

# Emocomponenti ad uso non trasfusionale di origine omologa: esperienze del Policlinico di Milano

**Daniele Prati, Stefania Villa, Tiziana Montemurro**

DEPARTMENT OF TRANSFUSION MEDICINE AND HEMATOLOGY

FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

MILANO, ITALY



# Schema della presentazione

- Chi siamo
- Preparazioni per uso omologo (allogenico) vs. uso autologo
- Preparazioni da adulto vs. sangue cordonale
- Impieghi assistenziali
  - Vulnologia
  - Oculistica
- Studi clinici
  - Ortopedia
  - Ginecologia

# STRUTTURA COMPLESSA DI MEDICINA TRASFUSIONALE, FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO DI MILANO

Siamo un reparto di Medicina Trasfusionale ad elevata complessità.

- Attività assistenziali e cliniche:
  - 35.000 donazioni per anno (circa 27.000 donatori attivi)
  - Sede di uno dei 9 Centri di Lavorazione e Validazione della Lombardia e del DMTE Milano centro
  - 50.000 emocomponenti lavorati distribuiti per anno (Policlinico + 10 ospedali convenzionati)
  - Banca regionale del sangue raro (5000 donazioni tipizzate per anno) e laboratorio di immunoematologia diagnostica (riferimento nazionale)
  - Ambulatori di Ematologia della gravidanza, e prevenzione della malattia emolitica neonatale
  - Unità di aferesi terapeutica (raccolta staminali, plasma exchange, fotoafesi (circa 300 procedure per anno) e laboratorio di manipolazione cellulare
  - Banca del sangue cordonale (10.000+ unità, quasi 1/3 di tutte le unità conservate in Italia)
  - Banca di microbiota intestinale (inizio 2018)
  - Unità di medicina traslazionale / cell factory
- Ricerca:
  - Biobanca POLI-MI(100.000 campioni)
  - Attualmente più di 10 progetti di ricerca con finanziamento
  - Nuovi progetti soprattutto basati su omics, medicina personalizzata ed exome sequencing, a sostegno delle numerose attività di ricerca traslazionale in corso (immunoematologia, studio delle malattie metaboliche nei donatori di sangue, terapie cellulari)
  - Studi clinici su emocomponenti sperimentali (sia per uso trasfusionale che per uso non trasfusionale)

# Autologous vs. allogeneic blood components

- Using autologous blood components may be problematic in a subset of the population in which blood collection or administration is difficult and/or dangerous, such as the elderly, neonates, and those unable to donate large quantities of whole blood.
- Logistically, collecting blood and processing highly qualified autologous blood components may result in a considerable waiting time for the patient and increases labor costs. The availability of “off the shelf “ allogeneic products may improve clinical use.
- Preparations from allogeneic healthy donors can be more easily standardized and certified. Blood banks are experienced and equipped to produce blood products in a good manufacturing practice (GMP) environment. They can perform quality control and are able to produce larger quantities that are quickly available.
- Autologous products are generally regarded as “safer” than allogeneic products, especially in microbiological perspective. However, the risk of acquiring infectious diseases through allogeneic blood components is now extremely small.

