

ASSOCIAZIONE VOLONTARI ITALIANI SANGUE

Comunale Torino

**+ CONOSCENZA
+ PREVENZIONE**

I TIPI TOSTI SI TIPIZZANO

A cura della dottoressa
Annapatrizia Alpe



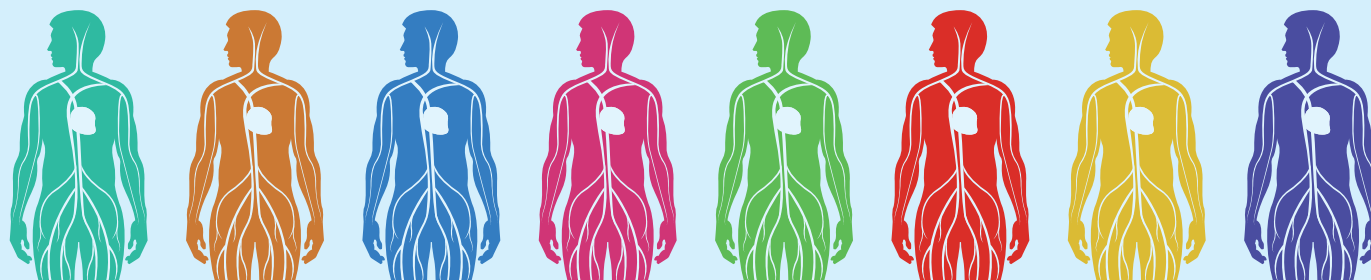
**“Solo 1 su 100 mila
è compatibile
con te al 100%”**

Così recita lo slogan della campagna MATCH IT NOW con l'obiettivo di reclutare nuovi donatori attraverso l'organizzazione di tante iniziative dell'ADMO in oltre 150 piazze italiane ogni anno.

La donazione di midollo osseo, detto anche trapianto di cellule staminali ematopoietiche (CSE) è il trattamento terapeutico col quale si sostituisce il midollo osseo malato o danneggiato da terapie con un altro sano allo scopo di ristabilire la normale produzione di cellule del sangue.

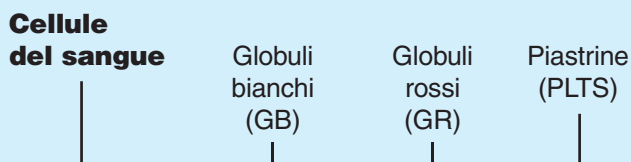
**Midollo osseo:
questo grande sconosciuto...**

Il midollo osseo (da non confondere col midollo spinale che si estende lungo la colonna vertebrale) è un tessuto presente nel canale centrale delle ossa lunghe e che riempie le cavità delle ossa piatte e spugnose del nostro



organismo, come lo sterno, le costole, le ossa del bacino e quelle del cranio.

È costituito da cellule staminali indifferenziate pluripotenti ad altissima attività riproduttiva (200-400 miliardi di cellule/giorno) destinate alla produzione delle:



E molte altre cellule di fegato, polmone, osso, cervello e persino dei muscoli.

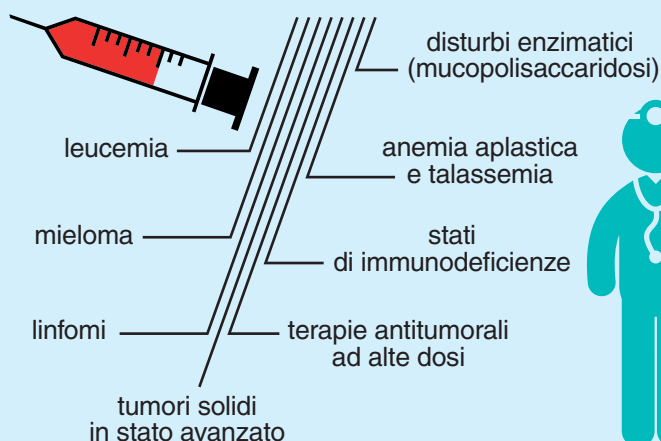
Il trapianto

Caratteristiche fondamentali che ne rendono possibile l'uso clinico nel trapianto sono rappresentate da:

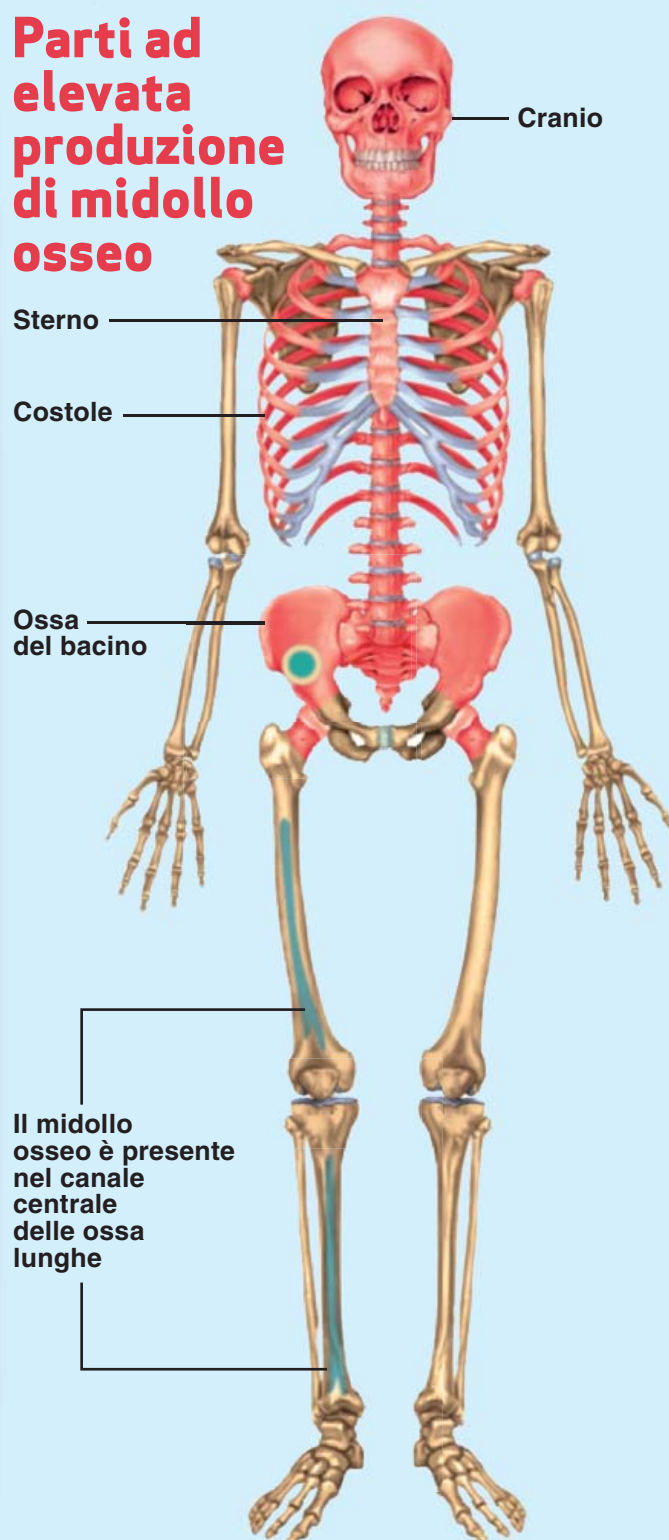
- capacità di automantenimento
- differenziazione in precursori di GR, GB e PLTS
- capacità di raggiungimento e insediamento nel midollo dopo infusione ("homing")
- capacità di restare vitali dopo processi di manipolazione (criopreservazione e scongelamento)



Il trapianto di midollo osseo si pratica dunque per curare tutte quelle condizioni patologiche che lo danneggiano al punto da renderlo incapace di produrre cellule del sangue funzionanti come:



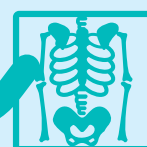
Parti ad elevata produzione di midollo osseo



Il trapianto può essere **AUTOLOGO**, **ALLOGENICO** o **SINGENICO** (gemello identico monovulare)

Il primo, **autologo** o **autotrapianto**, consiste nell'estrazione (afèresi) di cellule staminali dal paziente e reinfusione, dopo chemioterapia ad alte dosi, di CSE dello stesso, che quindi è al contempo donatore e ricevente, precedentemente prelevate e crioconservate.

Il secondo, **allogenico**, consiste nella reinfusione di CSE di un donatore (il soggetto sano) in un ricevente (il soggetto malato) dopo che il paziente è stato "condizionato" cioè preparato con la



somministrazione di chemioterapia e/o radioterapia ad alta intensità mirata a distruggere le sue cellule midollari. Individuare un donatore di CSE idoneo per poter procedere al trapianto significa tipizzare sia il donatore sia il ricevente, ovvero verificare con tecniche di biologia molecolare ad alta risoluzione che le cellule dell'uno e dell'altro siano HLA compatibili, e quindi presentino gli stessi antigeni di istocompatibilità. Pre-requisito di fondamentale importanza per il successo del trapianto allogenico è che sia il ricevente sia il donatore abbiano un sistema HLA il più possibile simile per limitare il rischio della condizione nota come GVHD (graft versus host disease), malattia del trapianto contro l'ospite, cioè quella condizione in cui i linfociti del donatore colpiscono i tessuti del ricevente non riconoscendoli come propri.

I geni del sistema HLA sono estremamente variabili da individuo a individuo, e dato il loro polimorfismo le combinazioni possibili sono miliardi al di fuori dell'ambito familiare.

La probabilità di compatibilità oscilla infatti dal 25-30% tra fratelli fino all'1:100 mila tra sconosciuti.

Implicazioni immunologiche

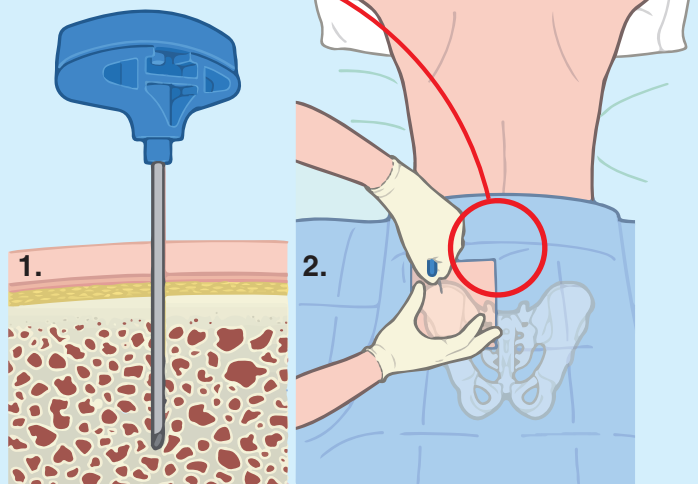
Rigetto e anti-rigetto

Come avviene per i trapianti di organo, perché il trapianto di CSE attecchisca è necessario che l'organismo ricevente accetti il tessuto infuso. Questo avviene senza problemi nel caso dell'autotrapianto (AUTOLOGO) nel quale si reinfondono cellule dello stesso paziente, e si verifica con facilità nel caso di trapianto tra gemelli monovulari (SINGENICO) nel quale entrambi hanno lo stesso corredo genomico. Nei casi di trapianto ALLOGENICO, il ricevente, anche se HLA identico, tende ad eliminare le cellule estranee attraverso i propri sistemi di difesa immunitaria. Clinicamente, il rigetto si manifesta con un mancato attecchimento (mancata risalita dei valori ematologici dopo 4-6 settimane dal trapianto) o con la perdita del tessuto attecchito (azzeramento dei valori dopo un'iniziale risalita). Un intenso trattamento immunosoppressivo nel periodo immediatamente precedente il trapianto è in genere efficace nel bloccare i meccanismi di rigetto.

