

PAOLO DI BARTOLOMEO
Direttore Dipartimento
Ematologia - Ospedale Civile
di Pescara

Convegno AIL - 21 Giugno 2013 - Pescara - Il parte - ricerca Il Volontariato dell'AIL: Finanza etica e Ricerca

Dottor Giuseppe Fioritoni (Moderatore)

Io vorrei adesso presentare il prossimo relatore che è il dottor Paolo Di Bartolomeo. Inutili le presentazioni, lo conoscete tutti, però io credo di dovervi rubare due minuti per Paolo che è uno dei fondatori dell'ematologia, è uno che ha condiviso da sempre la stessa passione per la professione che ha contraddistinto noi più anziani: io e Antonio Iacone siamo andati in pensione ma lui è ancora in sella, è un ragazzo, in una sorta di staffetta anagrafica che io spero possa continuare ancora in futuro per l'ematologia per mantenere anche quell'identità che dal 1973 è stata data alla nostra struttura. Quindi invito Paolo a parlare di un tema che è a lui carissimo. Lui dirige attualmente tutto il dipartimento di ematologia, si è assunto l'onere di due unità operative. La sua unità fa più di 100 trapianti l'anno, quindi è uno dei massimi esperti a livello nazionale di trapiantologia. Non dimentichiamo che a Pescara il primo trapianto è stato fatto nel 1976, il primo trapianto in Italia, quindi c'è una storia dietro che in qualche modo continua.

Dottor Paolo Di Bartolomeo (relatore). Ringrazio il Dr. Giuseppe Fioritoni, amico di sempre, e l'AIL di Pescara per l'invito a partecipare a questo convegno e darvi l'opportunità di condividere con voi quella che è stata la passione della

mia vita professionale, ossia le malattie del sangue e in particolare il trapianto di midollo osseo. Ho cercato di dare a questa mia presentazione un taglio divulgativo in considerazione del pubblico presente costituito da non medici. Per farvi capire cos'è un trapianto di midollo osseo partiamo dal presupposto principale, cioè che la cellula staminale emopoietica totipotente è la cellula che sta alla base di tutto il sistema del midollo osseo.

In tutte le malattie del midollo osseo (emopatie), siano esse di natura neoplastica (es. leucemie acute e croniche, mieloma, mielodisplasie), non neoplastica (aplasia midollare) o congenita (talassemia, drepanocitosi, anemia di Fanconi), il difetto di base ossia la noxa patologica colpisce sempre la cellula staminale emopoietica (CSE). Tale cellula, come noto, ha due importantissime proprietà: da un lato maturare nel microambiente midollare e dare origine alle tre linee cellulari normali (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) e dall'altro rigenerare se stessa mantenendo così il sistema sempre attivo. Un'altra importantissima funzione della CSE, che riveste tra l'altro un ruolo fondamentale nel trapianto di midollo osseo (TMO), è quella di commissionare il sistema immunitario dell'individuo.

Come per ogni altro tipo di trapianto, il TMO ha l'obiettivo di sostituire un organo malato. Nel nostro caso in effetti non si tratta di

un organo ma di un tessuto che ha la caratteristica di essere distribuito in tutte le ossa sedi di midollo emopoietico. Il TMO ha dunque l'obiettivo di sostituire la CSE malata del paziente. Per tale motivo TMO e trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) sono termini assolutamente equivalenti.

Si parla di **TMO allogeneico** quando vengono utilizzate cellule staminali di un donatore sano (consanguineo o non consanguineo) per sostituire quelle malate del paziente. Si parla di **TMO singenico** quando il donatore di cellule staminali è un gemello monozigote del paziente. Si parla invece di **TMO autologo** quando sono le cellule staminali stesse del paziente, precedentemente raccolte, selezionate e criopreservate, ad essere reinfuse al paziente.

