

Percorso autorizzativo per l'uso combinato gel/cellule

Prof. Luca Pierelli



***Dipartimento di Medicina Sperimentale
Universita' La Sapienza, Roma***



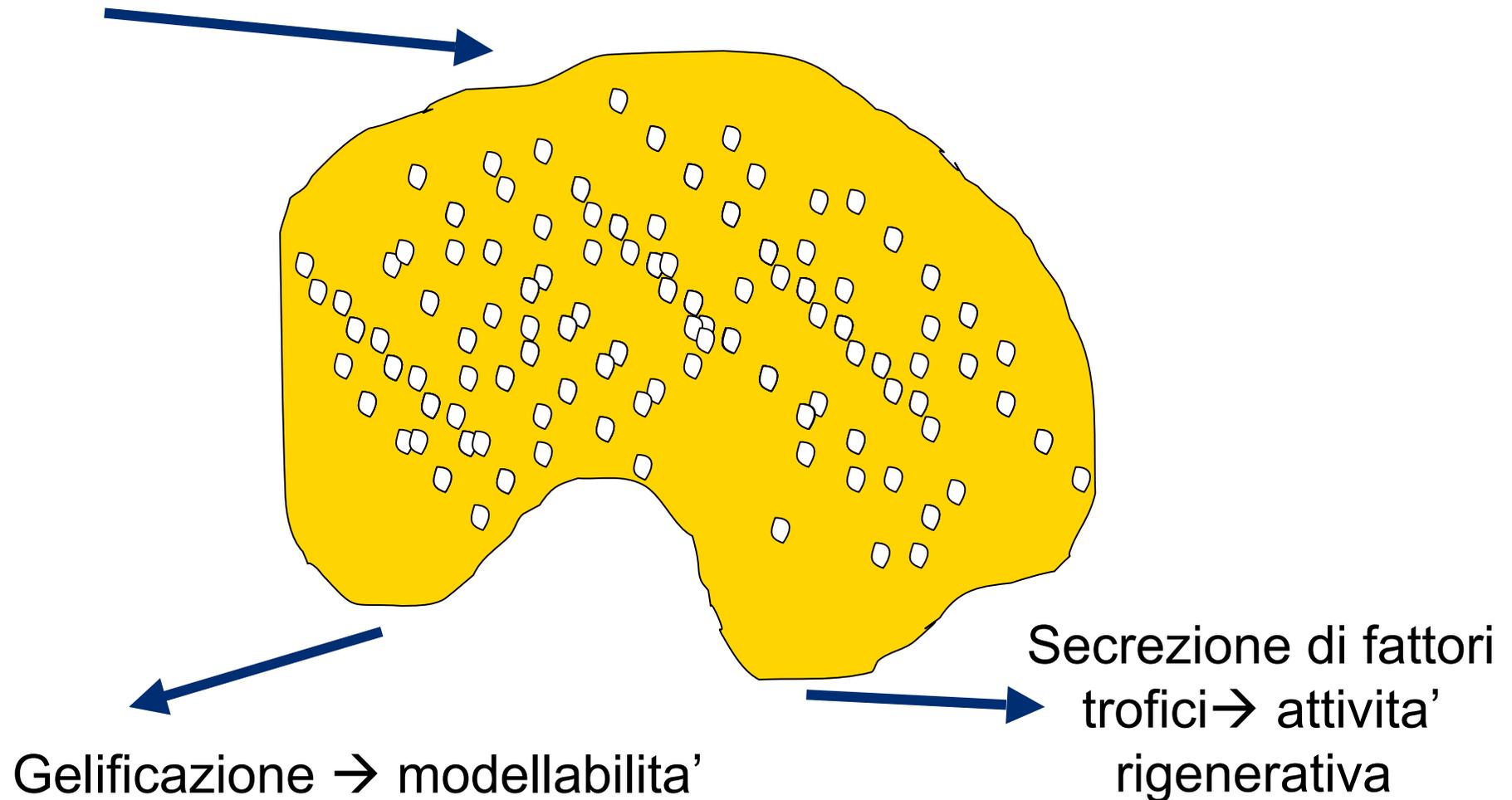
DMT Lazio Ovest, AO San Camillo Forlanini , Roma

Contesto di riferimento (1)

- *L'uso terapeutico di emocomponenti a scopo non trasfusionale e la loro somministrazione loco-regionale per fini-trofico rigenerativi rappresenta una pratica medica di applicazione relativamente recente*
- *Il principio terapeutico contenuto in dette preparazioni e' riconducibile all' alta concentrazione di fattori trofici quali il TGF-beta, il PDGF, il VEGF ed il bFGF secreti dalle piastrine dopo l'esposizione ad appropriati attivatori*
- *L 'attivazione del componente di partenza (PRP) ne determina la gelificazione che conferisce al materiale la necessaria modellabilita' ed adesivita per un trattamento locale sul tessuto leso.*

Contesto di riferimento (1)

Attivazione con trombine, Ca^{++} e/o borosilicato (+/-pH)



Contesto di riferimento (1)

Ambito di consolidata applicazione

- Ulcere cutanee croniche/non rimarginanti*
- Pseudoartrosi ed altre lesioni in ambito ortopedico*
- Chirurgia odontostomatologica*
- Chirurgia plastico-ricostruttiva*

Contesto di riferimento (1)

Giurisdizione

Da un punto di vista normativo sia i Decreti 3 Marzo 2005, sia la Legge 219 2005 sul Sistema Trasfusionale Nazionale, affidano la produzione e l'uso terapeutico di tutti gli emocomponenti , inclusi quelli ad uso non Trasfusionale, ai Servizi d'Immunoematologia e Medicina Trasfusionale ed ai professionisti di questa specifica area.

Contesto di riferimento (1)

Autorizzazione

Ove trattasi di applicazioni di uso non consolidato nella letteratura disponibile o nell'esperienza del centro utilizzatore (documentabile) il protocollo d'uso del gel piastrinico dovrà essere assoggettato all'autorizzazione del locale Comitato Etico

Contesto di riferimento (1)

Interpretazione dei risultati

La maggior fragilita' di questo ambito di applicazione della medicina trasfusionale e' rappresentata dall'assenza di studi comparativi di vasta portata con metodologie di trattamento alternative all'uso del gel piastrinico (l'unico ambito dove si dispone di un soddisfacente controllo e quello delle ulcere cutanee resistenti).

Contesto di riferimento (2)

Potenziamento dell'azione biologica del gel piastrinico

“il principio”

La commistione di elementi cellulari vitali con il gel fonda il suo principio sull'opportunità', che tali preparazioni offrirebbero, di somministrare contemporaneamente lo stimolo trofico e componenti cellulari reclutabili per la differenziazione tessuto-specifica e la conseguente rigenerazione.

Contesto di riferimento (2)

Potenziamento dell'azione biologica del gel piastrinico

“le possibili strategie”

Nel caso del sangue periferico, la componente cellulare con potenziale rigenerativo e' costituita dai rari elementi staminali a prevalente indirizzo ematopoietico che ricircolano in condizioni di normalita' (cellule CD34+ ricircolanti in “steady-state”) nei soggetti non affetti da emopatie. Nel caso del sangue midollare, la frazione a bassa densita' apporterebbe alla composizione del gel elementi sia riconducibili a staminali/progenitori mesenchimali (MSC) sia a staminali/progenitori ematopoietici (CSE).

Contesto di riferimento (2)

Potenziamento dell'azione biologica del gel piastrinico

“il presupposto biologico”

La comune origine embrionale di tali elementi (mesoderma) garantirebbe per ciascuno, sia dal punto di vista teorico, che da quanto riscontrabile in letteratura, la capacità di differenziare in tessuti quali l'osso, la cartilagine, la muscolatura scheletrica, l'endotelio vascolare e l'adipe.

Contesto di riferimento (2)

Potenziamento dell'azione biologica del gel piastrinico

“il quadro normativo”

Per cio' che concerne la produzione e l'uso di gel piastrinico addizionato con cellule autologhe, sia di provenienza periferica che midollare, appare ipotizzabile una loro legittima inclusione in quelle attivita' che, non annoverabili nel Decreto 3 Marzo 2005 “Caratteristiche e modalita' per la donazione del sangue e di emocomponenti”, sono proprie di unita' definite “Istituti dei Tessuti” ed istituibili ai sensi di quanto previsto dai Decreti 6 novembre 2007 n.191 e 25 Gennaio 2010 n.16.

Contesto di riferimento (2)

Potenziamento dell'azione biologica del gel piastrinico

“il quadro normativo”

Le unità descritte da tali norme possono operare sia in ambito trasfusionale che non trasfusionale (a meno che non abbiano nel loro repertorio attività a base di emocomponenti) devono essere autorizzate dalle Regioni o Province Autonome competenti, e sottoposte al giudizio di conformità del Centro Nazionale Trapianti (CNT) e dal Centro Nazionale Sangue (CNS; quest'ultima istituzione ha competenze di giudizio di conformità ove si tratti di emocomponenti assoggettati alla norma su cellule e tessuti; es. CSE).

Contesto di riferimento (2)

Potenziamento dell'azione biologica del gel piastrinico

“il quadro normativo”

Una rilevante differenza tra CSE ed il loro uso terapeutico ed i componenti a base di gel piastrinico e cellule vitali risiede nel fatto che questi ultimi prodotti (i) non possono vantare un uso consolidato come le CSE (le CSE sono codificate dalle “Linee guida in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle cellule staminali emopoietiche”; GU 30/09/2003 Serie Generale n° 227) e (ii) dovrebbero esercitare funzioni biologiche a favore della rigenerazione di piu' tessuti, seppur nella maggior parte dei casi appartenenti alla stessa derivazione embriologica (foglietto mesodermico).

Contesto di riferimento (2)

Potenziamento dell'azione biologica del gel piastrinico

“il quadro normativo”

Riguardo al precedente punto (ii) va argomentato che si tratta di un punto cruciale in quanto qualora non si riconoscesse all'impiego del gel piastrinico combinato con cellule il significato di un attività' di trapianto ove si trasferiscono elementi cellulari che hanno competenza riguardo al tessuto lesa, ovvero che posseggono le capacita' intrinseche di commissionarsi verso gli elementi del tessuto che si vuole rigenerare, l'uso di tale componente combinato configurerebbe addirittura una terapia avanzata per la quale si adottano le norme contenute nel Regolamento CE n°1394/2007 “sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento CE n°726/2004”.

Contesto di riferimento (2)

Potenziamento dell'azione biologica del gel piastrinico

“il quadro normativo”

A norma del regolamento europeo N. 1394/2007 si configura una terapia avanzata nelle seguenti circostanze:

- ❑ *modificazione rilevante dello stato funzionale, del fenotipo, dello stato proliferativo o del patrimonio genetico di una popolazione cellulare per fini terapeutici*
- ❑ ***impiego di popolazioni cellulari in sedi diverse e per funzioni diverse da quelle svolte fisiologicamente nell'organismo***
- ❑ *uso combinato di dispositivi medici ai sensi dell'articolo 1, paragrafo 2, lettera a), della direttiva 93/42/CEE o uno o più dispositivi medici impiantabili attivi ai sensi dell'articolo 1, paragrafo 2, lettera c), della direttiva 90/385/CEE con cellule o tessuti vitali, o non vitali ma capaci di agire sul corpo umano con un'azione che possa considerarsi primaria rispetto a quella dei dispositivi in questione*

Contesto di riferimento (2)

Potenziamento dell'azione biologica del gel piastrinico

“il quadro normativo”

L'applicazione del regolamento europeo N. 1394/2007 per le terapie avanzate si tradurrebbe nella necessita' di assoggettare la produzione del componente alla buona prassi di fabbricazione (GMP; con la necessaria autorizzazione AIFA) ed il suo uso ad un protocollo clinico-sperimentale approvato presso l'Istituto Superiore di Sanita' (ISS).

