

**RACCOLTA E TRAPIANTO
DI
CELLULE STAMINALI
EMOPOIETICHE**

TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

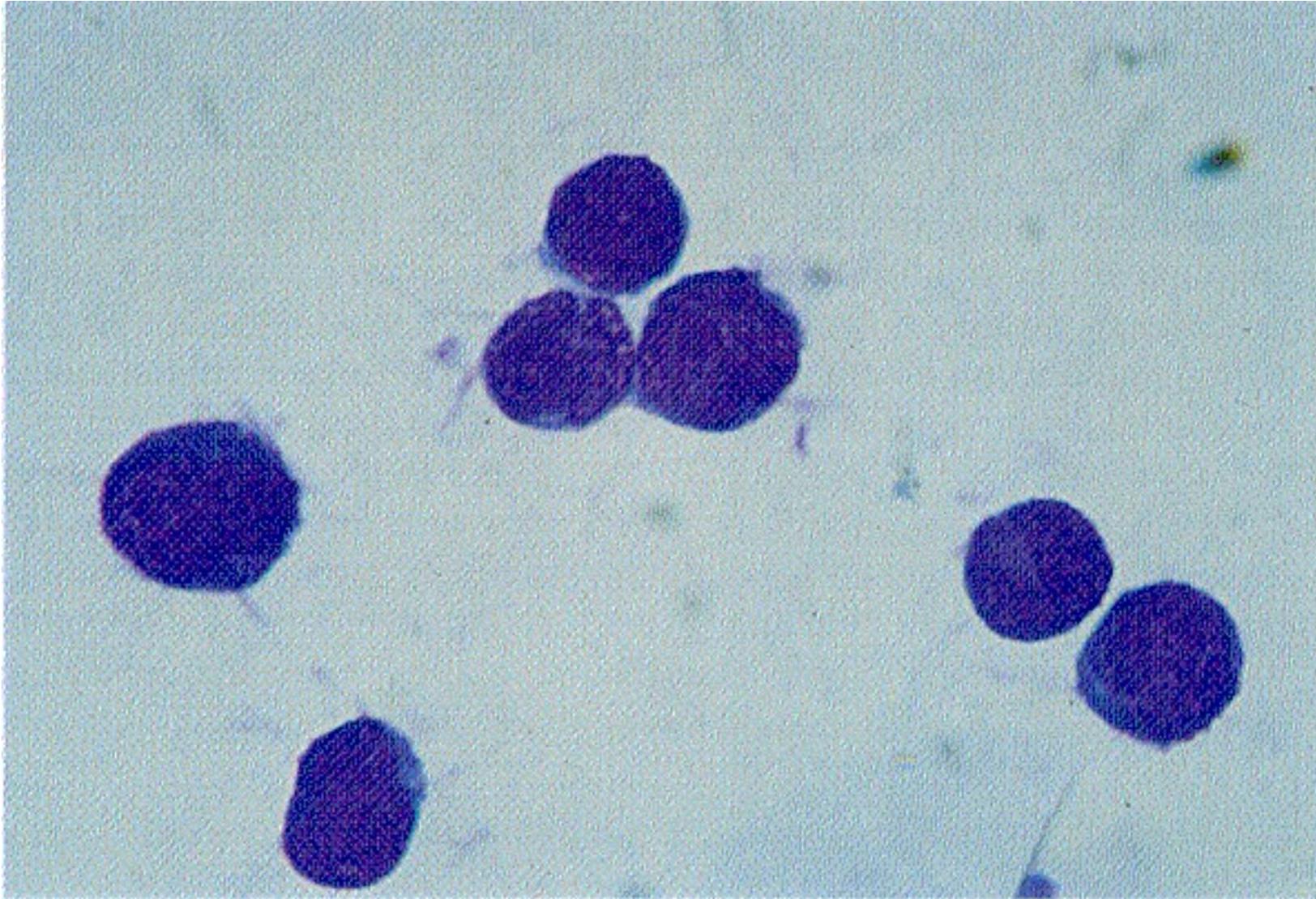
E' la trasfusione di cellule staminali emopoietiche prelevate in quantita' adeguata da un donatore idoneo (*trapianto allogenico*) o dal paziente stesso (*trapianto autologo*)



HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

<i>TYPE OF TRANSPLANT</i>	<i>DONOR</i>	<i>HLA MATCHING</i>	<i>SOURCE OF HSC</i>
SYNGENIC	SIBLING	IDENTICAL	BM or PB
ALLOGENIC	SIBLING UNRELATED SIBLING PARENT CHILD	IDENTICAL IDENTICAL or MISMATCHED MISMATCHED	BM, PB, CB
AUTOLOGOUS	SELF		BM or PB





FREQUENZA DELLE CELLULE STAMINALI CD34

- *MIDOLLO OSSEO:*

CONDIZIONI BASALI	1 %
STIMOLATO	5 %

- *SANGUE PERIFERICO*

CONDIZIONI BASALI	0.1 %
STIMOLATO	1 %



RACCOLTA CELLULE STAMINALI MIDOLLO

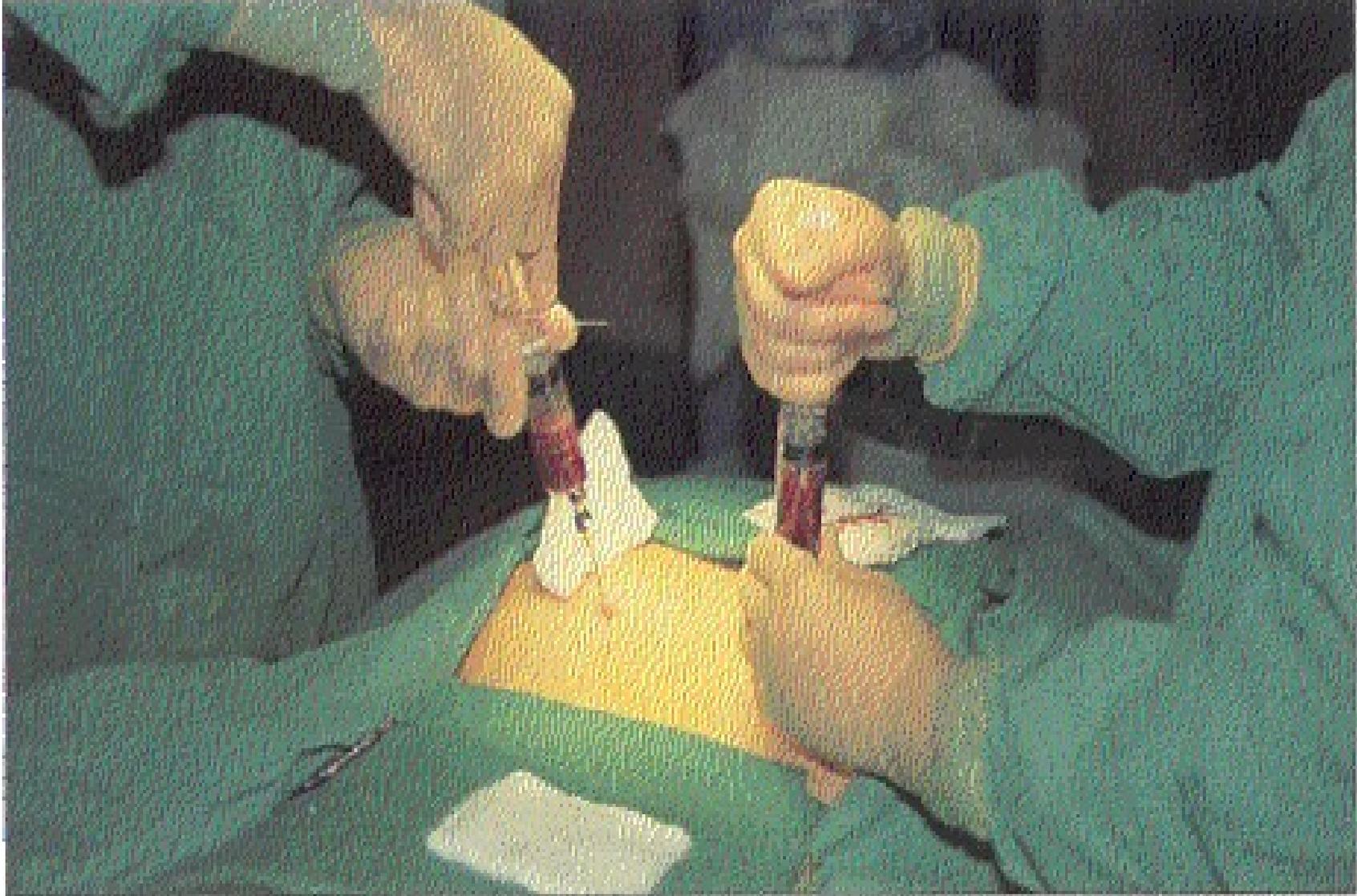
**ASPIRAZIONI MULTIPLE DALLA CRESTA ILIACA
POSTERIORE IN ANESTESIA GENERALE.**

(cresta iliaca anteriore e sterno)

**IL MIDOLLO VIENE ASPIRATO, PROCESSATO E
QUINDI CRIOPRESERVATO
O SUBITO REINFUSO**



RACCOLTA DI CELLULE STAMINALI DA MIDOLLO OSSEO



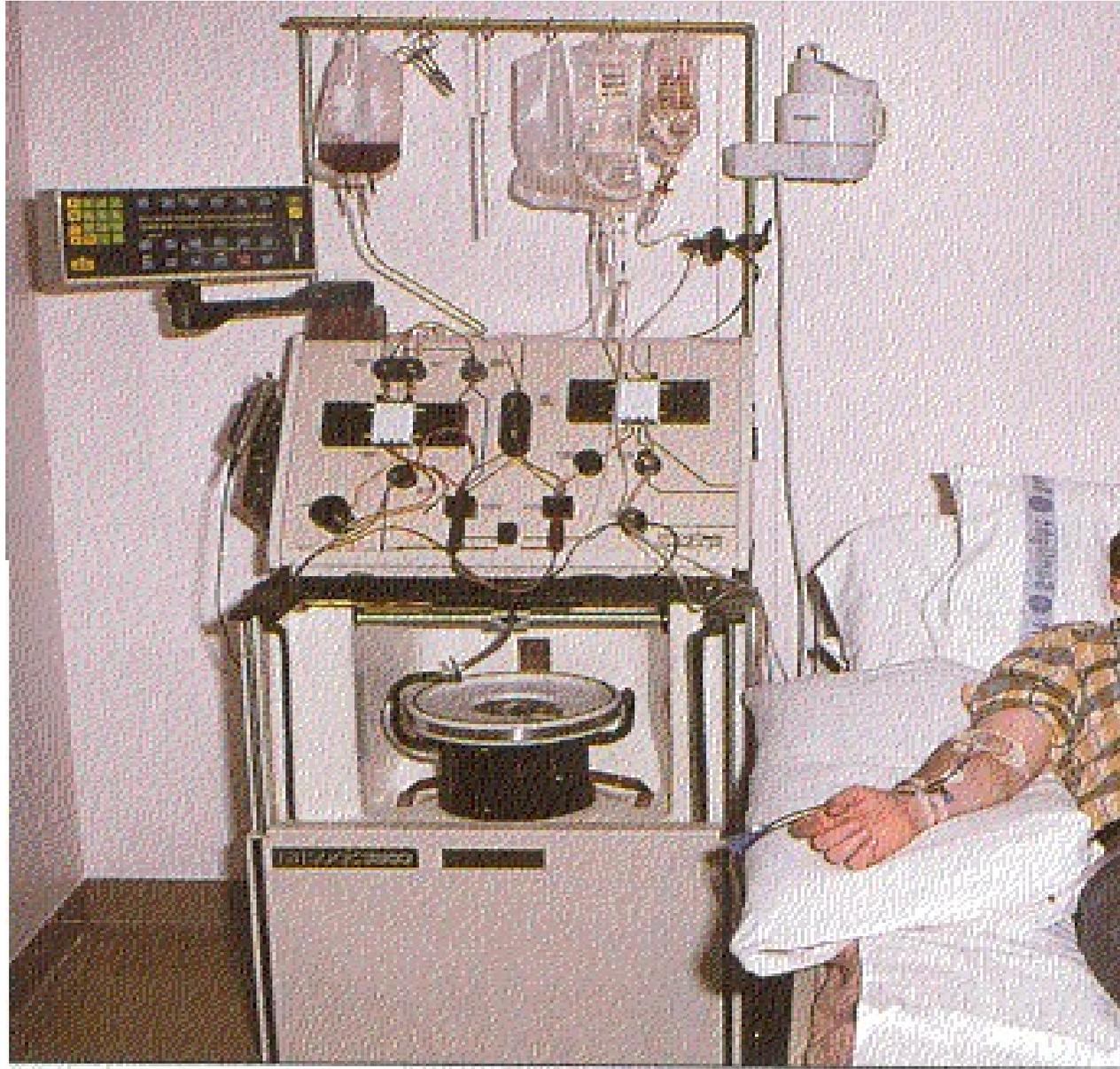
RACCOLTA CELLULE STAMINALI SANGUE PERIFERICO

- **La raccolta di cellule staminali da sangue periferico avviene tramite passaggio del sangue in una macchina che e' in grado di identificare le cellule staminali e di trattenerle, restituendo tutte le altre cellule al paziente.**