L'inizio della moderna trapiantologia per quanto riguarda il midollo osseo ha preso avvio e si è rapidamente sviluppata all'inizio del 1960 grazie alla identificazione e tipizzazione dei geni HLA che costituiscono il complesso maggiore di istocompatibilità nell'uomo. I geni HLA sono strettamente riuniti sul cromosoma 6 e sono ereditati come aptotipo. Per tanto due fratelli hanno una probabilità su 4 di essere HLA identici. Le prime applicazioni cliniche di TMO allogeneico furono avviate a Seattle negli Stati Uniti dal Prof. E. Donall Thomas, premio Nobel per la Medicina nel 1990. Tali esperienze hanno dato un impulso enorme al settore

dell'Ematologia in generale in tutto il mondo, al punto che oggi il trapianto di midollo è ritenuto parte integrante e in molti casi insostituibile per la cura di emopatie altrimenti mortali.

Indicazioni

Il TMO viene fondamentalmente impiegato per la cura di malattie ematologiche mieloidi e linfoidi maligne e per la cura di numerosi altri disordini ematologici e non ematologici. Nella Tabella 1 sono riportate le malattie che comunemente costituiscono indicazione per il trapianto midollare.

Come avviene il trapianto di midollo osseo

Il TMO è una complessa procedura terapeutica che si svolge in due fasi:

- 1) Condizionamento, ossia eradicazione completa del midollo e del sistema immunologico del ricevente mediante dosi sopralletali di chemioterapia e/o radioterapia;
- 2) Ripristino delle normali funzioni emopoietiche mediante trapianto di cellule staminali rese disponibili da un idoneo donatore sano o dal paziente stesso.

Gli obiettivi della terapia di condizionamento, che viene eseguita nella settimana antecedente il trapianto, sono sostanzialmente due: da un lato indurre la mieloablazione allo scopo di fare spazio nelle lacune midollari e ottenere, se possibile, l'eradicazione della malattia di base; dall'altro eliminare o quanto meno ridurre drasticamente le difese immunologiche del ricevente al fine di permettere l'attecchimento delle nuove cellule staminali e impedirne il rigetto. Senza la terapia di condizionamento, che può variare da malattia a malattia, il TMO non avrebbe modo di essere portato a termine. Il risultato immediato della terapia di condizionamento è che già dopo alcuni giorni il paziente entra nella fase di aplasia. Il valore dei leucociti scende rapidamente a zero, così pure l'emoglobina e le piastrine. Per tale motivo il paziente viene ospitato in una camera sterile e riceve decontaminazione gastrointestinale e cibi sterili allo scopo di ridurre quanto più possibile il rischio di infezioni. La degenza in camera sterile si protrae in media per 5 - 6 settimane.

Una volta completata la terapia di condizionamento, il paziente è pronto per ricevere le nuove cellule staminali, siano esse quelle proprie (trapianto autologo) o quelle di un donatore sano (trapianto allogenico).

Fonti di cellule staminali e trapianto

Le fonti di CSE sono 3: 1) **Midollo osseo**: è stata la prima fonte di CSE impiegate per trapianto. Le ossa del bacino sono particolarmente ricche di midollo osseo e in aggiunta sono facilmente accessibili. Il prelievo del midollo viene effettuato in narcosi generale mediante aspirazioni multiple dalle creste iliache posteriori. Ciò che si preleva è in effetti sangue midollare, ossia una minima quantità di cellule staminali (meno del 1% dell'organismo, ma sufficienti per il trapianto) commista a sangue. Il quantitativo finale di sangue midollare prelevato (mediamente 800 - 1000 ml) non deve impressionare. Durante il prelievo del midollo osseo al donatore viene di regola reinfuso sangue proprio opportunamente messo da parte nelle due settimane antecedenti la donazione di

TRAPIANTO AUTOLOGO *

Malattie maligne

Mieloma multiplo, Linfoma non-Hodgkin, Linfoma di Hodgkin, Leucemia mieloide acuta
Tumori solidi (Neuroblastoma, Cancro della mammella, Cancro dell'ovaio, Tumori germinali)

Altre malattie

Malattie autoimmunitarie (Sclerosi multipla, Lupus eritematoso sistemico, Artrite reumatoide)
Amiloidosi

TRAPIANTO ALLOGENICO §

Malattie maligne

Leucemia mieloide acuta, Leucemia linfoblastica acuta, Leucemia mieloide cronica, Sindrome mielodisplastica, Disordini mieloproliferativi (Mielofibrosi), Linfoma non-Hodgkin, Linfoma di Hodgkin, Leucemia linfatica cronica, Mieloma multiplo

