

**Sangue Cordonale:
Nuove prospettive
della Raccolta**

**CONVEGNO
NAZIONALE
ADISCO OdV**

**ALESSANDRIA
Salone di Rappresentanza AOU AL
Via Venezia, 16**

in collaborazione con

COLLIRIO DA SANGUE CORDONALE PER IL TRATTAMENTO DELLE SINDROMI SICCHE SEVERE

Dr.ssa Mariarosa Astori



AOUAL

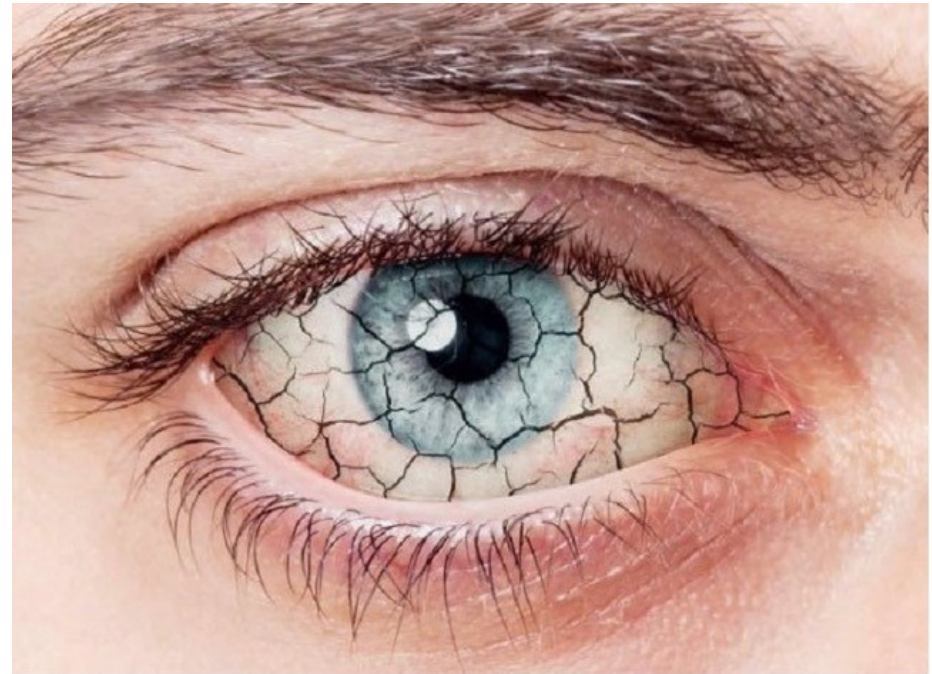
Azienda Ospedaliero
Universitaria
di **ALESSANDRIA**
Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo

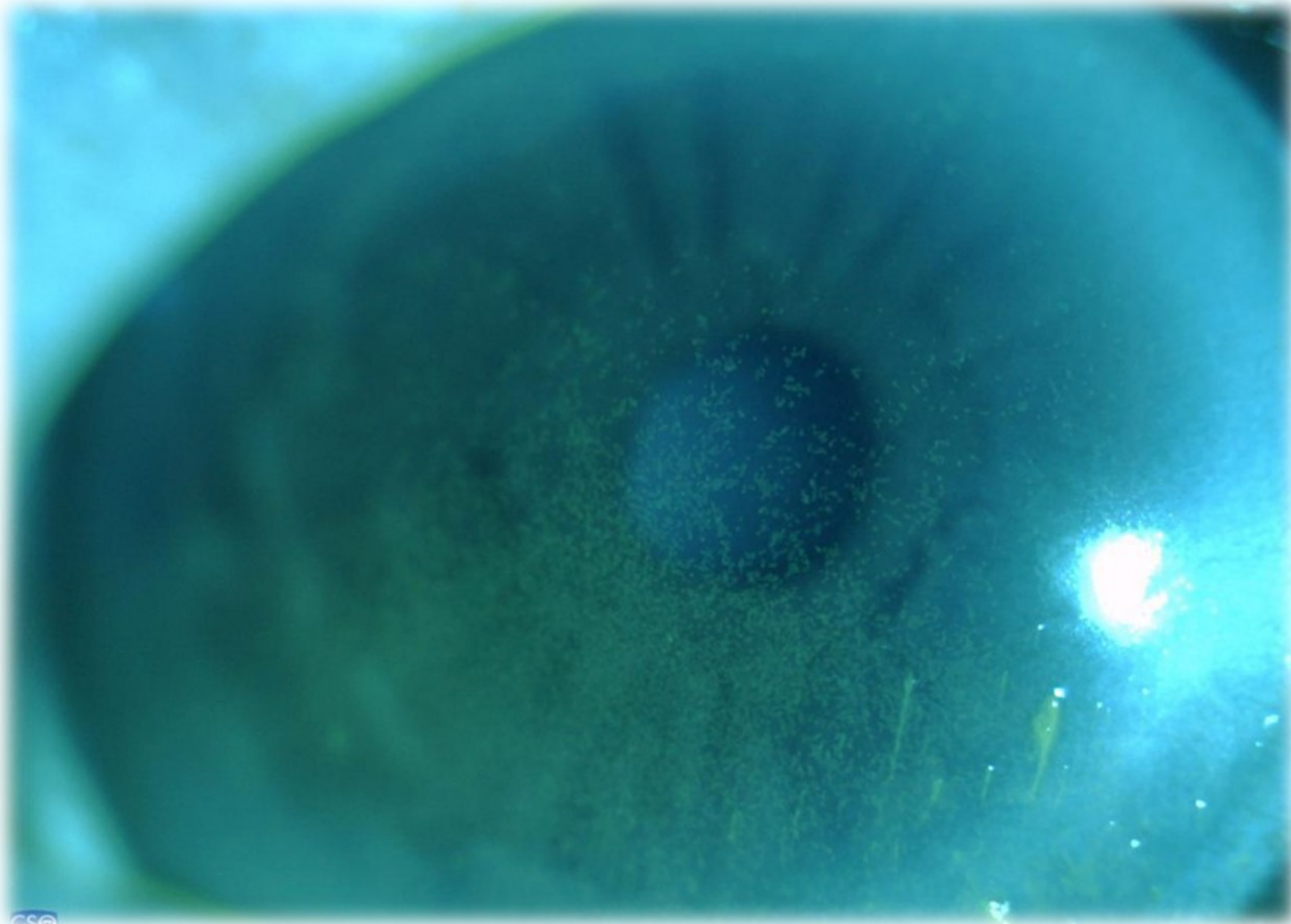
Sindrome dell'Occhio Secco

Definizione secondo il TFOS DEWS II:

«Una patologia multifattoriale della superficie oculare, caratterizzata da una perdita di omeostasi del film lacrimale, accompagnata da sintomi oculari in cui l'instabilità e l'iperosmolarità del film lacrimale, l'infiammazione e il danno della superficie oculare, e le anomalie neurosensoriali giocano un ruolo eziologico».

- 5-50% della popolazione, con maggiore prevalenza in **donne e anziani**;
- Sintomi: bruciore, sensazione di corpo estraneo, fotofobia e vista offuscata;
- Diagnosi: **sintomatologia** oculare associata ad almeno **un segno di alterata osmolarità** del film lacrimale.





Metodologia Diagnostica...oltre la visita alla LAF



Questionari:

- VAS (Scala Analogica Visiva) del dolore;
- OSDI (Ocular surface disease Index);



Test Diagnostici:

- NIBUT (Non Invasive Breakup Time);
- Colorazione della superficie oculare valutato tramite lo **schema di Oxford**;
- Test di Schirmer I.