- **Le cellule staminali cosi' raccolte vengono concentrate e criopreservate o subito reinfuse.**



RACCOLTA DI CELLULE STAMINALI DA SANGUE PERIFERICO



Criopreservazione delle cellule staminali emopoietiche (CSE)

- CSE vitali per 2-3 giorni a temperature $>$ a t. di congelamento
- La criopreservazione mantiene inalterate le caratteristiche biologiche oltre i limiti di tempo naturali.
- Si esegue con congelatore programmato in azoto liquido
- **Possibili danni della crioconservazione:**
 1. Cristalli di ghiaccio e danno degli organuli cellulari
 2. Cristalli di ghiaccio extracellulari e disidratazione delle cellule
 3. Reidratazione ed espansione delle cellule durante lo scongelamento
 4. Funzionamento parziale degli enzimi cellulari a basse temperature con possibile accumulo di metaboliti tossici intermedi



Criopreservazione delle cellule staminali emopoietiche (CSE)

Crioconservante:

dimetilsolfossido (DMSO) al 5-10%
(disidratazione parziale intracellulare)

Principi base:

- DMSO aggiunto al plasma pochi ml alla volta mentre viene raffreddato su ghiaccio (reazione esotermica) → midollo
- Viene mantenuto lo stesso profilo termico delle componenti della miscela
- Controllo della velocità di raffreddamento



Crioconservazione e scongelamento

- A lungo termine a -196°C , a -80°C per brevi periodi
- Tempo 3-5 anni (max 10 anni ma con controllo della vitalità)
- Scongelamento delle sacche a bagno maria ($37-38^{\circ}\text{C}$) nel più breve tempo possibile
- Reinfusione subito dopo lo scongelamento

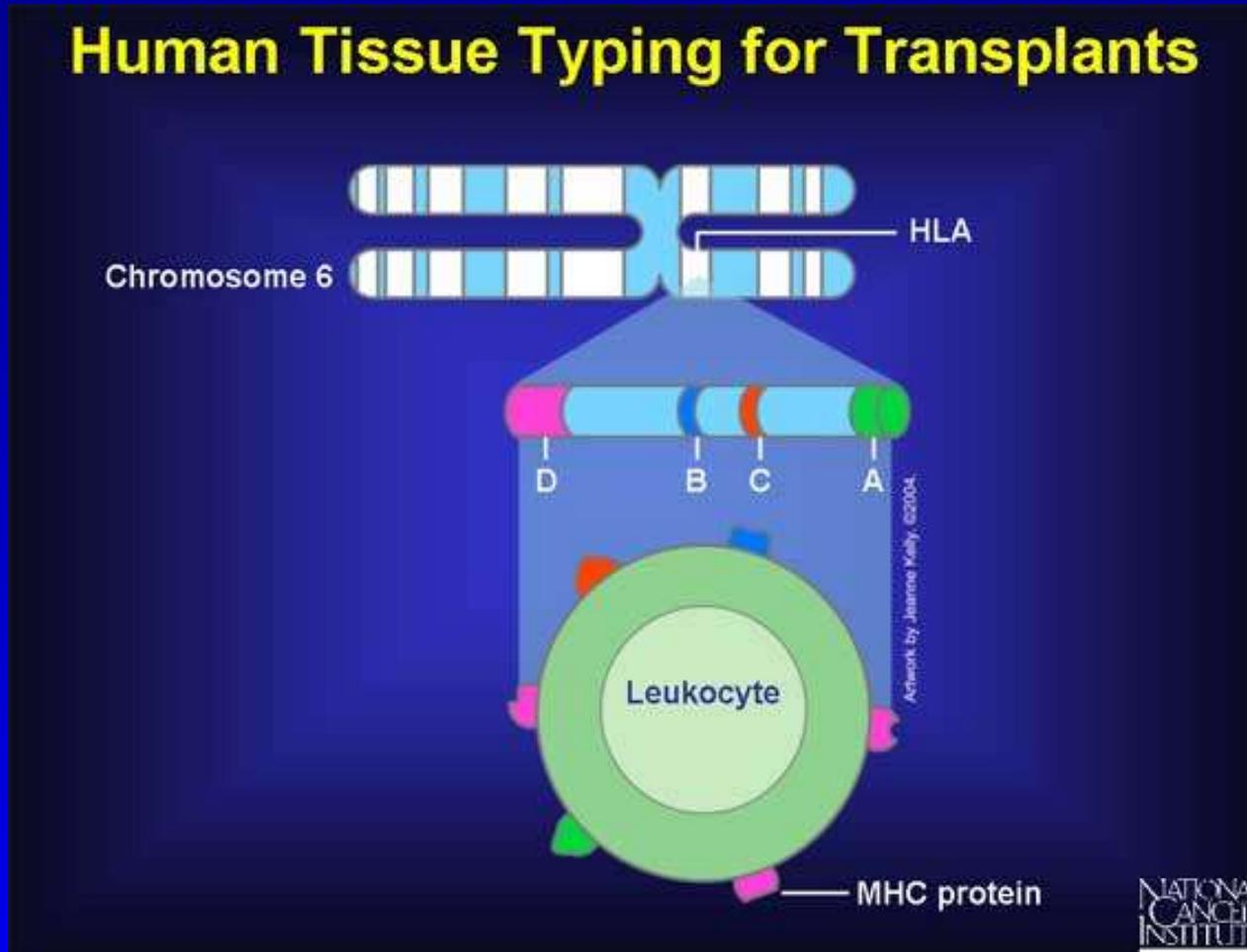


Trapianto di cellule staminali emopoietiche autologhe

- **Condizionamento: intensificazione della chemioterapia ovvero chemioterapia ad alte dosi**
- **Reinfusione delle CSE autologhe: funzione di “salvataggio”**
- **Efficacia terapeutica dal regime di condizionamento NON dalla reinfusione delle CSE autologhe**



Trapianto di CSE allogeniche e sistema HLA

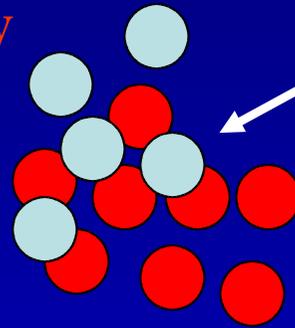


Trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche

Condizionamento

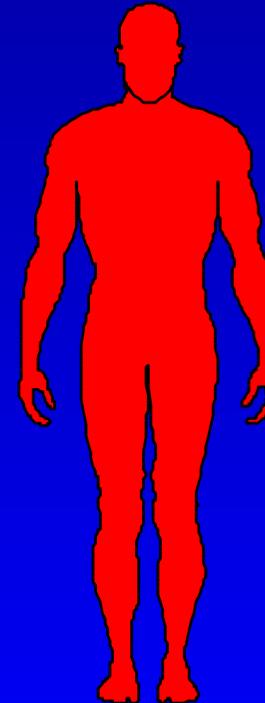
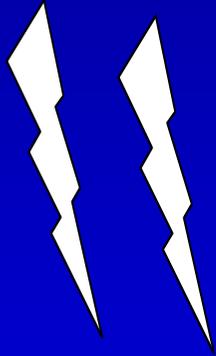
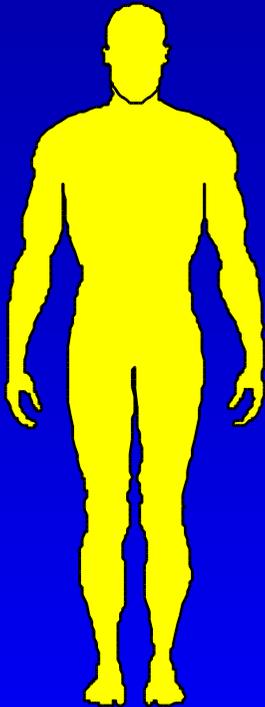
- mieloablattivo
- immunosoppressivo

