

*Conservare il patrimonio di emoglobina fetale, quella più adatta a proteggere i piccoli dai danni ossidativi di un eccesso di ossigeno, potrebbe consentire di limitare il rischio di retinopatia del prematuro, la prima causa di cecità in età pediatrica. E uno studio dei ricercatori del Policlinico Gemelli - Università Cattolica, appena pubblicato su British Journal of Hematology, suggerisce la fattibilità delle trasfusioni da sangue di cordone. Non più dunque solo fonte di cellule staminali per trattare malattie del sangue e tumori nei bambini, ma anche risorsa per proteggere i più piccoli con delle trasfusioni più adatte al loro organismo*



*Patrizia Papacci e Luciana Teofili*

Roma,  
10 luglio 2020 - Donare la speranza nel momento in cui si diventa mamma è forse uno dei modi più belli di ringraziare per una nuova vita che viene al mondo. Ed è possibile farlo, senza pregiudizio per il neonato, né per la madre, donando il cordone ombelicale. Un atto di generosità che può salvare una vita e non solo. Il cordone ombelicale è infatti una preziosa fonte di staminali che possono essere utilizzate per un trapianto di cellule staminali ematopoietiche nei bambini con patologie ematologiche (talassemie e anemia falciforme) o oncologiche (tumori infantili o leucemie acute).

Da

qualche anno le staminali da cordone vengono utilizzate anche negli adulti affetti da leucemie acute, che non abbiano un donatore compatibile in famiglia o nei registri internazionali. Ma la donazione di cordone potrebbe risparmiare anche gravi disabilità ai neonati prematuri.

L'ultima

frontiera delle risorse offerte da questo atto di generosità solidale è infatti la trasfusione di sangue cordonale, ricco di emoglobina fetale. Una manna dal cielo per i neonati prematuri, i più piccoli, quelli che pesano meno di un chilo. Miniature di uomo che stanno in una mano e che non hanno completato il loro processo di maturazione.

Nei

grandi prematuri (i cosiddetti ELBW, extremely low birth weight, che alla nascita pesano meno di un chilo) il sistema per gestire i danni da radicali liberi dell'ossigeno è settato su bassi livelli di ossigeno; i loro globuli rossi contengono una forma particolare di emoglobina (l'emoglobina fetale) che rilascia ai tessuti una quantità di ossigeno inferiore rispetto all'emoglobina adulta.

Già

da tempo è stato osservato che un gran numero di trasfusioni nei nati pretermine si associa ad una prognosi peggiore e ad un aumentato rischio di patologie associate alla prematurità (displasia broncopolmonare, retinopatia della prematurità, l'enterocolite necrotizzante, complicanze neurologiche quali emorragia endoventricolare e danno della sostanza bianca cerebrale periventricolare).

“Uno

studio recente - ricorda la prof.ssa Luciana Teofili, direttore medico della Banca del Cordone del Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, ricercatore di Malattie del sangue Università Cattolica, campus di Roma - ha evidenziato un'associazione tra livelli di emoglobina fetale e retinopatia dei prematuri, nei bambini nati molto pretermine (i piccoli con un patrimonio di emoglobina fetale inferiore al 60% sono quelli più a rischio di complicanze). Di qui l'idea che sostituire l'emoglobina fetale con quella adulta, facendo ripetute

trasfusioni, possa aumentare il rischio di incorrere nella retinopatia della prematurità (ROP), una condizione che rappresenta la più frequente causa di cecità pediatrica”.

“I fattori maggiormente responsabili delle patologie dei prematuri - spiega la dott.ssa Patrizia Papacci, UOC di Neonatologia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, diretta dal professor Giovanni Vento, e ricercatrice di Pediatria generale specialistica Università Cattolica, campus di Roma - sono il basso peso alla nascita (inferiore a un chilo) e la bassa età gestazionale (inferiore alle 30 settimane). Ma alla base di tutto questo vi è il danno ossidativo da radicali dell’ossigeno. Il feto vive in un ambiente sostanzialmente povero di ossigeno e nei prematuri le strutture anatomiche (il microcircolo e funzionali (i livelli degli enzimi antiossidanti) non sono pronte a sopportare alti livelli di ossigeno. Grandi passi avanti sono stati fatti riducendo la somministrazione di ossigeno (sono stati adottati target di saturazione arteriosa di ossigeno più bassi nell’assistenza dei neonati prematuri subito dopo la nascita). Ma la ROP la ritroviamo anche nei neonati che non hanno fatto tanto ossigeno-terapia. Questa complicanza colpisce dal 2 al 6% dei pretermine”.