# ANNUAL SHOT REPORT 2017



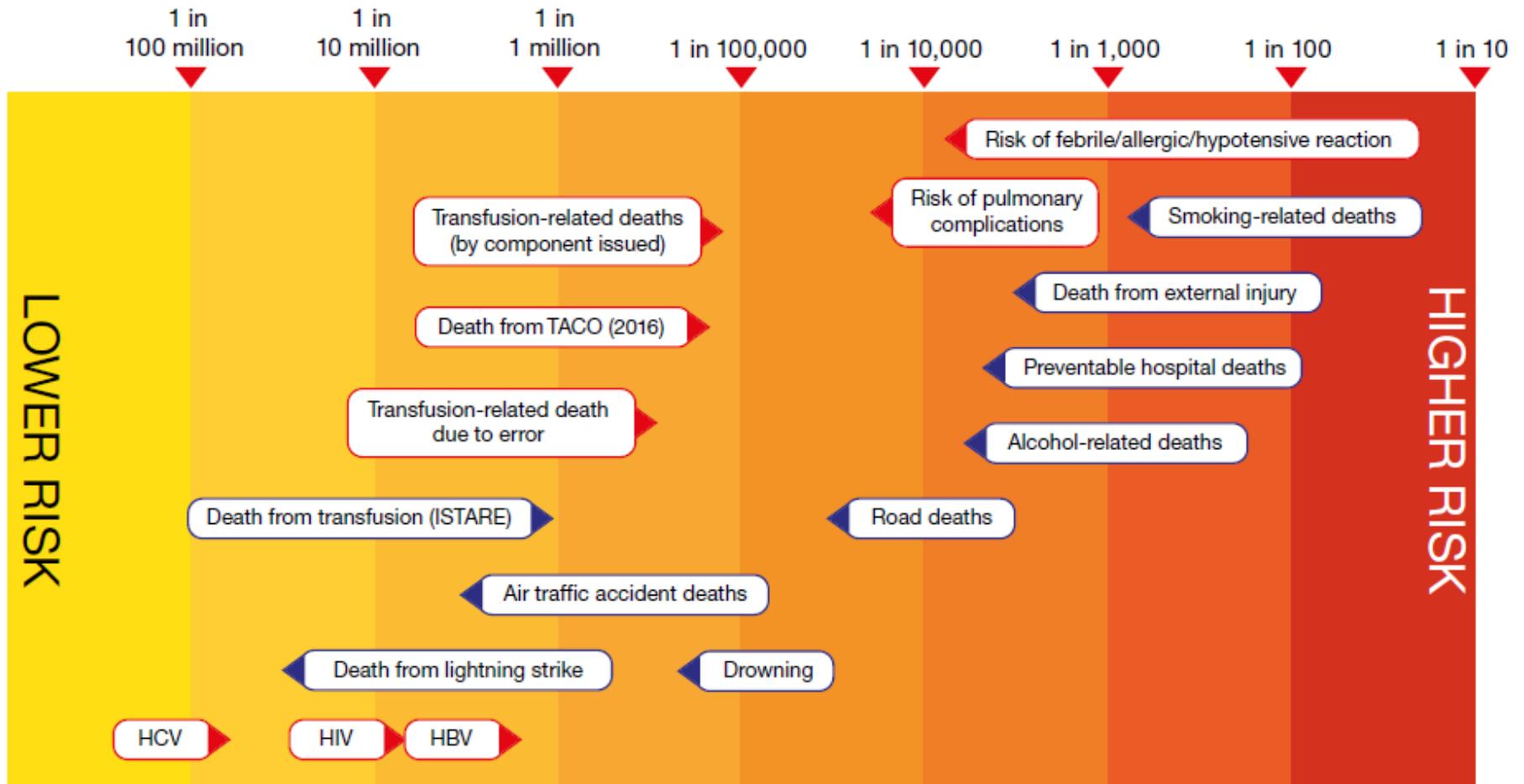
working with

SERIOUS HAZARDS OF TRANSFUSION

Affiliated to the Royal College of Pathologists

## SHOT

Approximate risks of transfusion complications compared with other risks, UK data



Nel nostro Centro vengono preparate le seguenti tipologie di emocomponenti per uso topico:

- PRP/gel piastrinico da sangue periferico dell'adulto (uso autologo o omologo)
- PRP/gel piastrinico da sangue di cordone ombelicale non utilizzabile per scopi trapiantologici (uso omologo)
- Collirio da siero omologo (in passato anche autologo)

# Concentrato Piastrinico per uso non Trasfusionale

## Definizione

Numero di Piastrine /  $\mu\text{L} \sim 1 \times 10^6$   
(concentrazione 4 - 6 volte / baseline)

### CONCENTRAZIONE PIASTRINICA OTTIMALE

- $1 \times 10^6 / \mu\text{L}$  (Marx RE, J Oral Maxillofac Surg. 2004)
- $1.2 - 2 \times 10^6 / \mu\text{L}$  (Borzini P, Transf Medicine, 2006)
- $1.5 \times 10^6 / \mu\text{L}$  (Giusti I, Transfusion 2009)

**DEFINIZIONE D.M. 02/11/2015**

**EMOCOMPONENTI PER USO NON TRASFUSIONALE**

deve avere concentrazione piastrinica pari a  $1 \times 10^6 / \mu\text{L} + 20\%$  e volume variabile secondo la tipologia di utilizzo

# Il gel piastrinico da sangue cordonale

- E' di più recente introduzione e presso il Policlinico viene utilizzato sempre più frequentemente grazie alla Banca del Sangue Cordonale
- E' ricco di cellule staminali emopoietiche e mesenchimali.
- Contiene elevati livelli di fattori di crescita ed è stato dimostrato essere più ricco in VEGF e PDGF-BB rispetto al suo analogo derivato dal sangue periferico dell'adulto.
- Anche l'analisi proteomica ha evidenziato differenze tra i due emocomponenti dal punto di vista del contenuto proteico



La rete italiana della Banche di sangue di cordone ombelicale (ITCBN) è costituita da 18 banche e 270 centri di raccolta dislocati in tutte le regioni italiane.