Ly



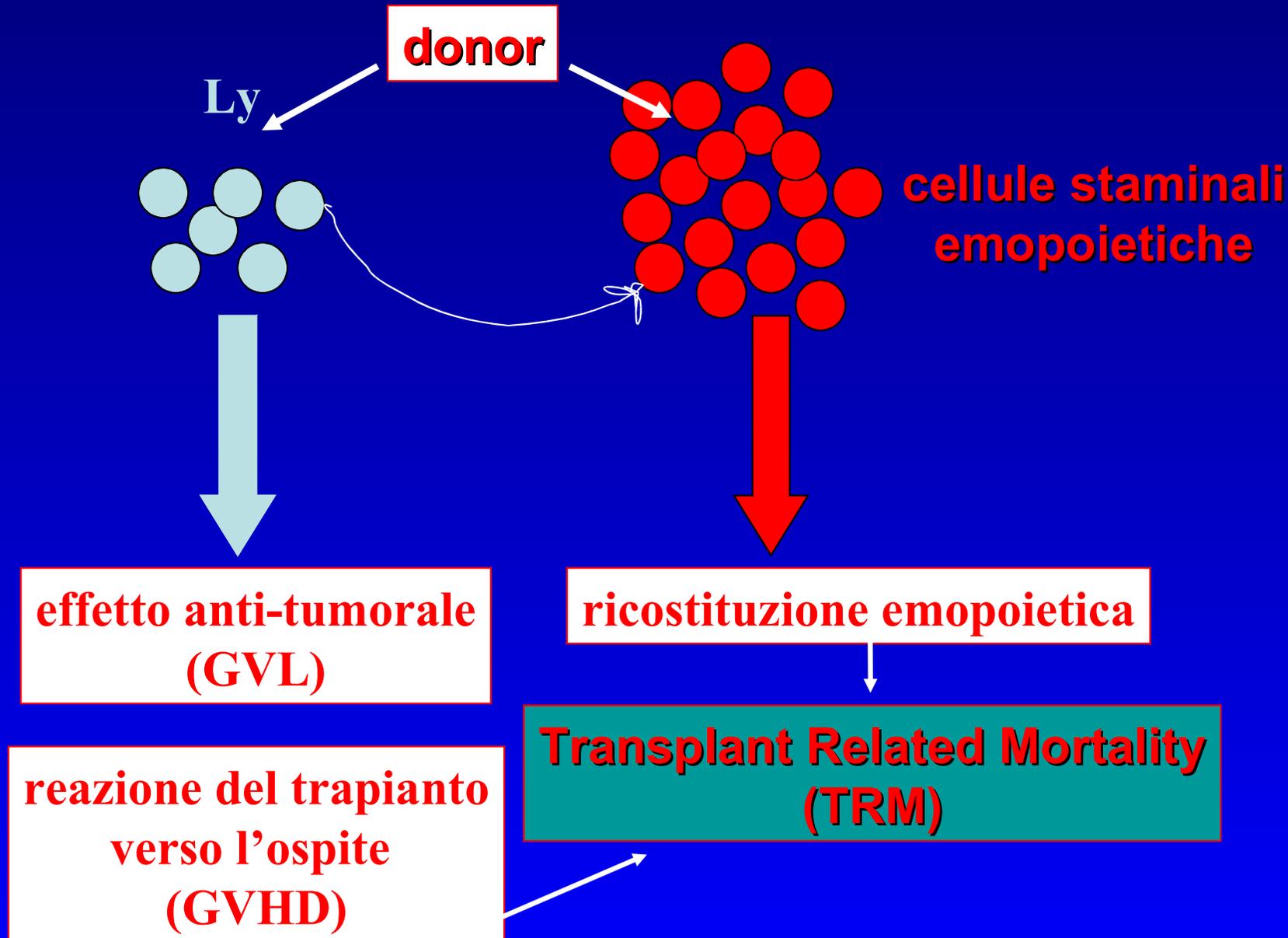
donor

cellule staminali emopoietiche

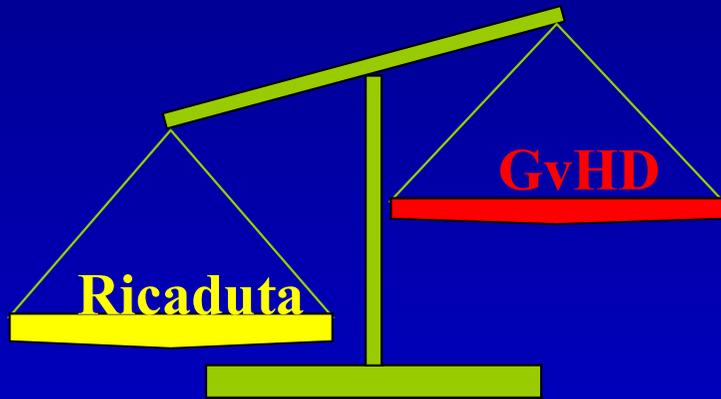


chimerismo completo

Trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche

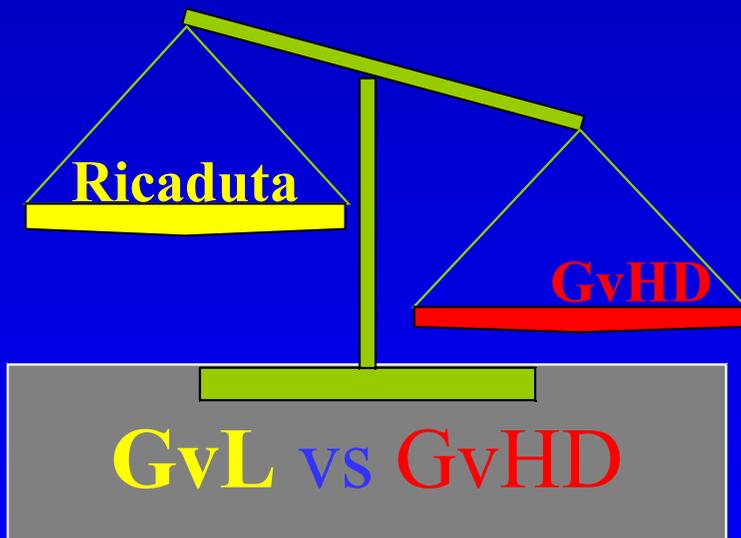


Graft-versus-Host reaction



Minore GvHD - GVL

Maggiore prob. di ricaduta



Maggiore GvHD + GVL

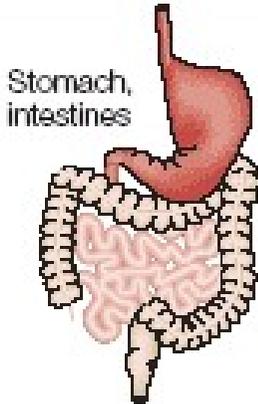
Minore prob. di ricaduta

Epithelial tissues

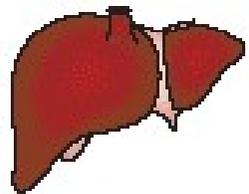
Skin



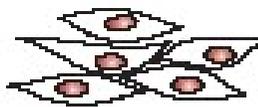
Stomach, intestines



Liver

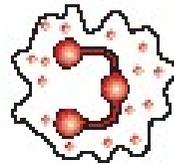


Fibroblasts

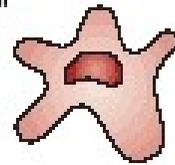


Haematopoietic system

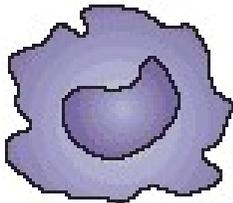
Neutrophil



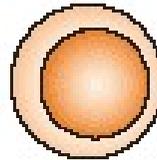
Antigen-presenting cell



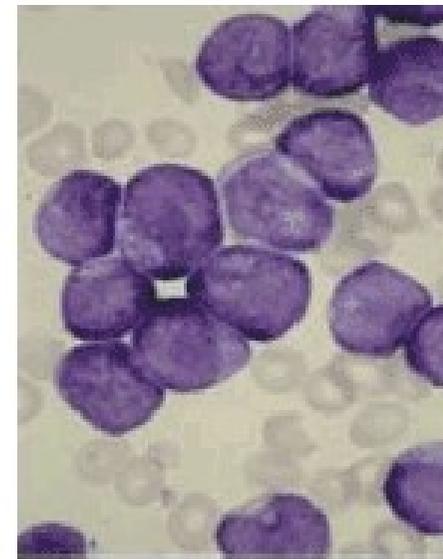
Macrophage



T cell

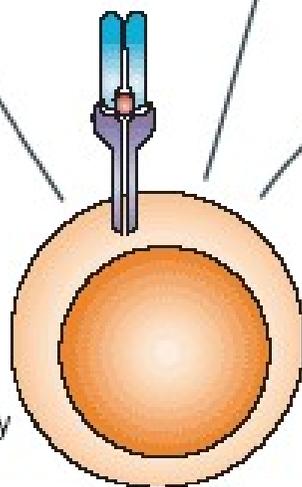


Leukaemia



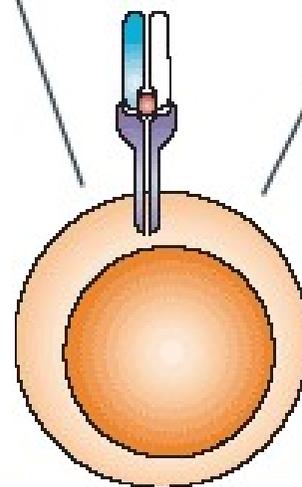
GVHD

T cell responding to broadly expressed minor histocompatibility antigen

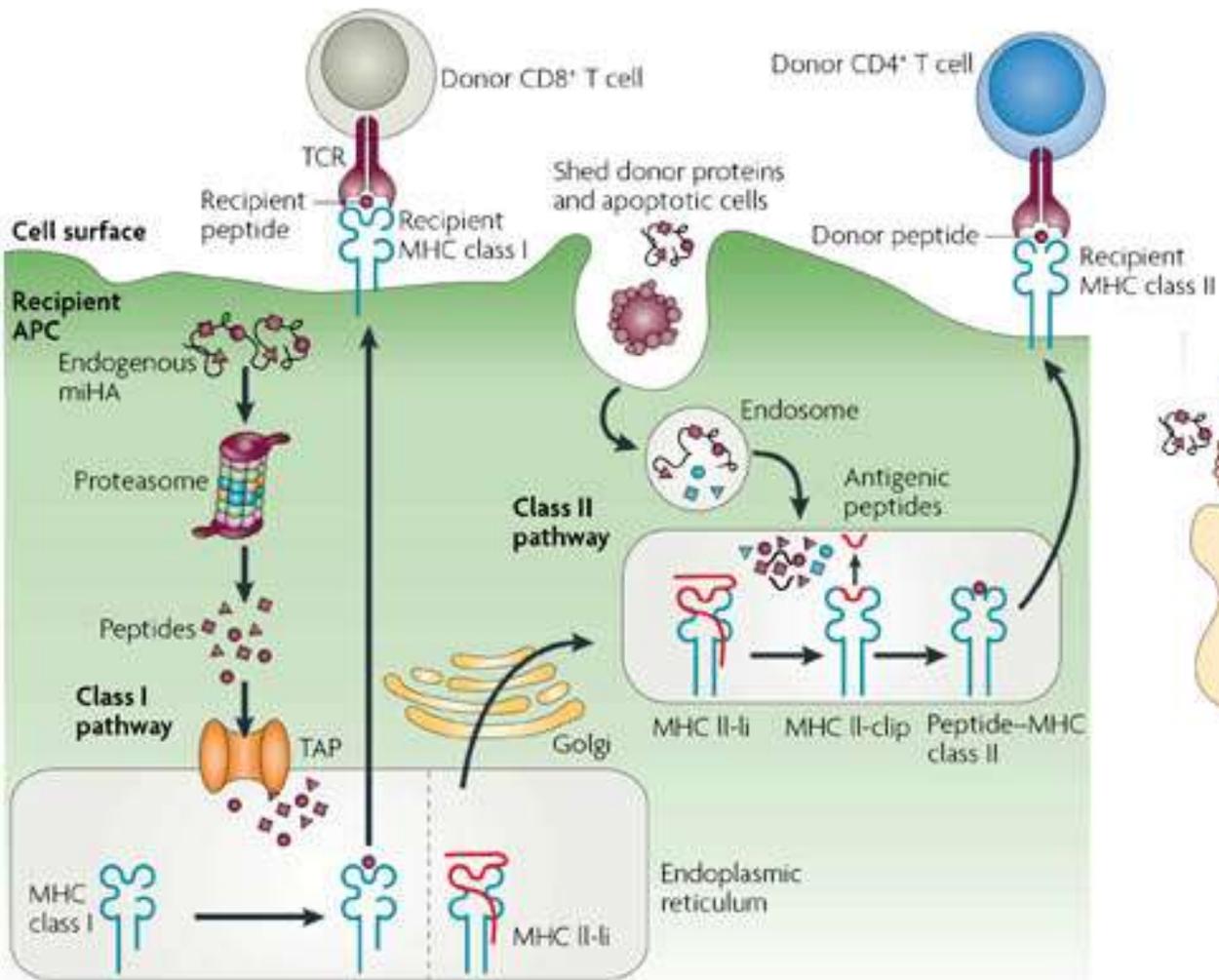


GVL

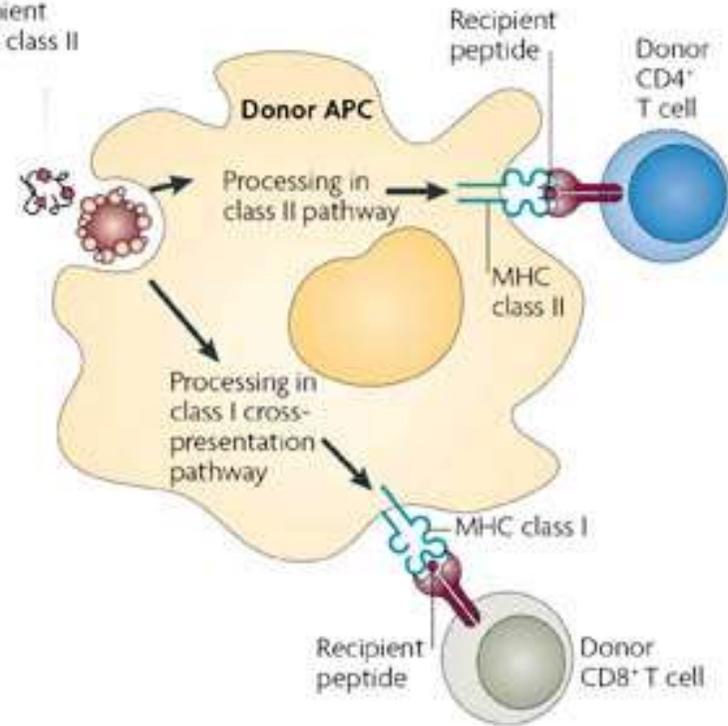
T cell responding to haematopoietic-restricted minor histocompatibility antigen



a Initiation phase of GVHD



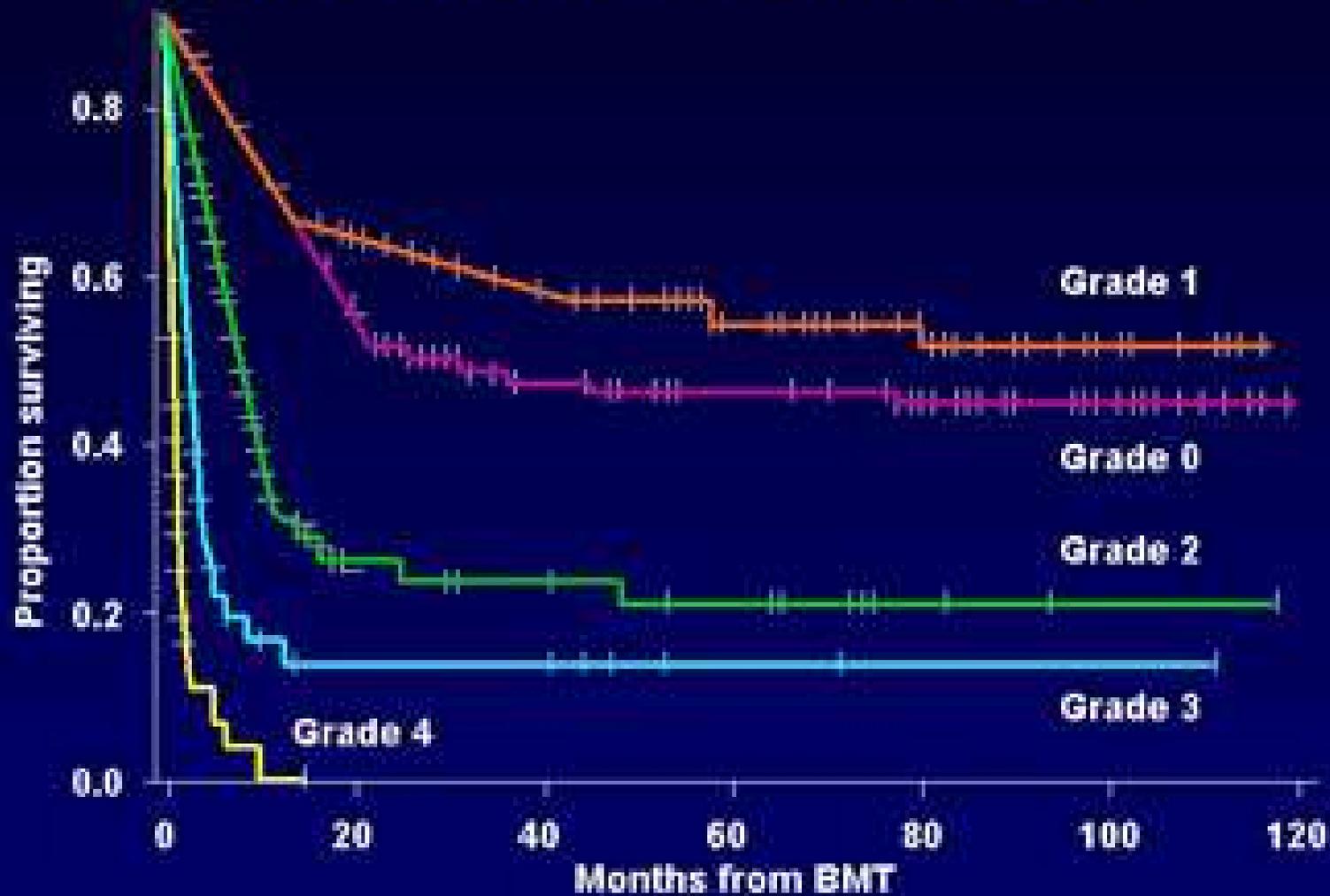
b Evolution of GVHD







Survival After Allogeneic BMT



GRADING GVHD

<u>ORGANO</u>	<u>ESTENSIONE</u>	<u>STADIO</u>	<u>GRADO</u>			
						
<u>CUTE</u>	RASH < 25%	+				
	25-50%	++				
	> 50%	+++				
	BOLLE	++++				
<u>FEGATO</u>	2-3	+				
	BILIR. 3.1-6	++				
	mg% 6.1-15	+++				
	>15	++++				
<u>INTESTINO</u>	DIARREA >500	+				
	ml/die >1.000	++				
	>1.500	+++				
	DOLORE ILEO	++++				
<u>PERF.ST.</u>	COMPROMISS.	+				
		++				
		+++				