Contesto di riferimento (2)

Potenziamento dell'azione biologica del gel piastrinico

“il presupposto biologico”

i) *Nell'ambito del gel piastrinico combinato con cellule, il limite tra un'attività di trapianto ed una terapia avanzata appare poco netto e dipende dalla interpretazione che ciascuno dà delle competenze biologiche possedute dalle cellule impiegate.*

Contesto di riferimento (2)

Potenziamento dell'azione biologica del gel piastrinico

“il presupposto biologico”

ii) *Quando tale presupposto riguarda la cellula staminale ematopoietica (rintracciabile nella componente cellulare periferica o midollare combinata con il gel) o mesenchimale (rintracciabile nella componente cellulare midollare combinata con il gel), non sembrerebbe biologicamente appropriato argomentare che la funzione rigenerante un tessuto di origine mesodermica non sia nelle fisiologiche competenze di tali elementi. Cellule staminali ematopoietiche, infatti, danno origine ad elementi orientabili verso il tessuto osseo, muscolare, endoteliale ed il miocardio comune mentre le cellule staminali mesenchimali hanno propriamente tale compito (ampliabile al tessuto adiposo e cartilagineo) come definibile nelle loro specifiche funzioni*

Contesto di riferimento (2)

Potenziamento dell'azione biologica del gel piastrinico

“il quadro normativo”

A norma del regolamento europeo N. 1394/2007 si configura una terapia avanzata nelle seguenti circostanze:

-
- impiego di popolazioni cellulari in sedi diverse da quelle svolte fisiologicamente nell'organismo*
-

Il sangue midollare ed il sangue periferico

- ❑ *La definizione di “tessuto” per entrambe le sorgenti appare in parte impropria*
- ❑ *Una piu' appropriata definizione sembrerebbe quella del “reservoir” che avrebbe una fase “residente” nel midollo osseo ed una fase “migrante” nel sangue periferico*

Il sangue midollare

Table 2. Non-hematopoietic stem cells found in bone marrow

Type of non-hematopoietic stem cells	Phenotype
Endothelial progenitor cells (EPCs)	Human: CD133 ⁺ , CD34 ⁺ , c-kit (CD117) ⁺ , VE-cadherin ⁺ , VEGFR2 ⁺ , CD146 ⁺ , vWF ⁺ , CD31 ⁺ Mouse: Sca-1 ⁺ , c-Kit (CD117) ⁺ , Lin ⁻ , VEGFR2 ⁺ , VE-cadherin ⁺ , Tie2 ⁺ , CD146 ⁺ , vWF ⁺ , CD31 ⁺
Mesenchymal stem cells (MSCs) *	International Society for Cellular Therapy criteria: CD105 ⁺ , CD73 ⁺ , CD90 ⁺ , CD45 ⁻ , CD34 ⁻ , CD14 ⁻ , CD11b ⁻ , CD79a ⁻ , CD19 ⁻ , HLA-DR ⁻
Multipotent adult progenitor cells (MAPCs) *	SSEA-1 ⁺ , CD13 ⁺ , Flk-1 ^{low} , Thy-1 ^{low} , CD34 ⁻ , CD44 ⁻ , CD45 ⁻ , CD117(c-kit) ⁻ , MHC I ⁻ , MHC II ⁻
Marrow-isolated adult multilineage inducible (MIAMI) cells *	CD29 ⁺ , CD63 ⁺ , CD81 ⁺ , CD122 ⁺ , CD164 ⁺ , c-met ⁺ , BMPR1B ⁺ , NTRK3 ⁺ , CD34 ⁻ , CD36 ⁻ , CD45 ⁻ , CD117 (c-kit) ⁻ , HLA-DR ⁻
Very small embryonic-like stem cells (VSELs)	CXCR4 ⁺ , AC133 ⁺ , CD34 ⁺ , SSEA-1 ⁺ (mouse) or SSEA-4 ⁺ (human), AP ⁺ , c-met ⁺ , LIF-R ⁺ , CD45 ⁻ , Lin ⁻ MHC I ⁻ , HLA-DR ⁻ , CD90 ⁻ , CD29 ⁻ , CD105 ⁻

* (phenotype of expanded/cultured adherent cells)

Abbreviations: AP = fetal alkaline phosphatase; BMPR1B = bone morphogenetic protein receptor 1B; c-met = receptor for hepatocyte growth factor; LIF-R = receptor for leukemia inhibitory factor; NTRK3 = neurotropic tyrosine kinase receptor 3; vWF = von Willebrand factor.

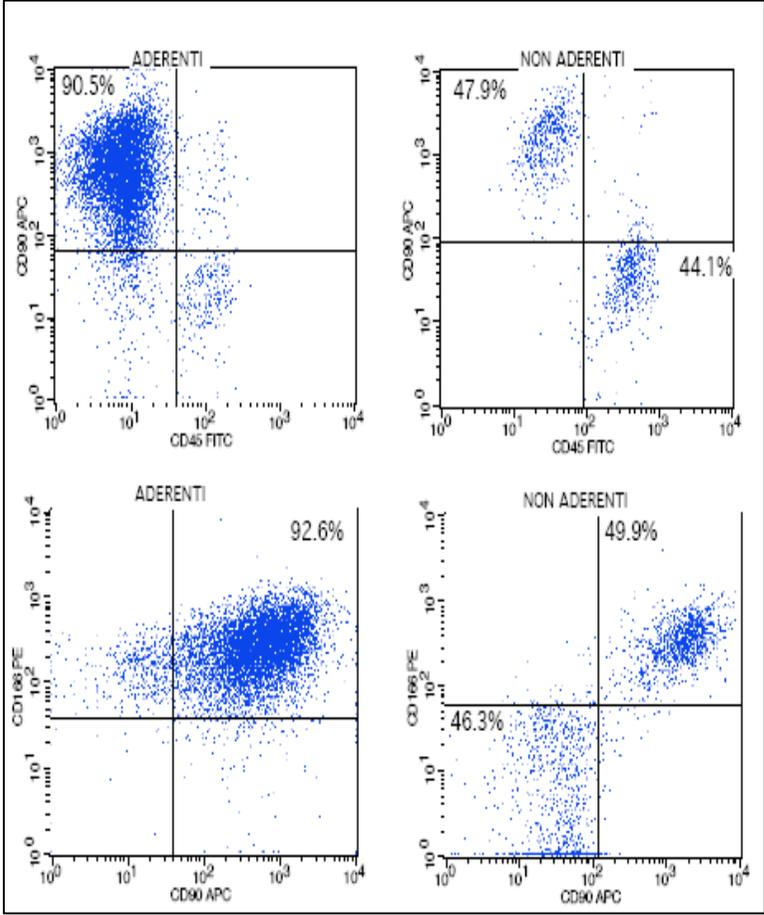
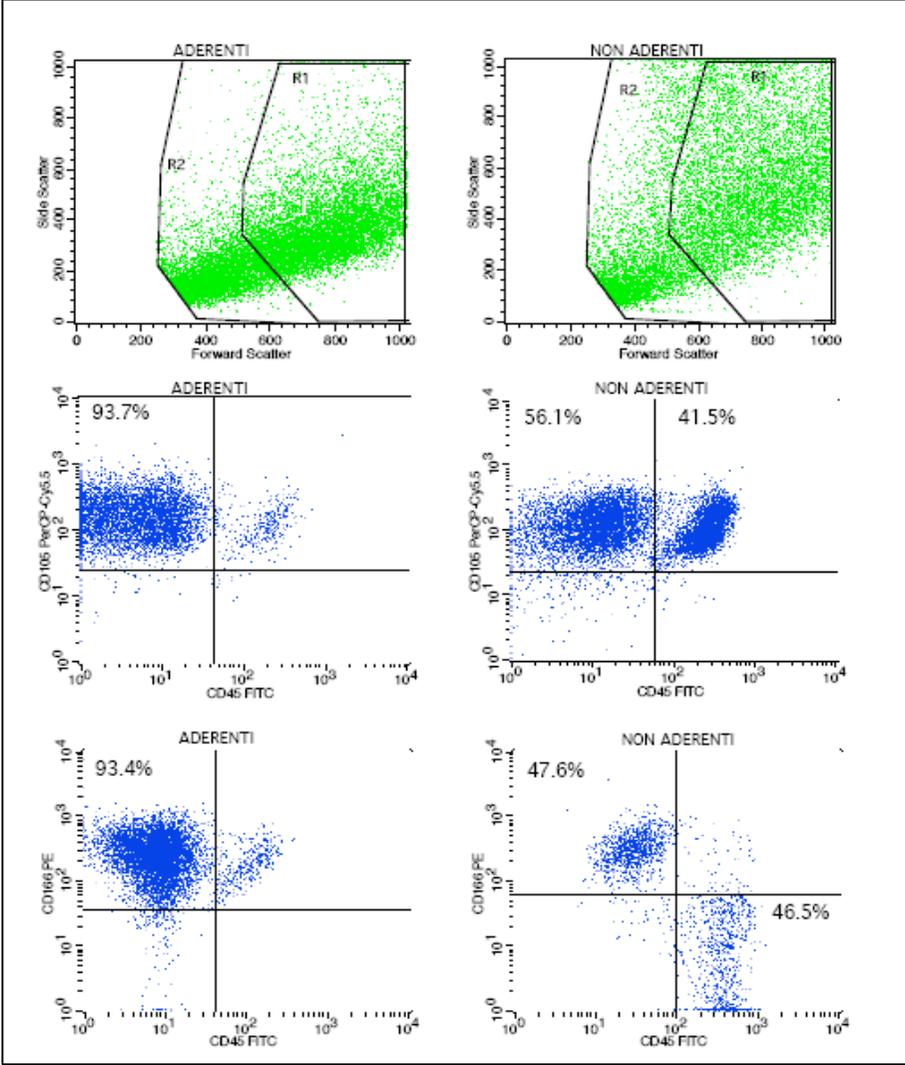
Bone-marrow-derived stem cells – our key to longevity?

Mariusz Z. Ratajczak^{1,2}, Ewa K. Zuba-Surma¹, Boguslaw Machalinski^{1,2}, Magdalena Kucia¹

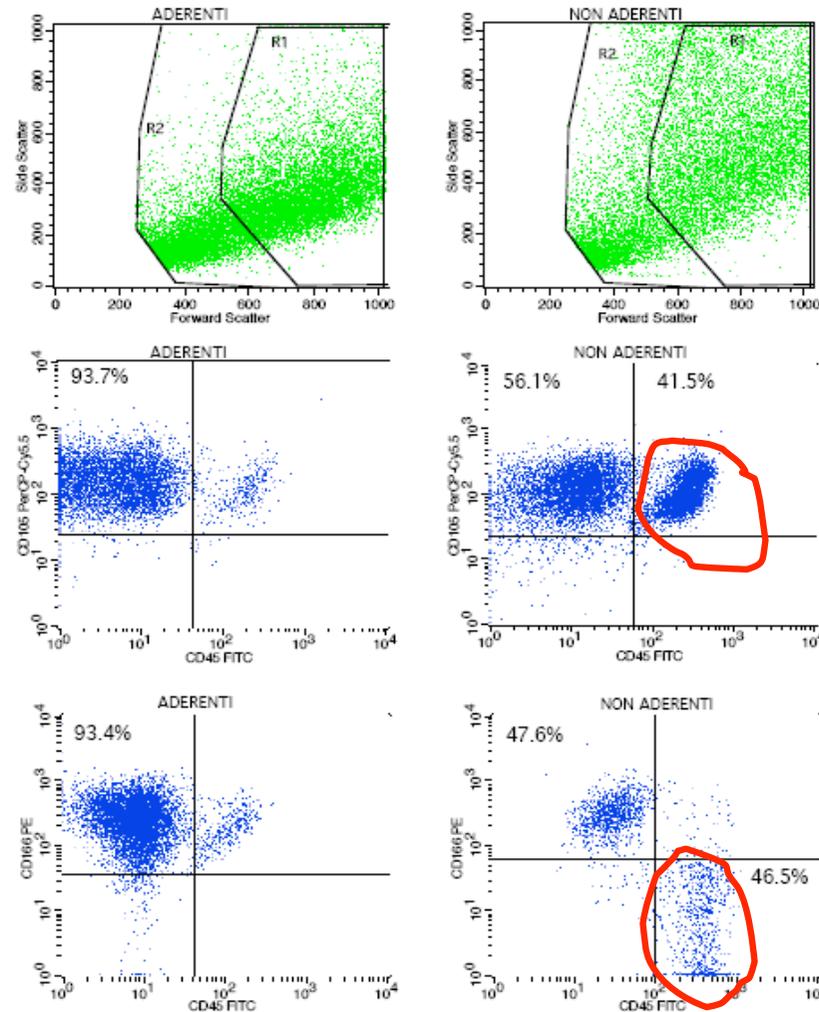
¹Stem Cell Institute, James Graham Brown Cancer Center, University of Louisville, Louisville, KY, USA

²Department of Physiopathology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

Frazione midollare a bassa densita' espansa in D-MEM+LP (P1)