La spiegazione di questo fenomeno può risiedere nel fatto che i bimbi più piccoli necessitano spesso di un gran numero di trasfusioni, a volte oltre 10 micro-trasfusioni di globuli rossi concentrati, finendo di fatto col sostituire con sangue adulto tutto il volume ematico del neonato, impoverendolo di emoglobina fetale. Ma è possibile trasfondere direttamente emoglobina fetale, prelevandola dal cordone ombelicale?

Per verificare questa ipotesi, i ricercatori del Gemelli hanno condotto una ricerca (lo studio è pubblicato su *British Journal of Hematology*) che ha dimostrato non solo la fattibilità delle trasfusioni da sangue cordonale, ma anche che queste mettono al riparo dalla deplezione di emoglobina fetale, così preziosa nei grandi prematuri.

“Quello appena pubblicato - spiega la prof.ssa Teofili - è uno studio proof of concept;

ora stiamo organizzando uno studio multicentrico con outcome clinici per vedere quanta disabilità si riesce a risparmiare con questa pratica. Il rationale delle trasfusioni di sangue cordonale è di una logica ineccepibile: il pretermine vive di emoglobina fetale; i suoi tessuti sono preparati a quell'emoglobina e non a quella adulta per varie settimane dopo la nascita prematura, fino al raggiungimento dell'età corrispondente alla data della nascita a termine”.

“Il

Gemelli - ricorda la dott.ssa Papacci - è il centro di riferimento per tutto il centro-sud per la retinopatia dei prematuri, per la quale stiamo cominciando ad utilizzare una terapia farmacologica con gli anti-VEGF, mentre in gran parte d'Italia si usa ancora solo il laser. La retina è un tessuto molto fragile e può essere danneggiata da un eccesso di ossigeno. Il sangue fetale rilascia le giuste quantità di ossigeno; con questo nuovo studio andremo dunque a valutare l'impatto delle trasfusioni di sangue cordonale sullo sviluppo dei vasi retinici e sulla ROP, una vasculopatia retinica che porta al distacco di retina”.

### **Le banche del cordone ombelicale. Costose ma sempre più salvavita e risparmia-disabilità**

Ma per poter diffondere la pratica delle trasfusioni di sangue cordonale, è necessario aumentare le 'fonti' di materia prima. “Al momento - spiega la prof.ssa Teofili - non abbiamo la possibilità di fare trasfusioni di sangue fetale a tutti i bambini perché le donazioni di cordone, almeno nel nostro Policlinico, avvengono solo nel 20% circa di tutte le nascite. Al Gemelli, la banca del cordone è stata istituita nel 2003. Attualmente oltre 630 cordoni della nostra banca sono esposti nella rete nazionale e sono dunque accessibili ai centri trapianto per pazienti che non hanno un donatore familiare”.

Uno

dei problemi relativi a queste banche è la loro sostenibilità economica. Il sistema è infatti molto costoso e consente di curare un numero limitato di pazienti. L'unica indicazione supportata da evidenze scientifiche per l'utilizzo del sangue cordonale è stata finora il trapianto di pazienti con problemi ematologici.

“Finora

- prosegue la prof.ssa Teofili - abbiamo utilizzato i cordoni solo come fonte di cellule staminali. Ma uno dei punti deboli della donazione del cordone è che, per garantire il recupero della funzione ematopoietica, occorre che le

staminali siano tante. E quando andiamo a valutare i cordoni, gran parte di queste unità non risultano idonee al trapianto (per la scarsità delle cellule staminali) e vengono dunque scartate. L'idea di utilizzare il cordone come fonte di globuli rossi da trasfondere nasce nei Paesi in via di sviluppo, carenti di risorse anche trasfusionali, che ha portato a recuperare qualsiasi tipologia di emocomponente trasfondibile. Inoltre, diversi studi hanno dato valutato l'impiego di sangue cordonale per uso autologo (cioè nello stesso bambino), nei piccoli che hanno in programma un intervento chirurgico subito dopo la nascita, per evitare di ricorrere alle trasfusioni classiche”.

“Da

qui l'idea di utilizzare il sangue di cordone ombelicale anche per trasfondere i grandi prematuri. Dopo aver recuperato i globuli rossi dal sangue cordonale, si effettuano tutti gli esami e i trattamenti inerenti alla pratica trasfusionale (compatibilità dei gruppi sanguigni, leucodeplezione, filtrazione, irradiazione) e sui campioni di sangue materno raccolti contestualmente all'unità cordonale vengono eseguiti gli esami microbiologici per escludere la presenza di malattie infettive. Di fatto, da ogni unità di sangue cordonale si può ottenere una unità di emazie concentrate sufficiente per una micro-trasfusione. Un ringraziamento particolare va infine alle associazioni di volontariato GENITIN Onlus e Gruppo Donatori Sangue Francesco Olgiati che in questi anni hanno sempre supportato le nostre ricerche”, conclude Teofili.