SIGNS & SYMPTOMS of Chronic GVHD

ORGAN/SITE	
SKIN	Erythema, maculopapular rash, pruritus, poikiloderma, lichen-like features
NAILS	dystrophy
SCALP	alopecia
MOUTH	Lichen, xerostomia, mucositis
EYES	Keratoconjunctivitis sicca, photophobia, blepharitis
GI tract	Strictures of oesophagus, anorexia, weight loss
LIVER	Bilirubin or ALP > 2 x ULN
LUNG	BOS
MUSCLES, JOINTS	Fascitis, joint contractures, myositis, cramps, arthralgias
HEMATOPOIETIC & IMMUNE	Thrombocytopenia, eosinophilia, lymphopenia
OTHER	Ascites, pericardial or pleural effusion

Un CONDIZIONAMENTO MIELOABLATIVO è
la "conditio sine qua non"
per eseguire un ALLO-SCT e curare una neoplasia ematologica?

- Maggiore RR dei pz sottoposti ad Auto-SCT/Singenoico vs Allo-SCT
- ↑ RR dopo T-deplezione
- ↓ RR in pz che sviluppano aGVHD e/o cGVHD
- RC post DLI



Un CONDIZIONAMENTO MIELOABLATIVO è
la "conditio sine qua non"
per eseguire un ALLO-SCT e curare una neoplasia ematologica?

- Maggiore RR dei pz sottoposti ad Auto-SCT/Singenoico vs Allo-SCT
- ↑ RR dopo T-deplezione
- ↓ RR in pz che sviluppano aGVHD e/o cGVHD
- RC post DLI



Esiste una GVT, mediata dai Ly T del donatore, diretta verso
Ag minori dell'HLA e Ag associati alla neoplasia



Un CONDIZIONAMENTO MIELOABLATIVO è

la "conditio sine qua non"

per eseguire un ALLO-SCT e curare una neoplasia ematologica?

- Maggiore RR dei pz sottoposti ad Auto-SCT/Singenerico vs Allo-SCT
- ↑ RR dopo T-deplezione
- ↓ RR in pz che sviluppano aGVHD e/o cGVHD
- RC post DLI



Esiste una GVT, mediata dai Ly T del donatore, diretta verso Ag minori dell'HLA e Ag associati alla neoplasia



- ❖ Condizionamento mieloablativo (>Tox)
- ❖ Condizionamento ad intensità ridotta (< Tox)
- ❖ Condizionamento immunosoppressivo (<< Tox)

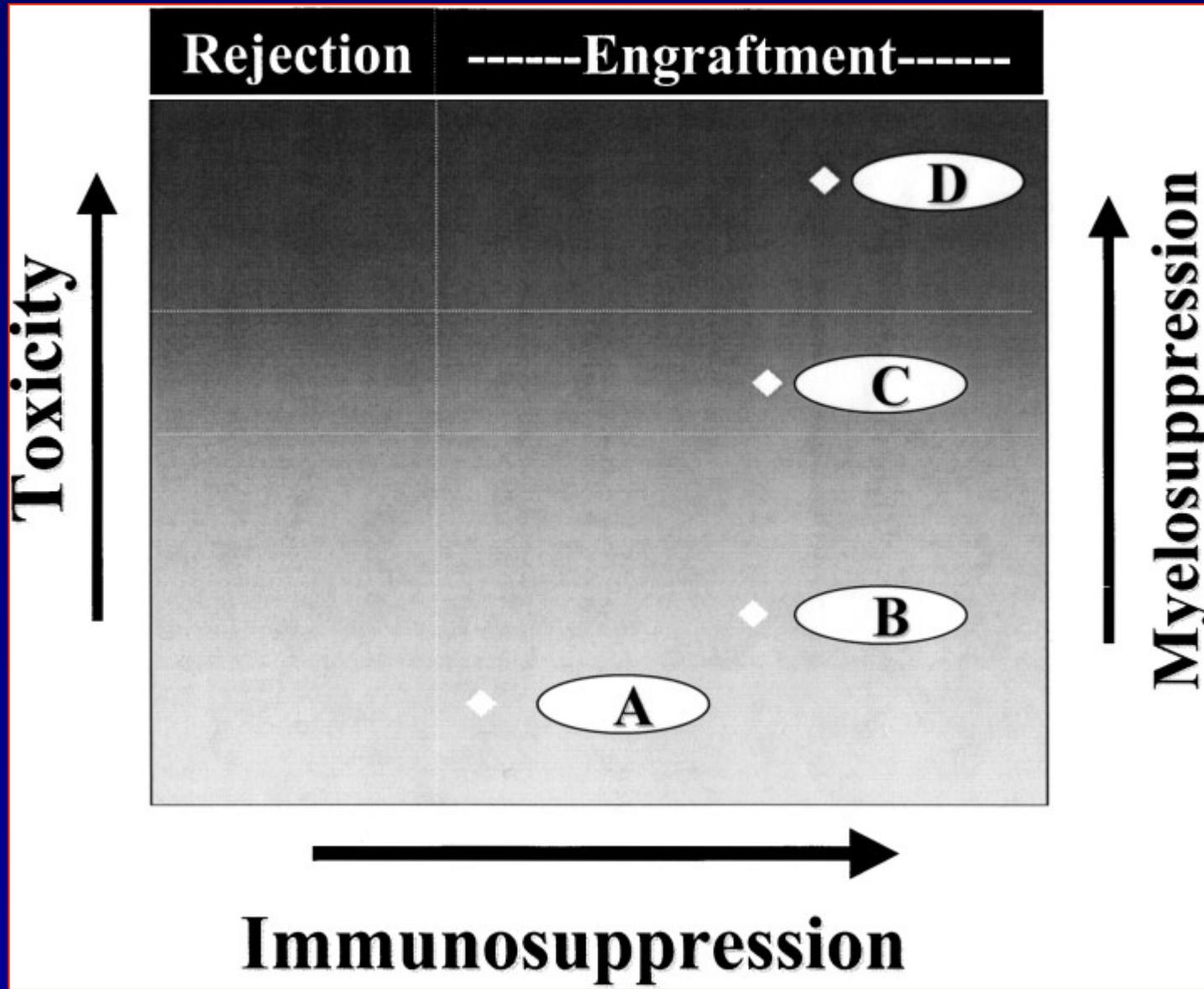


Su che cosa si basa un TRAPIANTO DI CSE NON MIELOABLATIVO ?

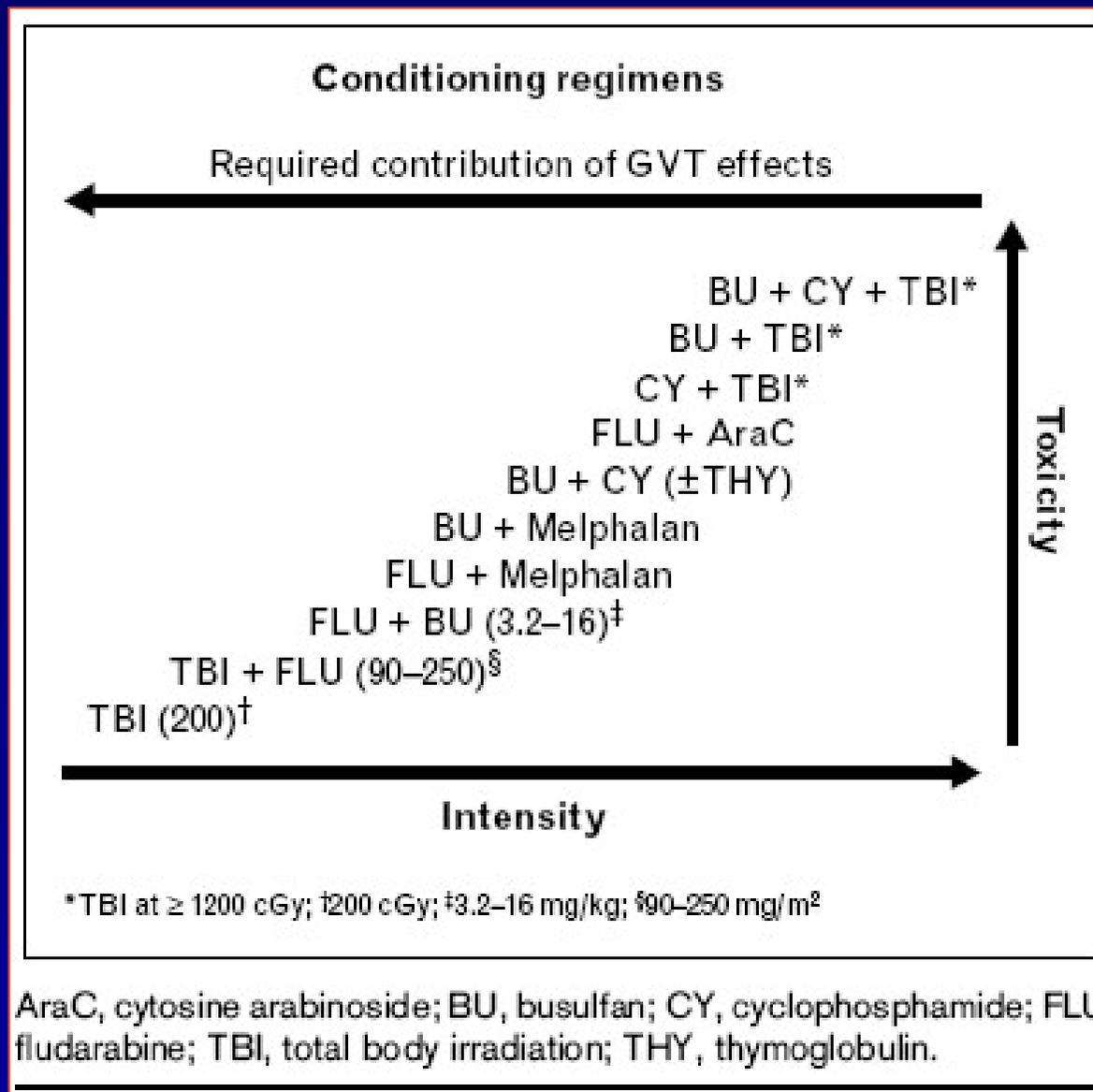
- CONDIZIONAMENTO AD INTENSITA' RIDOTTA
- CHIMERISMO MISTO DONATORE/RICEVENTE
- GRAFT *versus* TUMOR PIU' VELOCE E COMPLETA



