L'ORGANIZZAZIONE ITALIANE DELLE BANCHE E DEI CENTRI TRAPIANTO
Il ruolo del Centro Nazionale Trapianti
Dr.ssa Letizia Lombardini

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE) rappresenta, da anni, la terapia di elezione per il trattamento di numerose malattie ematologiche e non (leucemie, linfomi, mielomi, malattie congenite del metabolismo, immunodeficienze, malattie autoimmuni, tumori solidi) (1,2).

Le basi biologiche del trapianto sono state poste negli anni `50 con l'individuazione delle cellule staminali emopoietiche nel sangue midollare e del sistema maggiore di istocompatibilità.

I primi tentativi pionieristici di trapianto sono stati effettuati negli anni '50 e '60 ed il primo trapianto effettuato con successo, è stato pubblicato da Gatti e collaboratori nel novembre del 1968 (3). Nel 1975 il gruppo di Seattle ha pubblicato i risultati dei primi 110 pazienti trapiantati fornendo le basi per l'applicazione clinica del trapianto di midollo osseo su larga scala (4).

Fino ai primi anni '90, l'unica sorgente di cellule staminali era rappresentata dal midollo osseo (BM); successivamente sono state impiegate le CSE del sangue periferico (PBSC) e poi quelle del sangue cordonale (CB).

Sono ormai trascorsi venti anni dalla realizzazione del primo trapianto di cellule staminali emopoietiche da sangue cordonale.

Infatti il primo trapianto fu effettuato nel 1988 in un bambino affetto da Anemia di Fanconi trapiantato con le cellule staminali emopoietiche raccolte dal cordone della sorellina HLA identica (5).

Dopo questo primo caso successive esperienze hanno confermato la fattibilità di questo tipo di procedura terapeutica.

Già nel 1974 era stato osservato che nel sangue cordonale erano presenti cellule staminali emopoietiche. Da tale osservazione sono scaturiti una serie di studi, prima su animali da laboratorio e poi sull'uomo, che hanno confermato la possibilità di utilizzare questo sangue come fonte alternativa di progenitori emopoietici a scopo trapiantologico.

L'uso di queste cellule oltre a eliminare tutte le problematiche relative al prelievo d'organo, consente, grazie alle loro caratteristiche biologiche, di superare le tradizionali barriere di compatibilità, permettendo di effettuare il trapianto anche tra soggetti non perfettamente compatibili, con una riduzione delle complicanze legate alla procedura trapiantologica stessa.

L'impiego del sangue cordonale ha consentito quindi di rispondere ulteriormente alla crescente domanda trapiantologica (6,7) ed ha portato ad effettuare oltre 8000 trapianti in pazienti affetti da varie patologie tumorali (come leucemie e linfomi), genetiche, immunologiche e metaboliche.

I dati riportati nel report dell'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) del 2007, confermano un incremento dell'uso di sangue cordonale (544 trapianti nel 2006 contro 395 trapianti nel 2005, pari al 5% di tutti trapianti effettuati) (8).

Nonostante una serie di vantaggi sia di tipo organizzativo che biologico legati all'uso del sangue cordonale, sono stati osservati alcuni svantaggi tra cui il più importante è rappresentato dal numero delle cellule staminali emopoietiche disponibili in ogni singola unità.

Infatti, nonostante l'elevata concentrazione di progenitori emopoietici cordonali e la loro maggiore capacità proliferativa rispetto a quelli di origine midollare, il numero assoluto di queste cellule è estremamente più basso rispetto al midollo osseo.

Questo ha comportato che per molto tempo l'uso di queste cellule, come fonte alternativa di progenitori emopoietici, fosse limitato quasi esclusivamente al trattamento di pazienti pediatrici.

Di tutti i trapianti effettuati solo circa un terzo sono stati eseguiti in pazienti adulti.
Tuttavia diverse esperienze con questo tipo di trapianto in pazienti adulti hanno riportato risultati particolarmente promettenti (9-11).