Nel trapianto di CSE si verifica però un fenomeno aggiuntivo, sconosciuto nei trapianti d'organo: le cellule staminali trapiantate non solo determinano la ricostituzione della funzione emopoietica del midollo ma, producendo linfociti del donatore, creano anche un nuovo sistema immunitario, che però è quello proprio del donatore, e che può non riconoscere come propri i tessuti dell'organismo di cui è ospite. Questo può indurre il GVHD, la malattia da trapianto contro l'ospite, che può presentarsi precocemente in forma acuta o tardivamente in forma cronica. E che va trattata anche questa con immunosoppressori. La gravità dei fenomeni è tanto

COME AVVIENE IL PRELIEVO DAL DONATORE

Trattandosi di punture ossee, è necessario che il prelievo venga eseguito in anestesia



1. Le cellule staminali da donatore non consanguineo vengono prelevate tramite ripetute punture alle ossa del bacino

2. Il prelievo dura di norma, 30-45 minuti e non comporta danno o menomazioni al donatore

maggiore quanto maggiore è la diversità degli antigeni di istocompatibilità tra ricevente e donatore.

Va però detto che nei trapianti effettuati per trattare malattie tumorali una modesta reazione immunitaria post-trapianto può essere desiderabile, se aiuta a distruggere con un meccanismo immunologico le cellule leucemiche residue. Questo fenomeno viene definito "effetto trapianto contro leucemia" (GVL), importante perché contribuisce alle possibilità di guarigione del paziente esercitando una sorta di sorveglianza immunitaria nel tempo nei confronti della malattia tumorale, e spiega come mai un autotrapianto o un trapianto singenico siano gravati da un maggior rischio di recidiva.

Induzione alla tolleranza

Nel trapianto allogenico, dopo 6-12 mesi dall'ottenimento dell'attecchimento si instaura una tolleranza immunologica tra le cellule del ricevente e quelle del donatore che consente l'arresto della terapia immunosoppressiva. Il paziente è diventato quello che si dice una "chimera biologica", cioè un organismo in cui coesistono tessuti di due diversi individui: i sistemi emopoietico ed immunologico sono del donatore, mentre tutti gli altri tessuti sono del ricevente.

Se donatore e ricevente avevano gruppo sanguigno diverso, dopo il trapianto il ricevente cambia gruppo per acquisire quello del donatore.

Se donatore e ricevente sono di sesso diverso, nelle cellule emopoietiche del ricevente e nelle sue cellule

linfoidi sono riconoscibili i marcatori del sesso del donatore, mentre le altre cellule (bulbi piliferi e cellule della mucosa buccale) conservano i marcatori del sesso del ricevente.

Attualmente sono 3 le fonti di CSE e le metodiche di prelievo:

Midollo osseo

La raccolta di CSE contenute nel midollo osseo vengono prelevate in anestesia generale o spinale attraverso aghi-aspirati multipli di sangue midollare dalle creste iliache posteriori, con un intervento di circa 45 minuti, filtrato e infuso al paziente per via endovenosa. La quantità prelevata (0,7-1 litro) varia in funzione del peso del donatore e del ricevente. Dopo il prelievo l'ospedalizzazione dura 48 ore e viene consigliato un periodo di riposo di 4-5 giorni.

Durante il prelievo vengono trasfuse 1-2 unità di sangue precedentemente prelevate al donatore stesso una settimana prima.

I rischi correlati al prelievo sono essenzialmente di tipo infettivologico e anestesilogico e sono quantificati in circa 1:30/1:35.000. Normalmente il prelievo comporta solo un indolenzimento destinato a sparire nell'arco di pochi giorni. Astenia e lieve deficit immunitario i possibili effetti collaterali.