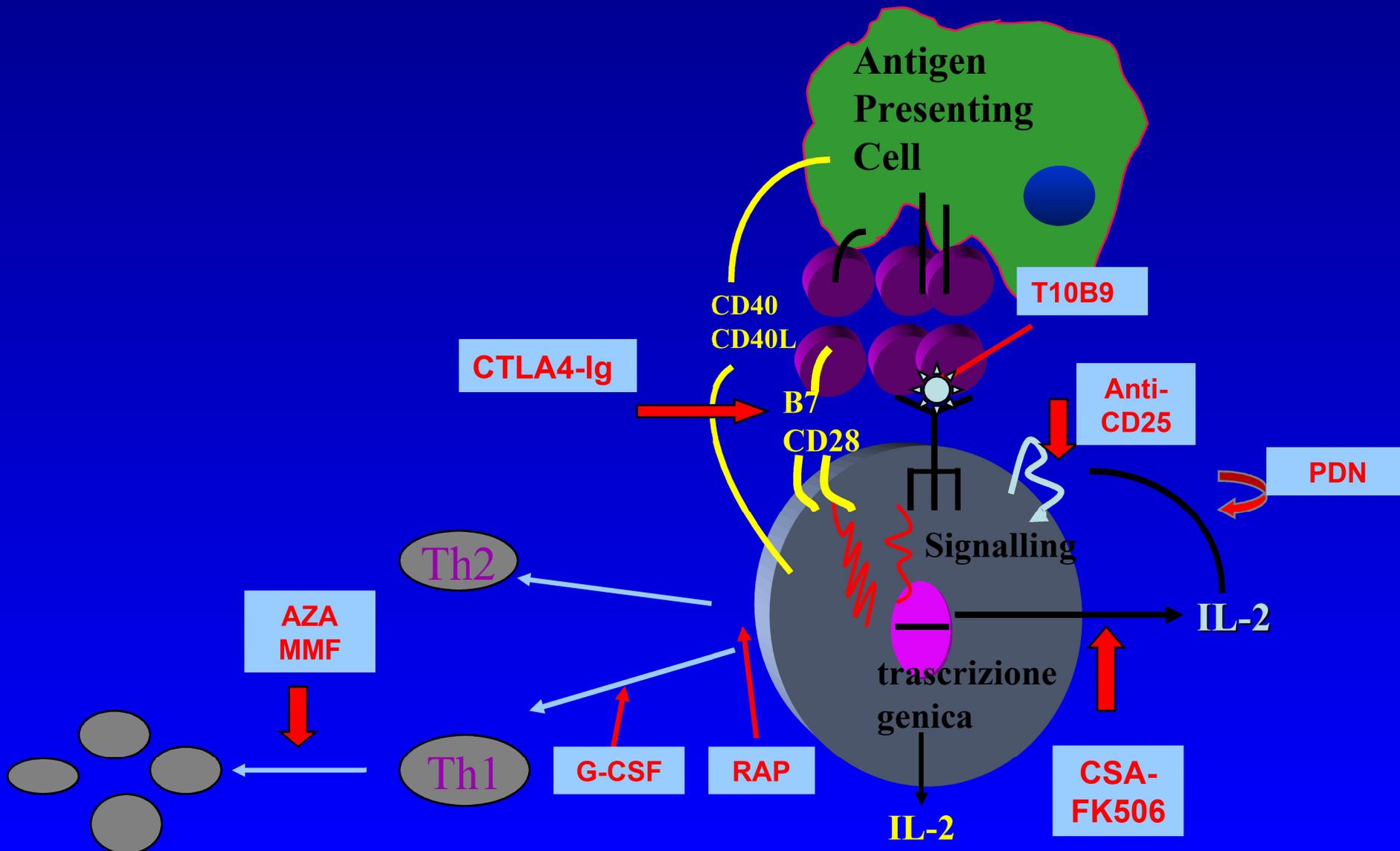
Esiste un solo tipo di Allo-SCT non mieloablativo?



Esiste un solo tipo di Allo-SCT non mieloablativo?