L'attività trapiantologica, negli anni 2005-2007 si è stabilizzata, superando le 4000 procedure annue. Negli ultimi anni si è assistito anche in Italia ad un aumento del numero dei trapianti effettuati con cellule staminali cordonali, che sono passati da 72 nel 2007 a 98 nei primi 9 mesi del 2008.

L'aumento dei trapianti effettuati con cellule staminali emopoietiche da sangue cordonale è legato oltre al continuo affinarsi delle tecniche trapiantologiche (terapie di supporto, nuove tecniche di tipizzazione HLA, terapia delle complicanze) alla costituzione di un numero sempre più elevato di Banche di Sangue Cordonale. In Italia, al 31/12/2007, risultavano presenti 16 banche di sangue cordonale, con un inventario di oltre 20.000 unità di sangue cordonale criopreservate, di cui 730 rilasciate per trapianto (634 per trapianto non familiare e 96 per trapianto familiare).

L'aumento del numero dei trapianti effettuati in Italia, osservato negli ultimi anni, è legato anche alla costituzione di un numero sempre maggiore di centri trapianto (oltre 100 strutture distribuite su tutto il territorio nazionale).

L'attività trapiantologica viene svolta all'interno di strutture - Centri Trapianto - identificate ed accreditate dalle

autorità competenti regionali e tutto l'intero Programma Trapianti, costituito da un'unità Clinica, da un'unità di Processazione e da una di Raccolta, deve rispondere a determinati requisiti tecnico-organizzativi e di qualità, al fine di garantire la massima sicurezza al donatore ed al paziente.

Data la complessità dell'attività trapiantologica è evidente che questa debba essere definita e regolata all'interno di un programma terapeutico, che prevede l'azione coordinata di più strutture e/o figure professionali, che collaborano a stretto contatto.

Da un punto di vista organizzativo, la rete trapiantologica italiana fa riferimento a una serie di società clinico-scientifiche nazionali ed internazionali che a vario titolo sono coinvolte nell'attività legata al trapianto di midollo osseo. In particolare i Centri Trapianto fanno riferimento al GITMO (Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare) società clinico-scientifica, che ha come scopo lo sviluppo ed il progresso tecnologico dei trapianti di staminali emopoietiche, attraverso la gestione di aspetti educazionali, la standardizzazione delle procedure e il controllo di qualità verso l'attività medica ed infermieristica.

La ricerca di donatori non familiari è gestita da un registro nazionale, l'IBMDR (Italian Bone Marrow Donor Registry) istituto 1989 e che ha sede presso l'Ospedale Galliera di Genova.

Nel 2001 con la legge del 6 marzo, n. 52, l'I.B.M.D.R. e le sue attività hanno trovato riconoscimento Istituzionale e dal febbraio 2007 gestisce la ricerca dei donatori adulti e da sangue cordonale (Accordo Stato-Regioni 5/10/2006 in materia di ricerca e reperimento di cellule staminali emopoietiche presso registri e banche italiane e estere).

Indipendentemente dalla fonte delle cellule staminali emopoietiche, esistono delle normative di riferimento nazionali ed europee, che hanno lo scopo di regolamentare l'attività dei Centri Trapianto.

Di seguito vengono riportate le normative di riferimento:

- Conferenza Stato -Regioni 10/7/2003 “Linee guida in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle cellule staminali emopoietiche (CSE)” (12).
- Direttiva europea 2004/23/CE del 31/3/2004 sulla definizione di norme di qualità e sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani (13) (e Direttive Europee 2006/17/CE (14)e 2006/86/CE (15), che specificano i requisiti tecnici previsti dalla 23/2004).
- Conferenza Stato - Regioni 23/9/2004 “Linee guida sulle modalità di disciplina delle attività di reperimento, trattamento, conservazione e distribuzione di cellule e tessuti umani a scopo di trapianto, in attuazione dell'art. 15, comma 1 della legge 91/1999 (16).
- Legge 21/10/2005 n. 219 “Nuova disciplina delle attività trasfusionali e delle produzione nazionale degli emoderivati”, (abroga la precedente legge 4/5/1990 n. 107) (17).
- Accordo Stato-Regioni 5/10/2006 in materia di ricerca e reperimento di cellule staminali emopoietiche presso registri e banche italiane e estere (18).
- Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 191 "Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualita' e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani" (19).

