti da 40 paesi, e 38 registri di sangue cordonale provenienti da 21 paesi. La Banca di sangue del cordone ombelicale italiana (Cordon Blood Bank) è stata fondata a Milano nel 1993, ed è stata una delle prime al mondo insieme a quelle di New York e di Duesseldorf.

Il numero corrente di donatori di midollo e di sangue cordonale ha raggiunto, alla fine del 2005, la cifra di 10 milioni. Le sacche di sangue placentare conservate nelle banche pubbliche nel mondo sono oltre 170 mila (40.000 nel nostro paese). Nel 1995 è stato creato il Grace (Gruppo per la raccolta e Amplificazione delle Cellule Ematopoietiche), una rete internazionale che permette di trovare il donatore grazie a un ricco archivio informatico collegato con i registri di donatori di midollo o di sangue placentale di tutto il mondo.

In media solo 30% dei campioni di sangue cordonale raccolti può essere utilizzato per eventuali trapianti. Il campione non è utilizzabile quando:

- il sangue cordonale raccolto è inferiore a 50 cc (quantità di cellule staminali troppo bassa)
- la sterilità nelle fasi di raccolta del campione non è stata raggiunta
- il neonato risulta portatore di infezioni o malattie al controllo dei 6 mesi.

Opportunità e criticità e del trapianto con sangue cordonale

I vantaggi provenienti dall'utilizzo delle cellule staminali estratte dal sangue del cordone ombelicale possono essere così sintetizzate:

- pronta disponibilità (nel caso della donazione di midollo osseo, una volta individuato un donatore compatibile possono passare 3-5 mesi prima che il trapianto possa avere luogo: un'attesa che può essere fatale per il ricevente)
- ridotto rischio di trasmissione di malattie infettive
- minor rischio di GVHD (reazione di rigetto verso l'ospite) sia in caso di HLA compatibilità che in caso di trapianto HLA mismatched, dovuto alla minore maturità immunologica delle cellule cordonali rispetto alle cellule del midollo osseo (il rischio di rigetto è ridotto del 50%)
- facilità di raccolta, con ridotti rischi sia per la madre che per il neonato

Gli aspetti critici sono sostanzialmente espressione dei limiti intrinseci della procedura e della natura stessa del sangue cordonale; in questa prospettiva si segnala:



- il volume di sangue e quindi il numero di cellule che è possibile trapiantare limitato (di solito intorno ai 70 cc di sangue), solitamente insufficienti per trapiantare bambini oltre i 40 Kg o gli adulti
- la minore velocità di attecchimento
- la possibilità di trasmettere cellule staminali emopoietiche con anomalie genetiche non evidenziate nei primi 6 mesi di vita

Aspetti etico-giuridici della donazione

La procedura di donazione del cordone ombelicale ha posto la necessità dell'istituzione delle biobanche di cellule staminali cordonali; tutto ciò ha dato origine a numerosi interventi normativi, sia sul piano nazionale che comunitario, che hanno assunto una pregnante rilevanza biogiuridica. Gli interventi più recenti nel nostro paese si possono riassumere nell'ordinanza del Ministro Sirchia del 30 Dicembre 2002 (*Misure urgenti in materia di cellule staminali da cordone ombelicale. Proroga dell'ordinanza 11 Gennaio 2002*) e nell'ordinanza del Ministro Turco, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 110 del 14 maggio 2007. L'ambito di queste problematiche ha comunque come riferimento giuridico anche la direttiva del Parlamento Europeo e del Consiglio n. 2004/23 sulla "*definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani*".

L'ordinanza Sirchia proibiva l'istituzione di banche presso strutture sanitarie private; la rivisitazione dell'ordinanza del 13 Aprile 2006 ha lasciato inalterato il divieto per la nascita di banche private, ma ha permesso la conservazione di sangue da cordone ombelicale per uso autologo o dedicato a consanguineo con patologia in atto, ove si renda necessario, previa presentazione di motivata documentazione clinico-sanitaria e regola l'esportazione delle staminali.

L'ordinanza del Ministro Turco conferma che l'attività di conservazione del cordone ombelicale è effettuata esclusivamente dalle banche di strutture pubbliche e assimilate. Per quanto riguarda la conservazione del cordone a seguito di donazioni, senza oneri a carico delle donatrici, essa è nei seguenti casi:

- per uso allogenico, a scopo solidaristico;



- per uso dedicato, al proprio neonato o a consanguineo affetto da patologia in atto al momento della raccolta del cordone, per la quale può essere utile un eventuale trapianto di cellule cordonali;
- per uso dedicato, nel caso di famiglie ad alto rischio di avere figli affetti da malattie geneticamente determinate per le quali risulti appropriato il trapianto.