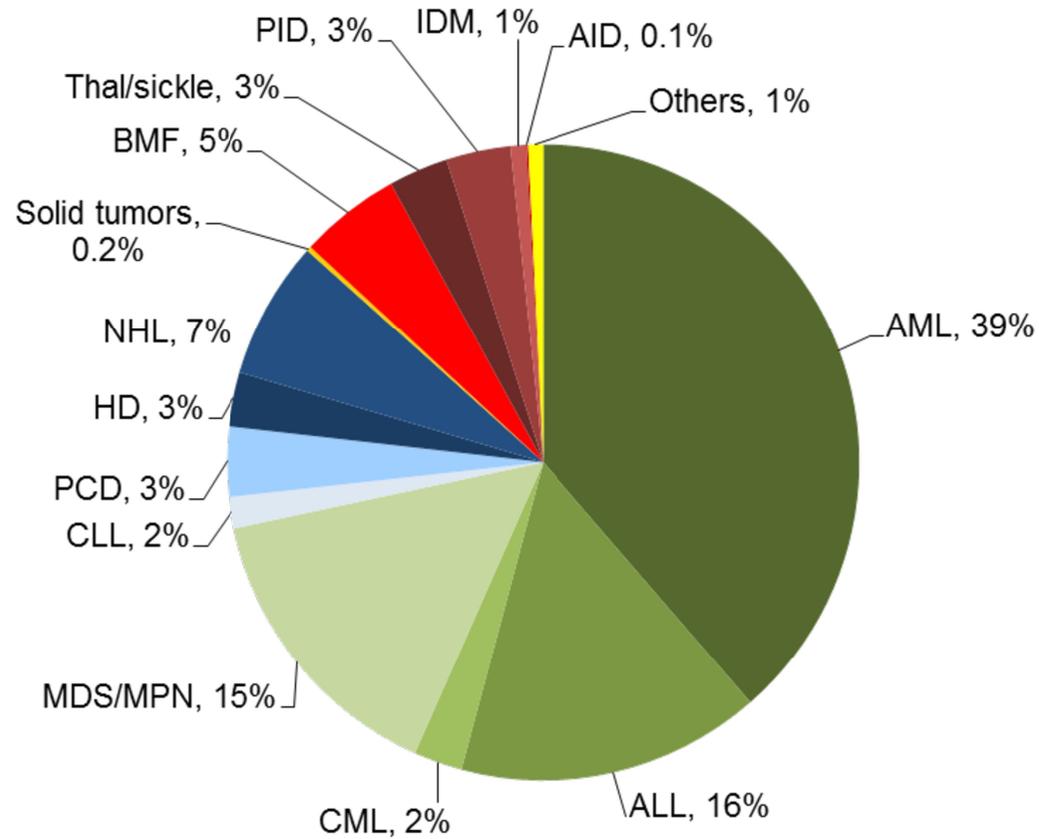


GVHD



Allogeneic HSCT in Europe 2015

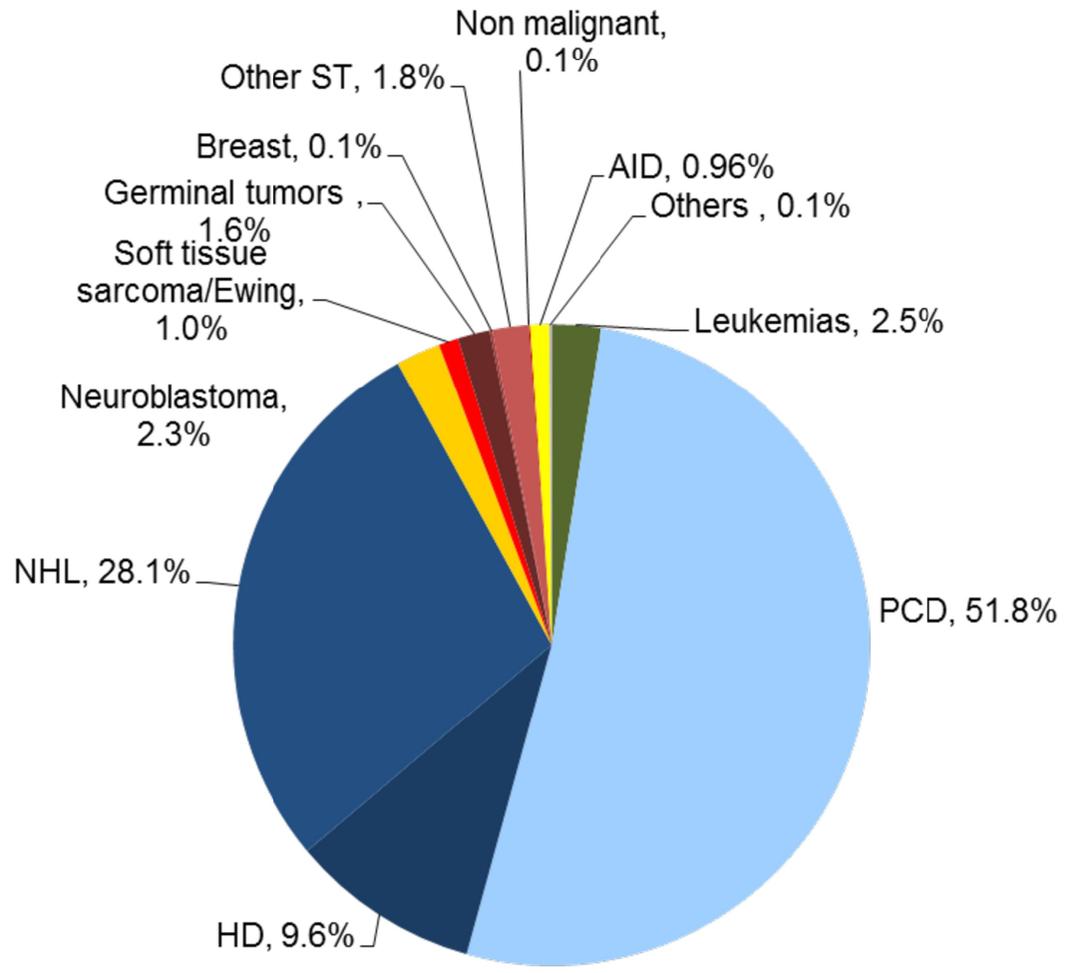
1st HSCT



JR. Passweg et al BMT (2017) March 13 Epub

Autologous HSCT in Europe 2015

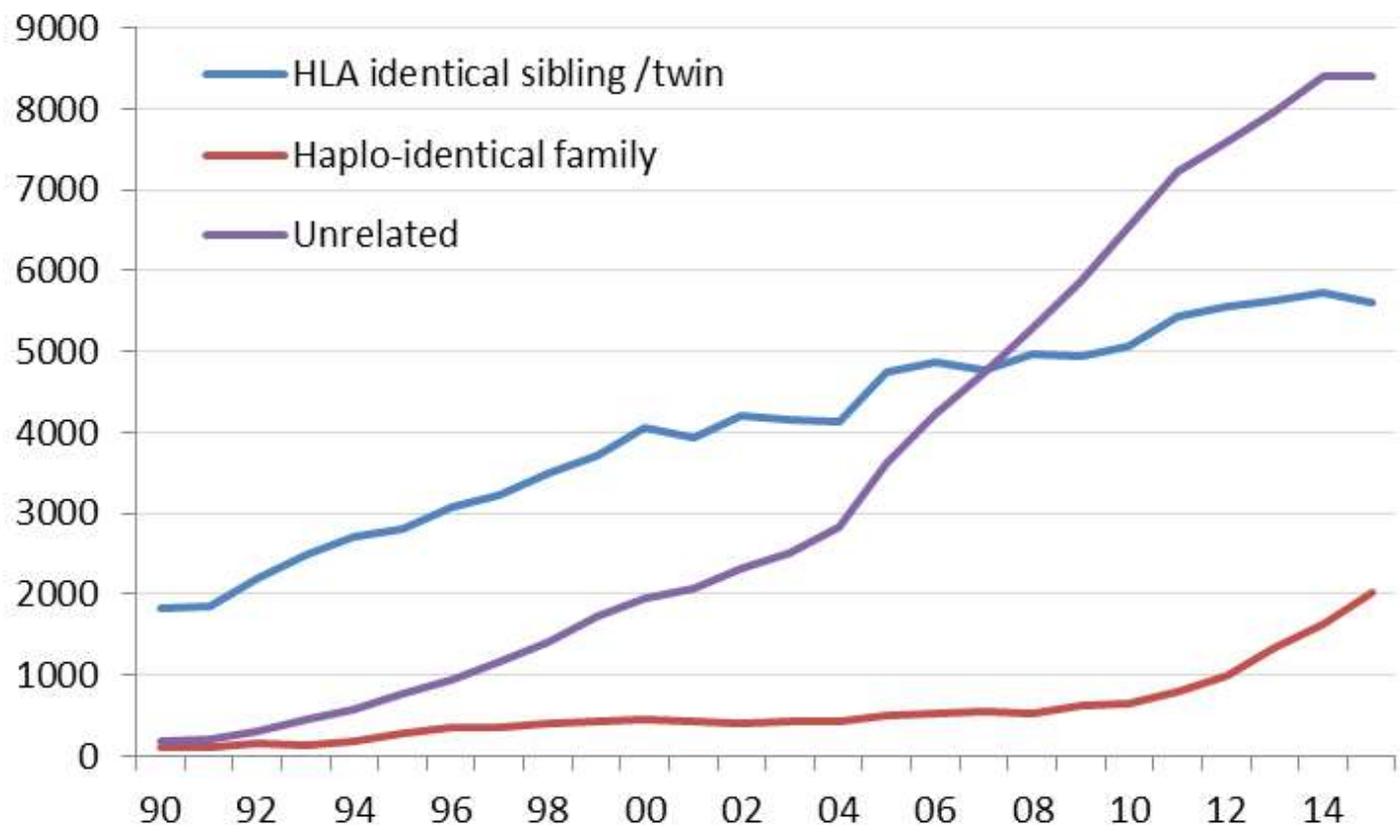
1st HSCT



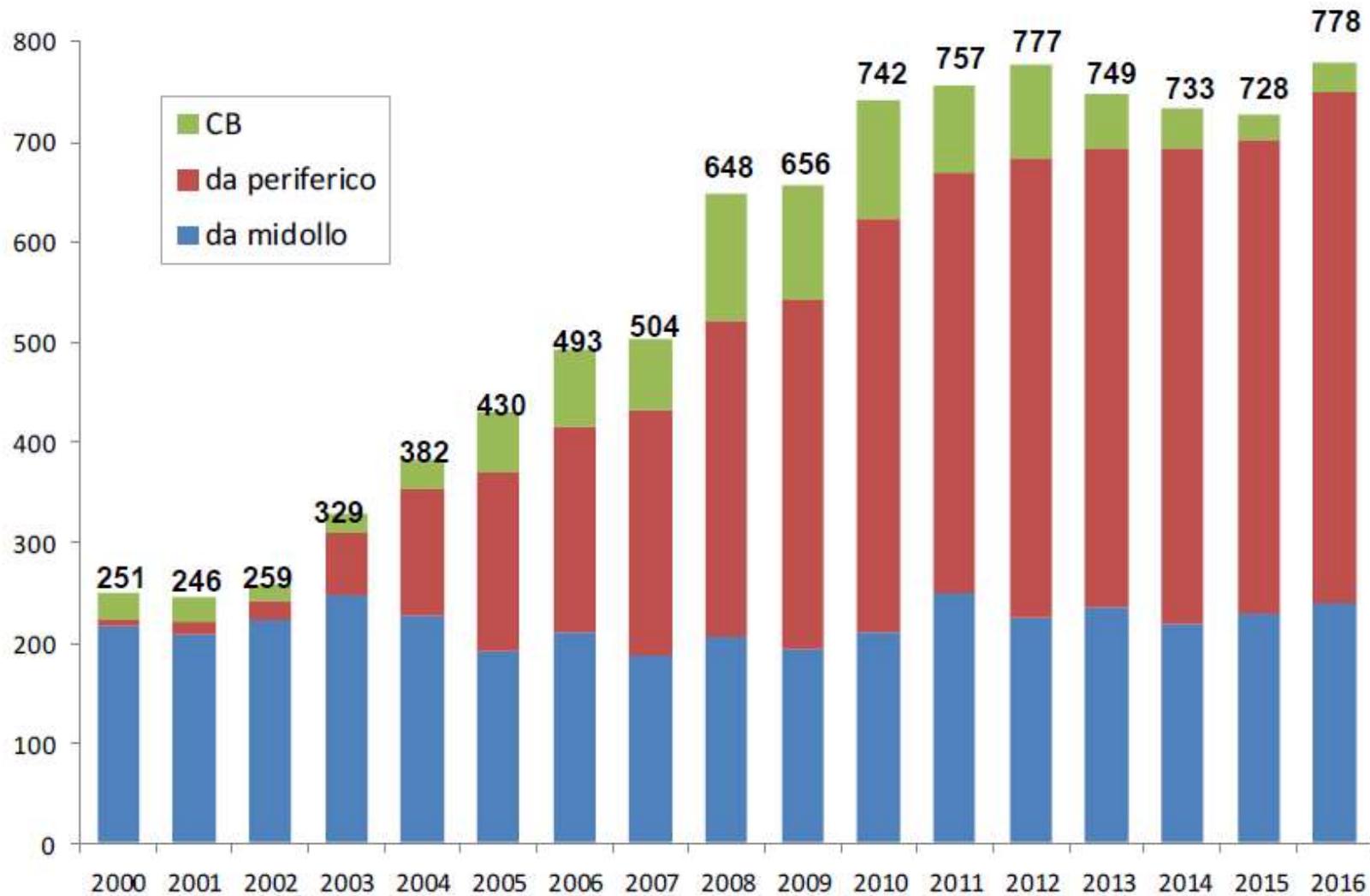
JR. Passweg et al BMT (2017) March 13 Epub

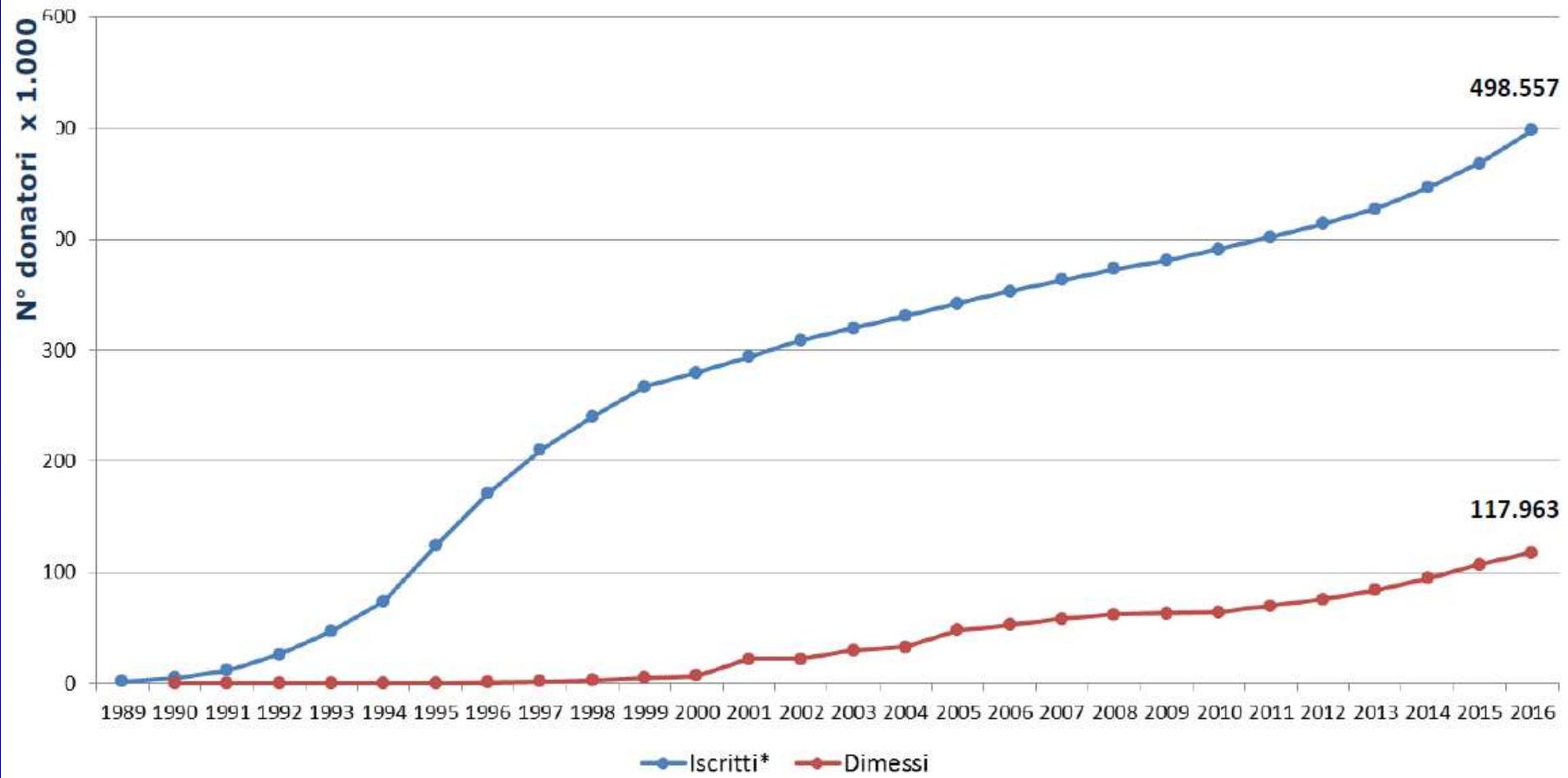
HSCT Activity in Europe 1990-2015:

Donor origin: 1st HSCT

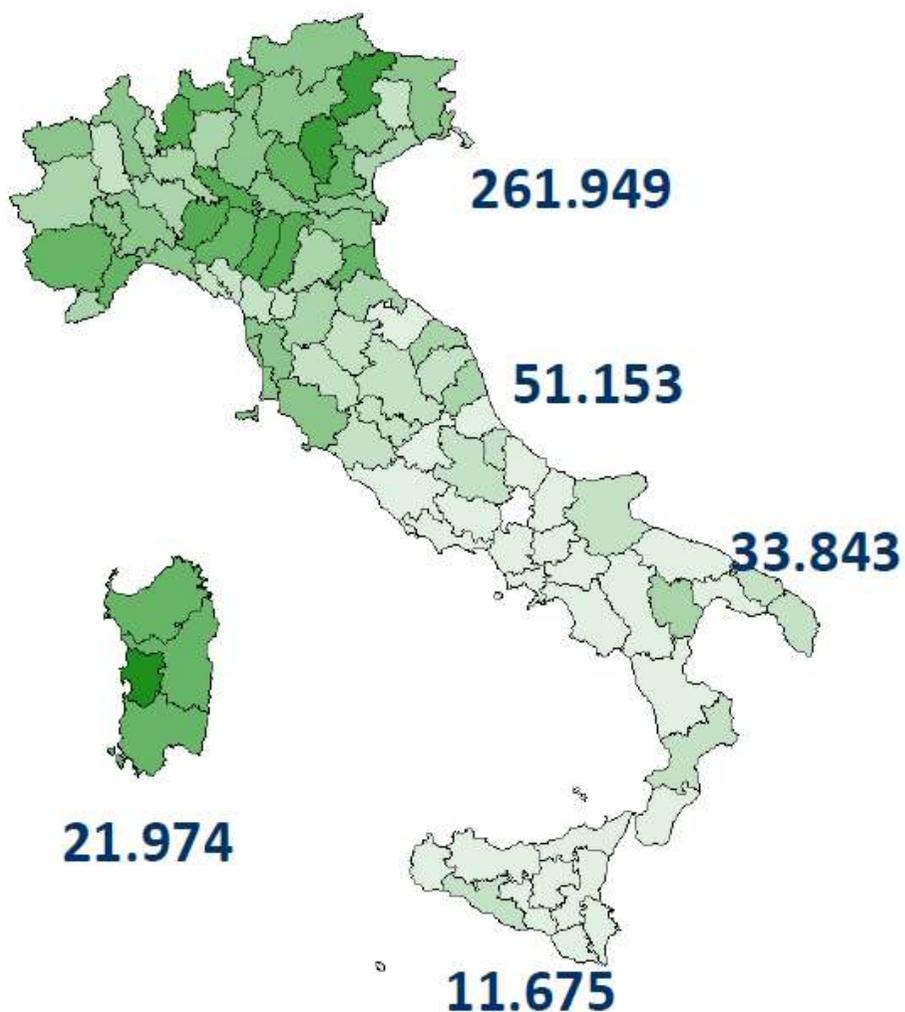


Trapianti di CSE da non consanguineo in Italia





Donatori adulti in Italia

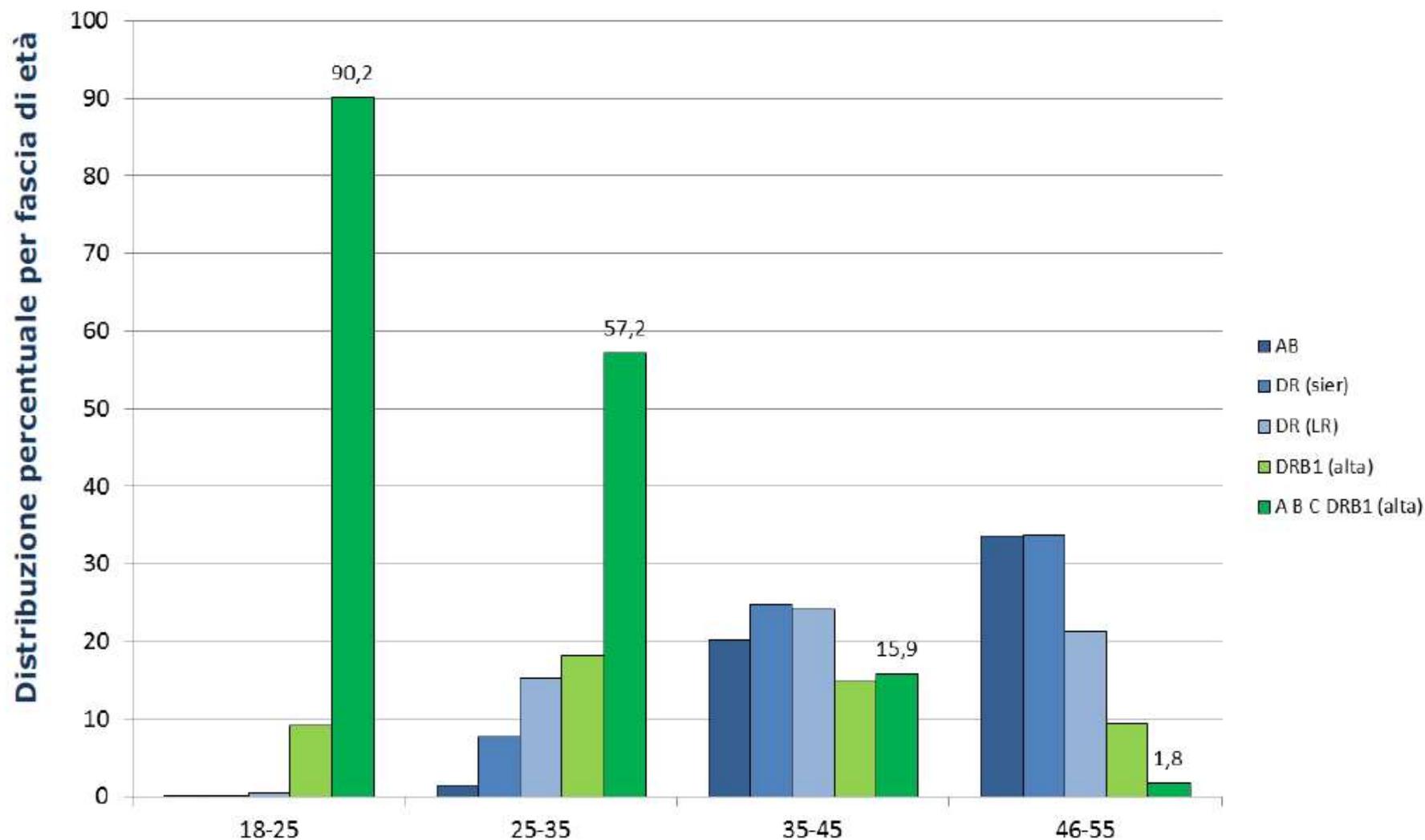


REGIONE	DONATORI rispondenti ai requisiti di reclutamento al 31/12/2016	POPOLAZIONE residente di età compresa fra i 18 e i 55 anni (dati ISTAT 2016)	Index
ABRUZZO	5.244	793.823	6,61
BASILICATA	4.123	282.652	14,59
CALABRIA	7.183	981.962	7,31
CAMPANIA	3.884	2.995.788	1,30
EMILIA	49.456	2.120.907	23,32
FRIULI	10.678	565.811	18,87
LAZIO	12.238	2.941.867	4,16
LIGURIA	12.728	698.321	18,23
LOMBARDIA	71.957	4.883.513	14,73
MARCHE	8.152	728.905	11,18
PIEMONTE	45.955	2.050.651	22,41
Prov. BZ	5.830	260.014	22,42
Prov. TN	5.580	258.995	21,54
PUGLIA	18.653	2.017.254	9,25
SARDEGNA	21.974	820.323	26,79
SICILIA	11.675	2.524.283	4,63
TOSCANA	22.772	1.754.861	12,98
UMBRIA	2.747	417.246	6,58
VALLE AOSTA	878	60.482	14,52
VENETO	58.887	2.382.804	24,71
ITALIA	380.594	29.540.462	12,88

Al 31 Dicembre 2016 in Italia sono disponibili **380.594** potenziali donatori, facenti capo a **77** Centri Donatori e **17** Registri Regionali.

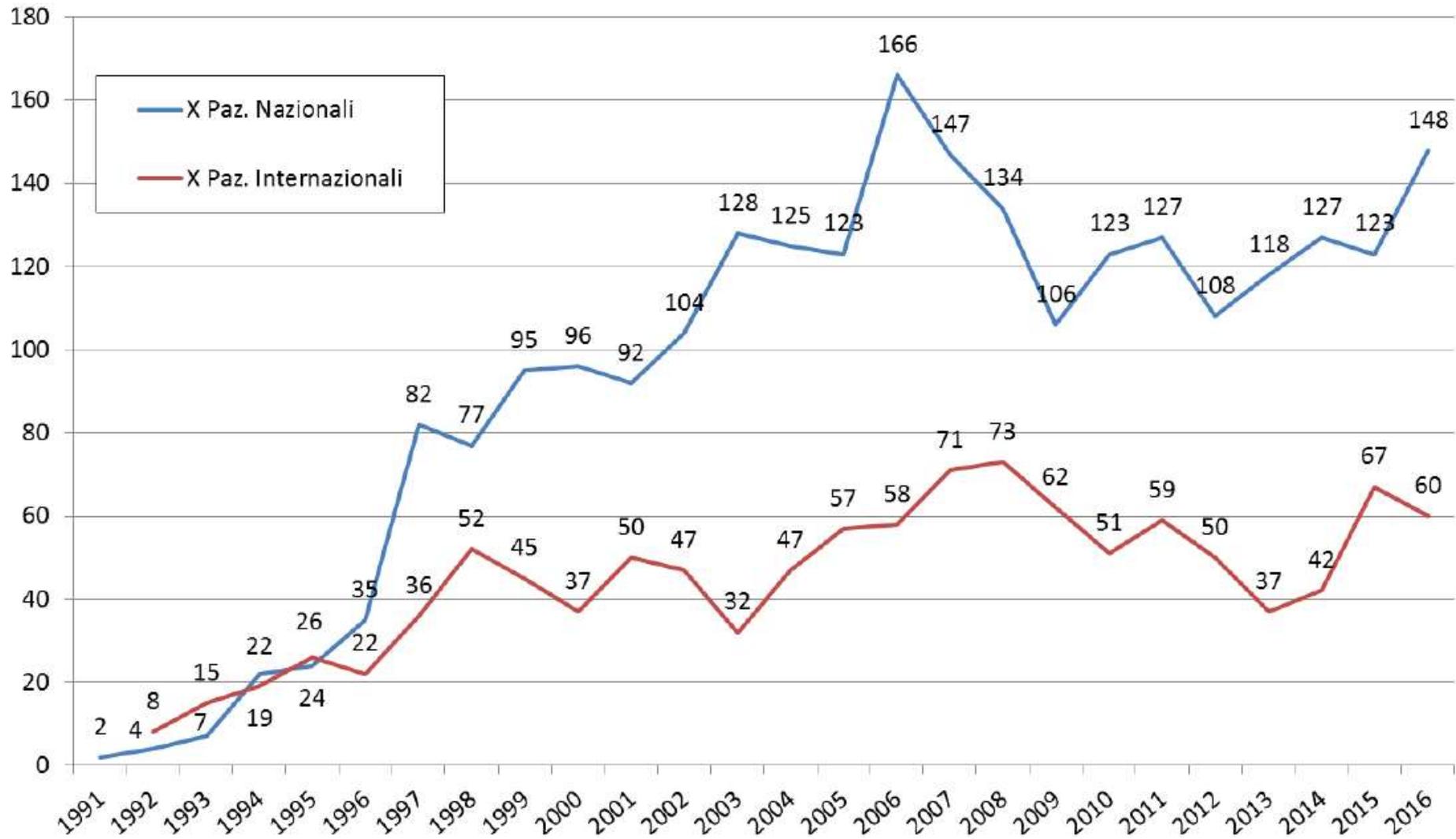


Potenziali donatori e livello di indagine genetica per età al 31 Dicembre 2016

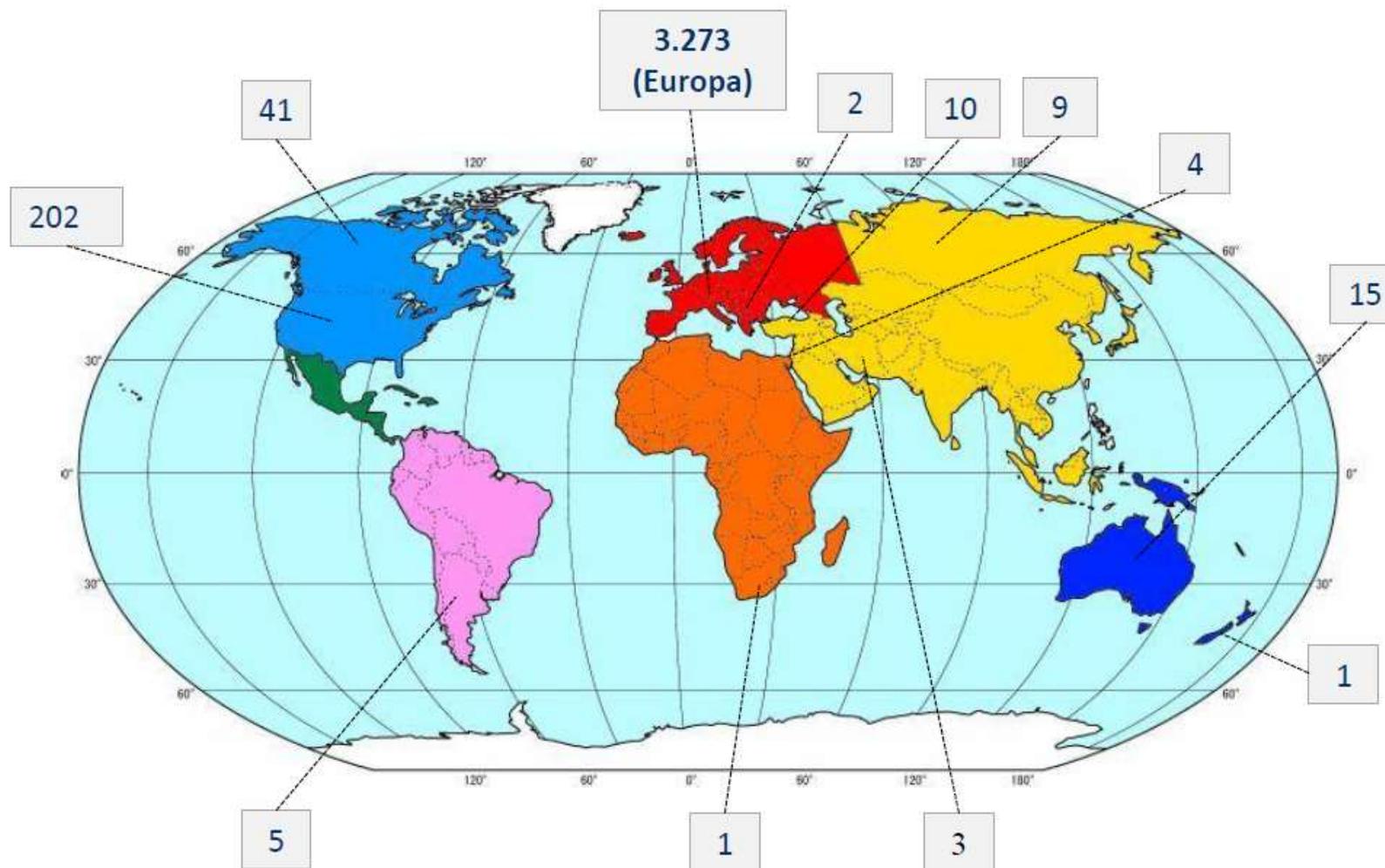


Donazioni IBMDR

al 31/12/2016



Prime donazioni da adulto IBMDR e loro destinazione nel mondo



Totale donazioni: 3.566

Banche e inventario unità sangue cordonale in Italia

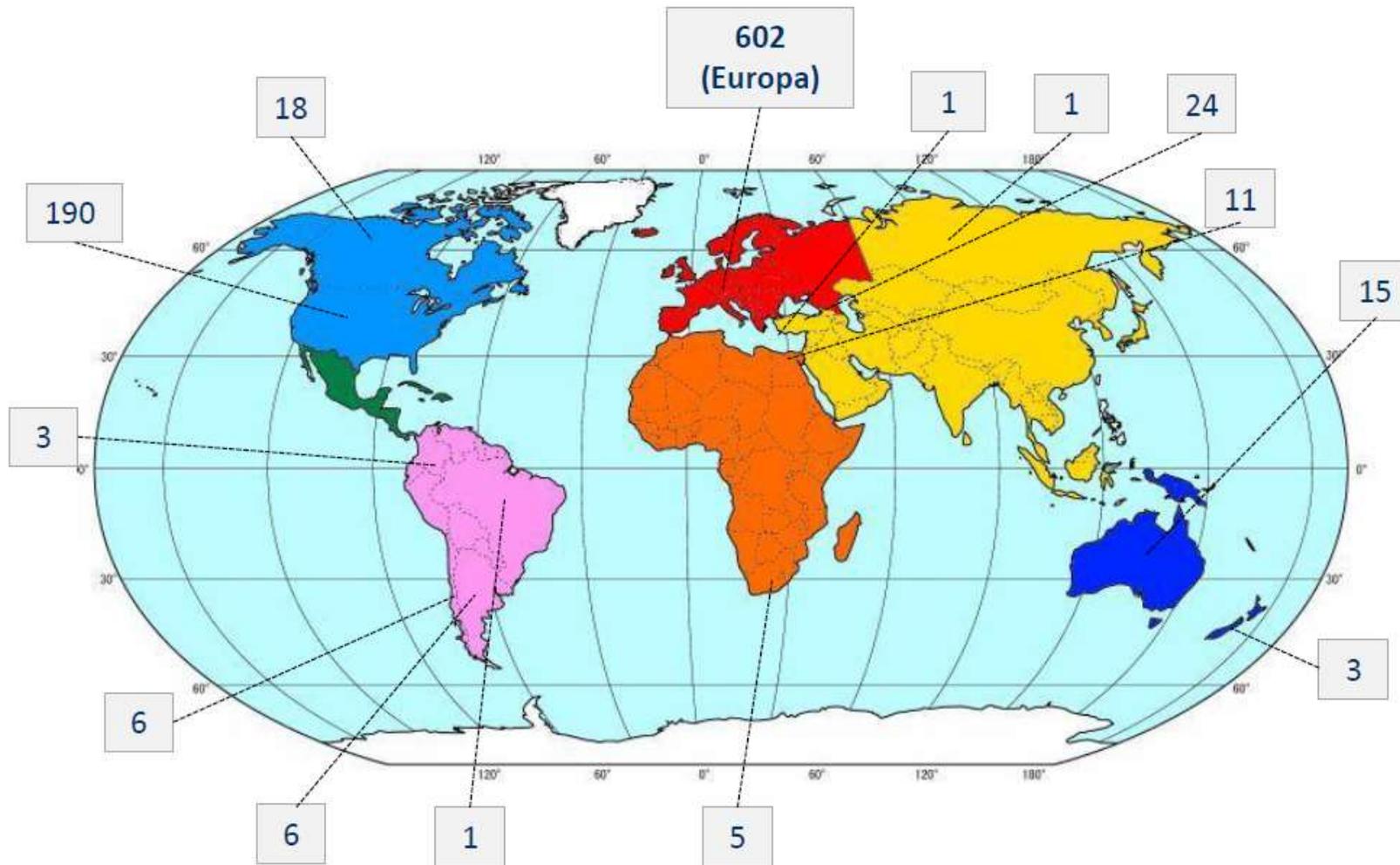


Banca SCO	Inventario unità esposte 31 dicembre 2016
Bologna ER CBB	4.499
Calabria CBB	825
Campania CBB	1.586
Firenze CBB	2.208
Genova CBB	521
Lazio CBB	1.210
Milano CBB	10.306
Padova CBB	2.276
Pavia CBB	3.757
Pescara CBB	1.365
Pisa CBB	1.013
Puglia CBB	1.210
Sardegna CBB	115
Siacca CBB	41
Torino CBB	1.793
Treviso CBB	1.071
Unicatt CBB	547
Verona CBB	110
Totale	34.453