Durante la scorsa settimana ha mai avverito:

	Sempre	Quasi sempre	Metà del tempo	Alcune volte	Mai
1. occhi sensibili alla luce					
2. sensazione di sabbia negli occhi					
3. dolore o irritazione negli occhi					
4. visione annebbiata					
5. visione insufficiente					

Durante la scorsa settimana ha avuto problemi nello svolgimento di qualcuna di queste azioni:

	Sempre	Quasi sempre	Metà del tempo	Alcune volte	Mai	Non risponde
6. lettura						
7. guida notturna						
8. lavorando al computer						
9. guardando la TV						

Durante la scorsa settimana ha avverito fastidio agli occhi in qualcuna di queste situazioni:

	Sempre	Quasi sempre	Metà del tempo	Alcune volte	Mai	Non risponde
10. condizioni di vento						
11. frequentando luoghi molto secchi						
12. frequentando luoghi con aria condizionata						

Sistema di punteggio: per ogni risposta si assegna il seguente punteggio

- 0 = mai,
- 1 = alcune volte,
- 2 = metà del tempo,
- 3 = quasi sempre,
- 4 = sempre.

Il punteggio totale viene calcolato sulla base della seguente formula:

$$OSDI = \frac{\text{somma delle risposte di tutte le risposte date}}{\text{(numero delle risposte date)} \times (4)} \times (100)$$

Valori di OSDI : 0-12 = superficie oculare normale

13-22 = condizione lieve di occhio secco

23-32 = condizione moderata di occhio secco

33-100 = condizione severa di occhio secco

Terapie Convenzionali e Biologiche

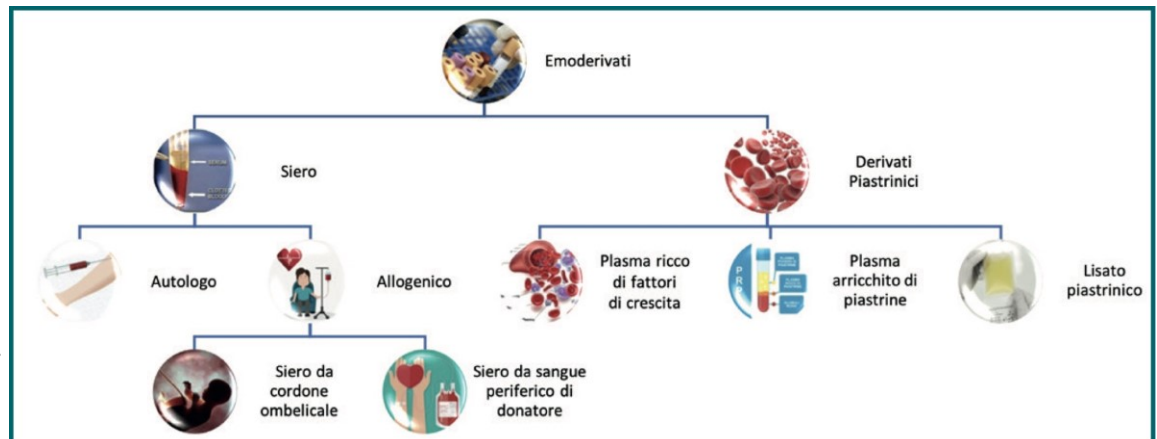
Trattamenti convenzionali:

- Lacrime artificiali (gocce, gel, unguenti);
- Colliri antinfiammatori (corticosteroidi o ciclosporina A);
- Igiene palpebrale e impacchi caldi;
- Occlusione dei puntini lacrimali;
- Terapie sistemiche con azitromicina, tetracicline e integratori alimentari.



Trattamenti con Derivati Ematici:

- Siero autologo;
- Siero allogenico;
- Derivati piastrinici (PRP, PRGF, PL).





ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



Review

Platelet rich plasma in ocular surface[☆]

A.C. Riestra^{a,*}, J.M. Alonso-Herreros^b, J. Merayo-Llodes^a

^a Instituto Universitario Fernández-Vega, Fundación de Investigación Oftalmológica, Universidad de C

^b Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor, Pozo Aledo, Murcia, Spain

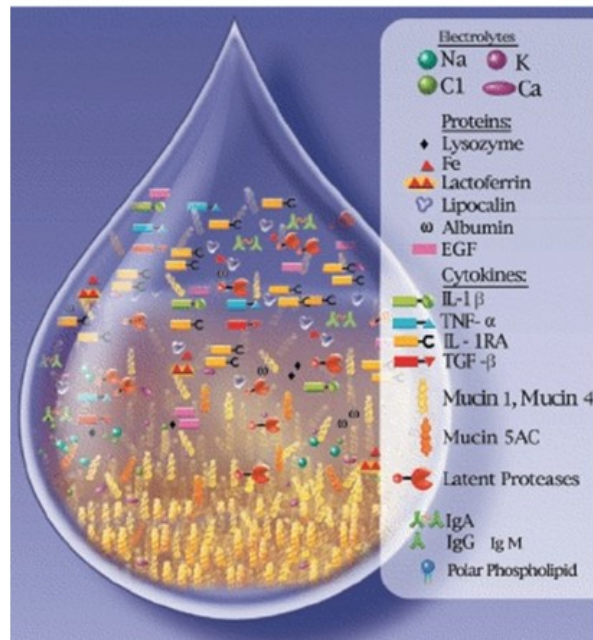


Table 1 – Comparison of tear and serum composition.^{11,13,56}

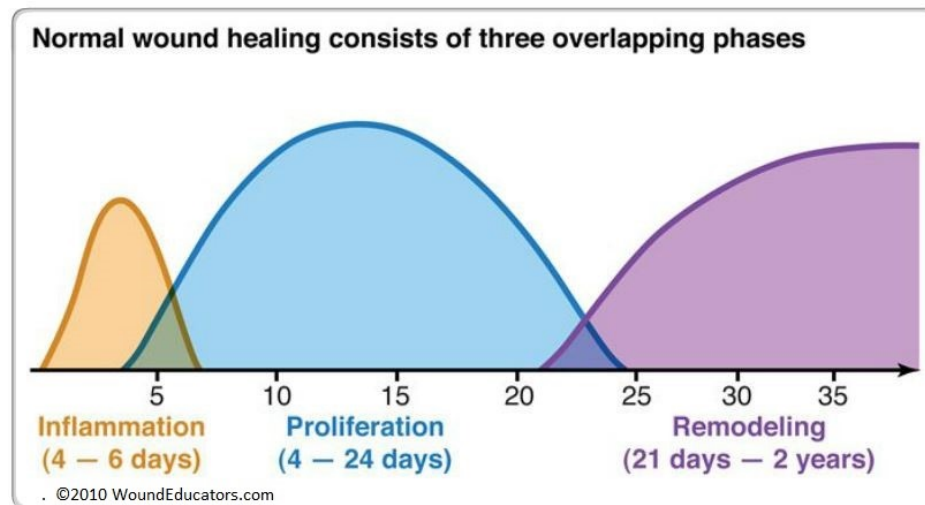
	Tear	Serum
pH	7.4	7.4
Osmolarity (mOsm/l)	298	296
EGF (ng ml ⁻¹)	0.2–0.3 (13), 1.9–9.7 (4)	0.5
TGF- β (ng ml ⁻¹)	2–10	6–33
Vitamin A (mg ml ⁻¹)	0.02	46
Fibronectin (μ g ml ⁻¹)	21	205
Lysozyme (mg ml ⁻¹)	1.4	6
SIgA (μ g ml ⁻¹)	1190	2
IGF-I (ng ml ⁻¹)	157	
PS (ng ml ⁻¹)	0.157	0.071
NGF (pg ml ⁻¹)	468	54

EGF: epidermic growth factor; IGF-I: insulin-like growth factor; NGF: nerve growth factor; SIgA: surface immunoglobulin A; PS: P substance; TGF- β : transforming growth factor β .