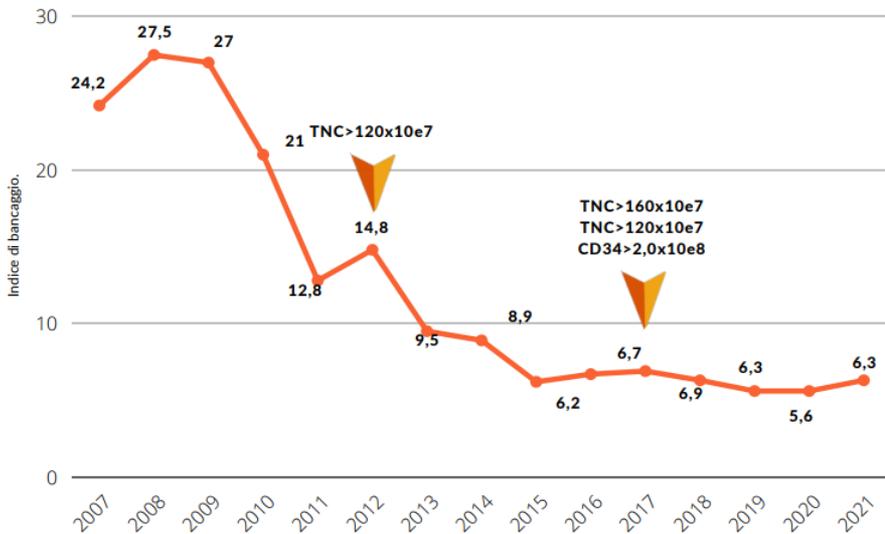
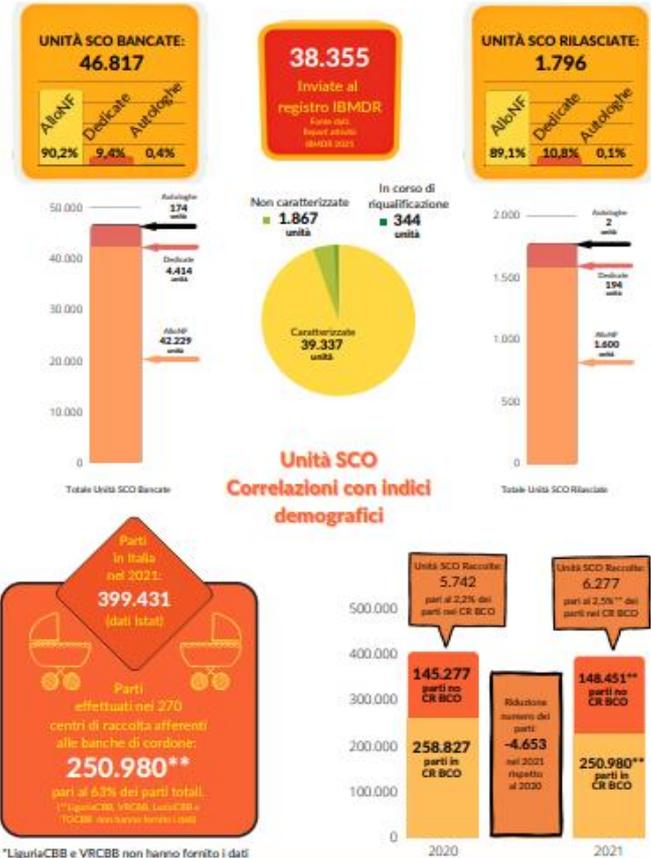


Grafico 9. Trend dell'indice di bancaggio relativo al periodo 2007-2021

L'ITCBN raccoglie in una rete le banche autorizzate alla raccolta, manipolazione, conservazione e distribuzione delle unità SCO ad uso allogenico solidaristico, allogenico dedicato e autologo

## ATTIVITÀ DEL 2021\*



# MILANO CORD BLOOD BANK DELLA FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO MILANO

## Per cosa viene utilizzato principalmente?

Le cellule staminali emopoietiche presenti nel sangue cordonale, sono progenitrici di tutte le linee cellulari del sangue (globuli rossi, globuli bianchi, piastrine) e vengono utilizzate per il trapianto emopoietico. Il trapianto di queste cellule rappresenta una consolidata terapia salvavita per la cura di numerose e gravi malattie del sangue.

**POSSIBILITA' DI FARE UN USO ALTERNATIVO DEL SANGUE CORDONALE  
NON IDONEO AL BANCAGGIO:  
PROTOCOLLI SPERIMENTALI ATTIVI PRESSO LA FONDAZIONE IRCCS**