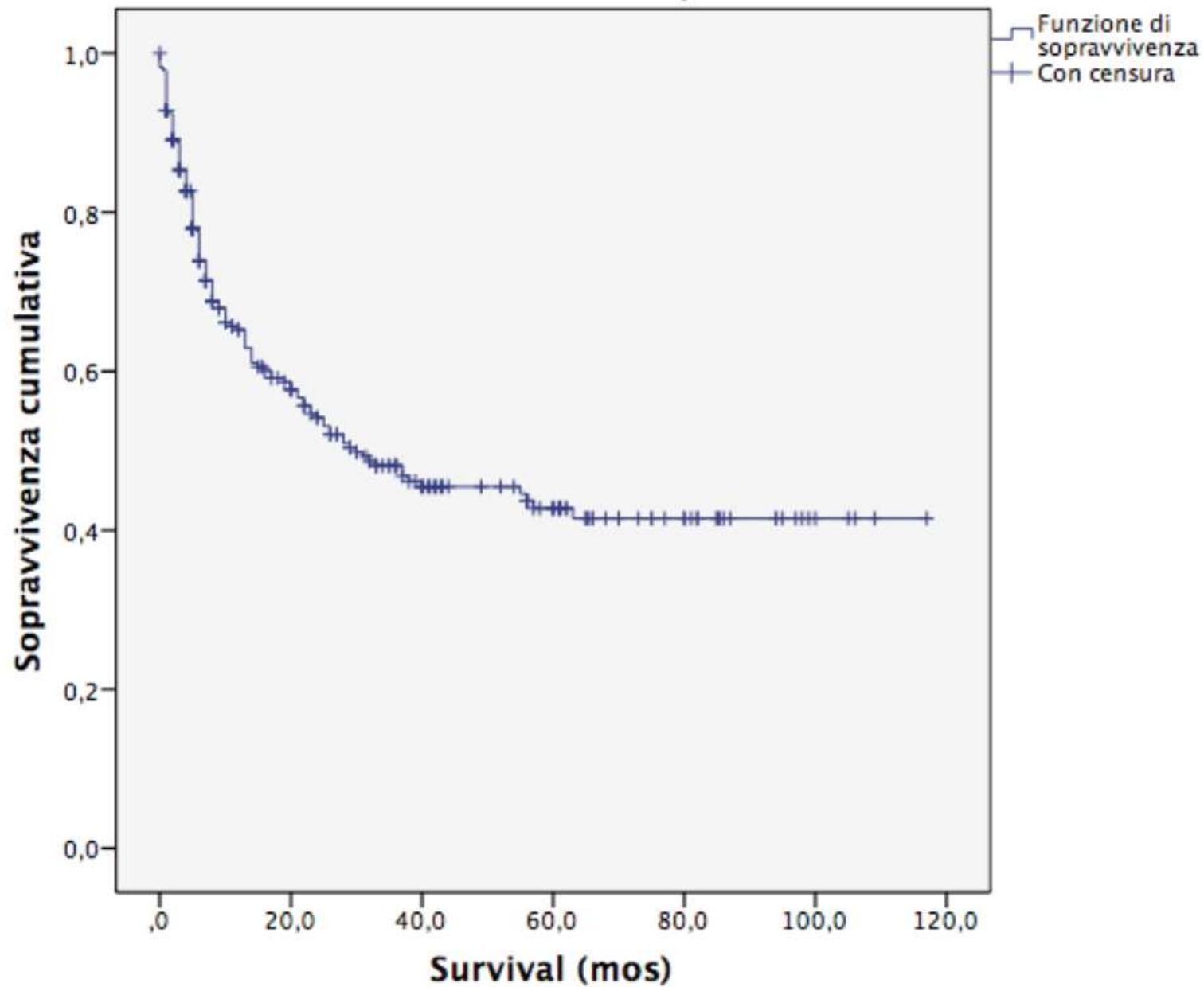
★ Banche di unità di sangue cordonale (SCO) donate a scopo solidaristico della rete italiana ITCBN

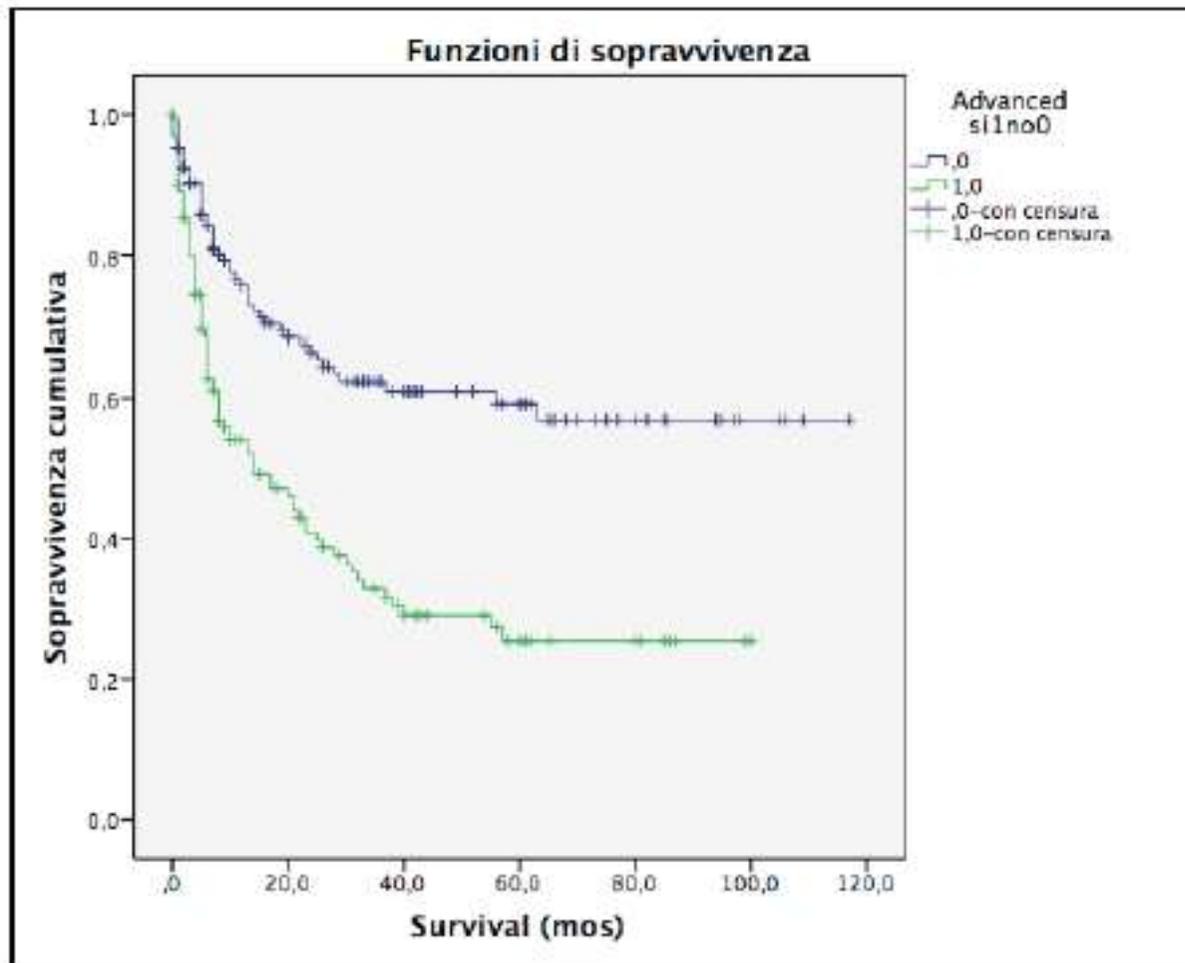
Destinazione unità di sangue cordonale nel mondo



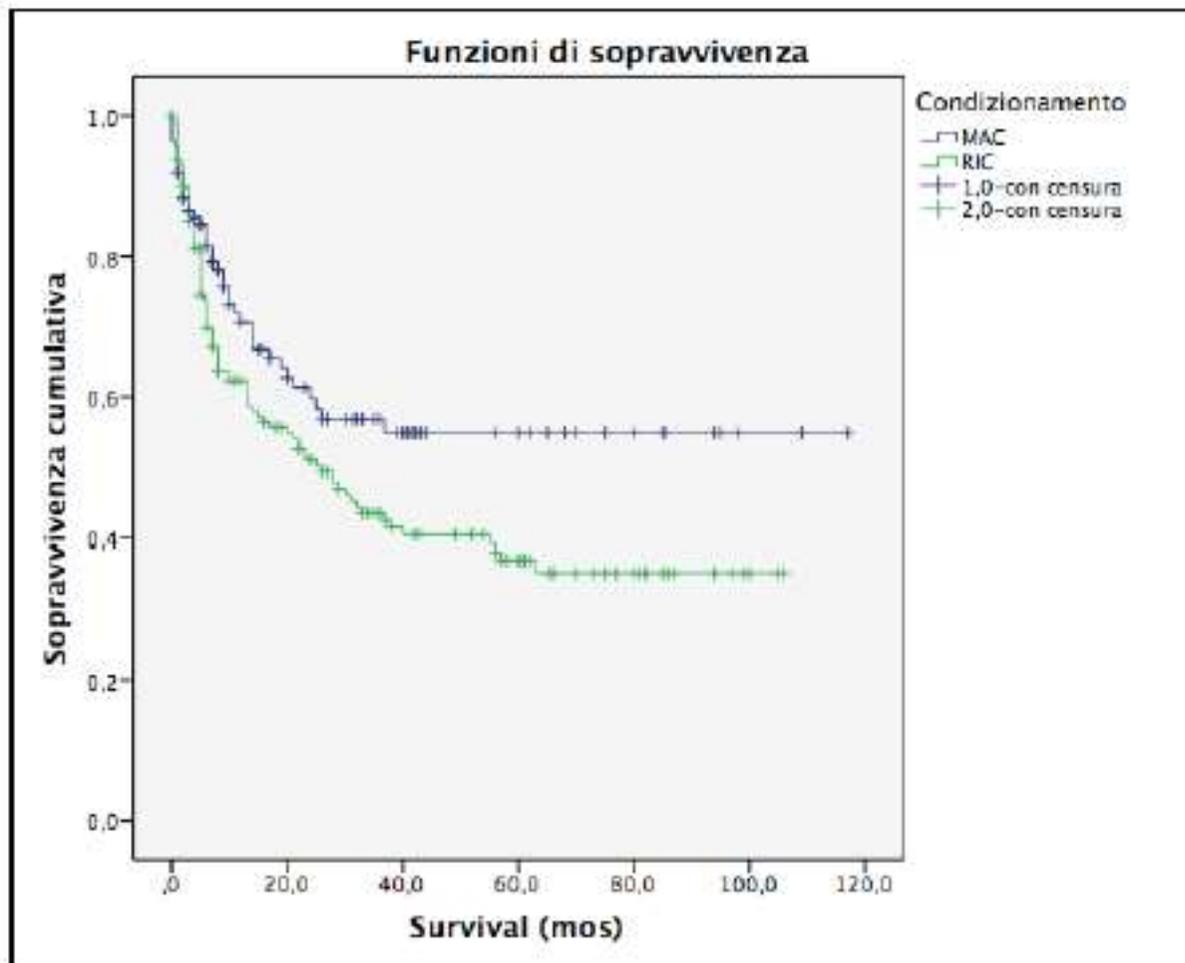
Totale rilasci: 886

Funzione di sopravvivenza





$p < 0.0001$



$p=0.032$