TERAPIA BIOLOGICA

La medicina rigenerativa sfrutta le potenzialità biologiche delle cellule come terapia per la riparazione dei tessuti

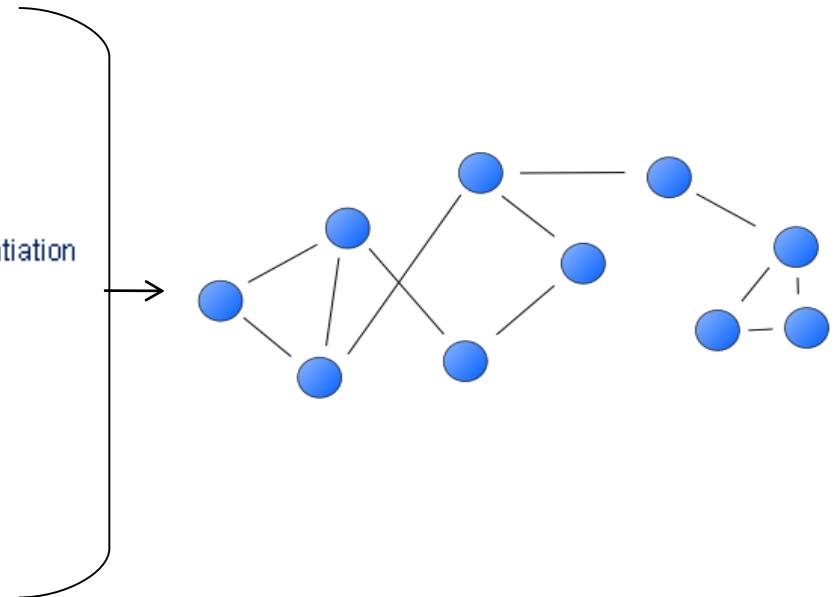
Il ripristino della funzionalità di un tessuto danneggiato non è però limitato alla compensazione della sua componente cellulare danneggiata, ma dipende anche dalla ristabilizzazione dell'omeostasi e del microambiente cellulare.



Il fine biologico di queste terapie è di portare nel sito di applicazione un «insieme» di biomolecole che, rilasciate **CONTEMPORANEAMENTE**, possano fungere da **BIOACCELERATORI** attivando/ riattivando (attraverso meccanismi autocrini e paracrini) un network di meccanismi per indurre riparazione/rigenerazione/ guarigione

Targets and activities of the platelet-derived factors

Cells	Chemotaxis Cell adhesion Cell proliferation Angiogenesis Modulation of progenitor cell differentiation
Extra-cellular matrix ...	Synthesis stimulated Remodelling GFs binding and release
Immune system	Inflammation Immune response Cytokine network



Il SCO viene donato per la cura delle patologie ematologiche in quanto contiene precursori ematopoietici (Cellule Staminali Ematopoietiche-CSE).

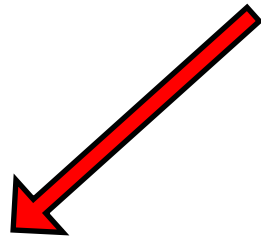
Il DM 02 Novembre 2015 ha sancito la possibilità di utilizzare questo sangue per ricerca e per usi di

MEDICINA RIGENERATIVA

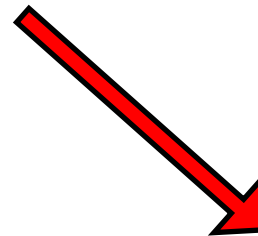
approvati all'interno di protocolli clinici.

Il **SCO** raccolto a bassa cellularità ($\leq 14,5 \times 10^8/\text{mL}$) e/o insoddisfacente per altri *target* di legge (es: volume $\leq 60 \text{ mL}$) è reso disponibile per questo utilizzo.

**SANGUE
CORDONALE**

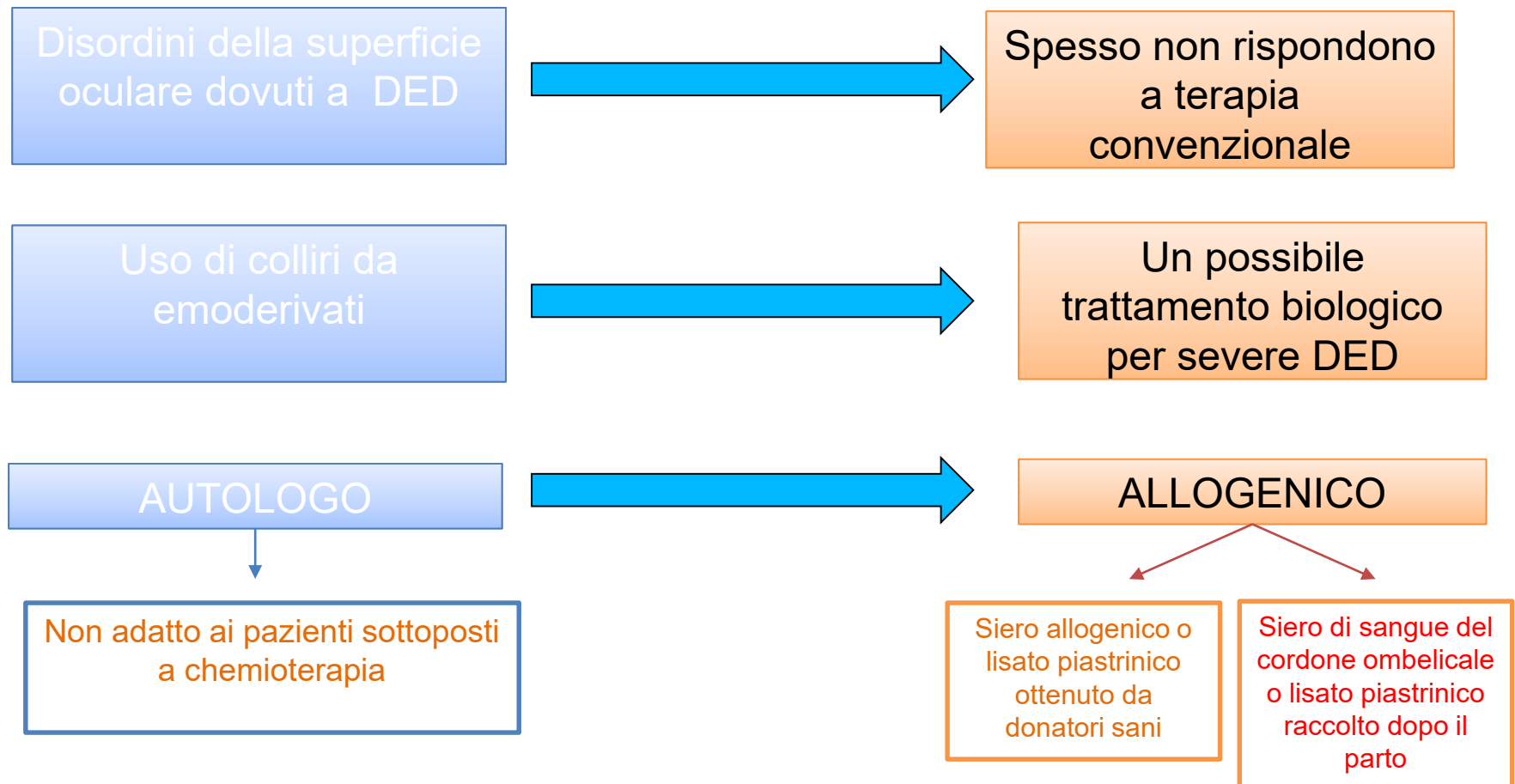


TRAPIANTO patologie
ematologiche
10%



**RICERCA (protocolli
clinici)**

- **INTRODUZIONE**



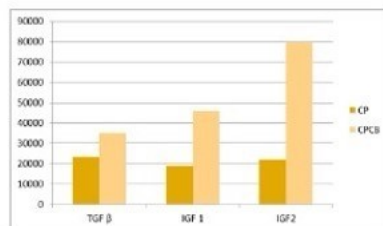
Collirio Biologico preparato da Sangue Cordonale

- Proprietà rigenerative;
- Effetto antinfiammatorio e antiossidante;
- Migliora la stabilità del film lacrimale e la densità delle cellule caliciformi;
- Utilizzabile in pazienti non idonei o refrattari a siero autologo o derivati piastrinici.