L'ordinanza affronta inoltre per la prima volta la possibilità per le donne di conservare il proprio cordone per uso autologo, anche in quei casi in cui il neonato non sia affetto o sia a rischio di contrarre patologie per le quali è già oggi provata l'utilità del trapianto. In proposito l'ordinanza preannuncia un'iniziativa legislativa che disciplini le modalità e le condizioni per la conservazione ad uso autologo del cordone. L'orientamento del Ministro della Salute, indicato nella stessa ordinanza, è quello di consentire tale possibilità limitatamente ad una quota del cordone, lasciando l'altra parte del cordone ad uso allogenico per fini solidaristici. Ai fini di garantire un principio di equità, è intenzione del Ministro della Salute, far sì che la suddetta disciplina, a fronte del pagamento delle spese di conservazione per la parte riservata all'uso autologo, garantisca comunque fasce di esenzione per reddito. Il Ministro della Salute, inoltre, auspica che il provvedimento legislativo richiamato dall'ordinanza, essendo già in discussione al Parlamento disegni di legge relativi alla conservazione del cordone, possa trovare un'attuazione rapida e di concerto tra Governo e Parlamento.

Allo stato attuale in Italia non è consentita la conservazione per uso unicamente autologo (personale) del sangue del cordone ombelicale, tranne nei casi in cui sia presente, tra i consanguinei del nascituro, una patologia per la quale è riconosciuto valido l'utilizzo terapeutico delle cellule staminali presenti nel cordone ombelicale. In questo caso, le cellule staminali, conservate gratuitamente nelle banche italiane, sono ad esclusiva disposizione del soggetto al quale sono state dedicate in ragione della sua patologia.

La conservazione autologa non viene riconosciuta per due sostanziali motivi: l'assenza di validi riconoscimenti scientifici⁶ (mancanza di prove di efficacia e assenza di raccomandazioni da linee guida internazionali) e il rischio di discriminazione per tutti quei bambini il cui cordone ombelicale non può essere conservato e che verrebbero privati della possibilità di essere curati. È evidente che, nel caso della conservazione autologa, l'uso del termine "donazione" è improprio; a

⁶ Sugarman J, Kaalund V, Kodish E, et al. Ethical issues in umbilical cord blood banking. Working Group on Ethical Issues in umbilical cord blood banking. JAMA 1997;278:938-43



rigor di logica, la "donazione" di cellule staminali cordonali avviene solo nell'ambito della conservazione allogenica (cioè quella realizzata in favore di soggetti diversi da chi ha messo a disposizione le cellule) e nella prospettiva di un utilizzo per fini solidaristici.

In Italia è consentito ai genitori di esportare all'estero il sangue di cordone ombelicale prelevato al momento della nascita del proprio figlio e conservarlo ad uso personale in tutti quei casi in cui, non volendo o non potendo aderire alla donazione, non esistono le condizioni previste per la donazione dedicata⁷. Nel 2006 oltre 1500 donne italiane hanno deciso di congelare il proprio cordone ombelicale, per uso autologo, in banche private all'estero. La spesa affrontata varia da 1.500 a 3.000 Euro, più le spese annue di mantenimento.

La conservazione all'estero garantisce solo una sicurezza in più a livello psicologico o di assoluta compatibilità nel caso in cui, in futuro, il nascituro possa averne bisogno, qualora sussistano però le condizioni di utilizzo per cellule conservate in strutture private. Si è comunque visto che, in caso di conservazione autologa (per uso personale), solo in un caso su 30.000 si utilizzeranno nel corso della vita le proprie staminali.

Le statistiche dimostrano inoltre che se si dona il sangue del cordone in Italia, e quindi non lo si conserva per sé all'estero, si ha il 97-98% di possibilità di tornare in possesso delle proprie cellule staminali qualora se ne presenti la necessità, questo perché la compatibilità tra il proprio sangue cordonale e quello del bambino è massima e l'utilizzo di queste cellule staminali non è così frequente come si suppone. Nel caso, remoto, in cui quell'unità sia stata utilizzata per un altro

⁷ L'autorizzazione all'esportazione va richiesta al ministero della Salute, dai soggetti, diretti interessati che, preso atto dei contenuti dell'ordinanza, previo counselling con il Centro Nazionale Trapianti, e previo accordo con la Direzione Sanitaria sede del parto. La richiesta di esportazione deve contenere le seguenti informazioni e documentazione:

- a) generalità e dati anagrafici dei genitori richiedenti;
- b) paese e struttura di destinazione;
- c) posto di frontiera e mezzo di trasporto;
- d) data presunta del parto;
- e) idonea certificazione redatta dalla Direzione Sanitaria della struttura sede del ricovero, ove viene raccolto il campione, attestante:
 - 1) la negatività ai markers infettivologici dell'epatite B, C e dell'HIV, eseguiti sul siero materno nell'ultimo mese di gravidanza;
 - 2) la rispondenza del confezionamento ai requisiti previsti in materia di spedizione e trasporto di materiali biologici, nel rispetto delle normative vigenti nazionali e regionali;
- f) documentazione attestante l'avvenuto counselling, (colloquio) telefonico, volto a capire le motivazioni della scelta e a fornire spiegazioni e chiarimenti qualora se ne presentasse la necessità. Al termine del colloquio la mamma ricevera' conferma sia per e-mail che per fax dell'avvenuto counselling;
- g) richiesta, compilata conformemente alle indicazioni di cui al modulo allegato all'ordinanza, completa in ogni sua parte e che deve pervenire al seguente indirizzo: Ministero della Salute- Direzione generale della Prevenzione Sanitaria- Ufficio VIII- V.le Civiltà Romana 7-00144 Roma, a mezzo raccomandata, in tempo utile e comunque almeno entro i tre giorni lavorativi precedenti la data di spedizione del campione di sangue cordonale



bambino, si potrà comunque usufruire di altre unità compatibili presenti in una delle 16 banche italiane. Per questo è importante che le mamme donino: è un atto di generosità e al tempo stesso una (reale) sicurezza per i propri figli.

Un altro aspetto di carattere etico riguarda la comunicazione del rischio genetico. Nei primi 6 mesi dopo la donazione del sangue cordonale, infatti, nei centri di raccolta rimangono a disposizione del personale i dati per identificare il donatore; se infatti al controllo dei 6 mesi viene evidenziato, tramite gli esami di screening, qualche tipo di anomalia genetica o infettiva la sacca viene rimossa senza rischi per i riceventi. Con la diffusione e il consolidamento della pratica della donazione si sono sviluppati anche dei protocolli specifici per la comunicazione del rischio genetico o infettivo nei casi positivi al controllo dei 6 mesi. In questo modo accade che le coppie e i neonati identificati sono di fatto esposti a questi accertamenti, e quindi a questi interventi di identificazione del rischio (che non è malattia in atto, ma previsione di possibile malattia) solo per aver aderito, per scopi altruistici, alla pratica della donazione del cordone.

Conclusioni

La donazione del cordone ombelicale rappresenta un gesto che appartiene all'ambito di quella cultura della solidarietà su cui è cresciuta la medicina dei trapianti. Anche se attualmente le indicazioni cliniche all'utilizzo delle cellule staminali del sangue cordonale sono limitate, è indubbio che esistono potenziali sviluppi futuri di grande interesse scientifico e con importanti ricadute per quanto riguarda la salute pubblica. Per questo è necessario favorire la diffusione di tale pratica senza peraltro ingenerare nell'opinione pubblica facili illusioni o promesse di terapie risolutive a breve termine. La donazione del cordone ombelicale per uso allogenico a scopo solidaristico è un esempio di come l'attenzione al bene comune, oltre che segnare una prospettiva di vita di alto profilo morale, valorizzi anche il bene individuale e corrisponda a quanto dichiarato nell'articolo 32 della Costituzione sul diritto alla salute non solo come diritto della persona, ma interesse dell'intera collettività.

La questione dei luoghi di conservazione delle cellule staminali cordonali (segnatamente le biobanche) è una questione delicata; l'inserimento in questo contesto di interessi privati può favorire il sorgere di iniziative commerciali più interessate alla speculazione economica che non al benessere dei cittadini e che sfuggono al controllo istituzionale; vi è invece il rischio di favorire azioni discriminatorie. Viceversa è possibile anche che una sorta di "monopolio pubblico"



possa contrastare con le norme comunitarie sulla concorrenza, la libera prestazione dei servizi ed il mercato interno. Non è escludibile la possibilità dell'eventuale accreditamento di strutture private assoggettate ad un regime di efficace controllo pubblico.

Le procedure di conservazione a scopo autologo (cioè a beneficio della stessa persona da cui le cellule sono prelevate), anche se godono di un diffuso sostegno mediatico, in realtà al di fuori dei casi già previsti dall'ordinanza ministeriale, non hanno trovato, allo stato attuale una validazione scientifica, e sembrano ostacolare una vera diffusione della donazione solidale che a tutt'oggi è sostenuta dal sistema pubblico.

È importante informare i cittadini sull'opportunità di questa donazione, chiarendo le evidenze scientifiche sull'efficacia terapeutica dell'uso allogeneico del cordone ma chiarendo altresì che ad oggi non sussistono pari evidenze per l'uso autologo. Secondo le indicazioni del Ministero della Salute è necessario incrementare il numero dei punti parto organizzati per raccogliere le donazioni (attualmente lo sono meno del 10%), garantendone una disponibilità il più possibile uniforme sul territorio nazionale. Per ottenere una copertura ottimale delle caratteristiche genetiche, infatti, il numero dei cordoni disponibili nelle banche per donazione altruistica (oggi circa 20.000) andrebbe triplicato.

IL PRESIDENTE DEL COMITATO

prof. Paolo Benciolini

L'ESTENSORE

dr. Gianantonio Dei Tos