

# I TRAPIANTI DI CELLULE STAMINALI AL REPARTO DI EMATOLOGIA DEL S. MATTEO DI PAVIA

Nostra intervista al prof. Franco Locatelli

Il reparto di Oncoematologia Pediatrica diretto dal prof. Franco Locatelli, presso il Policlinico S. Matteo di Pavia, è una struttura con un reparto di degenza di 20 posti letto ed un day-hospital che accoglie mediamente 30 pazienti al giorno. All'interno ci sono la scuola elementare, la scuola media inferiore e la scuola media superiore. I pazienti seguiti provengono per circa il 20% dalla Lombardia, il 10% dalla provincia di Pavia mentre la rimanente parte proviene da altre regioni ed anche dall'estero.

Questo sottolinea il carattere di Centro di riferimento per la patologia oncoematologica pediatrica della struttura.

Dei circa 120 trapianti allogenici eseguiti in un anno il 60% avvengono in questo reparto, che rappresentano all'incirca il 25% di tutti i trapianti di questo tipo eseguiti in Italia nell'età pediatrica.

Il personale medico e paramedico è così composto: 1 Dirigente Medico di II Livello, 6 Dirigenti Medici di I Livello, 5 Dirigenti Biologi di I Livello, 28 infermieri professionali.

**Prof. Locatelli, che differenza c'è fra il trapianto di midollo e di cellule staminali da cordone ombelicale e quali le prospettive future?**

*“Per anni chi doveva fare un trapianto di cellule staminali emopoietiche, lo ha fatto impiegando il midollo osseo del donatore.*

*Poi, grazie agli studi della prof.ssa Gluckman di Parigi si è capito che anche il sangue del cordone ombelicale poteva essere impiegato perchè contiene un alto numero di cellule staminali.*

*Il sangue placentare rappresenta una valida alternativa al trapianto di midollo e rispetto ad esso presenta vantaggi così come svantaggi.*

*Il vantaggio maggiore è rappresentato dal fatto che le cellule immuno competenti (i linfociti) sono meno capaci di aggredire i tessuti del ricevente e quindi è inferiore il rischio di sviluppare complicanze immunologiche.*

*Inoltre il sangue placentare è immediatamente disponibile, mentre per trovare un donatore di midollo osseo compatibile si impiega molto più tempo, e spesso questo è un fattore cruciale per la prognosi dei pazienti.*

*Inoltre con il sangue da cordone ombelicale è possibile effettuare trapianti da donatori non perfettamente compatibili, proprio in funzione dell'imaturità dei linfociti del sangue placentare. Gli svantaggi invece sono rappresentati dal numero limitato di cellule a differenza del midollo osseo che ne contiene un numero pressochè illimitato.*

*Questo fa sì che il trapianto da sangue placentare sia una strategia impiegata prevalentemente in pazienti in età pediatrica e comunque raramente in soggetti con un peso corporeo superiore ai quaranta chilogrammi.*

*Per quanto riguarda i pazienti talassemici poi i risultati sono stati molto positivi, oserei dire entusiasmanti. Tra tutti i pazienti trapiantati fino ad ora in Europa con sangue placentare da fratello o sorella compatibile, non si è avuto nessun decesso associato al trapianto stesso.*

*I dati relativi a questo studio, in pubblicazione sulla rivista “Blood”, la più importante del settore.*

*Si è creata una sorta di rete collaborativa tra strutture ospedaliere in tutto il territorio nazionale, per cui, ad esempio, le mamme di pazienti talassemici sono andate a partorire in quelle strutture per dar modo così di utilizzare subito il sangue. In questo modo la donazione può avvenire in uno qualsiasi di questi ospedali collegati con noi che poi lo trasferiscono al momento del trapianto. Esistono comunque Centri dedicati alla raccolta di cordoni ombelicali.*



**Quali sono le modalità e soprattutto i tempi per sottoporsi ad un trapianto?**

*“Per il trapianto di cellule staminali il requisito indispensabile è l'esistenza della compatibilità tra donatore e ricevente.*

*Da un donatore familiare è pianificabile in funzione delle esigenze familiari e della disponibilità di letti per la realizzazione del trapianto.*

*Per un consanguineo la limitante è rappresentata dall'esistenza di un donatore compatibile e dai tempi della ricerca, che pur variabili, raramente sono inferiori ai quattro/cinque mesi.*