Malattie congenite

Talassemia major, Drepanocitosi, Anemia di Fanconi, Anemia di Blackfan-Diamond, Deficit Immunologico combinato, Sindrome di Wiskott-Aldrich, Errori congeniti del metabolismo

Altre malattie

Aplasia midollare, Emoglobinuria parossistica notturna

* Oltre 30.000 trapianti di tipo autologo vengono effettuati annualmente nel mondo, due terzi dei quali per mieloma multiplo e linfoma non-Hodgkin

§ Oltre 15.000 trapianti di tipo allogenico vengono effettuati annualmente nel mondo, nella metà dei casi per leucemia acuta.

midollo. Alla fine del prelievo pertanto si ha un bilanciamento delle perdite ematiche e il donatore di norma lascia l'ospedale il giorno successivo alla donazione. 2) **Sangue periferico:** il sangue circolante contiene di norma CSE, sia pure in quantità veramente esigua. Se un individuo normale viene sottoposto a stimolazione con fattore di crescita granulocitario (Filgrastim, Lenograstim) per 4-5 giorni, il midollo osseo immette nel sangue una grande quantità di CSE. Queste ultime possono essere facilmente identificate e quantizzate mediante anticorpi monoclonali (CD34+). Una volta raggiunto il picco di mobilitazione, le CSE CD34+ vengono raccolte mediante separatore cellulare (afèresi) e sono così disponibili e pronte in gran numero per essere trapiantate; 3) **Cordone ombelicale:** il cordone ombelicale che lega il feto alla placenta contiene a tutti gli effetti CSE. Al momento del parto, se la partorienta ha acconsentito alla donazione, il cordone ombelicale non viene eliminato ma sottoposto a "spremitura" al fine di raccogliere il sangue in esso contenuto. La modesta quantità di sangue cordonale / placentare (80-100 ml) contiene un buon numero di CSE, che vengono quantizzate, raccolte in speciali sacche e criopreservate nella banca del cordone. Al momento sono oltre 400 mila le unità di sangue cordonale criopreservate nelle principali banche di cordone nel mondo e a disposizione per qualunque paziente ne abbia bisogno.

Trapianto e attecchimento

Il TMO non è un intervento chirurgico. Una volta completata la terapia di condizionamento e una volta raccolte le CSE (midollari, del sangue periferico o del cordone non fa alcuna differenza), avviene il trapianto vero e proprio che consiste nell'infusione delle CSE stesse nel paziente attraverso il torrente circolatorio. Si tratta in effetti di una vera e propria trasfusione che tuttavia ha un obiettivo primario,

ossia quello di trasferire le preziose CSE in tutte le normali sedi di midollo osseo. Le CSE hanno infatti una capacità strabiliante, ossia quella di sentire l'aria di casa (homing in termine anglosassone). Ciò equivale a dire che quando le CSE attraversano la microcircolazione capillare raggiungono le sedi midollari lasciando il torrente circolatorio e migrano nelle lacune ossee che la terapia di condizionamento ha reso pronte a riceverle. Di norma il giorno del trapianto viene indicato come giorno 0. Gli eventi biologici che susseguono al trapianto sono a dir poco straordinari. Per effetto della terapia di condizionamento il paziente entra in aplasia mediamente dopo 2-3 giorni dal trapianto. Il suo midollo è ormai totalmente impoverito ma già contiene nuove CSE. Queste ultime impiegano mediamente 2 settimane per maturare e dare nuove linee cellulari. Pertanto di norma dopo 10-15 giorni dal trapianto il valore dei globuli bianchi nel sangue periferico comincia ad aumentare progressivamente. A seguire anche i globuli rossi e quindi l'emoglobina e le piastrine iniziano la risalita. Se non insorgono complicazioni il recupero ematologico si completa entro 4-6 settimane. Il paziente è tornato ad essere ematologicamente autonomo e può lasciare la camera sterile. Se a questo punto andiamo a testare con metodologia appropriata il DNA delle cellule midollari vedremo che tali cellule non sono più quelle del paziente ma quelle del donatore. Se ad esempio trapiantiamo un paziente di sesso maschile trapiantato con CSE di donatore di sesso femminile troveremo che nel midollo e nel sangue circolante le cellule sono di sesso femminile. In un individuo maschio coesistono pertanto due tipi di cellule, maschili e femminili. Nella trapiantologia questa condizione viene definita chimera, termine estrapolato dalla mitologia greca. La chimera era un animale in cui coesi-