In pazienti con “*osteogenesis imperfecta*” il tasso di attecchimento appare incrementabile usando la frazione non-aderente (NABMC) Horwitz EM “Cell therapy for bone disease: the right cell for the right job” ISCT-Europe 11-14 September Belgirate, Italy



Il sangue periferico

Table 3. Data supporting circulation of bone-marrow-derived non-hematopoietic stem cells in various clinical situations

Clinical situation	Supporting data
Skeletal muscle damage	Mouse BM-derived stem cells were reported to contribute after transplantation into irradiated muscles to skeletal muscle satellite stem cells. These cells subsequently contributed to skeletal muscle regeneration after exercise-induced damage.
Heart infarct	Human: increase in circulating CD34 ⁺ , CXCR4 ⁺ , c-Met ⁺ cells in peripheral blood after acute myocardial infarction (MI); increase in mRNA for Gata-4, Mef-2C and Nkx.25/Csx in circulating MNCs. Mouse: increase in mRNA for Gata-4, Mef-2C and Nkx.25/Csx in peripheral blood MNCs after experimental acute MI.
Stroke	Mouse: increase in mRNA for GFAP, Nestin and bIII-tubulin in peripheral blood (mononuclear cells) MNCs after experimentally induced stroke.
Multiple bone fractures	Human: increase in mRNA for bone-related genes (osteocalcin, bone alkaline phosphatase, collagen type I) in peripheral blood MNCs in patients with multiple bone fractures.
Liver injury	Human: increase in homing of human CD34 ⁺ CXCR4 ⁺ cells in NOD/SCID mouse livers damaged by exposure to CC14.
Kidney injury	Mouse: increase in circulating CD34 ⁺ CXCR4 ⁺ and lin-Sca-1 ⁺ cells in peripheral blood during acute renal failure.
Lung transplants	Human: increase in circulating CXCR4 ⁺ cytokeratin-5 ⁺ cells in peripheral blood.
Cardiac surgery	Human: increase in circulating CD34 ⁺ CXCR4 ⁺ cells in peripheral blood.
Liver transplant	Human: increase in circulating CD34 ⁺ cells and increase in mRNA for GATA-4, cytokeratin 19 and α -fetoprotein in peripheral blood MNCs.
Limb ischemia	Mouse: BM-derived Sca-1 ⁺ FLK-1 ⁺ Tie-2 ⁺ CD34 ⁺ cells circulate and play a role in neovascularization.

J Appl Genet 48(4), 2007, pp. 307–319

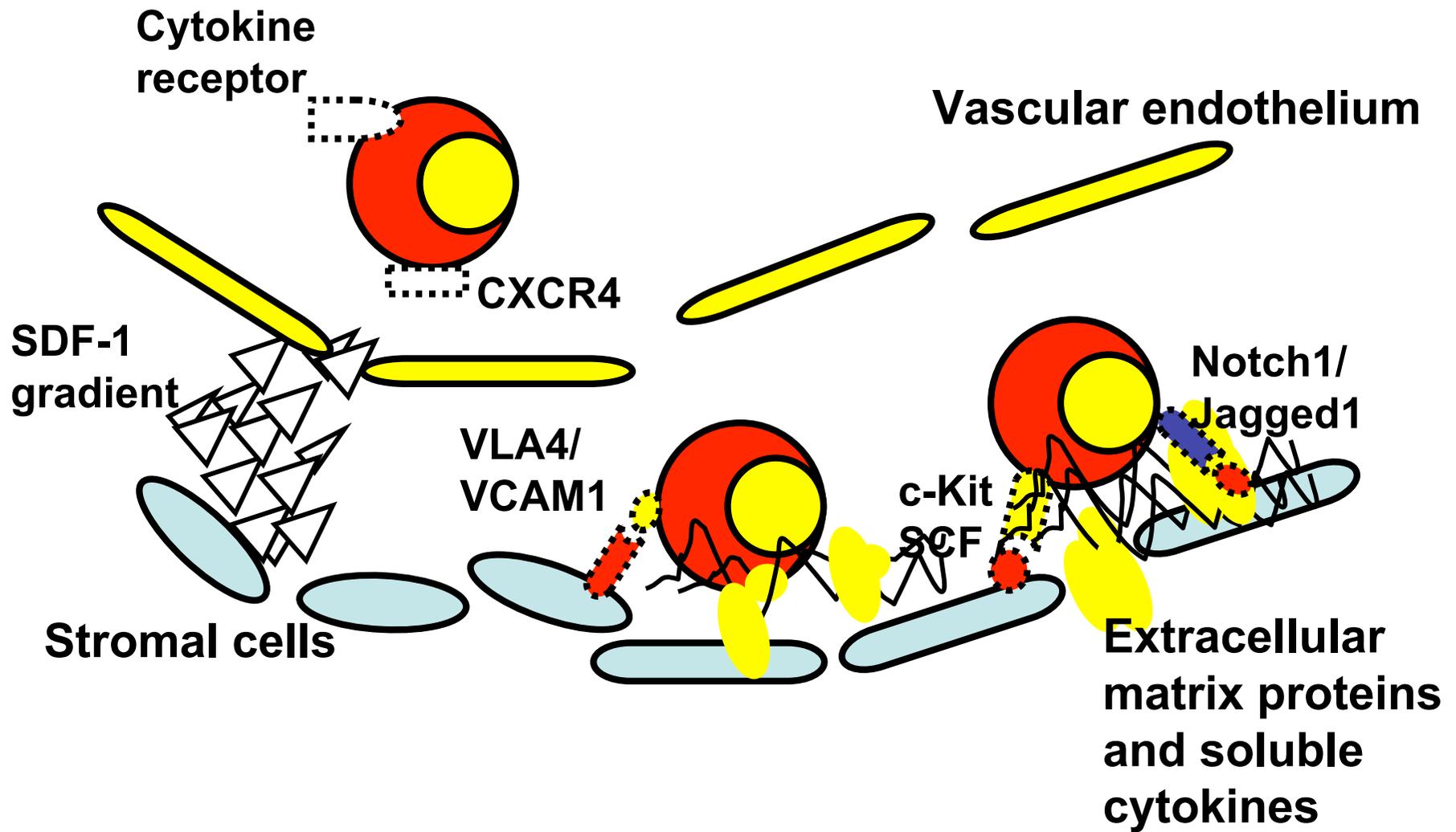
Invited Editorial

Bone-marrow-derived stem cells – our key to longevity?

Mariusz Z. Ratajczak^{1,2}, Ewa K. Zuba-Surma¹, Boguslaw Machalinski^{1,2}, Magdalena Kucia¹

¹Stem Cell Institute, James Graham Brown Cancer Center, University of Louisville, Louisville, KY, USA
²Department of Physiopathology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

HSC Niche



Contesto di riferimento (2)

Potenziamento dell'azione biologica del gel piastrinico

“il quadro normativo”

A norma del regolamento europeo N. 1394/2007 si configura una terapia avanzata nelle seguenti circostanze:

-
- impiego di popolazioni cellulari per funzioni diverse da quelle svolte fisiologicamente nell'organismo*
-

Definizione delle competenze in ambito staminale

Table 1. Developmental hierarchy in the stem cell compartment

Stem cell class	Description
Totipotent	They give rise to both embryo and placenta. Physiological totipotent stem cells include zygotes and first blastomeres. Their artificial counterparts are clonotes, obtained by somatic nuclear transfer to enucleated oocytes.
Pluripotent	They give rise to all 3 germ layers of the embryo after injection to the developing blastocyst. Pluripotent stem cells are cells from the inner cell mass (ICM) of the blastocyst, epiblast (EPSCs), and stem cells obtained as immortalized cell lines: blastocyst-derived embryonic stem (ES) cells and PGC-derived embryonic germ (EG) cells.
Multipotent	They give rise to one of the germ cell layers only, either ecto- or meso- or endoderm.
Monopotent	They are tissue-committed stem cells that give rise to cells of one lineage, e.g., hematopoietic stem cells, epidermal stem cells, intestinal epithelium stem cells, neural stem cells, liver stem cells or skeletal muscle stem cells.

J Appl Genet 48(4), 2007, pp. 307–319

Invited Editorial

Bone-marrow-derived stem cells – our key to longevity?

Mariusz Z. Ratajczak^{1,2}, Ewa K. Zuba-Surma¹, Bogusław Machalinski^{1,2}, Magdalena Kucia¹

¹Stem Cell Institute, James Graham Brown Cancer Center, University of Louisville, Louisville, KY, USA

²Department of Physiopathology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

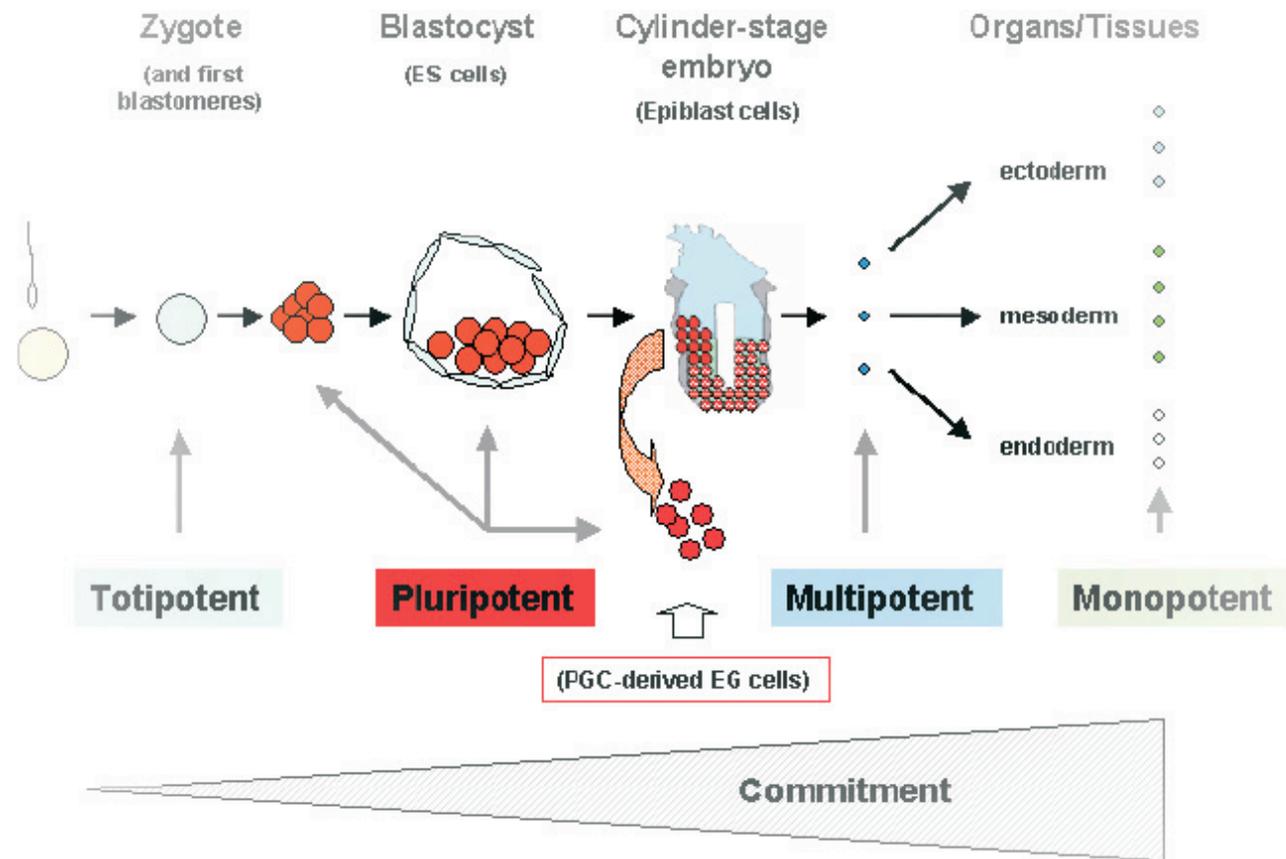


Figure 1. Scheme of developmental hierarchy in the stem cell compartment. The most primitive stem cell is a totipotent zygote or any of the first blastomeres that derive from the first divisions of the zygote. A totipotent stem cell divides into cells that will form both the embryo and placenta. Pluripotent stem cells (PSCs), which contribute only to embryo development, are cells isolated from the inner cell mass (ICM) of a blastocyst, from the epiblast of the cylinder-stage embryo (EPSCs), or could be derived in ex vivo cultures from epiblast-derived primordial germ cells (PGCs) – as a population of so-called embryonic germ (EG) cells. PSCs contribute to all 3 germ layers in the developing embryo (ecto-, meso- and endoderm). Multipotent stem cells give rise to monopotent stem cells that are committed to particular organs/tissues.