*Per quanto riguarda invece il trapianto da sangue placentare da donatore non consanguineo, i tempi tra l'inizio della ricerca e l'identificazione dell'unità che sarà impiegata, si riducono a tre o quattro settimane.*

*Per la realizzazione del trapianto dobbiamo innanzitutto distruggere o comunque ridurre enormemente il numero di cellule emopoietiche ed immunitarie del paziente ricevente, attraverso la chemioterapia. Si procede quindi all'infusione delle cellule staminali (quelle del sangue placentare o del midollo osseo) in maniera simile a quanto avviene con una normale trasfusione.*

*Saranno poi le cellule stesse a trovare “la strada” per andare a posizionarsi nelle cosiddette “nicchie midollari”, ove inizieranno quindi a proliferare ed a maturare producendo globuli rossi, globuli bianchi e piastrine”.*

**Quante cellule di cordone ombelicale sono necessarie per un trapianto?**

*“Non esiste un numero fisso ma in generale tante più sono le cellule che si infondono, tanto maggiori sono le probabilità che il trapianto riesca. Noi generalmente infondiamo almeno 30/35 milioni di cellule per kg. di peso.*

*Considerando che mediamente un cordone ne contiene da 800 milioni ad un miliardo, si realizza con facilità che un trapianto riesce ad ottenere un apporto ottimo quando il ricevente non supera i 40 chilogrammi di peso”.*

**Quali sono le modalità e la durata delle procedure post-trapianto?**

*“E' certamente la parte più difficile perchè con la chemioterapia ad alte dosi esponiamo il paziente ad un periodo in cui la produzione di globuli bianchi piastrine e globuli rossi si azzerano. Si attraversa dunque una fase detta di immuno-depressione.*

*In più, infondendo cellule ematologiche, sostanzialmente possiamo creare dei conflitti, cioè, le cellule del donatore possono aggredire quelle del ricevente provocando la cosiddetta reazione del trapianto contro “ospite” o “GVHD”.*

*Per queste ragioni il paziente viene ricoverato per 30/40 giorni ed in seguito, si continua il monitoraggio clinico ed infettivologico con controlli in regime di day-hospital per circa tre mesi.*

*In particolare è determinante sia l'accurato monitoraggio delle riattivazioni di eventuali infezioni virali che devono essere tempestivamente trattate sia la valutazione della ricostruzione del sistema immunitario. Trascorsi circa 100 giorni dal trapianto si ha il ritorno a casa”.*

## Da quali specialisti è composta una equipe che segue questi pazienti?

*“Ematologi pediatri durante la degenza ed un gruppo di medici che li seguono quando sono stati dimessi. Un gruppo di esperti di laboratorio che si occupano della ricostituzione immunologica piuttosto che della eventuale manipolazione delle cellule staminali. Un'altra figura fondamentale è lo psicologo che serve di supporto in una fase molto delicata, sia per i famigliari che per i piccoli pazienti. La struttura ospedaliera deve avere comunque un alto livello di qualificazione e farmaci adeguati controllati da farmacisti preparati”.*

## Quante sono oggi in Italia le strutture in grado di svolgere un'attività come la vostra?

*“Esiste innanzitutto una rete collaborativa con punti di raccolta del sangue placentare in banche a Milano, Pavia, Padova, Torino, Firenze, Roma e Bologna. Altre entità che stanno sorgendo o che già operano si trovano a Sciacca, Matera, Treviso e Genova. I centri che si occupano di trapianto sono una cinquantina. Per l'età pediatrica siamo una dozzina. Per quel che riguarda il trapianto di cellule staminali da donatore non consanguineo va detto che oggi esistono registri internazionali che contengono oltre 7 milioni di donatori di midollo osseo, preziosissima risorsa per chi non possiedono un donatore famigliare compatibile. In Italia i centri che eseguono trapianti da donatore non consanguineo per i talassemici selezionando il donatore con criteri estremamente rigorosi sono oltre al nostro, Cagliari, Torino e Pesaro che eseguono trapianti. Nei pazienti trapiantati precocemente con poco sovraccarico di ferro e senza infezioni epatiche croniche si è in grado di ottenere una percentuale di guarigione assolutamente sovrapponibile a quella di coloro che hanno per donatori fratelli compatibili a parte che il donatore venga selezionato impiegando rigorosi criteri di compatibilità rispetto al ricevente. In generale si può dire che in pazienti talassemici con queste caratteristiche sottoposti a trapianto da donatore non consanguineo, la possibilità di guarigione è oggi nell'ordine dell'85%”.*