stavano più specie di animali (leone, capra, serpente). La documentazione della raggiunta chimera è il segno tangibile della riuscita biologica del trapianto. Purtroppo in alcuni la chimera non equivale a guarigione certa. Alcuni pazienti manifestano infatti una ricaduta (recidiva) della malattia primaria nonostante già a due mesi dal trapianto abbiano ottenuto una chimera completa.

Decorso post-trapianto e complicanze

Soprattutto nei primi 2-3 mesi successivi al trapianto e, in misura minore, nei mesi successivi il paziente è esposto a diverse possibili complicazioni, di gravità variabile, in alcuni casi potenzialmente pericolose per la vita. Tali complicanze sono in massima parte legate alla particolare situazione immunologica in cui il paziente viene a trovarsi.

Il TMO è infatti l'unica condizione nella medicina in cui è presente una doppia barriera immunologica. Da un lato ci troviamo di fronte a quella che è la fisiologica e naturale barriera del rigetto, ossia la **reazione dell'ospite contro il trapianto**. Questa barriera nel TMO viene in gran parte annullata sia dalla chemioterapia a cui il paziente è stato sottoposto in precedenza se affetto da malattia neoplastica sia dalla terapia di condizionamento. L'incidenza di rigetto, che consiste nel mancato attecchimento o nella perdita dell'attecchimento stesso, è particolarmente bassa (<5%) in corso di TMO. Il rigetto rappresenta in ogni caso una situazione estremamente grave per il paziente che da un lato si trova ad essere sprovvisto del suo midollo in quanto soppresso dal condizionamento e dall'altro rimane privo delle nuove CSE che sono state rigettate e non hanno avuto modo di maturare. Il rigetto richiede di norma un immediato secondo trapianto previa ulteriore terapia di condizionamento immunosoppress-

siva con tutte le implicazioni cliniche negative che ciò comporta. Alcuni fattori possono incidere sull'instaurarsi del rigetto, in particolare effetti tossici dei farmaci impiegati e infezioni intercorrenti). La seconda barriera immunologica in corso di TMO è la **reazione del trapianto contro l'ospite**, in termini anglosassone conosciuta come **graft-versus-host disease** (GvHD). Tale reazione, presente in medicina solo dopo trapianto di midollo, è dovuta all'attacco immunologico che le cellule immunitarie (linfociti T) del donatore esercitano nei confronti degli organi del ricevente. Tale attacco avviene di solito nel 50-70% dei casi e può avere quadri clinici variabili come presentazione (eritema, diarrea, ittero) e gravità. Se da un lato la GvHD rappresenta indubbiamente il principale ostacolo alla riuscita del trapianto, è anche vero che essa può essere un valido aiuto per il paziente stesso in quanto i linfociti T del donatore possono attaccare e distruggere le cellule tumorali residue del paziente e contribuire in maniera determinante alla guarigione definitiva della malattia di base.

Le infezioni, dovute al deficit immunologico che i farmaci e il trapianto stesso inducono, rappresentano una delle complicanze più temibili dopo TMO. A seconda della fase del trapianto (aplasia iniziale, GvHD, recupero immunologico tardivo) le infezioni possono essere batteriche, micotiche e virali. Se le infezioni batteriche sono controllabili nella maggior parte dei casi con opportuna terapia antibiotica, le infezioni micotiche, in particolare l'aspergillosi, e quelle virali (in particolari le infezioni da riattivazione del citomegalovirus e del virus di Epstein Barr) possono aprire la strada a pericolose situazioni cliniche per il paziente.