Multipotenza in staminali con competenza mesodermica

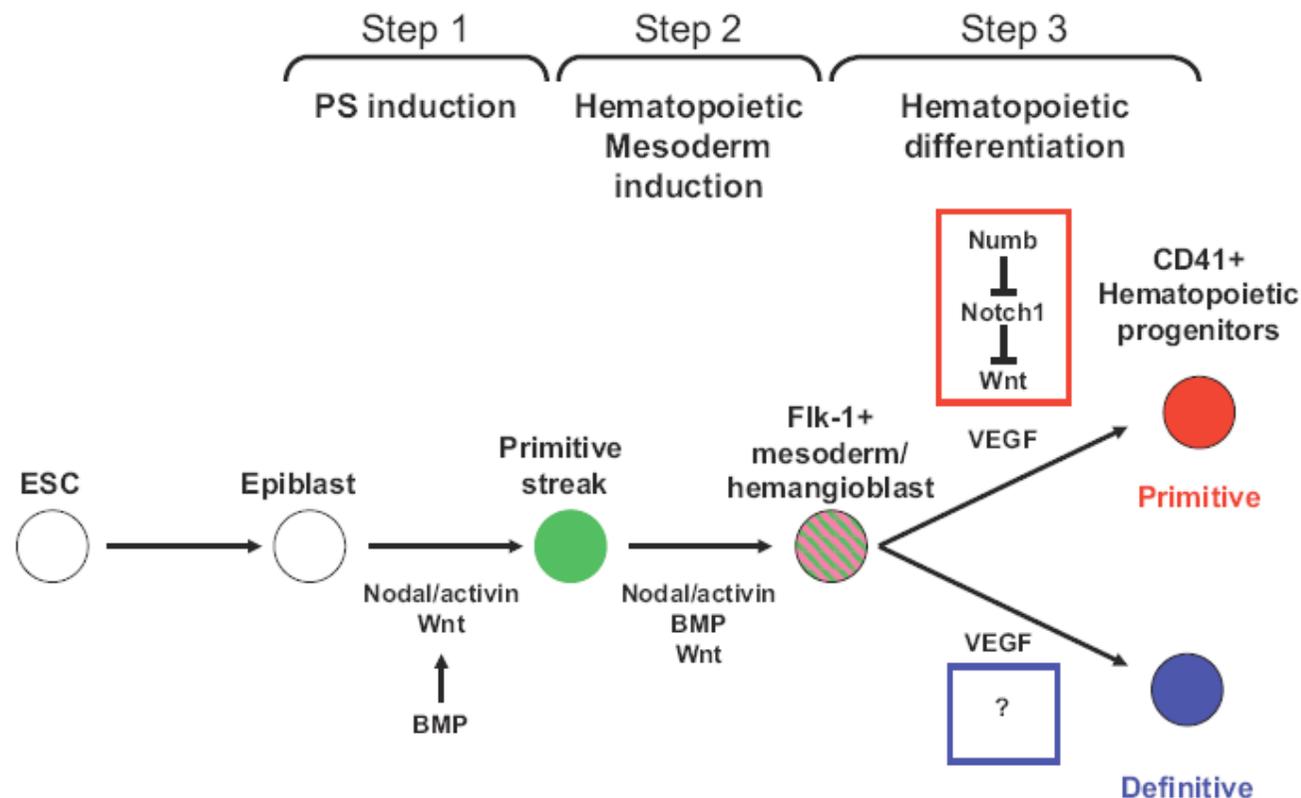
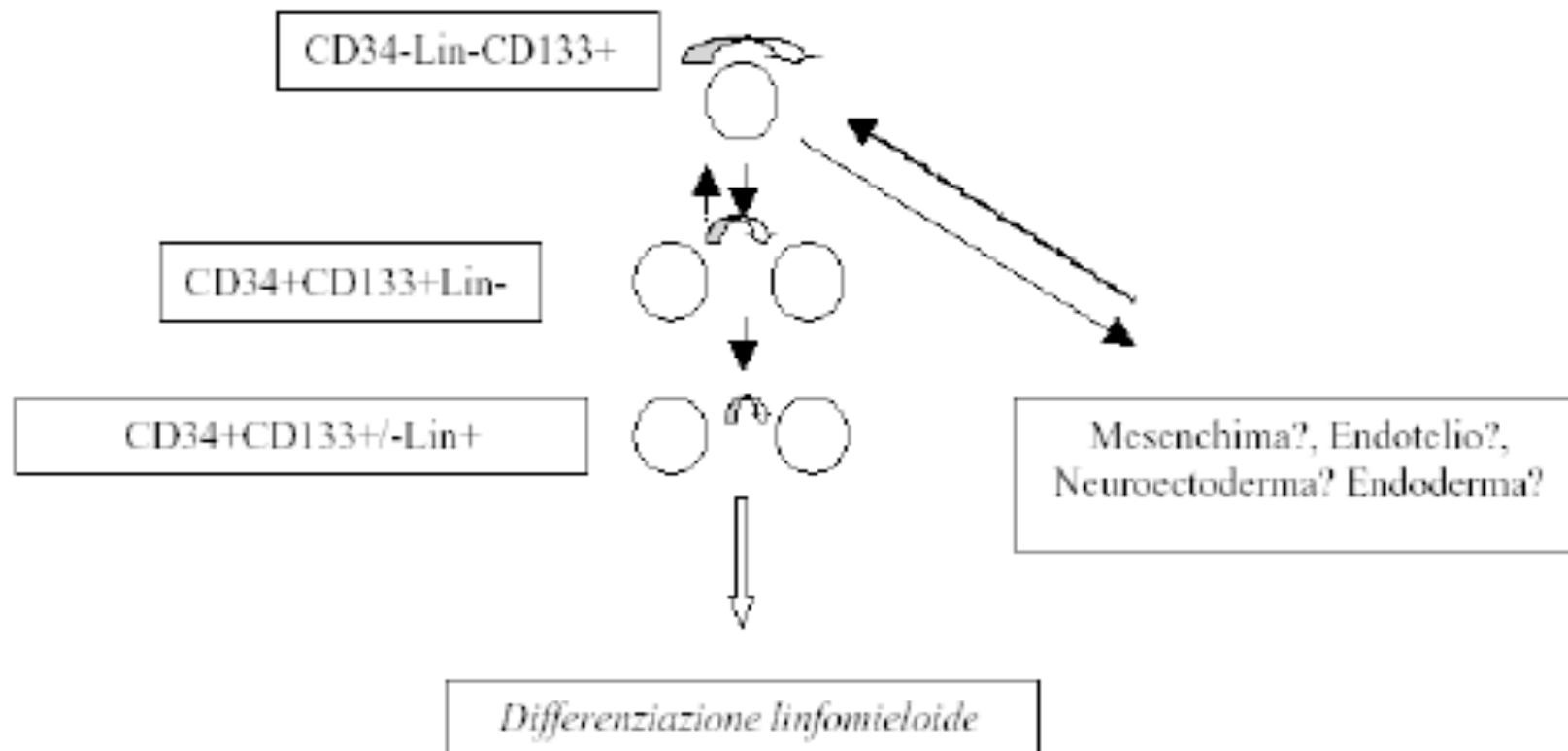
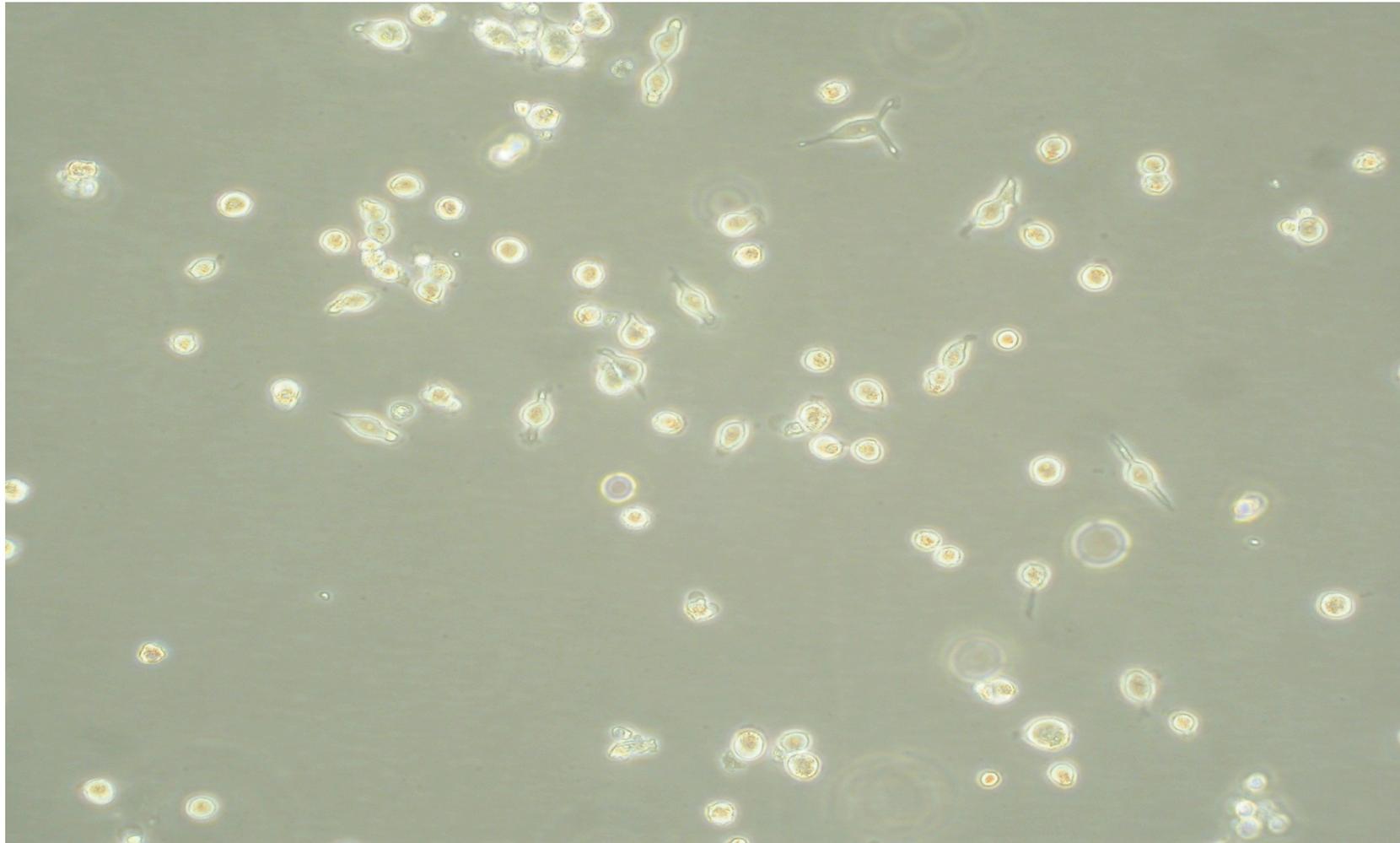