**RACCOLTA DEL SANGUE  
PLACENTARE**



**UNITA' DI SANGUE  
PLACENTARE**



**PROCESSAZIONE**

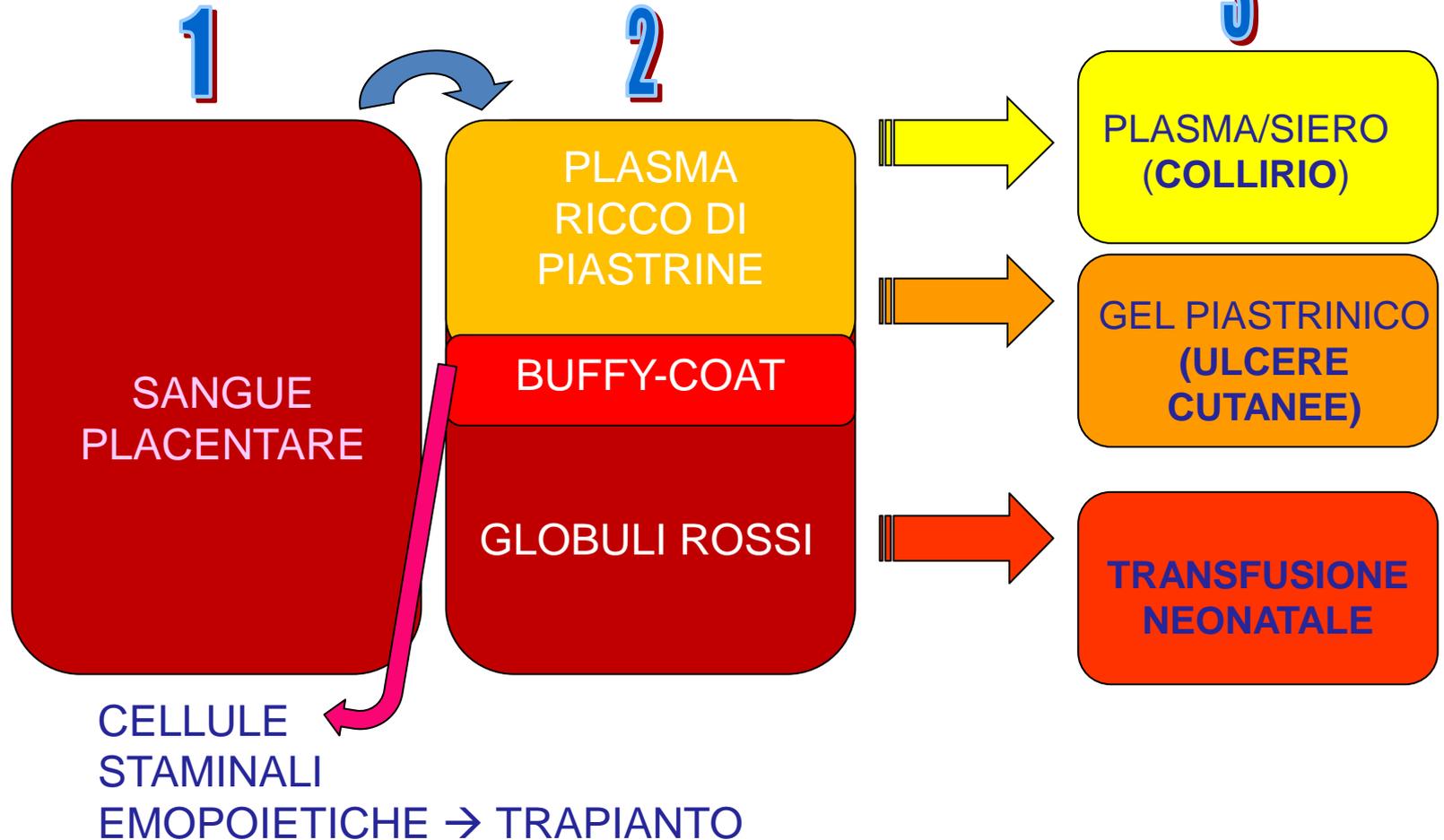


**AREA CRIOBIOLOGICA**

**Più di 10.000 UNITA' DI SANGUE DI CORDONE OMBELICALE  
DISPONIBILI PER TRAPIANTO EMOPOIETICO**

**Ma la maggior parte della raccolta viene oggi impiegata per usi non trapiantologici**

# MULTICOMPONENT CORD BLOOD BANKING



VISION (I)

# Differenze gel adulto cordonale

## Gel da adulto

predominanza quantitativa dell'attività proteasica/  
peptidasica

*(attivatore di HGF, MASP-1 Proteina C vitamina K  
dipendente)*

## Gel da sangue cordonale

Contiene proteine fondamentali per il loro ruolo di adesione  
all'interno della matrice extracellulare

*(dermatoproteina, proteina Lumican, procollagene C-  
endopeptidasi enhancer-1, catena del collagene alpha-1)*

PRP generated from umbilical **cord blood** also contained greater amounts of VEGF, a key molecule in the **promotion of angiogenesis and neovascularization**. In contrast, PRP derived from adult peripheral blood contained more SDF-1, a chemokine demonstrated in multiple previous reports to stimulate chemotaxis of mesenchymal stem cells

Biomaterials 33 (2012) 5308–5316

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Biomaterials

Journal homepage: [www.elsevier.com/locate/biomaterials](http://www.elsevier.com/locate/biomaterials)



198

Original Article

Adult and umbilical cord blood-derived platelet-rich plasma for mesenchymal stem cell proliferation, chemotaxis, and cryo-preservation

Matthew B. Murphy<sup>a,b</sup>, Daniel Blashki<sup>b</sup>, Rachel M. Buchanan<sup>a,c</sup>, Iman K. Yazdi<sup>a,d</sup>, Mauro Ferrari<sup>e</sup>, Paul J. Simmons<sup>b</sup>, Ennio Tasciotti<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Nanomedicine, The Methodist Hospital Research Institute, Houston, TX 77025, USA