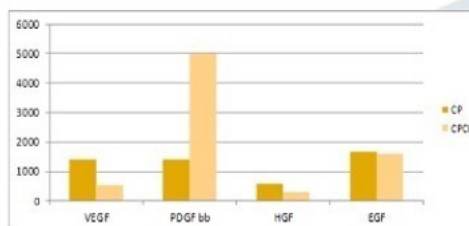


pg/mL GF-CONCENTRATION : COMPARISON CP / CPCB

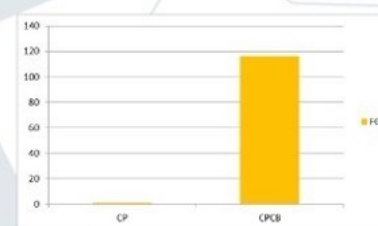
	TGF β	IGF 1	IGF2
CP	23291	19057	22069
CPCB	35158	46004	79571



	VEGF	PDGF bb	HGF	EGF
CP	1398	1413	576	1662
CPCB	534	5002	292	1596



	FGF
CP	1
CPCB	116



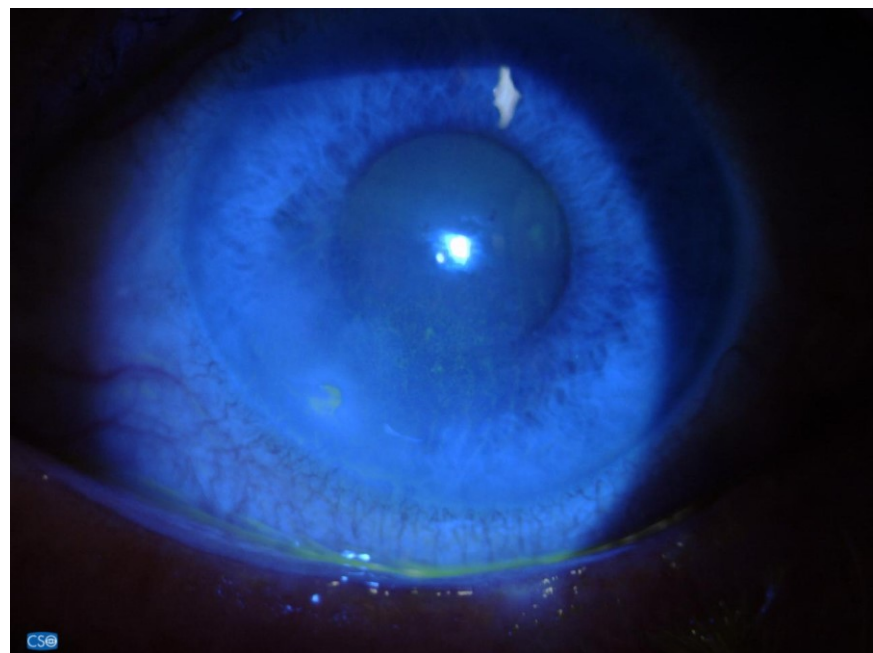
Obiettivi dello Studio



- 1)** Valutare l'efficacia del trattamento con Collirio preparato da Sangue Cordonale in pazienti refrattari o non idonei alle terapie convenzionali.
- 2)** Identificare i test diagnostici più sensibili ai cambiamenti del quadro clinico.

L'**endpoint primario** era il cambiamento pre-trattamento e post-trattamento della colorazione corneale con fluoresceina

L'**endpoint secondario** includeva la variazione pre-trattamento e post-trattamento del questionario OSDI (Ocular Surface Disease Index) e del Visual Analogue Score (VAS) dei sintomi soggettivi, il test di Schirmer I, il tempo di rottura dell'NI lacrimale e i questionari QoL pre e post (GHSI)



AOU AL

Azienda Ospedaliera
Universitaria
di **ALESSANDRIA**
Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo

L'obiettivo è quello di rigenerare l'epitelio corneale e il film lacrimale con metodica non invasiva nei pazienti che:

- non siano così sottoposti a ripetuti prelievi;
- Ricevere un prodotto affidabile (sicuro), controllato e standardizzato.

Dal punto di vista biologico, il vantaggio dell'utilizzo della SCO è dovuto al contenuto di antinfiammatori : GF e IL, come EGF, TGF, PDGF, FGF, NGF, IL-6 e 10 che favoriscono la guarigione dello stroma corneale, che è circa 10 volte superiore a quello plasmatico di derivazione periferica.

Da un punto di vista clinico, i vantaggi sono che la metodica di raccolta non comporta alcun rischio per la donatrice, il rischio microbiologico è trascurabile e non sono descritte complicanze immunologiche.

Disegno dello Studio



Studio Osservazionale Prospettico Monocentrico



Azienda Ospedaliero – Universitaria di Alessandria SS Antonio e Biagio e C. Arrigo (**AOU AL**)



35 Pazienti arruolati, Dati Analizzati di **34 Pazienti**:
75% Affetti da **oGVHD**, 25% da **Sindrome di Sjögren**.



4 mesi di terapia con **Collirio** preparato da **Sangue Cordonale**:
1 goccia per occhio 6 volte al giorno.



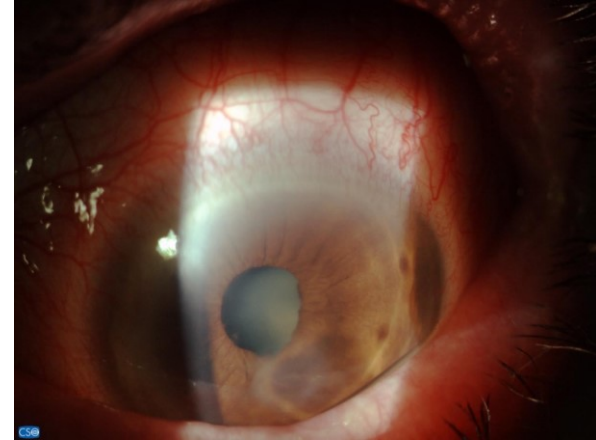
Test utilizzati:

- VAS;
- OSDI;
- NIBUT;
- Oxford Score;
- Schirmer Test I.