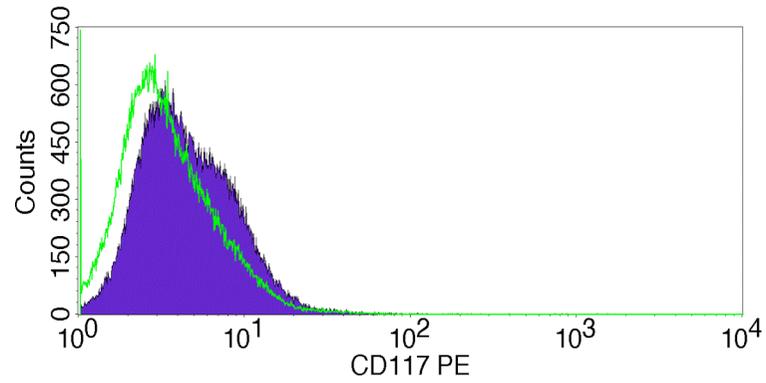
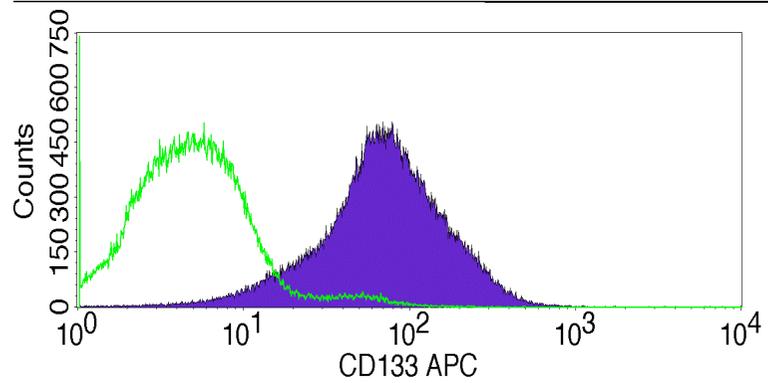
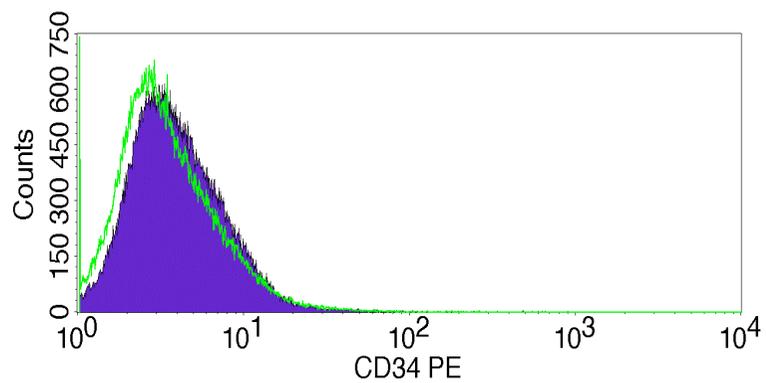
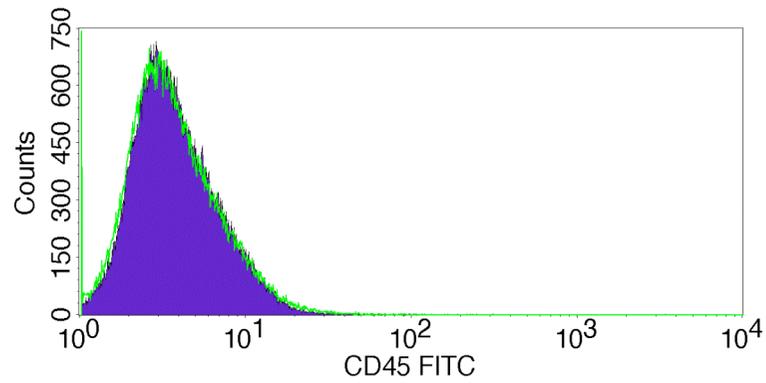
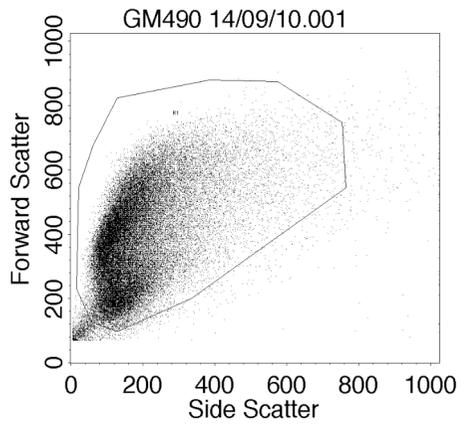
Fig. 2. Growth factor requirements in hematopoietic differentiation in ESC Cultures. ESCs differentiate into epiblast that is induced to form the PS. Posterior patterning of the PS leads to Flk-1+ mesoderm/hemangioblast induction. Hematopoietic progenitors differentiate from the Flk-1+ mesoderm/hemangioblast in response to VEGF. The primitive hematopoietic lineage is dependent on Wnt signaling while the pathways responsible for definitive lineages are not known. Modified from Nostro et al. (2008).

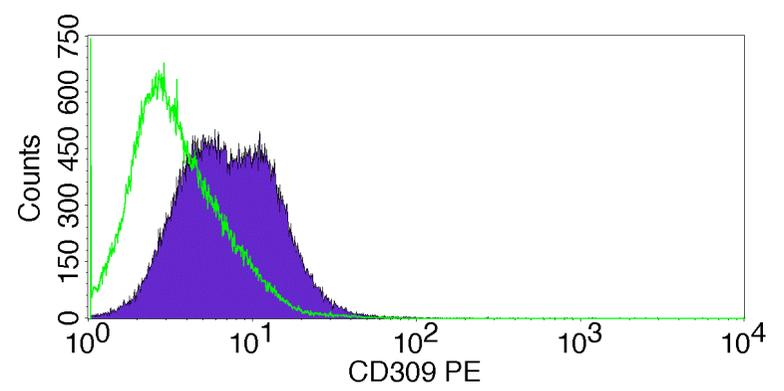
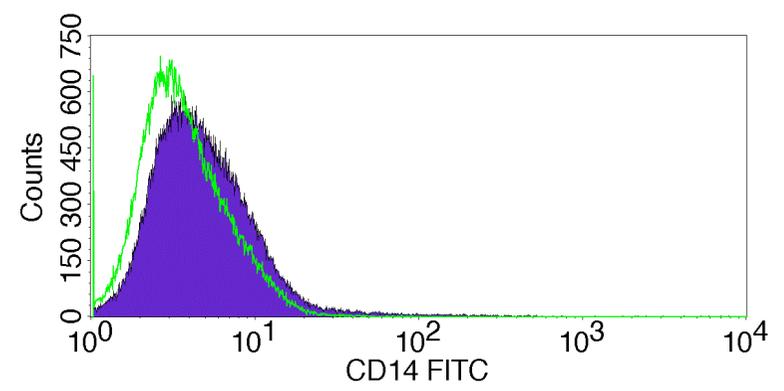
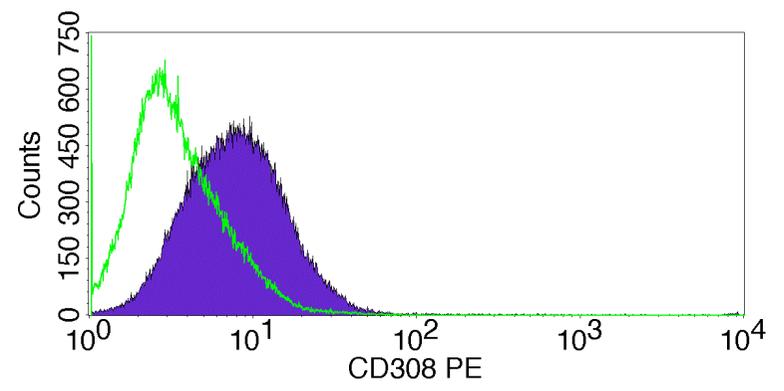
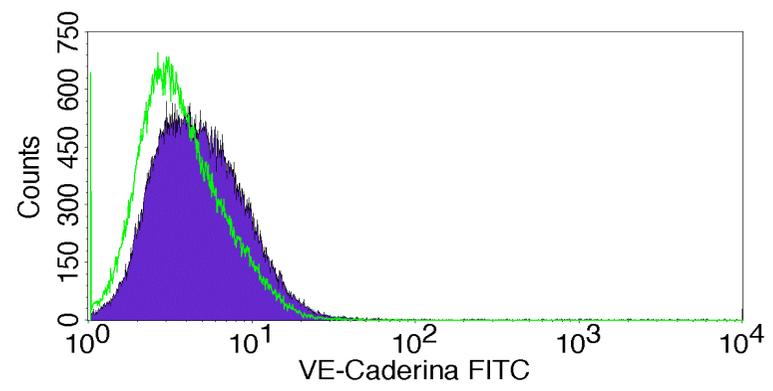
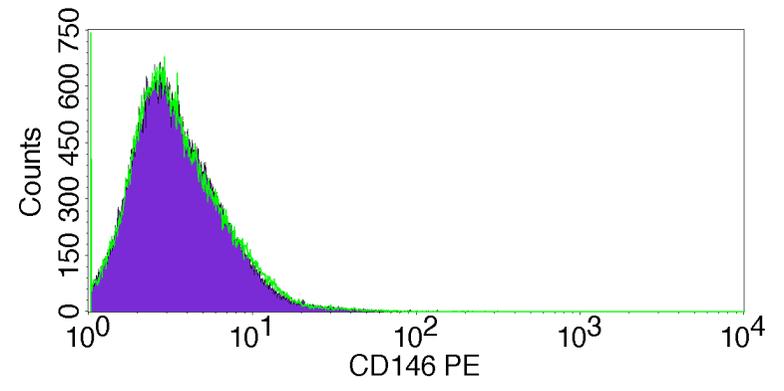
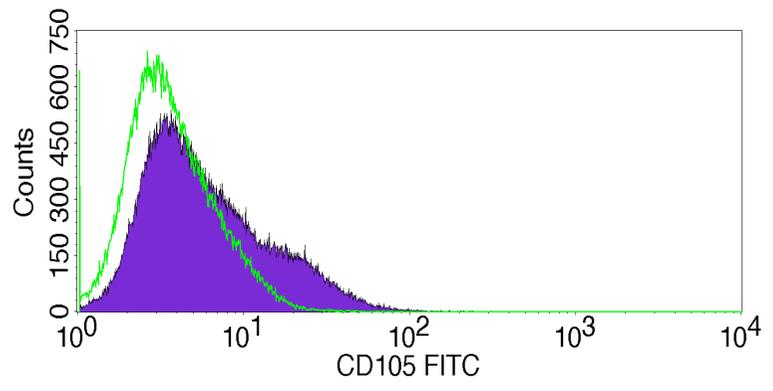
Bipotenza od unipotenza nell'ambito del compartimento mesodermico