<sup>b</sup>Center for Stem Cell Research, Institute of Molecular Medicine, The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX, USA

<sup>c</sup>Department of Biomedical Engineering, The University of Texas at Austin, Austin, TX, USA

<sup>d</sup>Department of Biomedical Engineering, The University of Houston, Houston, TX, USA

<sup>e</sup>The Methodist Hospital Research Institute, Houston, TX, USA

## The Role of Human Adult Peripheral and Umbilical Cord Blood Platelet-Rich Plasma on Proliferation and Migration of Human Skin Fibroblasts

Seydeh-Sara Hashemi<sup>1</sup>, Mahdokht Mahmoodi<sup>1</sup>, Ali Reza Rafati<sup>2,3</sup>, Farzad Manafi<sup>3</sup>, Davood Mehrabani<sup>3\*</sup>

Cell Transplantation, Vol. 24, pp. 2573–2584, 2015  
Printed in the USA. All rights reserved.  
Copyright © 2015 Cognizant Comm. Corp.

0963-6897/15 \$90.00 + .00  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3727/096368915X687471>  
E-ISSN 1555-3892  
[www.cognizantcommunication.com](http://www.cognizantcommunication.com)

### Extensive Characterization of Platelet Gel Releasate From Cord Blood in Regenerative Medicine

Valentina Parazzi<sup>\*</sup>, Cristiana Lavazza<sup>\*</sup>, Valentina Boldrin<sup>\*</sup>, Elisa Montelatici<sup>\*</sup>, Francesco Pallotti<sup>†</sup>, Maurizio Marconi<sup>‡</sup> and Lorenza Lazzari<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Cell Factory, Unit for Cellular Therapy and Cryobiology, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy

<sup>†</sup>Unit of Anatomical Pathology, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy

<sup>‡</sup>Blood Transfusion Center, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy

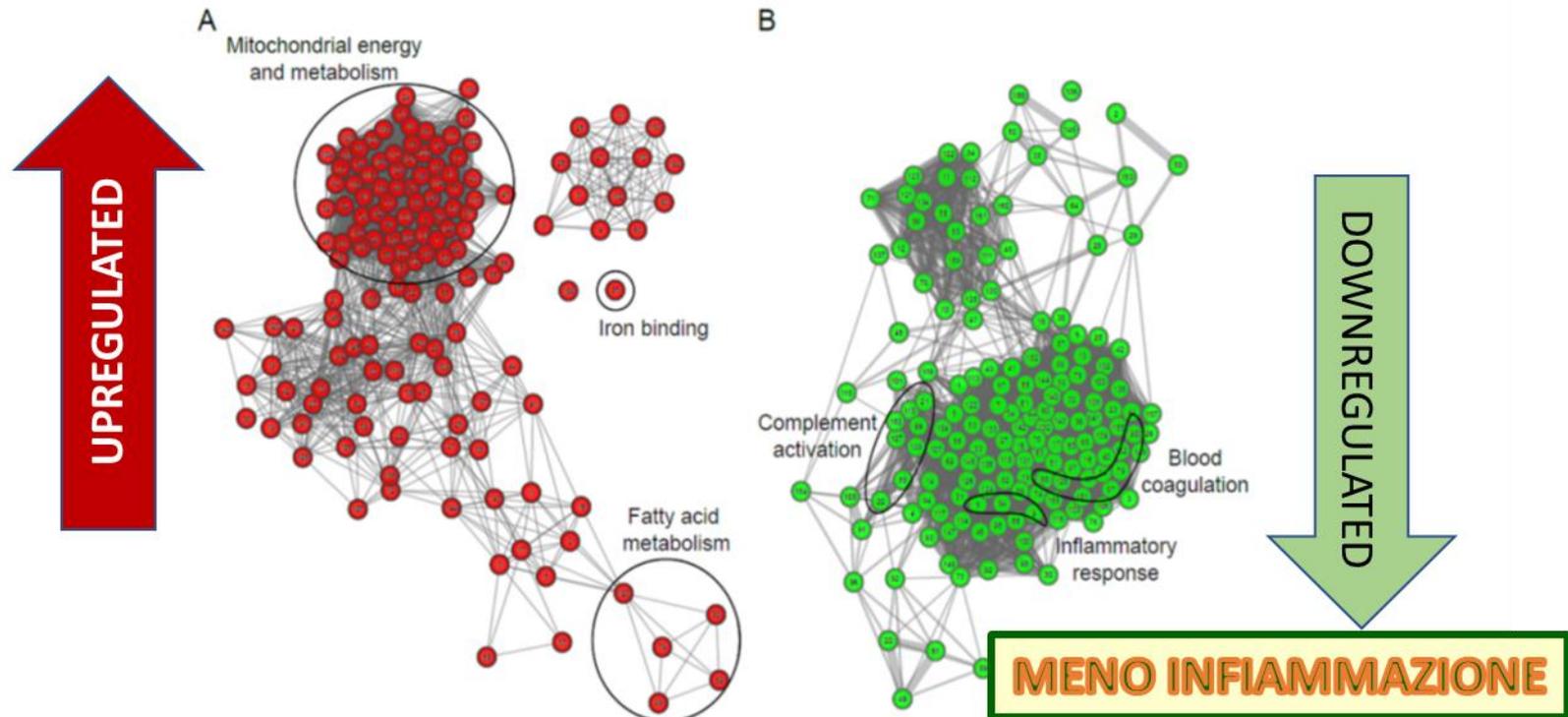
# Differences between Platelets Derived from Neonatal Cord Blood and Adult Peripheral Blood Assessed by Mass Spectrometry