Sangue venoso periferico



La raccolta del sangue periferico avviene mediante l'uso di separatori cellulari, tramite staminoafesi, molto simile ad una normale plasmafesi, previa somministrazione di fattori di crescita (CFS) nei 5 giorni immediatamente antecedenti la donazione, che incrementano e mobilitano le CSE dal midollo osseo al sangue periferico.

La procedura è effettuata in regime di day hospital e dura 4-5 ore con la possibilità di ripeterla.

I possibili effetti collaterali sono: cefalea, dolori ossei, formicolii e astenia di entità modesta e ben controllabili con comuni antidolorifici. I rischi, estremamente rari, possono essere: abbassamento piastrinico, ingrossamento della milza e fenomeni trombotici.

GLI ESAMI DI FOLLOW-UP COMPREDONO:

2 giorni dopo: esami ematochimici

1 settimana dopo: esami ematochimici

1 mese dopo: ecografia della milza

Per 10 anni: controlli ematochimici

La scelta della modalità avviene sulla base sia delle necessità del paziente sia della disponibilità del donatore.

Sangue cordonale (SCO)

Prelevato dal cordone ombelicale e poi crioconservato.



Chi può candidarsi come donatore di midollo osseo

Qualunque individuo in buona salute di età compresa tra i 18 e i 35 anni, che abbia un peso superiore ai 50 kg. I suoi requisiti devono rientrare nelle caratteristiche richieste dalla legge trasfusionale italiana per i donatori di sangue.

Al momento dell'iscrizione viene richiesta la sottoscrizione di un consenso informato e la compilazione di un questionario anamnestico, durante un colloquio medico. Per accertare la compatibilità basta sottoporsi ad un prelievo di sangue venoso o di cellule della mucosa mediante tampone salivare, sui quali viene effettuata la tipizzazione HLA e firmare l'adesione al Registro Italiano Donatori di Midollo Osseo (IBMDR) con sede a Genova presso il laboratorio di istocompatibilità degli Ospedali Galliera.

I risultati delle analisi vengono inseriti in un archivio elettronico gestito a livello nazionale dall'IBMDR, collegato a numerosi registri internazionali ed il volontario diventerà un "potenziale" donatore (primo livello). "Potenziale" perché potrebbe rimanere iscritto senza la necessità di dover donare. La disponibilità del donatore resta valida fino al raggiungimento dei 55 anni. Nel caso in cui, a questo primo livello, venga riscontrata una compatibilità con un paziente in lista d'attesa, gli aspiranti donatori vengono nuovamente contattati e sottoposti ad indagini genetiche più approfondite (secondo livello). Confermata la buona compatibilità, una successiva serie di accurate visite mediche del centro trapianti appurano lo stato di idoneità del candidato donatore. La donazione di midollo è rigorosamente anonima, gratuita e non ha limiti geografici.

Il donatore, nonostante l'iscrizione al registro, avrà sempre e in qualunque momento la facoltà di ritirare il proprio consenso.

I valori del sangue tornano alla normalità entro breve tempo dopo la donazione di midollo.

Pertanto, per motivi medici, un donatore di midollo può ri-donare il midollo senza problemi se uno della propria famiglia ne avesse bisogno. Per motivi etici, la legge italiana prevede però che chi ha donato una volta per uno sconosciuto, venga sospeso dal registro in modo tale da non essere più disponibile per altri estranei. Si può stimare che solo in Italia circa un migliaio di persone ogni anno, di cui quasi la metà bambini, potrebbero trarre beneficio da questa terapia che in molti casi rappresenta l'unica possibilità per continuare a vivere. Nel mondo ci sono più di 10 milioni di DMO, in Italia oltre 380.000, ma si auspica aumentino ancora!

“ **Il senso della vita è quello di trovare il vostro dono, lo scopo è quello di regalarlo** ”
(Pablo Picasso)