Gli effetti tossici dei farmaci impiegati (chemioterapia e immunosoppressione in particolare) e la difficoltà biologica a far coesistere i

due sistemi immunitari del ricevente e del donatore costituiscono la base delle diverse e innumerevoli complicanze che possono instaurarsi dopo TMO (cardiopatie, encefalopatie, cistite emorragica, per citarne alcune). Tali complicanze sono in alcuni casi non controllabili con la terapia e rendono ragione del tasso di mortalità trapianto-correlata (transplant related mortality, TRM). Molti sono i fattori che influiscono sulla TRM (età del paziente, malattia di base, grado di compatibilità del donatore, coesistenza di comorbidità nel ricevente, ed altri ancora) al punto che essa può variare dal 5-10% nei casi più favorevoli (ad es. trapianto in bambini da donatore familiare compatibile) al 50% e più nei casi in cui sono presenti più fattori di rischio.

Risultati del TMO

Molte malattie ematologiche, un tempo considerate letali, possono oggi essere aggredite e trattate con la terapia trapiantologica. Quanto più il trattamento è precoce e le condizioni cliniche del paziente buone, tanto più i risultati sono positivi e portano a guarigione definitiva. Molti sono i fattori che influiscono sulla sopravvivenza e la guarigione del paziente sottoposto a TMO. I più importanti sono: età del ricevente e del donatore, tipo e stadio della malattia di base, sorgente di cellule staminali, grado di compatibilità, presenza di comorbidità nel ricevente. Nella Tabella 2 sono schematicamente riportati i risultati ottenuti con il trapianto in alcune malattie ematologiche. La Figura 1 mostra i risultati in 115 pazienti talassemici sottoposti a TMO nel Centro di Pescara. Il follow-up medio post-trapianto di questi pazienti era di 15 anni (range, 1 - 24 anni). La Figura 2 descrive i risultati ottenuti sempre a Pescara in alcune malattie ematologiche maligne. Nel corso degli anni le indicazioni sono di certo cambiate. In tal senso è esemplificativa

la leucemia mieloide cronica, che fino alla fine degli anni '90 costituiva indicazione assoluta al trapianto. Grazie all'avvento di nuovi farmaci cosiddetti intelligenti (inibitori della tirosinchinasi quali Imatinib, Dasatinib, Nilotinib) l'indicazione al trapianto è completamente cambiata al punto che oggi solo per alcuni pazienti non responsivi alla terapia con inibitori il trapianto viene posto come indicazione primaria. Per le altre malattie ematologiche che più comunemente necessitano di trapianto come le leucemie acute, l'indicazione trapiantologica si è sempre più ristretta, soprattutto per i pazienti in prima remissione. Molti studi sono stati effettuati e molti altri sono in corso per individuare i fattori di rischio, in particolare la citogenetica e la biologia molecolare, per individuare quali pazienti devono essere precocemente sottoposti a TMO e quali possono invece attendere in quanto candidati a guarigione con la sola chemioterapia. Un discorso a parte merita la talassemia major, malattia del tutto particolare in quanto trattabile con ottimi risultati con la terapia convenzionale (trasfusioni e ferrochelanti). I pazienti ben trattati con la terapia convenzionale hanno infatti un'aspettativa di vita molto lunga, in alcuni casi di molti decenni. È evidente che una terapia potenzialmente pericolosa per la vita come il TMO, sia pure in una bassa percentuale di casi (<10% nei casi più favorevoli), e che offre una probabilità di guarigione definitiva anche superiore al 90%, deve essere attentamente valutata dal paziente, se adulto, o dai genitori in caso di bambini, e messa a confronto con i risultati della terapia convenzionale.

Cosa si intende per compatibilità?

Il requisito fondamentale per il successo del trapianto midollare è che il paziente ed il donatore siano geneticamente uguali, ossia condividano gli antigeni di istocompati-

bilità, che nell'uomo prendono il nome di antigeni HLA (Human Leukocyte-System A).