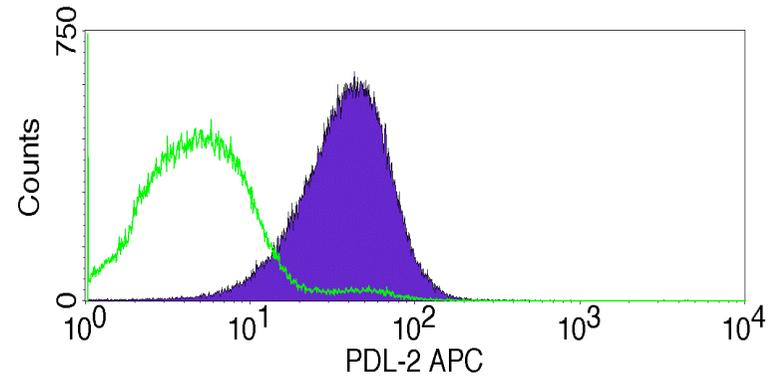
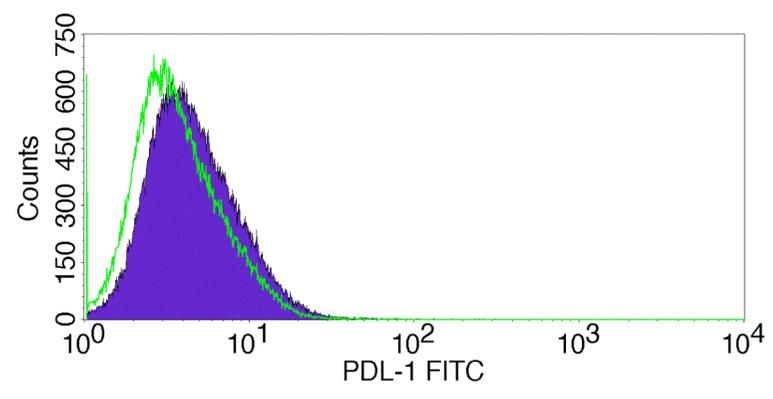
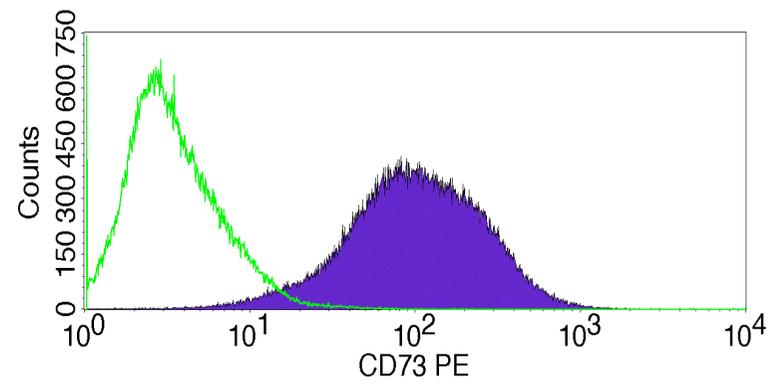
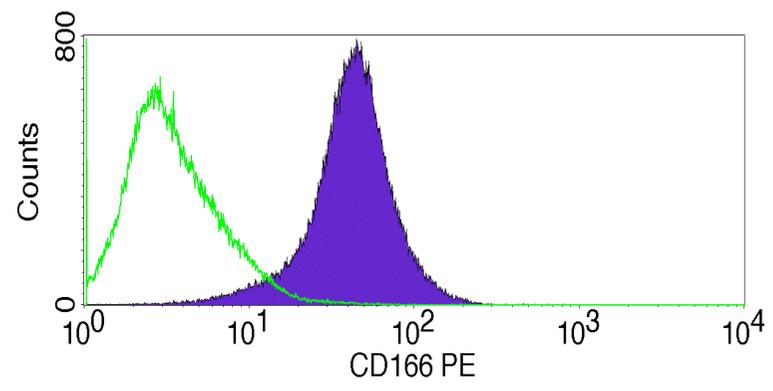
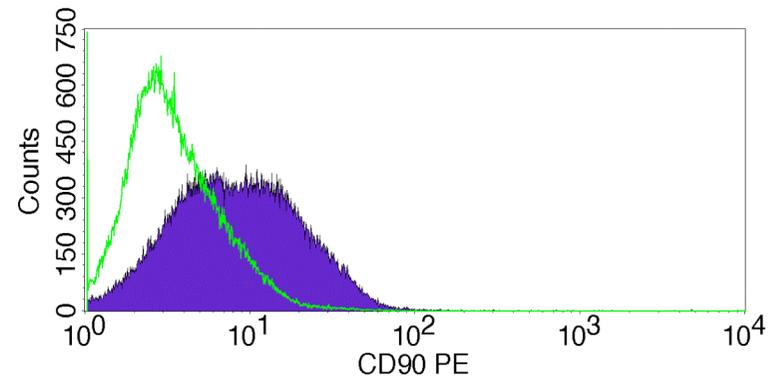
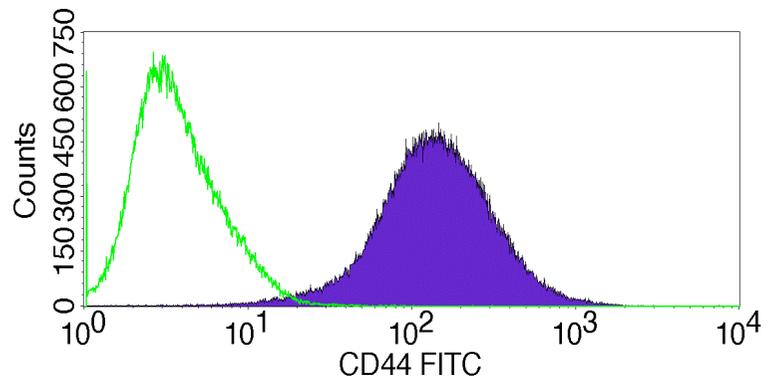


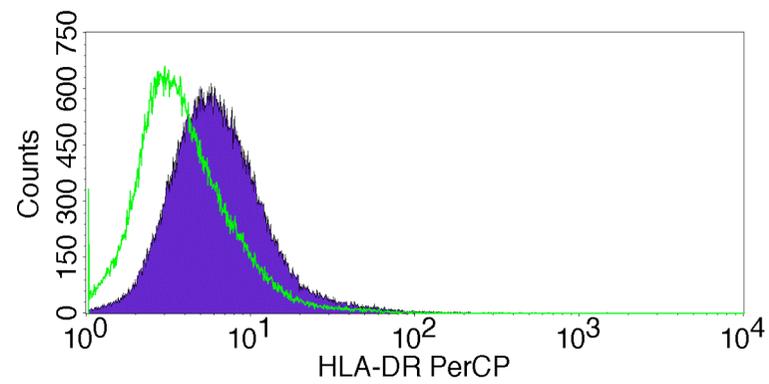
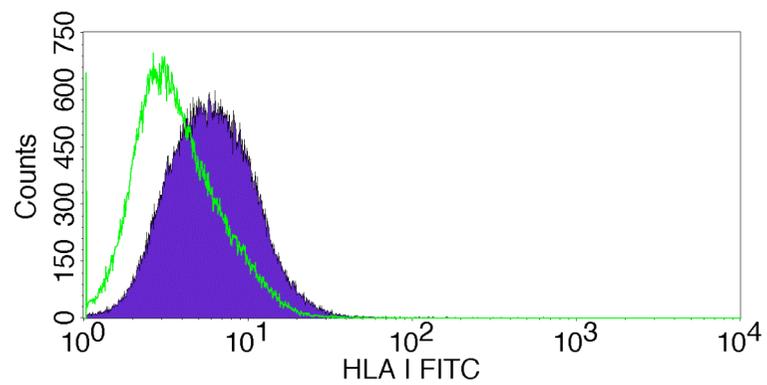
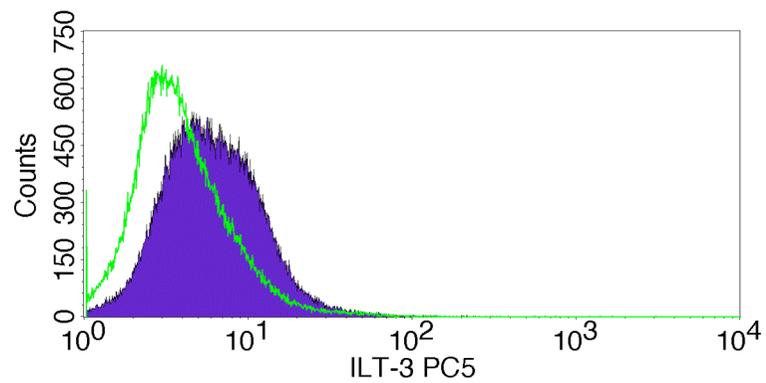
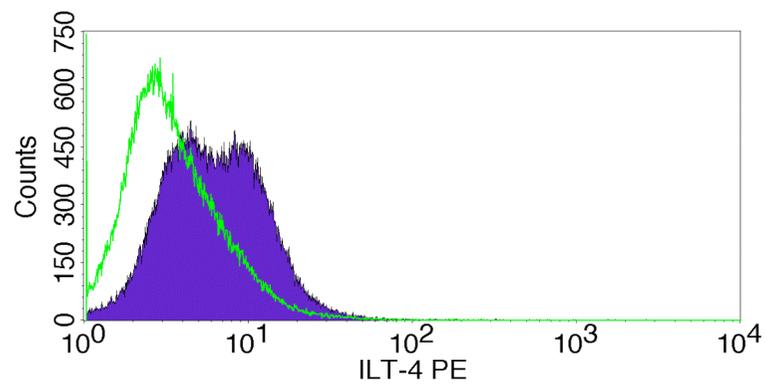
GM-490 come esempio di una linea stabilizzata di emoangioblast-like cells











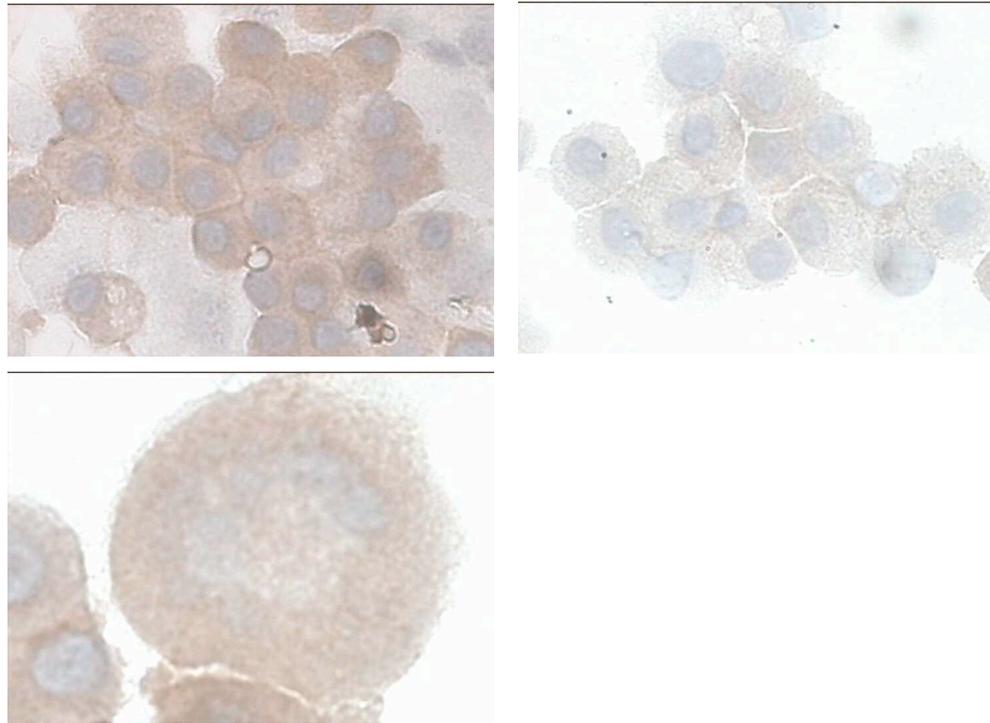
**Clinical isolation and functional characterization of cord blood
CD133+ hematopoietic progenitor cells**

*Giuseppina Bonanno, Alessandro Perillo, Sergio Rutella, Daniela Giovanna de Ritis, Andrea Mariotti,
Maria Marone, Franco Meoni, Giovanni Scambia, Giuseppe Leone, Salvatore Mancuso,
and Luca Pierelli*

CD133+ da sangue di cordone

*Generazione di mioblasti da staminali umane CD133+
In presenza di desametazone ed idrocortisone*

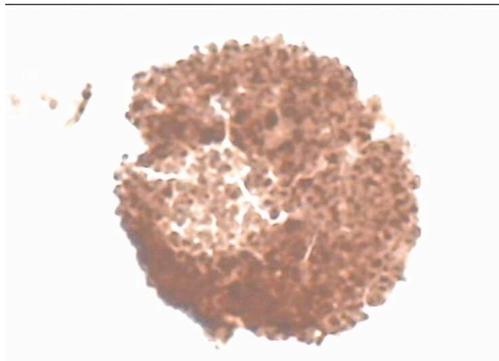
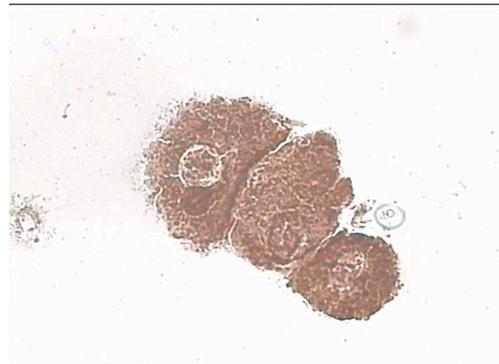
Anti-Myosin D



CD133+ da sangue di cordone

*Generazione di osteoblasti da staminali umane CD133+
in presenza di desametazone, ac. ascorbico e beta-glicerol-fosfato*

Anti-Osteopontin



TRANSPLANTATION AND CELLULAR ENGINEERING

Human cord blood CD133+ cells immunoselected by a clinical-grade apparatus differentiate in vitro into endothelial- and cardiomyocyte-like cells

Giuseppina Bonanno, Andrea Mariotti, Annabella Procoli, Maria Corallo, Sergio Rutella, Gloria Pessina, Giovanni Scambia, Salvatore Mancuso, and Luca Pierelli

CD133+ da sangue di cordone

*Generazione di precursori cardiomiocitici da staminali umane CD133+
in presenza di 5-azacitidina*