Nell'ambito di questa complessa organizzazione ed in base alla normativa vigente, il Centro Nazionale Trapianti (CNT), istituito con la legge n. 91 del 1° aprile 1999, svolge un ruolo importante nella gestione della rete con funzioni di raccolta dei dati relativi alle attivita' di trapianto ed con il compito di fissare parametri relativi alla qualita' del funzionamento delle strutture trapiantologiche. Il ruolo del CNT nell'ambito del trapianto di cellule staminali emopoietiche è meglio definito nel Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 191, nel quale (capo III), vengono stabiliti i compiti che le autorità competenti (Ministero della Salute, Regioni e province autonome con il supporto del CNT e del Centro Nazionale Sangue - CNS- per gli specifici ambiti di competenza) sono chiamati a svolgere. Tali compiti prevedono:

- *Vigilanza sull'approvvigionamento dei tessuti e delle cellule umani - Art. 5*
- *Ispezioni e misure di controllo - Art. 7*
- *Tracciabilità - Art. 8*
- *Importazione ed esportazione di tessuti e cellule umani - Art. 9*
- *Registro degli istituti dei tessuti e obbligo di presentare relazioni - Art. 10*
- *Notifica di eventi e reazioni avversi gravi - Art. 11*

Art. 5 - *Vigilanza sull'approvvigionamento dei tessuti e delle cellule umani*

In base a questo articolo la selezione e la raccolta di tessuti/ cellule deve essere effettuata da personale con formazione ed esperienza adeguate (art. 17 e 18), in base a requisiti stabiliti specifici per ogni tipologia di tessuto/ cellule (art. 28, *b* e *d*), ai risultati di esami di laboratorio (art. 28, *e*) e attraverso procedure e protocolli operativi per l'approvvigionamento di cellule/tessuti e loro ricevimento da parte dell'istituto dei tessuti (Banca/

Unità di Processazione). Oltre ai criteri di selezione previsti dalla direttiva europea 17/2006, per le cellule staminali sono previsti dei criteri di selezione specifici, che fanno riferimento alla normativa vigente e a linee guida /standard nazionali e internazionali.

- o Linee guida della Conferenza Permanente Rapporti Stato Regioni - 10 luglio 2003, Linee guida in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle cellule staminali emopoietiche (CSE);
- o Decreto ministeriale 3 marzo 2005, Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue ed emocomponenti e successivi aggiornamenti;
- o Standard internazionali:
  - § FACT (Foundation for the accreditation of Cellular Therapy) (20).
  - § Jacie (Joint Accreditation Committee ISCT - EBMT**)** (21).

Art. 7 - ***Ispezioni e misure di controllo***

Sulla base dell'esperienza maturata nelle ispezioni alle banche dei tessuti, il CNT, in collaborazione con il CNS, ha sviluppato un programma di ispezioni ai centri che raccolgono, processano, conservano e distribuiscono cellule staminali emopoietiche (CSE) per verificarne la conformità ai requisiti previsti dalla normativa vigente e dalle direttive europee. Ove possibile le ispezioni sono condotte in collaborazione con il Jacie (accreditamento di eccellenza, volontario per i programmi di trapianto di CSE). Il programma è iniziato nel 2006, con la richiesta di compilazione da parte dei centri di un questionario di autovalutazione e dal 2007 sono iniziate le verifiche ispettive ai singoli centri.