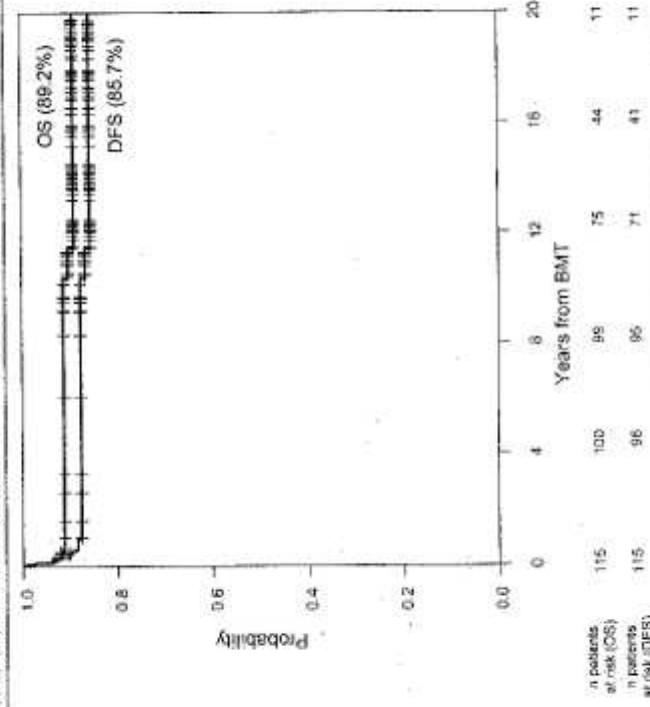
Gli antigeni HLA sono proteine che si trovano sulla membrana delle cellule e sono specifici per ogni individuo. La valutazione del grado di compatibilità si fa mediante un esame, chiamato **tipizzazione HLA**, attraverso la quale si studiano le caratteristiche genetiche del donatore e del ricevente. Per eseguire la tipizzazione HLA è sufficiente un semplice prelievo di sangue per avere a disposizione le cellule su cui eseguire analisi di laboratorio rivolte a identificare i geni HLA.

Perché servono donatori di midollo osseo?

Statisticamente su 100 pazienti eleggibili al TMO soltanto 30 dispongono di un donatore familiare compatibile, di solito un fratello o una sorella, e possono dunque essere sottoposti a trapianto nelle migliori condizioni possibili da un punto di vista immunologico. Questo dato sul piano pratico si traduce nel fatto che ogni anno in Italia circa 700 pazienti, molti dei quali bambini, hanno necessità di essere sottoposti a trapianto e non dispongono di un donatore geneticamente idoneo. Già da alcuni anni pertanto tale constatazione ha spinto gli ematologi a cercare il donatore al di fuori dell'ambito familiare. I risultati soddisfacenti ottenuti ricorrendo a donatori non consanguinei hanno portato, nonostante l'estrema difficoltà nel reperire soggetti con caratteristiche genetiche simili a quelle del paziente, al fiorire in tutto il mondo di Registri Nazionali di potenziali donatori di midollo. Tali organizzazioni costituiscono delle vere e proprie banche dati che, collegate fra loro in una rete internazionale, rendono accessibile ad un singolo paziente un pool di donatori estremamente ampio. Anche in Italia è stato avviato, sulla spinta di diverse Società Scientifiche interes-

	% TRM 100 giorni	% DFS 5 anni
TRAPIANTO AUTOLOGO		
<i>L₂H a grandi cellule diffuso</i>		
• In prima recidiva chemiosensibile	3-5	45-50
• In seconda recidiva chemiosensibile	5-8	30-35
• Refrattario	10-20	5-10
TRAPIANTO ALLOGENICO		
<i>Leucemia mieloide acuta</i>		
• In prima remissione	10-15	55-65
• In seconda remissione	10-20	40-50
• Refrattaria	30-40	10-20
<i>Leucemia mieloide cronica</i>		
• In prima fase cronica	10-15	70-80
• In fase accelerata	15-20	35-40
• In crisi blastica	35-45	5-15
<i>Leucemia linfoblastica acuta</i>		
• In prima remissione	10-15	50-60
• In seconda remissione	10-20	40-50
• Refrattaria	30-40	5-10
<i>Talassemia major</i>		
• In bambini in fase precoce	5-10	90-95
• In adulti in fase tardiva	15-20	70-80

TRM = transplant-related mortality (mortalità legata al trapianto); DFS = disease-free survival (sopravvivenza libera da malattia, guarigione)



sate alla materia (Società Italiana di Ematologia, Associazione Italiana di Immunogenetica e Biologia dei Trapianti, Associazione Italiana Ematologia e Oncologia Pediatrica, Società Italiana di Immunematologia e Trasfusione del Sangue), un programma denominato "Donazione di Midollo Osseo" ed esiste, dal 1989, un Registro Nazionale (IBMDR, Italian Bone Marrow Donor Registry) con sede a Genova presso il Laboratorio di Istocompatibilità dell'E.O. "Ospedali Galliera". Esso ha lo scopo di procurare ai pazienti ematologici in attesa di trapianto ma privi del donatore ideale (il fratello HLA-identico) un volontario, estraneo alla famiglia, con caratteristiche immunogenetiche tali da consentire l'atto terapeutico con elevate probabilità di successo. Al momento oltre 300 mila sono i donatori volontari italiani e oltre 11 milioni quelli in tutto il mondo.