Eva Stokhuijzen,<sup>†,‡</sup> Johanna Maria Koornneef,<sup>‡</sup> Benjamin Nota,<sup>§</sup> Bart Laurens van den Eshof,<sup>‡</sup> Floris Pieter Joachim van Alphen,<sup>§</sup> Maartje van den Biggelaar,<sup>‡</sup> Carmen van der Zwaan,<sup>‡</sup> Carlijn Kuijk,<sup>||</sup> Koen Mertens,<sup>‡,⊥</sup> Karin Fijnvandraat,<sup>†,‡</sup> and Alexander Benjamin Meijer<sup>\*,‡,⊥</sup>

Journal of Proteome Research

Modified from *J. Proteome Res.* 2017, 16, 3567–3575

Article

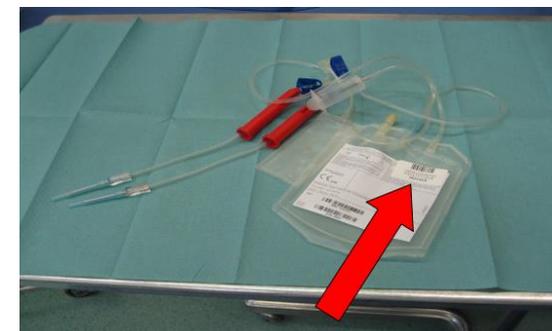


**Figure 7.** Gene ontology (GO) category enrichment analysis reveals increased expression in CB platelets of proteins that contribute to respiratory mitochondrial processes. Enrichment of biological processes, molecular functions, and cellular components was assessed as described in the [Experimental Section](#). Significantly enriched GO terms of the 170 differentially expressed proteins are presented, showing GO terms associated with (A) upregulated proteins and (B) downregulated proteins in CB platelets. Each node indicates an enriched process and lines between two nodes indicate that these processes share overlapping genes. Numbers in the nodes correspond to the processes listed in Supporting Information, [Table S-3](#). Big circles around several nodes in this figure indicate that most of the nodes included in the circle contribute to the process that is written close to the circle; the names of these overarching terms are derived from the Word Cloud tool in Cytoscape.

## SANGUE CORDONALE (materia prima)



- Sicuro e sterile: prelievo viene fatto a circuito chiuso
- Anamnesi molto dettagliata sulla mamma/papà
- Sottoscritto un consenso informato alla donazione
- Fatti tutti i controlli di legge sul campione di sangue della mamma



10% delle unità raccolte  
Viene usato per bancaggio e trapianto emopoietico

90% delle unità raccolte  
rimane a disposizione per la preparazione di "componenti" diversi,  
usati in altre patologie

# Schema della presentazione

- Chi siamo
- Preparazioni per uso omologo (allogenico) vs. uso autologo
- Preparazioni da adulto vs. sangue cordonale
- **Impieghi assistenziali degli EUNT**
  - Vulnologia
  - Oculistica
- Studi clinici
  - Ortopedia
  - Ginecologia

<b>Anno</b>	<b>Tipo di emocomponente prodotto</b>	<b>Reparto</b>	<b>Indicazioni cliniche</b>	<b>Numero di pazienti</b>
2013	Gel piastrinico da cord (CBPG)	Pediatria	- Epidermolisi bollosa	1
2014	Gel piastrinico da cord (CBPG)	Pediatria	- Epidermolisi bollosa	5
2015	Gel piastrinico da cord (CBPG)	Pediatria	- Epidermolisi bollosa - Ulcera pleurica	1 1
2016	Gel piastrinico da cord (CBPG) Gel piastrinico da adulto	Pediatria Chirurgia Plastica	-Epidermolisi bollosa -Ulcera gamba	3 1
2017	Gel piastrinico da cord (CBPG)	Pediatria	- Epidermolisi bollosa	4
2018	Gel piastrinico da adulto	Pediatria Centro cardiologico Monzino	-Epidermolisi bollosa -Ferita chirurgica	4 1
2019	Gel piastrinico da cord (CBPG) Gel piastrinico da adulto	Pediatria Medicina Alta Intensità di cura	- Epidermolisi bollosa - Trattamento piaga da decubito	2 1
2020	Gel piastrinico da cord (CBPG)	Neonatologia Neonatologia Neonatologia Chirurgia Toracica	-Ferita chirurgica (idrocefalo) -Lesione cutanea da mielomeningocele -Ulcera da decubito in sede occipitale -Esiti pneumonectomia	1 1 1 1
2021	PRP cordonale Gel piastrinico da cord (CBPG) PRP cordonale Gel piastrinico da adulto	Otorinolaringoiatria Neonatologia Pediatria Ortopedia	-fistola faringo-cutanea -Epidermolisi bollosa -Necrosi settica testa femore -Ritardo consolidazione ossea	1 1 1 1
2022	Gel piastrinico da cord (CBPG) Gel piastrinico da adulto	Ortopedia Medicina Alta Intensità di cura	-Osteonecrosi astragalo -Piede diabetico	1 1