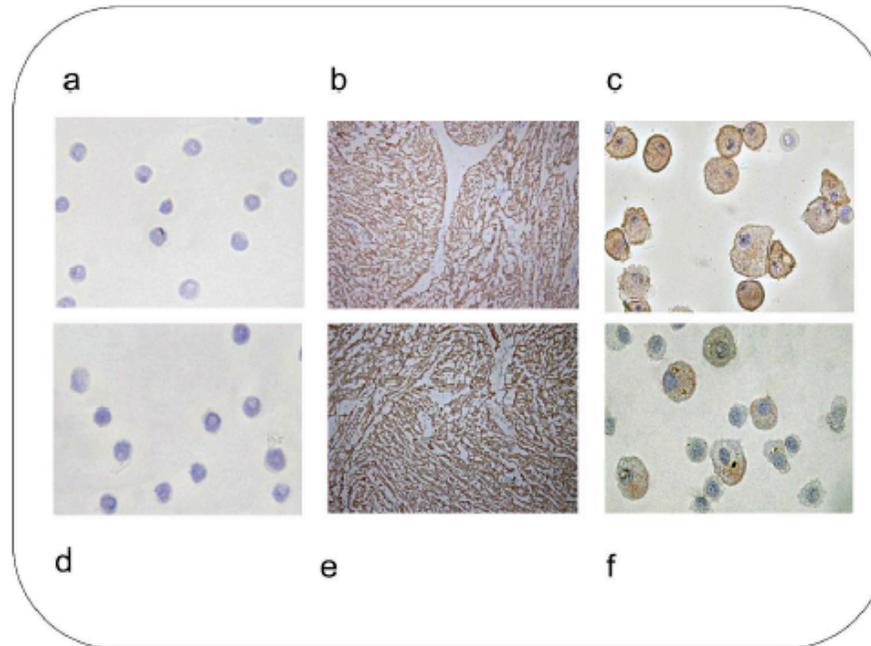


Figure 5. Photograph panels of immunostaining by immunocytochemistry with anti-troponin I and anti-MYHC MoAbs of starting CD133+, cultured cells in cardiomyocyte-supporting conditions and control fetal heart. a), b) and c) panels show starting CD133+ (magnification x40), control fetal heart (magnification x 10) and cultured cells (magnification x 40) after immunostaining by anti-troponin I MoAbs, respectively. d), e) and f) panels show starting CD133+ (magnification x40), control fetal heart (magnification x 10) and cultured cells (magnification x 40) after immunostaining by anti-MYHC MoAbs, respectively.

CD133+ da sangue di cordone

*Generazione di precursori endoteliali da staminali umane CD133+
in presenza di EGF, VEGF, bFGF, IGF e acido ascorbico*

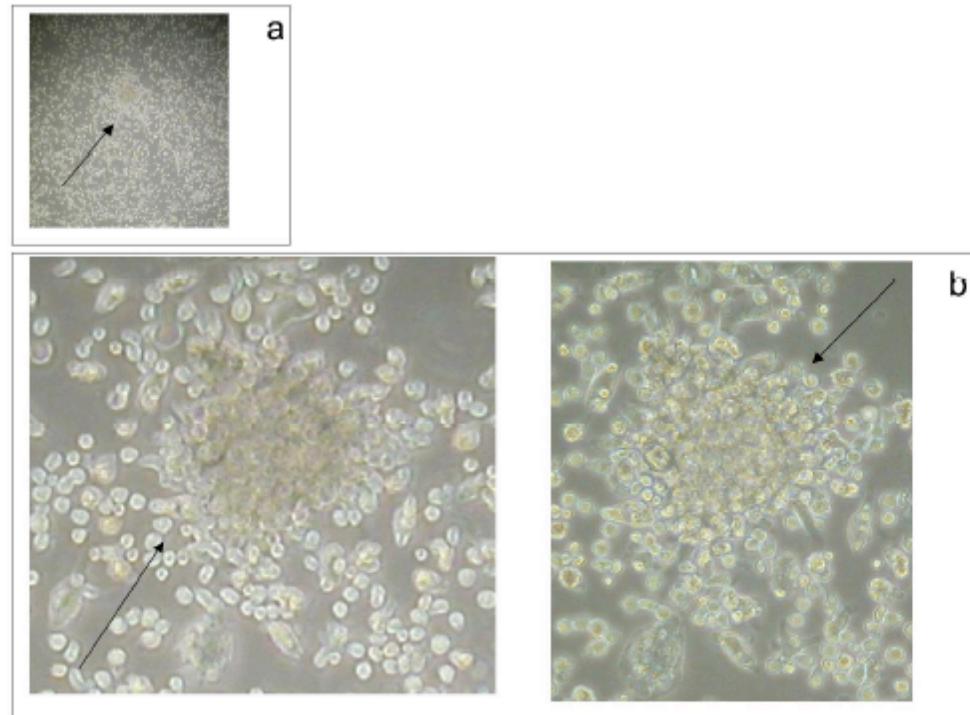
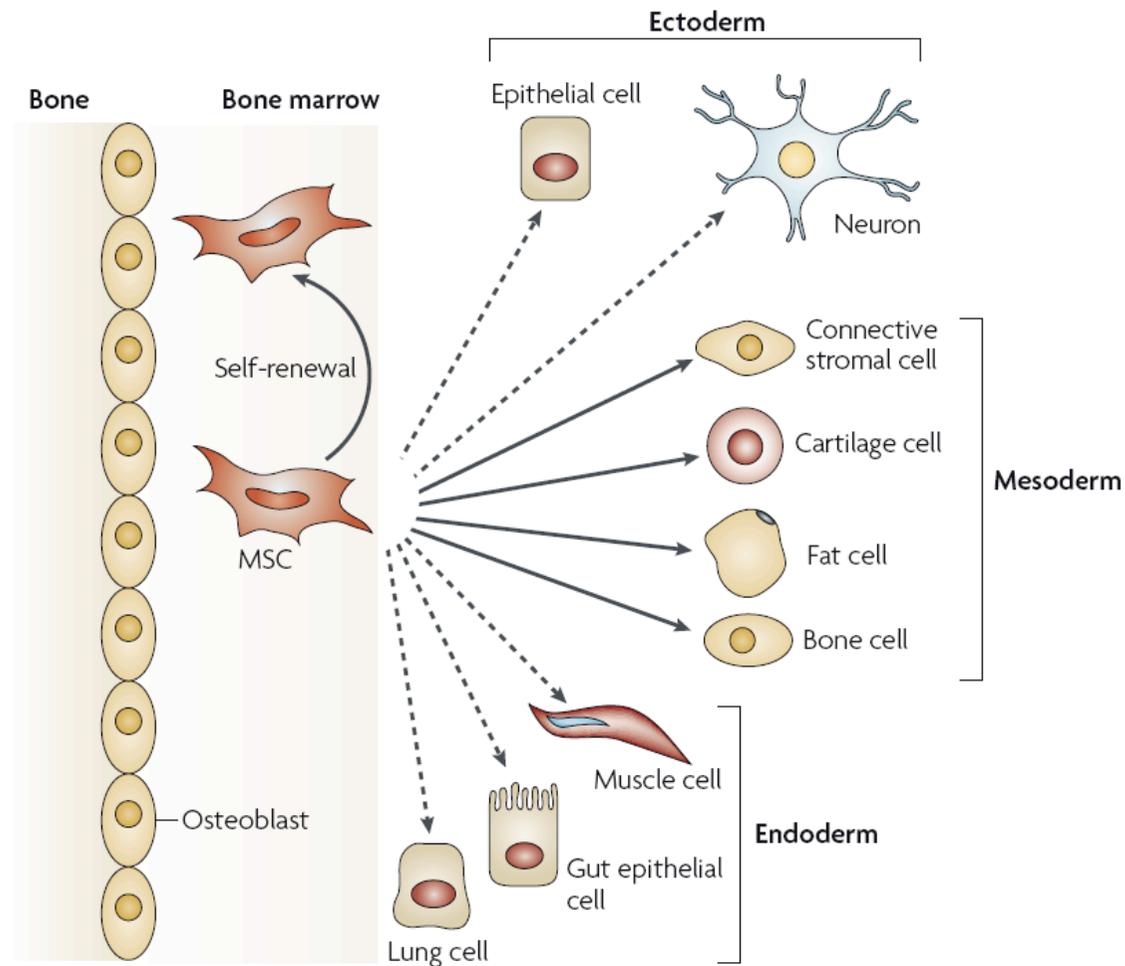


Figure 1. Cell clusters containing numerous spindle-shaped attaching cells observed at 15 days in endothelial cultures (indicated by arrows) established starting from UCB immunoselected CD133+ cells (photo a, magnification x 10; photos b, magnification x 40).

Multipotentiality of MSC



Audit “rapido” SIdEM sull'uso di gel+cellule e sul concetto generale di “trapianto sperimentale” o “terapia avanzata”

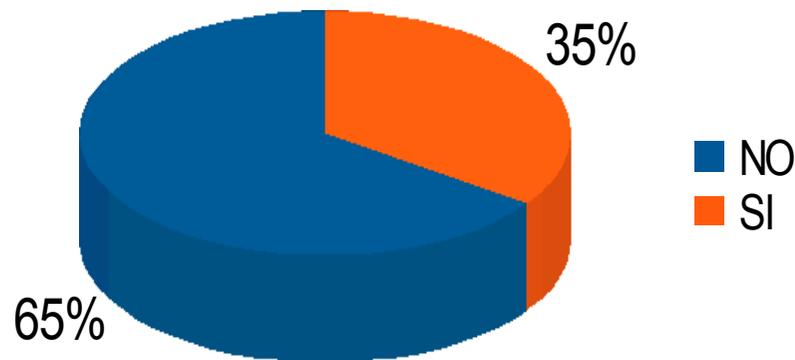
Ambito di applicazione

- ❑ *soci SIdEM raggiungibili per posta elettronica*
- ❑ *delegazioni SIMTI (sondaggio non concordato con Direttivo SIMTI)*



Audit SIdEM in tema di gel+cellule

Domanda n° 1



25 risposte

Ritenete che l'uso di cellule arricchite da sangue midollare (i) o da sangue periferico (ii), non modificate come descritto al punto a), in assenza di violazione dei principi di cui al punto b) (per quest'ultimo aspetto vedi quesito 5), combinato con il gel piastrinico per la rigenerazione ossea dei diversi distretti (incluso quello relativo alla splancocranio) configuri una delle circostanze sopra descritte, ovvero una terapia avanzata?

Domanda n°1

Risposte in chi dichiara di praticare l'attivit 
(2-400/anno)

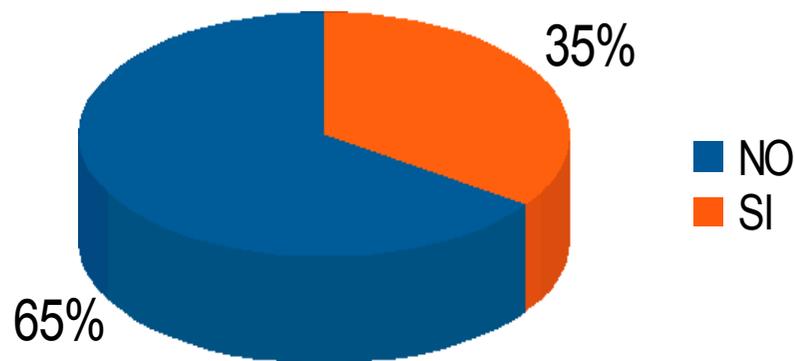


In 4 casi viene dichiarato l'uso di cellule midollari ed in 2 di cellule periferiche

Livello autorizzativo dichiarato :5 Comitato Etico, 1 nessuna autorizzazione (perif.)