Il donatore, al momento dell'iscrizione, deve avere un'età preferibilmente compresa tra i 18 e i 35 anni. Il sesso è indifferente. È opportuno che egli sia sano o comunque non affetto da malattie croniche di qualche importanza a carico dei principali organi o apparati. Allorché il candidato donatore soddisfa tutte le regole del reclutamento, egli viene caratterizzato (tipizzato) per gli antigeni HLA mediante un semplice prelievo di sangue e rilascia il consenso informato per essere incluso nella banca. I suoi dati genetici vengono registrati su un archivio informatico e trasferiti, attraverso il registro regionale, al registro nazionale. Da quel momento il donatore

rimane in attesa di una chiamata che potrebbe giungere magari dopo qualche giorno o addirittura mai. La chiamata da parte del registro di appartenenza è vincolata alla risconcordata apparente compatibilità con un paziente in lista d'attesa presso uno dei tanti centri di trapianto sparsi nel mondo. Quando viene identificato un donatore compatibile secondo gli standard IBMDR (rispondente cioè ai requisiti minimi di compatibilità stabiliti nelle linee guida), il Centro Trapianti richiede un campione ematico del donatore e provvede all'esecuzione dei test di compatibilità finale mediante la tecnica del DNA. In questa fase anche la tipizzazione del paziente deve essere confermata. Il volontario non consanguineo si ritiene selezionato quando i test finali avvalorano il grado di compatibilità tra donatore e ricevente e il Centro Trapianti esprime, su apposita modulistica, l'intenzione di voler eseguire il trapianto con il sangue midollare di quel donatore. Sul volontario prescelto, una volta ottenuto il suo definitivo consenso, vengono effettuati una serie di esami a tutela della sua salute e di quella del ricevente. Solo quando il Centro Donatori e il Centro Prelievi, cui affrisce il donatore, ritengono che lo stesso sia idoneo al prelievo di sangue midollare, il Centro Trapianti che ha in cura il paziente può iniziare il regime di condizionamento e tutte le procedure necessarie sul ricevente per prepararlo al trattamento trapiantologico. La donazione del midollo osseo o delle cellule staminali periferiche avviene sempre in assoluto anonimato e presso il centro più

vicino al luogo di residenza del donatore. Mai il donatore si reca nell'ospedale di appartenenza del paziente. Il midollo prelevato viene inviato con il mezzo più celere possibile al paziente che, già sottoposto alla terapia di condizionamento, è in trepida attesa del prezioso materiale midollare.

Futuro

Al momento, il TMO rappresenta la migliore terapia per molte malattie ematologiche. Studi prospettici e multicentrici sono rivolti in particolare ad individuare la terapia di condizionamento più favorevole per la riuscita del trapianto (condizionamento ablativo o a ridotta intensità, quest'ultima impropriamente detta minitrapianto). L'impiego di citochine antagoniste o di geni suicidi o l'infusione di linfociti T-regolatori possono ridurre l'incidenza e la gravità della GvHD, mentre la migliore conoscenza dei polimorfismi genetici coinvolti nel suo sviluppo possono aiutare a prevenire questa temibile complicanza post-trapianto. Le cellule staminali embrionali potrebbero diventare una sorgente di cellule staminali emopoietiche. I problemi legati alla istocompatibilità potrebbero essere risolti mediante istituzione di apposite banche di linee cellulari embrionali o creando linee cellulari staminali individualmente compatibili. La bioingegneria relativa alle cellule staminali embrionali potrebbe eliminare la necessità della tipizzazione HLA, così come la necessità di procurare cellule staminali emopoietiche e la necessità di terapia di preparazione al trapianto.