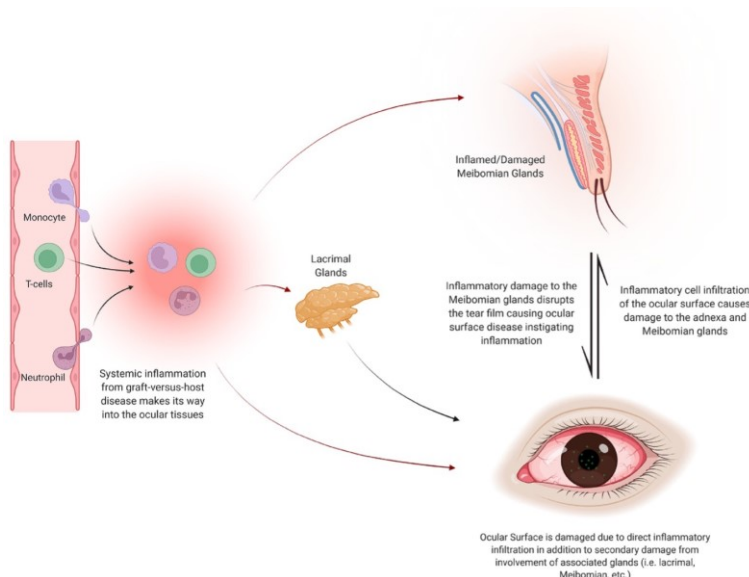
Graft Versus Host Disease Oculare (oGVHD)

- 40–60% dei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (**HSCT**);
- Determina una delle forme più severe e invalidanti di sindrome dell'occhio secco;
- Il sistema immunitario del donatore attacca le ghiandole lacrimali e di Meibomio, causando **infiammazione cronica e fibrosi**.



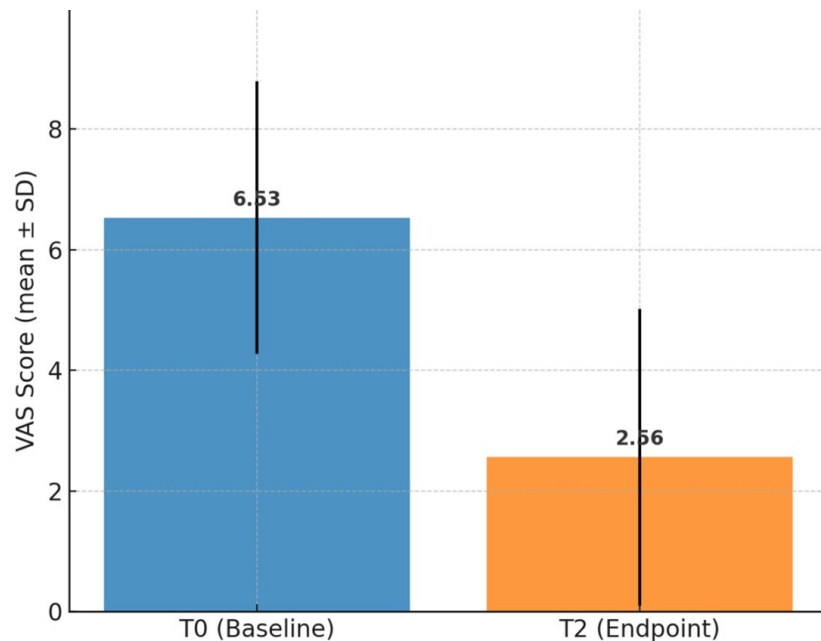
e Sindrome di Sjögren

- **Malattia cronica autoimmune;**
- 0.1-0.6% della popolazione mondiale;
- Colpisce principalmente le ghiandole esocrine, provocando **xerostomia** e **xeroftalmia**;
- Possibile coinvolgimento sistemico.



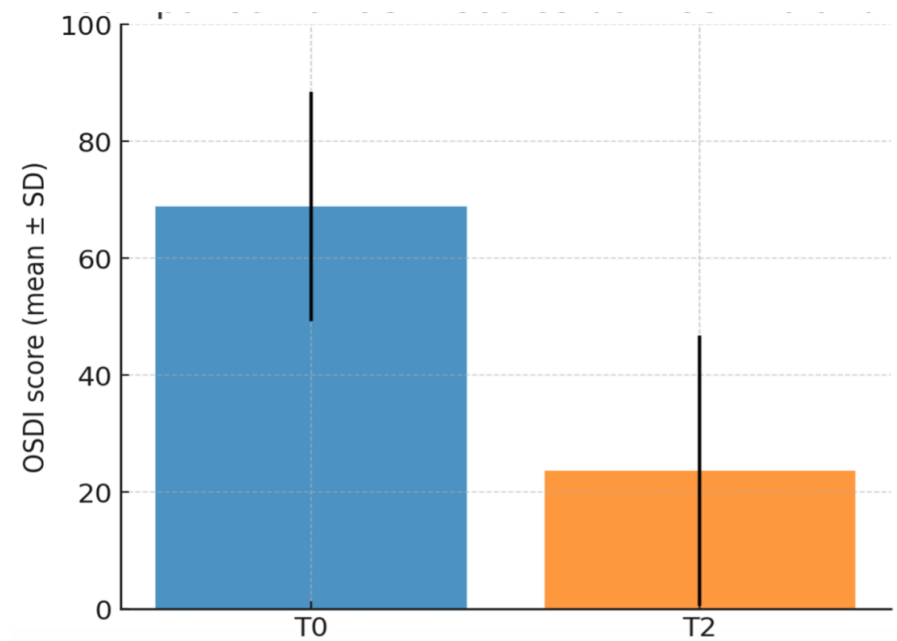
Confronto di Medie e DS al tempo T0 e T2

VAS del Dolore



- Media ± DS al T0: 6.53 ± 2.26
- Media ± DS al T2: 2.56 ± 2.46
- Riduzione del 60.8%
- p-value: 8.82×10^{-8} ,

