

## Il network delle banche pubbliche italiane tra sicurezza e qualità

Dott. Giancarlo Maria Liumbruno

Il patrimonio mondiale di unità di sangue del cordone ombelicale (CB) ha superato le 780.000 unità donate a favore della collettività e conservate presso oltre 150 banche pubbliche. Gli inventari più consistenti sono quelli presenti nelle Regioni Europea, delle Americhe e del West Pacific, seguendo la suddivisione geografica stabilita dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Alcuni territori del mondo come l'Africa non hanno banche del sangue cordonale (CBB) o queste sono molto poco rappresentate. Le unità di CB (CBU) hanno consentito l'esecuzione di circa 35.000 trapianti allogenici di cellule staminali emopoietiche (CSE) in pazienti affetti da patologie oncoematologiche, difetti metabolici, immunodeficienze ed emoglobinopatie dall'inizio degli anni 90' ad oggi; questo è stato possibile grazie agli studi che hanno dimostrato la presenza di un'elevata concentrazione di CSE nel sangue placentare raccolto al termine del parto, caratterizzato e crioconservato presso le banche.

Nonostante lo sviluppo di approcci trapiantologici alternativi, supportati da nuovi regimi di condizionamento e di controllo della reazione di rigetto contro l'ospite quali il trapianto aplo-identico, il trapianto di CSE da CB costituisce ancora ogni anno l'unica opportunità terapeutica per circa 10.000-15.000 pazienti, i quali non trovano un donatore sufficientemente compatibile nell'ambito dei registri internazionali di donatori volontari, o che non possono aspettare i tempi necessari per la ricerca del donatore a causa di una malattia rapidamente progressiva, per la quale il trapianto costituisce terapia urgente.

Nonostante l'efficacia clinica del trapianto di sangue placentare sia simile a quella ottenuta impiegando le altre sorgenti di cellule staminali emopoietiche (midollo osseo, sangue periferico mobilizzato con fattori di crescita), i progressi terapeutici raggiunti con il trapianto aplo-identico, hanno progressivamente ridotto il ricorso al trapianto di sangue placentare ponendo alle CBB e alle reti di CBB pubbliche un importante problema di sostenibilità e stimolando le stesse a rivedere i propri assetti organizzativi. Infatti, i costi operativi delle CBB pubbliche sono solo parzialmente coperti dal rimborso generato dalle CBU distribuite ai centri di trapianto nazionali e internazionali e, per la gran parte, gravano sui sistemi sanitari nazionali. Le difficoltà economiche di numerose banche pubbliche hanno indotto alcuni Paesi europei a ridurre il numero delle CBB operative e a ridisegnare le reti e i programmi di raccolta in ragione del conseguimento di una migliore sostenibilità di questa essenziale attività assistenziale.

Dai dati della letteratura, prodotti negli ultimi 20 anni, emerge che meno del 10% delle CBU raccolte contiene un numero di cellule nucleate totali (*total nucleated cells*, TNC, parametro correlato al numero di cellule staminali emopoietiche) sufficiente ad eseguire il trapianto in condizioni di sicurezza. Pertanto le CBB concentrano gli sforzi operativi di caratterizzazione e crioconservazione solo su queste unità, scartando le altre. Questa elevata percentuale di scarto costituisce un potenziale disincentivo alla donazione solidaristica e potrebbe favorire la conservazione per finalità personali proposta dalle CBB private con finalità di profitto.

Le criticità sopra descritte investono anche il network italiano delle CBB, che, istituito nel 2009 e posto sotto il coordinamento del Centro nazionale sangue (CNS) in collaborazione con il Centro nazionale trapianti (CNT) per gli ambiti di competenza, è costituito da 18 CBB ubicate presso ospedali pubblici in 13 regioni e 274 punti nascita collegati, di cui 40 presenti e operativi per la raccolta solidaristica del CB in regioni prive di CBB. La rete dei punti nascita, pur insistendo su un bacino territoriale dove sono stati effettuati, nel 2018, il 62,8% dei parti in Italia, ha raccolto il CB solo nel 3,8% di questi, per un totale di 10.661 unità; tuttavia, meno del 7% delle suddette unità sono state bancate e rese disponibili per il trapianto allogenico di CSE. L'indice di bancaggio della rete italiana si pone, quindi, in linea con il dato internazionale; le unità giunte al bancaggio hanno una cellularità elevata e sono estesamente caratterizzate per il sistema HLA, rispondendo ai criteri di scelta oggi internazionalmente adottati dai centri trapianto.

L'inventario complessivo della rete italiana, rappresentato da più di 41.000 unità (0,7 unità per 1.000 abitanti), pone l'Italia in una posizione ancora poco competitiva rispetto ad altri più consistenti inventari nazionali, quali ad esempio quello spagnolo. Nonostante questa posizione di inferiorità, il network italiano continua ad esportare le proprie CBU in diversi paesi europei e negli Stati Uniti. Nel 2018 la rete italiana ha fornito 32 CBU per il trapianto di pazienti esteri e 6 per pazienti nazionali; 22 unità cordonali sono state, invece, importate in Italia.

La rete italiana ha avviato dal 2016 un processo di revisione della propria organizzazione, basato primariamente sulla adozione di una elevata soglia di cellularità per le unità congelate a scopo di trapianto emopoietico ( $TNC > 120 \times 10^7$  e cellule  $CD34+ > 2 \times 10^6$  o  $TNC > 160 \times 10^7$  indipendentemente dal conteggio delle cellule  $CD34+$ ) e, secondariamente, sulla estensione del profilo di caratterizzazione HLA per migliorare la complessiva qualità delle CBU e favorire la selezione da parte dei centri trapianto. Rispetto alle unità dichiarate non idonee per le finalità di trapianto (93% delle unità raccolte), la rete italiana si sta impegnando nello sviluppo di filoni di ricerca orientati alla valorizzazione di possibili impieghi alternativi delle CBU. Tali impieghi, oggetto di studio, comprendono: la produzione di concentrati eritrocitari dal sangue cordonale per la terapia trasfusionale dei neonati pretermine e l'utilizzo del plasma e delle piastrine per la produzione di emocomponenti per uso non trasfusionale, quali il gel piastrinico e il lisato piastrinico ad uso collirio. Gli impieghi alternativi, per i quali l'interesse scientifico sta progressivamente crescendo, anche in ragione della efficacia terapeutica dei sopracitati prodotti, costituiscono una importante opportunità per valorizzare al massimo il dono solidaristico delle madri/coppie, evitandone lo scarto.

In una prospettiva di medio termine sarà, comunque, necessario perseguire nuovi obiettivi di qualificazione della rete italiana quali: 1) aumentare la diversità genetica delle donazioni raccolte ponendo una maggior impegno all'arruolamento di madri/coppie appartenenti ad etnie non caucasiche; 2) incrementare le soglie cellulari per il bancaggio, qualificando le procedure di raccolta; 3) rivedere e progettare una nuova rete più sostenibile; 4) rivedere i meccanismi di rimborso e adeguare le tariffe a quelle adottate a livello internazionale; 6) offrire alle banche l'opzione di utilizzare le unità di minore volume, attualmente destinate allo scarto, per programmi di utilizzi alternativi.