Per quanto riguarda le banche di sangue cordonale, il CNS in collaborazione con il CNT ha iniziato nel 2008 un programma di verifiche ispettive alle banche cordonali, condotto sulla base delle direttive europee.

Art. 8 - ***Tracciabilità*** **- Art. 10 -** ***Registro degli istituti dei tessuti e obbligo di presentare relazioni***

Per quanto riguarda la tracciabilità il D.lgs 191 prevede che debbano essere:
"fissate le disposizioni necessarie a garantire per tutti i tessuti e le cellule prelevati, lavorati, stoccati o distribuiti sul territorio nazionale la tracciabilità del percorso dal donatore al ricevente e viceversa. Tale tracciabilità riguarda anche le informazioni concernenti prodotti e materiali che entrano in contatto con i medesimi tessuti e cellule" e che venga istituito "*un sistema di individuazione dei donatori, che assegna un codice unico a ciascuna donazione e a ciascuno dei prodotti da essa derivati".*

I dati relativi ai donatori non familiari di cellule staminali emopoietiche (donatore adulto e sangue cordonale) vengono gestiti dal registro donatori nazionale, l'IBMDR. La rete a cui fa capo l'IBMDR prevede la registrazione di donatori adulti e di unità cordonali; ogni donatore viene identificato con codice univoco. I donatori inseriti nel registro nazionale, sono visibili anche a livello internazionale attraverso il registro BMDW (Bone Marrow Donor Worldwide). L'IBMDR ha anche stabilito degli standard specifici per la gestione della ricerca dei donatori e i protocolli di selezione e di idoneità del donatore stesso, che chiaramente tengono conto delle disposizioni previste dalla normativa vigente in termini di qualità e sicurezza del donatore e del ricevente. Tali standard sono stati recepiti dal CNT in sede di consulta in data 27/05/2008.

La raccolta dei dati relativi all'attività di trapianto ed il follow up dei pazienti sono gestiti dal GITMO attraverso la registrazione da parte dei Centri Trapianto della propria casistica nel software ProMIse (EBMT - European Group for Blood and Marrow Transplantation). Esiste una convezione tra GITMO e CNT che prevede la comunicazione dei dati relativi ai trapianti da parte del GITMO al CNT ogni 4 mesi.

L'IBMDR sta lavorando alla realizzazione di un software dedicato alla gestione dei dati delle banche cordonali, che prevede due sezioni: una dove vengono raccolti i dati indispensabili alla ricerca e l'altra dove vengono raccolti i dati specifici a ciascuna donazione.

Raccolta di dati aggregati dell'attività trapiantologica di cellule e tessuti vengono inoltre inseriti nel database EUROCET.

EUROCET - European Registry for Organs, Tissues and Cells è un progetto finanziato all'interno del programma e-Ten della Commissione Europea, DG INFSO e mirato alla creazione di un registro per le attività di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule condiviso dagli Stati Membri della Comunità Europea (inizio progetto 2005 con una durata di 18 mesi). Responsabile del progetto è il Centro Nazionale trapianti, che ha ottenuto dalla CE il sostegno per la prosecuzione del progetto. Nel database EUROCET è presente anche l'elenco delle banche di cellule, tessuti, sangue cordonale e centri trapianto di cellule staminali emopoietiche autorizzati da ciascuna autorità competente.

Art. 9 -*Importazione ed esportazione di tessuti e cellule umani*

In base all'articolo 16, comma 4, della legge 219/2005, l'importazione e l'esportazione di cellule staminali emopoietiche è regolata dalla normativa vigente in materia di trapianti.

L'IBMDR gestisce tutta la procedura relativa a queste attività (Standard IBMDR).

L'autorizzazione all'importazione e all'esportazione di CSE viene rilascio dal Ministero della Salute (Ufficio VIII - Dipartimento della Prevenzione e della Comunicazione - Direzione Generale Prevenzione Sanitaria).