# Cord blood platelet gel for the treatment of inherited epidermolysis bullosa

Alessandra Gelmetti<sup>a</sup>, Noemi Greppi<sup>b</sup>, Sophie Guez<sup>a</sup>, Francesca Grassi<sup>a</sup>, Paolo Rebulli<sup>b</sup>, Gianluca Tadini<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Pediatric Highly Intensive Care Unit, Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

<sup>b</sup> Blood Transfusion Service, Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy



Fig. 1. A unit of CBPG ready for topical application.

Table 2

Patient's general data, site of lesion, no. and type of units, and outcome of PG application.

Patient no., gender	Age (years)	Site of lesion	No. of weekly applications	No. of CBPG units	Results (- to ++)
1, F	12	Back	3	6	++
2, M	15	Shoulder	3	6	++
3, F	8	Back	3	7	++
4, F	0.1	Leg	6	6	+++
5, F	35	Leg and foot	3	3	+++
6, M	17	Back	4	8	+++
7, F	15	Back	5	6	+++
8, F	10	Back	5	8	+
9, F	12	Breastbone	5	5	-
10, F	15	Arm	6	10	+
11, M	30	Arm	8	8	+/-
12, M	6	Leg	5	8	++



Fig. 5. DEB lesions on the right leg of patient no. 12 before (left) and after (right) 5 CBPG applications.

## CASE REPORT

### Impressive tissue regeneration of severe oral mucositis post stem cell transplantation using cord blood platelet gel

*Andrea Piccin,<sup>1,2,3,4</sup> Paolo Rebulli,<sup>5</sup> Simonetta Pupella,<sup>6</sup> Mario Tagnin,<sup>7</sup> Giuseppe Marano,<sup>6</sup> Angela Maria Di Pierro,<sup>1,4</sup> Michele Santodirocco,<sup>8</sup> Lazzaro Di Mauro,<sup>8</sup> Lisa Beqiri,<sup>7</sup> Michael Kob,<sup>2,4</sup> Marco Primerano,<sup>4,9</sup> Marco Casini,<sup>1</sup> Atto Billio,<sup>1</sup> Klaus Eisendle,<sup>2,4,10</sup> and Fabrizio Fontanella<sup>4,7</sup>*



## COLLIRIO DA SIERO - FUNZIONE: TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE DELLA SUPERFICIE OCULARE

come sostituto delle lacrime nelle patologie caratterizzate da grave secchezza corneale resistente a trattamenti di prima linea

### • FILM LACRIMALE

- Provvede alla **protezione meccanica** dell'epitelio corneale e alla sua lubrificazione
- E' composto da fattori di crescita, vitamine, elettroliti e neuropeptidi , sostanze coinvolte nelle proliferazione, migrazione e differenziazione delle cellule epiteliali della superficie oculare

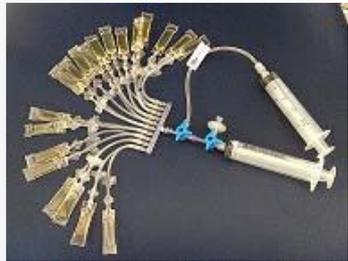
### SIERO

- **Azione bio-meccanica:** lubrificante biologico con forte componente proteica; massima biocompatibilità; assenza di una rilevante quota emostatica dopo la sierazione.
- **Azione trofico/rigenerativa:** apprezzabile concentrazione di fattori di crescita
- **Azione antiflogistica:** apprezzabile concentrazione di interleuchine (IL-10, IL1RA)
- **Azione difensiva:** presenza di immunoglobuline, proteine del complemento
- **Privo di conservanti** (che potrebbero essere indurre reazioni allergiche ): migliore delle lacrime artificiali nel mantenere la salute dell'epitelio corneale

# DESCRIZIONE ITER DI PRODUZIONE



**PRESSO CENTRO TRASFUSIONALEc**



DONAZIONE ALLOGENICA

PRELIEVO DI SANGUE (CIRCA 450 ml)