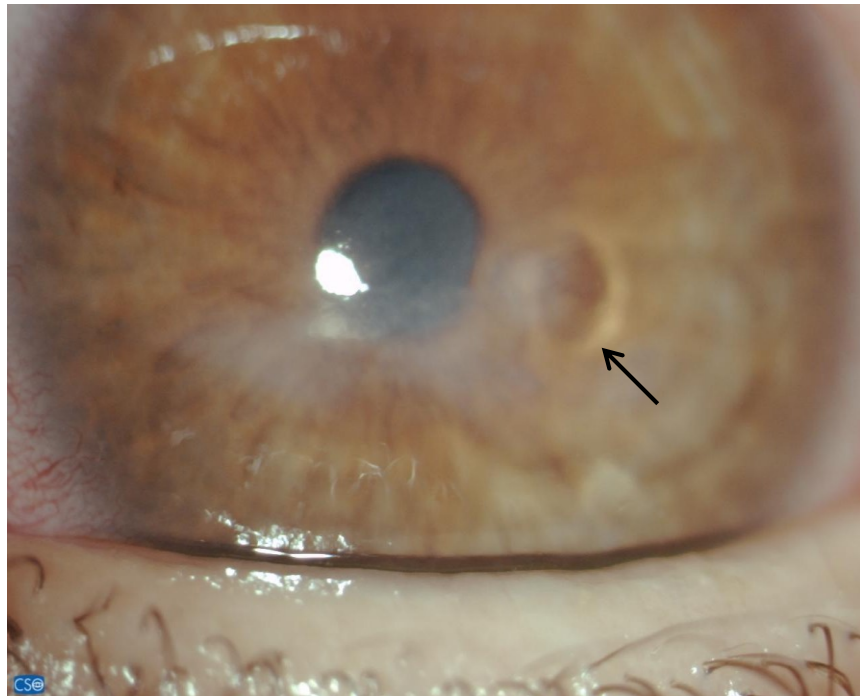
OSDI Score



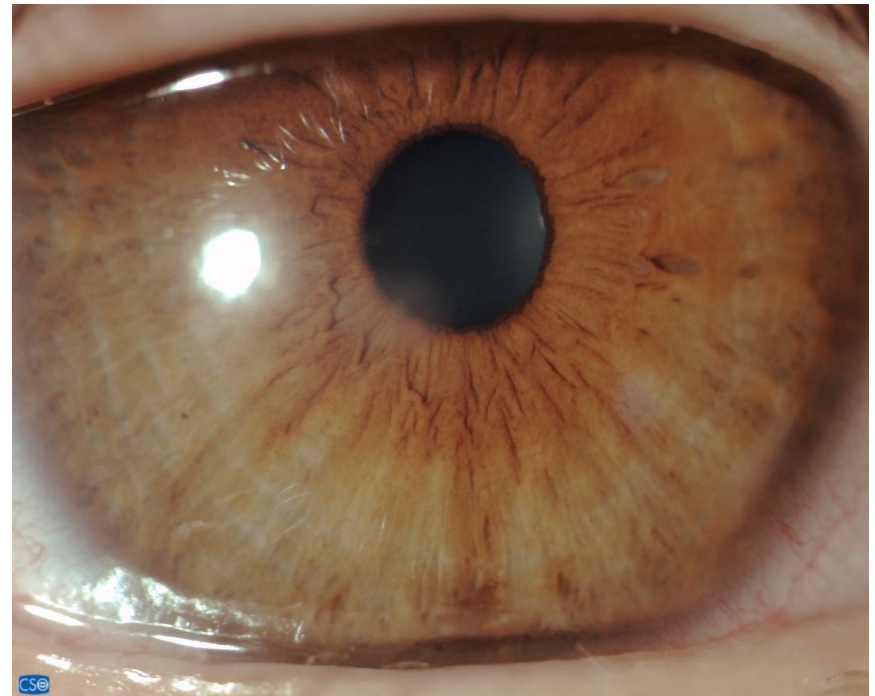
- Media ± DS al T0: 68.90 ± 19.56
- Media ± DS al T2: 24.90 ± 23.17
- Riduzione del 63.9%
- p-value < 0.00000005

Foto Paziente 15

Al tempo T0

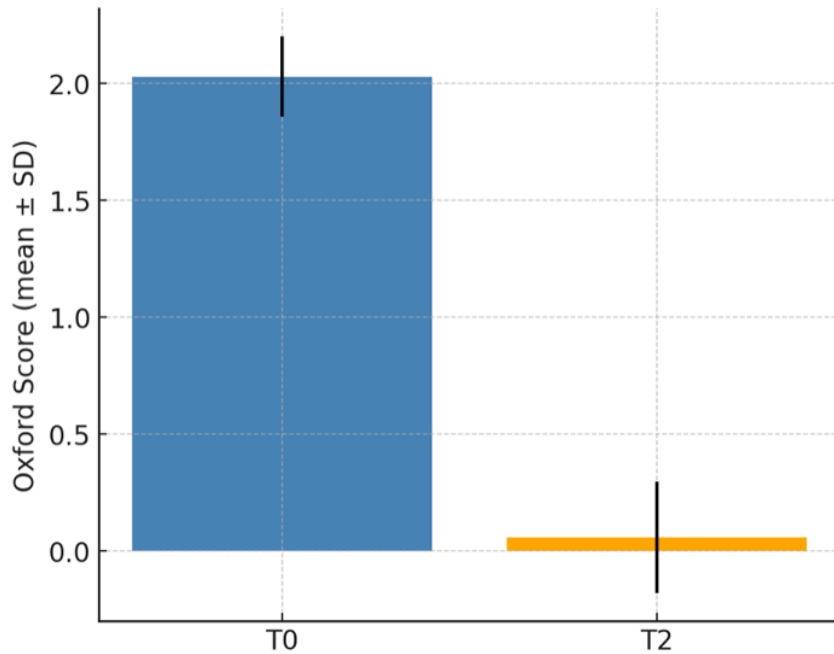


Al tempo T2



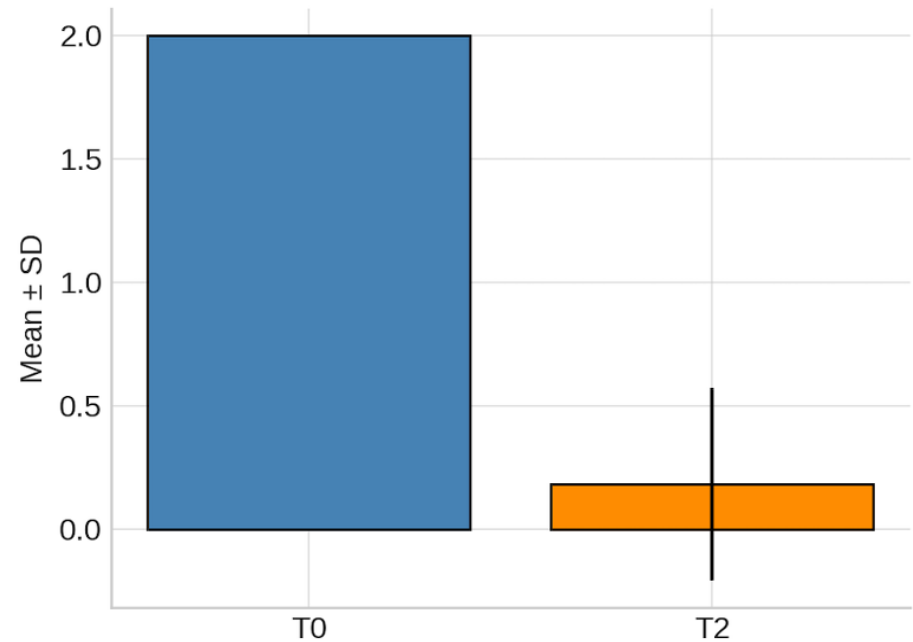
Confronto di Medie e DS al tempo T0 e T2

Oxford Score (OS)



- Media \pm DS al T0: 2.03 ± 0.17
- Media \pm DS al T2: 0.06 ± 0.24
- Riduzione del 97%
- p-value < 0.0001

Oxford Score (OD)



- Media \pm DS al T0: 2 ± 0
- Media \pm DS al T2: 0.18 ± 0.39
- Riduzione del 91 %
- p-value: 2.66×10^{-15}