## Lei prof. Locatelli ha parlato dei rischi legati al trapianto. Quali sono e cosa comportano?

*“Partiamo da quello più grave che è anche, per fortuna, oggi, il meno frequente: la mortalità. I tre principali fattori che la condizionano sono rappresentati dal tipo di donatore disponibile, della malattia di base e dalle condizioni cliniche del paziente. Mi spiego con un esempio. Se viene da me la mamma di un bambino talassemico ed abbiamo un cordone di un fratellino congelato compatibile, le comunico che il rischio di morte non supera il 5%. Alla mamma di un bambino leucemico plurirecidivato invece, con un donatore non consanguineo, dirò che il rischio di complicanze fatali aumenta fino al 20/25%”.*

## Abbiamo notato, nel suo reparto, persone che si aggirano nei corridoi con un cartellino di riconoscimento, non sono medici o paramedici. Sono rappresentanti di qualche associazione di volontariato?

*“Abbiamo la fortuna di poterci giovare di due associazioni di volontariato. Una è la AGAL, Associazione Genitori Amici del Bambino Leucemico mentre l'altra è la ANPO, Associazione Nazionale Prevenzione Oncologica. Hanno un ruolo per noi importantissimo, considerando che il 70% dei pazienti vengono da fuori regione. Infatti uno dei compiti istituzionali e fondamentali di queste due associazioni è di provvedere alla sistemazione logistica delle famiglie di pazienti che non abitano a Pavia o nel circondario”.*

## Per concludere, vorrei una sua opinione sulla terapia genica applicata alla talassemia. Sarà una tecnica simile al trapianto di cellule midollari e del cordone? E quando potrà essere disponibile?

*“La talassemia è una malattia che ha un difetto genico molto ben preciso, quindi, concettualmente la strada migliore sarebbe correggere il difetto genetico e molti ricercatori si stanno orientando su questa strada. Tutti noi ci auguriamo che questo obiettivo possa essere raggiunto ma, per cercare di non creare illusioni alcune cose vanno dette con chiarezza e soprattutto va ribadito che non ci sono prospettive di applicazione clinica né immediata, né nel prossimo futuro (due, tre anni). A tutt'oggi l'unica malattia in cui la terapia genica ha funzionato è la immuno deficienza grave combinata. Una patologia nella quale i pazienti nascono senza difese immunitarie. In questo caso i linfociti che sono stati corretti geneticamente hanno un vantaggio selettivo di crescita e di espansione rispetto alle popolazioni cellulari non corrette, cosa che invece non si verifica per la talassemia. Infatti cellule eritroidi talassemiche o normali crescono bene allo stesso modo. Se arriveremo quindi ad applicare la terapia genica, il midollo osseo del soggetto dovrà essere distrutto per sostituirlo con quello delle popolazioni precedentemente corrette dal difetto genetico, congelate e poi trasferite. In altre parole, se arriveremo ad applicare la terapia genica, il midollo osseo del paziente dovrà essere sempre distrutto con procedure simili a quelle impiegate nell'auto-trapianto. Il secondo problema è rappresentato dal fatto che il gene della sintesi della globina beta è grosso ed i vettori che vengono attualmente impiegati per la terapia genica quali i retrovirus hanno difficoltà ad ospitarlo adeguatamente. Si sta provando con i lentivirus da usare comunque con tutte le riserve del caso stante la delicatezza del vettore virale che si va ad impiegare (il virus dell'HIV infatti appartiene alla classe dei lentivirus). E' ancora, quindi, aperta la problematica della definizione di un vettore che dia garanzia di non patogenicità tali da poterne garantire un uso clinico e sicuro. C'è poi un ultimo aspetto che va tenuto in considerazione e che ha attirato l'attenzione del mondo scientifico. Una delle bambine curate per l'immuno-deficienza a Parigi da uno dei gruppi più accreditati del settore, ha sviluppato una patologia leucemica. Si è subito pensato al vettore retrovirale come possibile causa di questa patologia leucemica. A causa di tale evento tutti i progetti di terapia genica, sia in Francia che in Italia, sono stati subito sospesi. Ci auguriamo comunque che in futuro si riesca ad ovviare a tutte queste difficoltà”.*

