

# LA TERAPIA FETALE INVASIVA E NON INVASIVA

**Prof. Giuseppe Noia**

Negli ultimi 30 anni la medicina fetale ha assunto un ruolo estremamente importante soprattutto grazie alla diffusione delle tecniche diagnostiche ultrasonografiche che hanno aperto una finestra diretta sulla fisiologia e sulla fisiopatologia del mondo prenatale. Come per la medicina dell'adulto, è ormai accettata anche per il feto la presenza di un braccio diagnostico e di un braccio terapeutico.

Molti studi hanno ormai validato il protagonismo biologico dell'embrione, la sua intensa relazionalità con il mondo amniotico, con la placenta e soprattutto con la madre, l'acquisizione di conoscenze relative allo sviluppo neuro-comportamentale del feto, allo sviluppo neuro-sensoriale, alla dimostrazione di basi biologiche e neuro-fisiologiche del dolore fetale, alla intensa relazionalità psico-dinamica tra madre e feto che ha posto le basi per quello che oggi viene chiamato il vissuto psicologico del feto o psichismo fetale. Tutto ciò rende ragione della complessità e dell'importanza della diagnosi e della terapia prenatale.

Abbiamo assistito negli ultimi 20 anni, però, ad una divaricazione tra quello che è l'amplificazione del braccio diagnostico e l'esiguità relativa degli studi nel campo terapeutico. E' su questa linea, cioè quella del ricercare possibilità terapeutiche prenatali anche in condizioni ritenute pochi anni orsono non curabili, che ci siamo mossi nel campo della terapia fetale invasiva e non-invasiva. La risposta a questa divaricazione è esemplificata dalla tabella 1.

TERAPIE FETALI INVASIVE		
APPROCCIO	PATOLOGIE	SOPRAVVIVENZA
INTRA VASCOLARE	ISOIMMUNIZZAZIONE - RH DISORDINI DELLE PIASTRINE	40% > 92%
INTRA AMNIOTICO	p-PROM POLIAMNIOS GOZZO FETALE	0 > 40-60%
CAVITA' INTRA-SIEROSE	N.I.F.H. T.T.T.S	12% > 42%
TRATTO INTRA-URINARIO	UROPATIE OSTRUTTIVE	22% > 63%

Questi risultati sono stati ormai validati a livello nazionale ed internazionale e sono diventati patrimonio della cultura della medicina fetale. E' ovvio che i criteri che hanno guidati il raggiungimento di questi risultati erano essenzialmente 3:

- 1) La considerazione del feto come paziente da trattare con un approccio individualizzato e personalizzato
- 2) Un bilanciamento etico rigoroso che ha fatto scegliere in tutte le occasioni metodiche invasive con un rischio eticamente accettabile e proporzionato
- 3) Un counseling alla coppia che fosse estremamente veritiero sulle possibilità di terapia di quel feto e rifuggisse da forme di accanimento terapeutico.

Tutto l'apporto culturale finalizzato alla terapia prenatale (invasiva e non invasiva) è stato seguito parallelamente, negli ultimi 15 anni in particolare, da studi nell'animale sperimentale con la creazione di modelli di tipo malformativo e la sua successiva correzione prenatale (atresia delle vie biliari, ostruzione intestinale, mega-vescica patologica, idro-uretere nefrosi bilaterale da chiusura dell'uretra prossimale, spina bifida). Negli ultimi 8 anni è stato creato un modello finalizzato alla cura delle malattie genetiche. Tale modello è stato ottimizzato nel corso degli anni utilizzando una procedura di immissione ecoguidata di cellule staminali CD-34 purificate o CD-3 totali nella cavità celomatica dell'ovino (specie ovis aries comisana). Si tratta, quindi, di un modello di xenotrapianto (cellule staminali da cordone umano prelevato dopo consenso informato della paziente) immesse in epoche gestazionali molto precoci (40-46 giorni di età gestazionale) in feto di pecora, in un sito posto fuori dal corpo del ricevente, al fine di dimostrare:

- a) l'"homing" di queste cellule nell'afferire negli organi ematopoietici fetali
- b) la capacità di dimostrare un chimerismo pre- e post-natale
- c) la persistenza del chimerismo post-natale
- d) la possibilità di modulare la tolleranza immunitaria in un trapianto prenatale per malattie genetiche
- e) la possibilità di modulare la risposta riparativa ad un insulto distruttivo il parenchima di alcuni tessuti particolari (fegato, cervello, muscolo, cute).

Il trapianto prenatale è un obiettivo che negli ultimi 15 anni è stato effettuato nella specie umana con risultati contrastanti: nel gruppo delle immuno-deficienze congenite ha

raggiunto dei grossi successi, poiché l'assenza di una risposta immunitaria dovuto alla malattia stessa condiziona positivamente l'attecchimento, la persistenza post-natale e il risultato clinico a distanza.

Nel gruppo delle malattie genetiche come la beta-talassemia, invece, i risultati sono stati contraddittori: accanto ad un'efficacia tecnica di un positivo approccio ecoguidato sia alla cavità peritoneale sia al cordone ombelicale, non ha corrisposto nel tempo un tasso di chimerismo adeguatamente utile e quindi clinicamente valido per la cura definitiva della malattia.

Il nostro modello di trapianto prenatale con approccio celomatico è stato positivamente accolto dalla letteratura non solo per la relativa invasività e riproducibilità ma soprattutto per le basi concettuali che tale approccio permette. Infatti, l'immissione di staminali 3 settimane prima rispetto alle altre procedure favorisce il superamento della conflittualità immunologica, che, secondo le recenti valutazioni è l'unico vero ostacolo alla persistenza del trapianto. L'estrapolazione di questo modello dalla sperimentazione animale alla pratica clinica nell'umano ha bisogno di molte conferme immunobiologiche. Tuttavia, l'originalità del progetto e la continuità anche di tipo concettuale che lega queste procedure alla cura di malattie fetali ci permette di proporre questo filone di ricerca come una responsabilità istituzionale, storica e culturale cui non possiamo sottrarci.