Art. 11 - ***Notifica di eventi e reazioni avversi gravi***

Dal 1 giugno 2007 il Centro Nazionale Trapianti ha introdotto un sistema per la comunicazione e gestione degli eventi e reazioni avverse gravi relative ai tessuti, che permette di gestire in modo immediato e coordinato qualsiasi evento inaspettato che possa verificarsi all'interno della rete trapiantologia. Il sistema riguarda gli istituti dei tessuti, i Centri Regionali Trapianto, e il CNT. La notifica ed i provvedimenti intrapresi vengono immediatamente comunicati al CNT, che valuta se è necessario intraprendere azioni a livello nazionale o internazionale. Le informazioni ricevute vengono poi archiviate e periodicamente comunicate alla Commissione Europea, tramite il Ministero della Salute.

Per quanto riguarda le cellule staminali emopoietiche, la rete è in fase di sviluppo e dovrà prevedere il coinvolgimento dei Centri Trapianto, degli istituti di tessuti (banche), dei Centri Regionali Trapianto, dei Centri di Coordinamento per le attività Trasfusionali, l'IBMDR (in caso di donatore non familiare), GITMO, il CNS ed il CNT.

Bibliografia

1. Armitage J Bone Marrow Transplantation. New Engl J Med 1994; 330: 827.
2. Linee guida in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle cellule staminali emopoietiche (CSE). G.U. 227 del 30/09/2003.
3. Gatti RA, Meuwissen HJ, *et al*. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet 1968; 2: 1366.
4. Thomas ED, Storb R, *et al.* Bone Marrow Transplantation. New Engl J Med 1975; 292: 832; 895.
5. Gluckman E, et al.: "Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling". New Engl J Med, 321:1174, 1989.
6. Grewal SS, et al.:"Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood?" Blood,101: 4233, 2003.
7. Rocha V, Sanz G, Gluckman E, Eurocord and European Blood and Marrow Transplant Group: "Umbilical cord blood transplantation". Curr Opin Hematol,11: 375, 2004.
8. Gratwohl A, et al.:" The EBMT activity survey 2006 on hematopoietic stem cell transplantation: focus on the use of cord blood products". BMT, 1-19, 2007.
9. Laughlin MJ, et al.: "Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors". N Engl J Med, 344: 1815, 2001.
10. Sanz GF, et al.: "Standardized unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies". Blood, 98: 2332, 2001.
11. Ooi J, et al.:"Unrelated cord blood transplantation for adult patients with de novo acute myeloid leukemia". Blood, 103: 489, 2004.
12. Conferenza Stato -Regioni 10/7/2003 "Linee guida in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle cellule staminali emopoietiche (CSE)", G.U. 227 del 30/9/2003.
13. Direttiva europea 2004/23/CE del 31/3/2004 sulla definizione di norme di qualità e sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani
14. Direttiva Europea 2006/17/CE del 02/08/2006 che attua la direttiva del Parlamento e del Consiglio per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo dei tessuti e cellule umani.
15. Direttiva Europea 2006/86/CE del 24/10/2006 che attua la direttiva del Parlamento e del Consiglio per quanto riguarda le prescrizioni tecniche in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani.
16. Conferenza Stato - Regioni 23/9/2004 "Linee guida sulle modalità di disciplina delle attività di reperimento, trattamento, conservazione e distribuzione di cellule e tessuti umani a scopo di trapianto, in attuazione dell'art. 15, comma 1 della legge 91/1999, GU 248 del 21/10/2004.
17. Legge 21/10/2005 n. 219 "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e delle produzione nazionale degli emoderivati", GU n. 251 del 27/10/2005 .
18. Accordo Stato-Regioni del 5/10/2006 in materia di ricerca e reperimento di cellule staminali emopoietiche presso registri e banche italiane e estere.
19. Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 191 "Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle

norme di qualita' e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani".
20. FACT (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy - Terza Edizione, febbraio 2007).
21. Jacie (Joint Accreditation Committee ISCT - EBMT - Terza Edizione).