DANNO CORNEALE

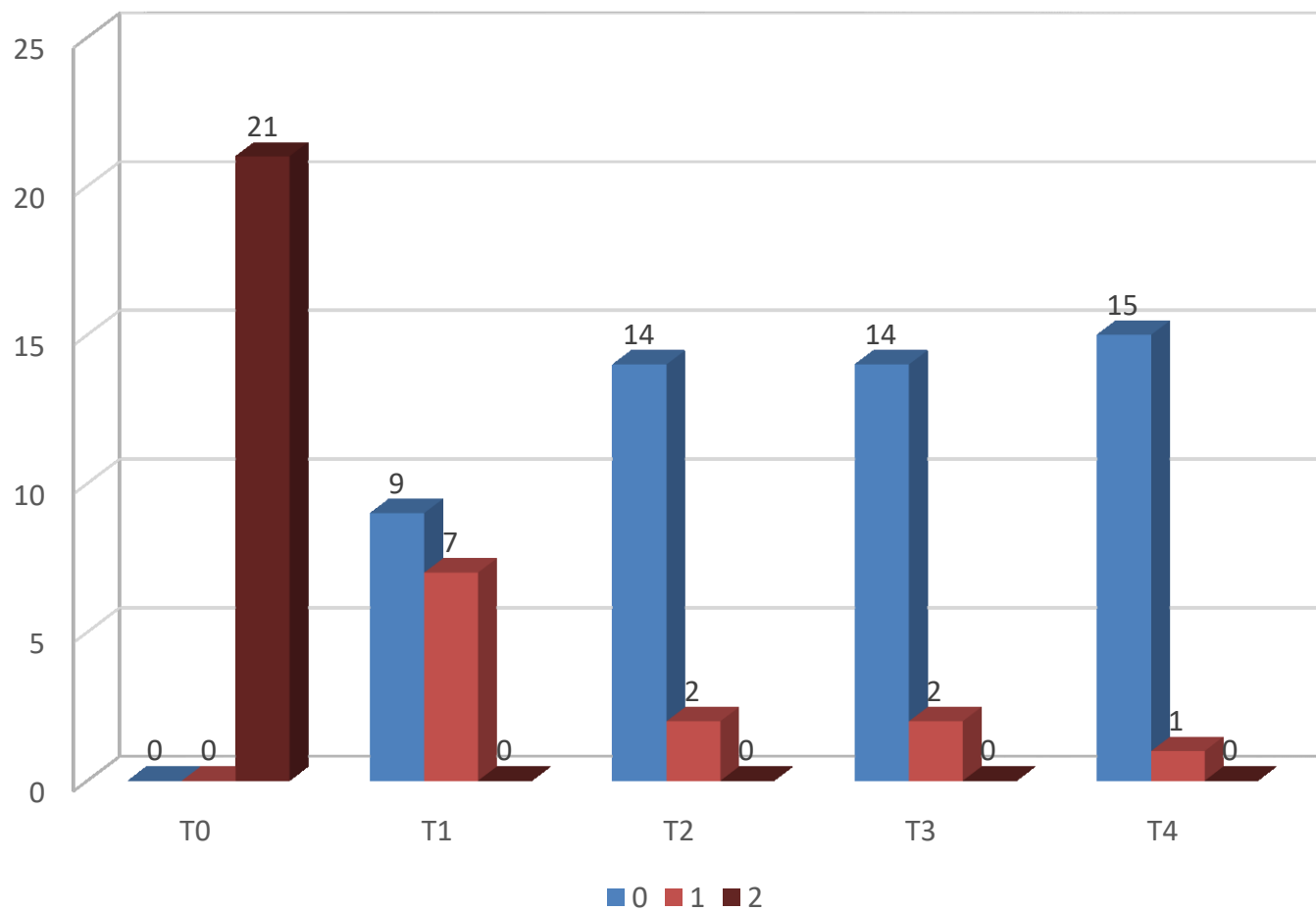
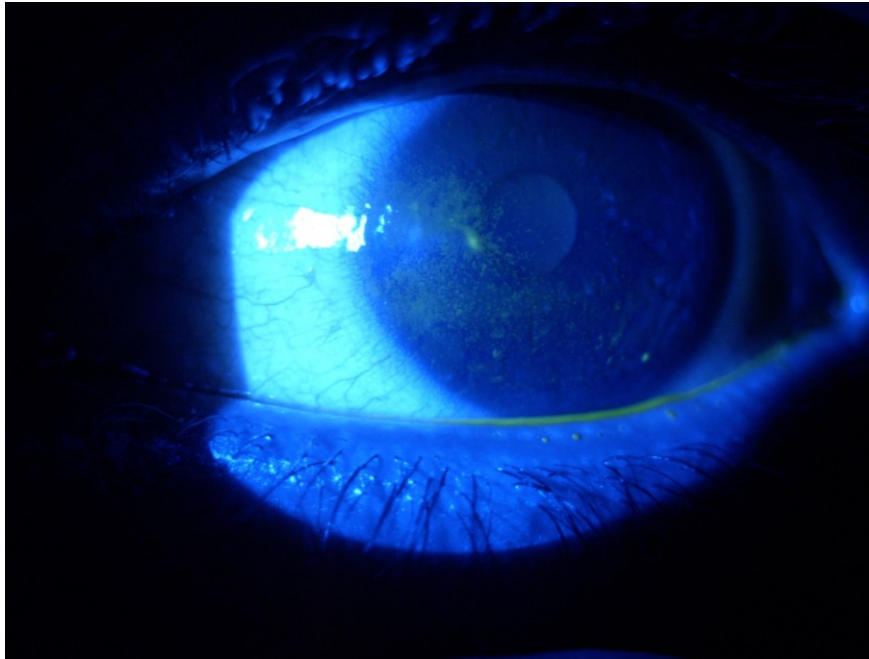
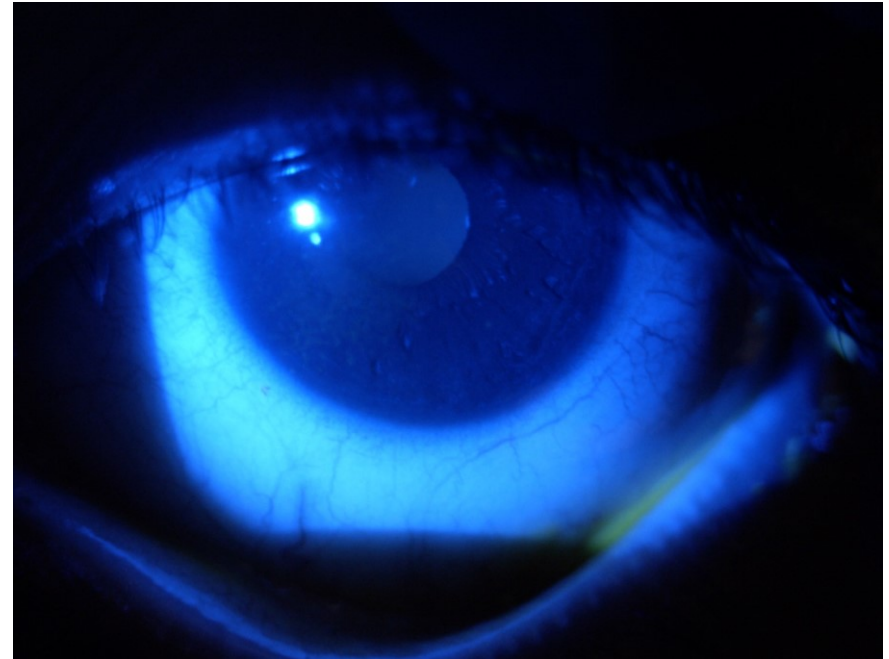