LAVORAZIONE ALIQUOTAZIONE EMOCOLTURA

CONSERVAZIONE - 80°C

**SE EMOCOLTURA NEGATIVA**

• RILASCIO PRODOTTO AL PAZIENTE

RITIRO CON TRASPORTO REFRIGERATO

CONSERVAZIONE DOMESTICA

ALIQUOTE CHIUSE A -18°C per 30 giorni

ALIQUOTA SCONGELATA a +4°C per 24 ore

# Collirio da siero omologo preso il Policlinico di Milano

- 140 pazienti affetti da sindrome dell'occhio secco (S. Sjogren, altre patologie autoimmuni) in trattamento attivo

# Schema della presentazione

- Chi siamo
- Preparazioni per uso omologo (allogenico) vs. uso autologo
- Preparazioni da adulto vs. sangue cordonale
- Impieghi assistenziali
  - Vulnologia
  - Oculistica
- **Studi clinici**
  - Ortopedia
  - Ginecologia

# Ortopedia

## Protocolli clinici attivi presso la Fondazione IRCCS Policlinico Milano



### ORTO PRP-KNEE 01/2021

EFFICACIA DEL PLASMA ARRICCHITO DI PIASTRINE DA SANGUE CORDONALE VS PLASMA ARRICCHITO DI PIASTRINE OMOLOGO DA DONATORE NEI PAZIENTI AFFETTI DA **INIZIALE GONARTROSI**

- Trial monocentrico, nazionale, interventistico, randomizzato in doppio cieco.
- 40 pazienti (20 PRP adulto, 20 PRP cordonale)
- Lo studio si pone l'obiettivo di valutare la superiorità del trattamento infiltrativo di ginocchio con PRP cordonale in pazienti affetti da iniziale gonartrosi.
- End-point primario dello studio è la **riduzione del dolore a 12 mesi**, valutato attraverso scala analogica visiva EQ-VAS.

### ORTO PRP-KNEE 02/2021

EFFICACIA DEL PLASMA ARRICCHITO DI PIASTRINE DA SANGUE CORDONALE VS PLASMA ARRICCHITO DI PIASTRINE OMOLOGO DA DONATORE NEI PAZIENTI AFFETTI DA **PATOLOGIA CARTILAGINEA DEL GINOCCHIO**

- Trial monocentrico, nazionale, interventistico, randomizzato in doppio cieco.
- 60 pazienti (30 PRP adulto, 30 PRP cordonale)
- Lo studio si pone l'obiettivo di valutare la superiorità del trattamento infiltrativo di ginocchio con PRP cordonale in pazienti affetti da patologia cartilaginea.
- End-point primario dello studio è il **miglioramento della qualità di vita** che verrà valutato attraverso la scala KOOS a 12 mesi.

# Utilizzo del PRP nel trattamento del Lichen Scleroso Vulvare

**Veronica Boero, MD, PhD**

Responsabile del Servizio di Patologia Vulvare

Struttura Complessa di Ginecologia

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Giovedì 9 marzo 2023

AOU Novara Hospital Meeting

# Utilizzo del Plasma Ricco di Piastrine da sangue cordonale vs placebo nel trattamento del Lichen Scleroso Vulvare (STUDIO FLIPP)

- Trial monocentrico, nazionale, interventistico, randomizzato in doppio cieco, con fase pilota iniziale aperta
- 10 pazienti per la fase pilota (solo PRP cordonale) e a seguire 100 pazienti (50 PRP cordonale, 50 placebo)
- L'obiettivo del seguente studio è valutare l'efficacia del PRP cordonale vs placebo nel trattamento del lichen scleroso vulvare
- Endpoint Primario
  - Valutazione mediante questionario (scala Likert) del grado di soddisfazione della paziente.
- Endpoint Secondari
  - Valutazione mediante vulvosopia e biopsia del miglioramento del trofismo della cute e delle mucose.
  - Valutazione mediante questionari della riduzione dei sintomi, della ripresa dell'attività sessuale e dell'impatto sulla qualità della vita

→ Trial iniziato nel 2023 e in corso (in conclusione la fase pilota)

# Conclusioni

- Uso e richiesta crescente delle terapie basate sugli emocomponenti per uso non trasfusionale, anche in ambito ospedaliero
- Gli studi sin qui condotti suggeriscono che gli emocomponenti di origine omologa (allogena) siano utili per standardizzare la produzione e avere prodotti sempre disponibili per uso clinico
- Gli emocomponenti di origine cordonale caratterizzano la nostra produzione recente, e valorizzano l'esperienza e l'attività della Milano Cord Blood Bank
- Gli studi clinici rappresentano l'unico strumento utile per valutare l'efficacia delle terapie basate su questi prodotti, sia di origine omologa che di origine autologa

# Ringraziamenti

- Veronica Boero - Ginecologia
- Piero Luigi Solimeno, Simone Mazzola - Ortopedia e Traumatologia
- Paolo Rebullà, Ilaria Ratti - Medicina Trasfusionale