Foto Colorazione con Fluoresceina Paziente 21

Al tempo T0

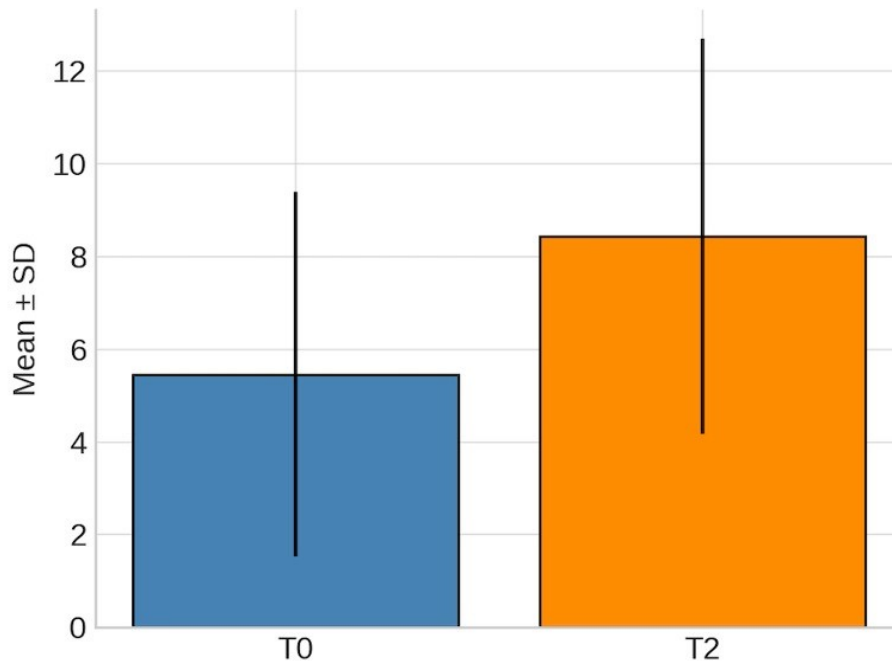


Al tempo T2



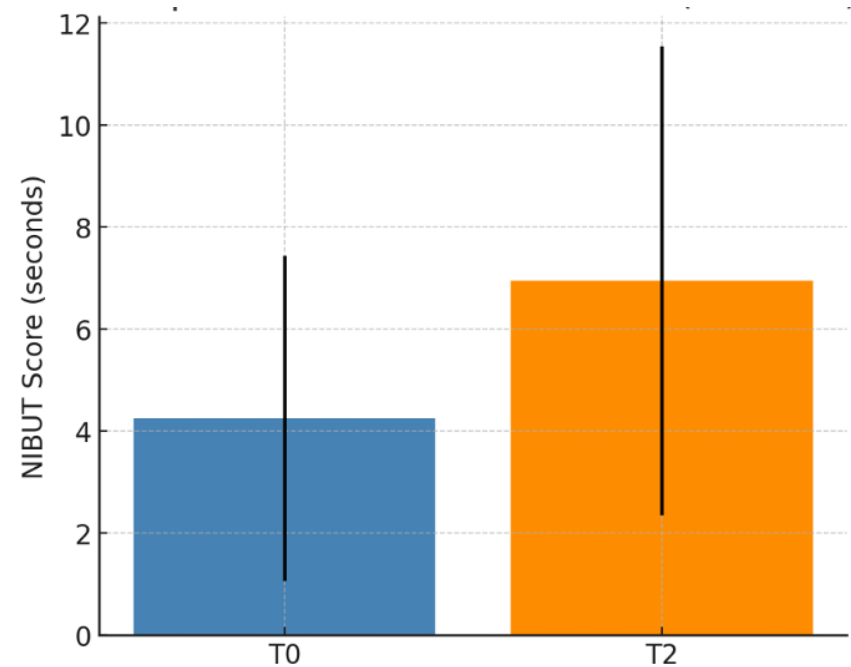
Confronto di Medie e DS al tempo T0 e T2

NIBUT (OS)



- Media \pm DS al T0: 5.46 ± 3.94
- Media \pm DS al T2: 8.44 ± 0.26
- Aumento del 54.5%
- p-value: 0.001674

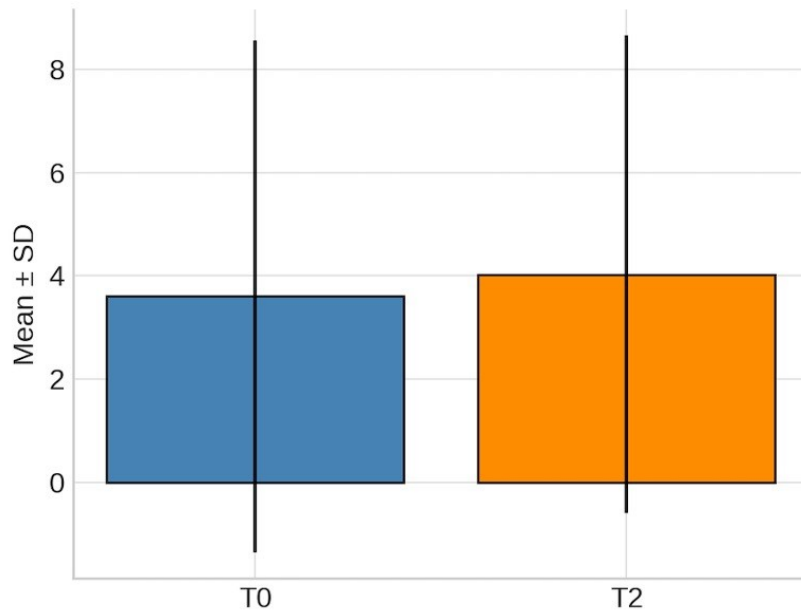
NIBUT(OD)



- Media \pm DS al T0: 4.75 ± 3.19
- Media \pm DS al T2: 7.99 ± 4.60
- Aumento del 68.2%
- p-value: 0.0008624

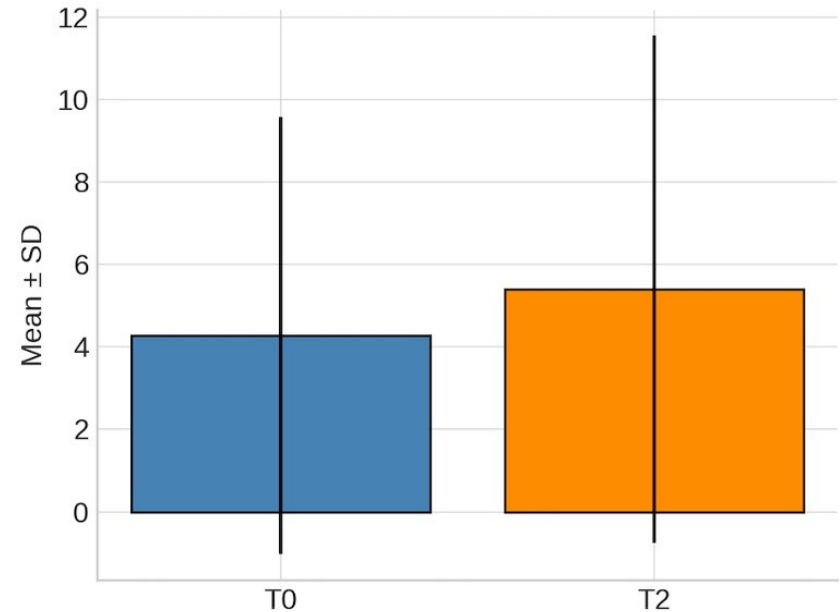
Confronto di Medie e DS al tempo T0 e T2

Test di Schirmer I (OS)



- Aumento del 12 %
- p-value: 0.4461

Test di Schirmer I (OD)



- Aumento del 26%
- p-value: 0.5664



Risultati non statisticamente significativi

Conclusioni



Osservazioni Chiave:

- Terapia Efficace e Sicura nelle forme di DED moderate o severe.
- Nessuna interazione con terapie sistemiche e nessun avvento avverso registrato.
- I parametri **VAS, OSDI, NIBUT e Oxford Score** si confermano i **più sensibili** per il monitoraggio della malattia.
- Il **Test di Schirmer** non risulta utile per la valutazione della risposta terapeutica.



Prospettive Future:

- Potenziale ruolo del UCBS come **nuovo standard di cura** per i casi refrattari di DED.
- Necessari **studi multicentrici randomizzati** per validare e standardizzare il protocollo terapeutico.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



**Sangue Cordonale:
Nuove prospettive
della Raccolta**

**CONVEGNO
NAZIONALE
ADISCO OdV**

ALESSANDRIA
Salone di Rappresentanza AOU AL
Via Venezia, 16

in collaborazione con