Audit SIdEM in tema di gel+cellule

Domanda n° 2

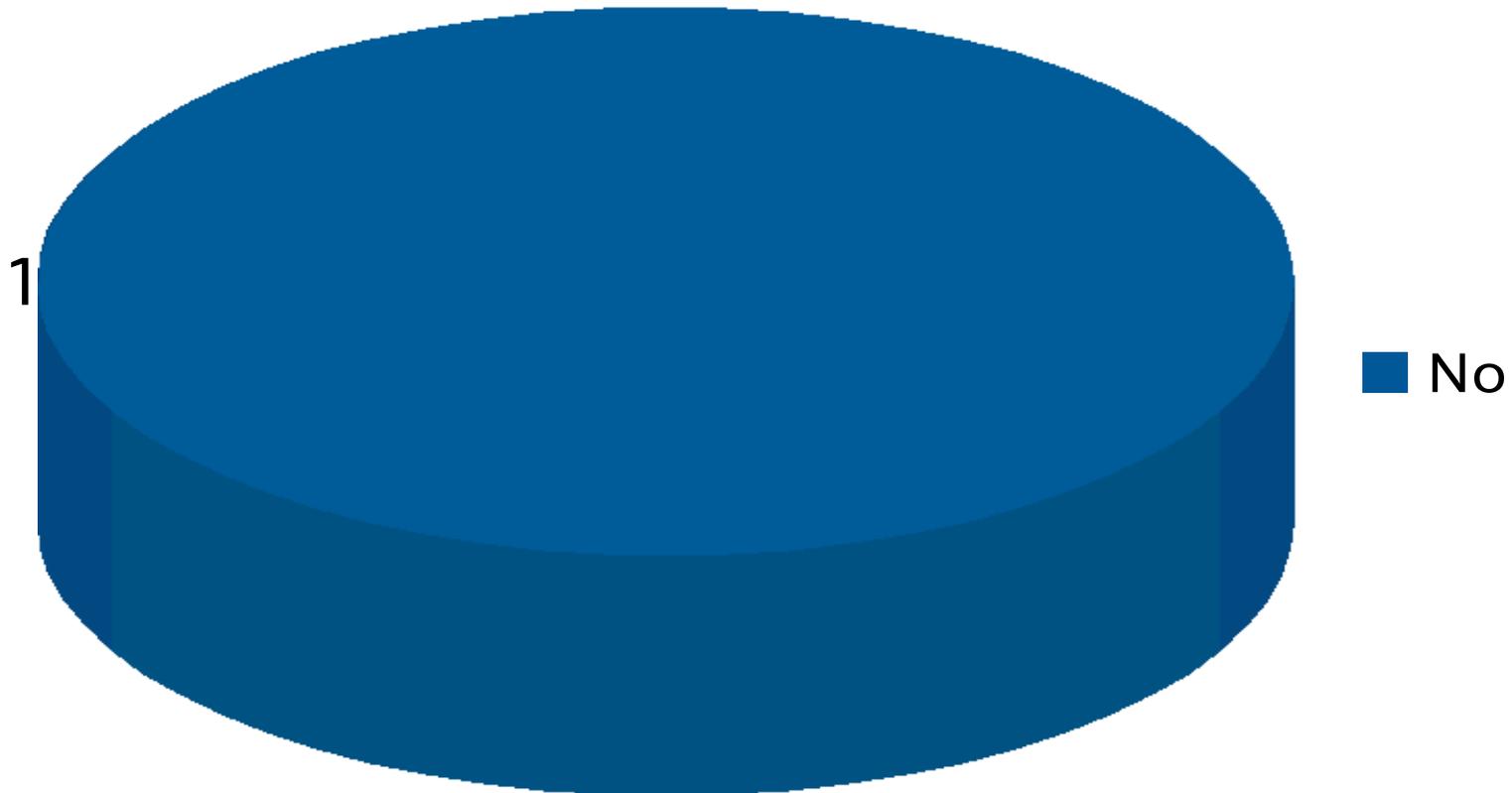


25 risposte

Ritenete che l'uso di cellule arricchite da sangue midollare (i) o da sangue periferico (ii), non modificate come descritto al punto a), in assenza di violazione dei principi di cui al punto b) (per quest'ultimo aspetto vedi quesito 5), combinato con il gel piastrinico per la rigenerazione cutanea in corso di ulcere croniche, resistenti ad altri trattamenti, configuri una delle circostanze sopra descritte, ovvero una terapia avanzata ?

Domanda n°2

Risposte in chi dichiara di praticare l'attivit 
(circa 36/anno)

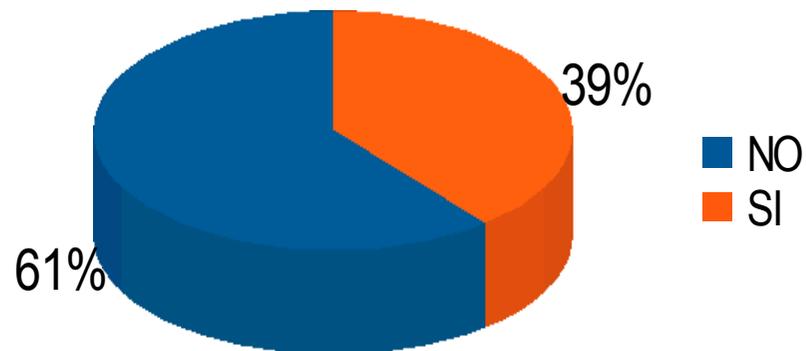


Nell'unico caso viene dichiarato l'uso di cellule periferiche
Livello autorizzativo dichiarato: nessuna autorizzazione

Audit SIdEM in tema di gel+cellule

Domanda n° 3

Ritenete che l'uso di cellule arricchite da sangue midollare (i) o da sangue periferico (ii), non modificate come descritto al punto a), in assenza di violazione dei principi di cui al punto b) (per quest'ultimo aspetto vedi quesito 5), combinato con il gel piastrinico per la rigenerazione muco/cutanea in corso di lesioni muco/cutanee associate a malattie croniche dell'intestino, resistenti ad altri trattamenti, configuri una delle circostanze sopra descritte, ovvero una terapia avanzata?

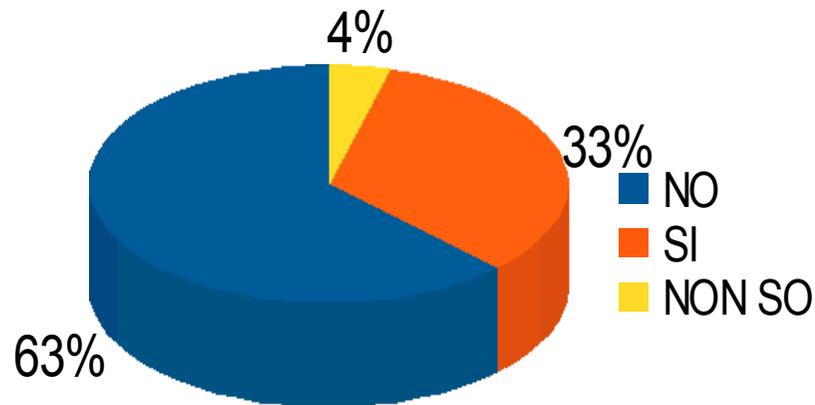


25 risposte

(nessuno dichiara di praticare tale attività)

Audit SIdEM in tema di gel+cellule

Domanda n° 4

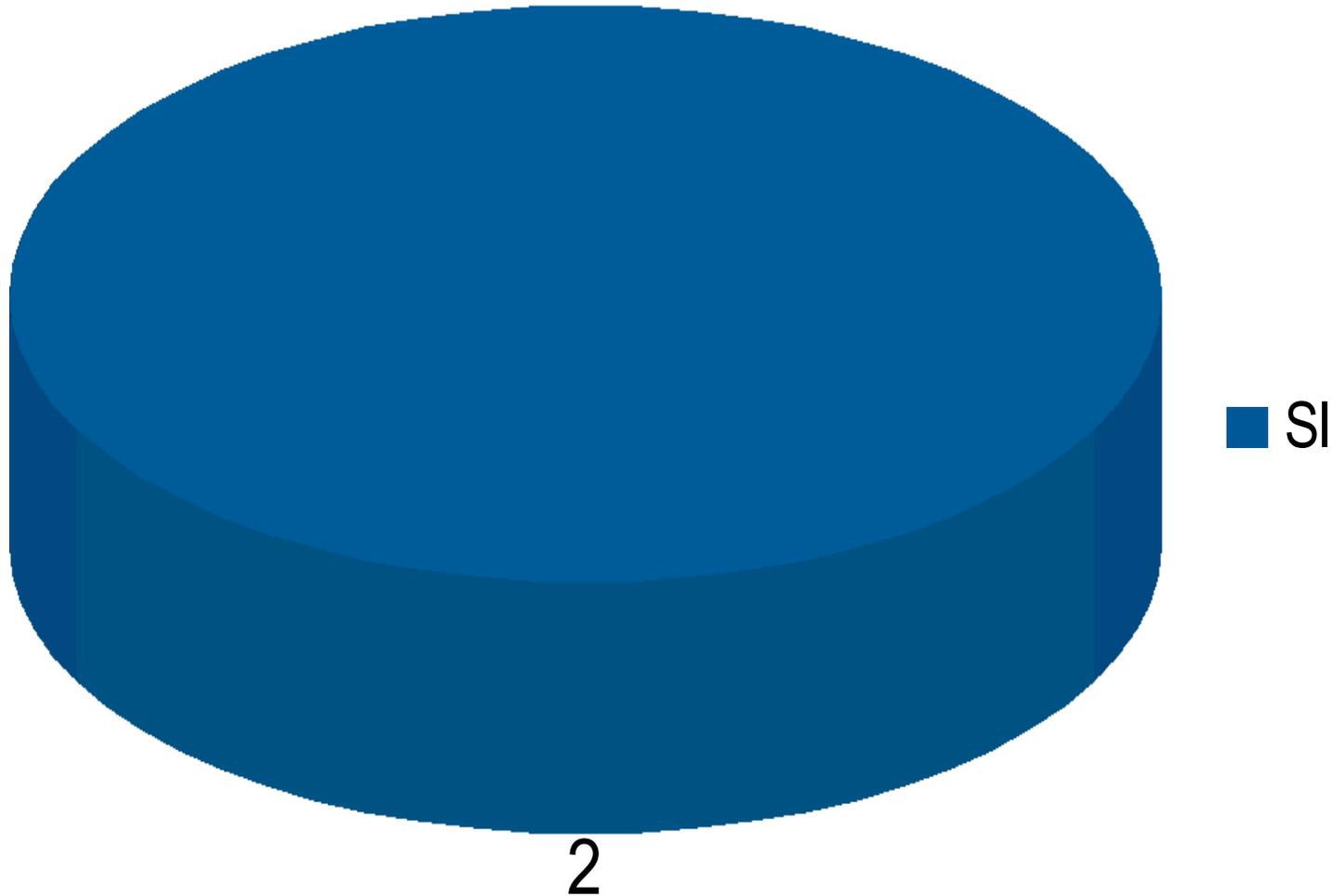


25 risposte

Ritenente che l'infusione di cellule staminali circolanti CD133+ e/o CD34+, non modificate come descritto al punto a), in assenza di violazione dei principi di cui al punto b) (per quest'ultimo aspetto vedi quesito 5), nel sangue periferico del distretto coronarico in soggetti sottoposti a procedure di coronografia/angioplastica, successivamente a malattia ischemica, configuri una terapia avanzata, pur configurando una terapia trapiantologia sperimentale ?

Domanda n°4

Risposte in chi dichiara di praticare l'attivit 
(7-28 interventi complessivi)

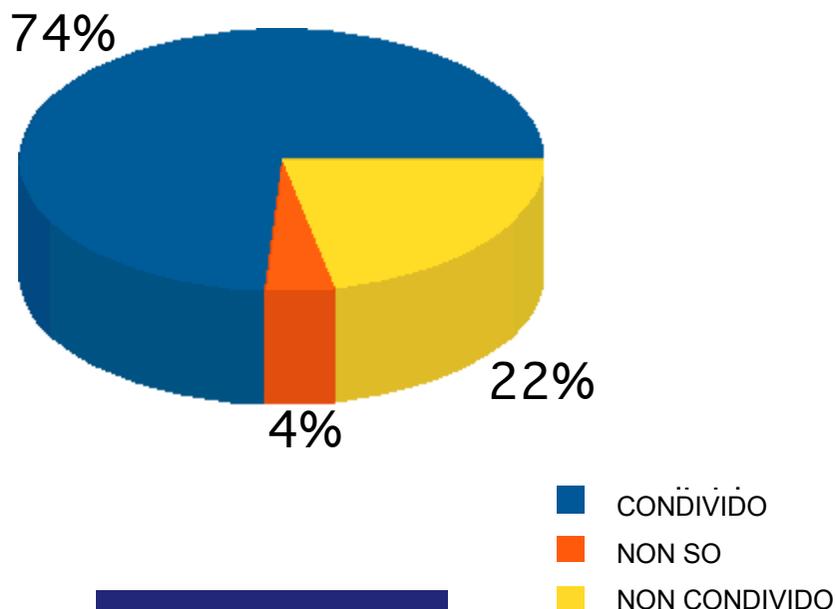


Livello autorizzativo dichiarato da tutti: ISS/AIFA

Audit SIdEM in tema di gel+cellule

Domanda n° 4

Condividete o non condividete il principio generale per cui una terapia avanzata si configura solo nelle circostanze descritte al punto a), ovvero in presenza di manipolazioni che determinino la modificazione fenotipica, proliferativa o genetica delle popolazioni cellulari avviate al trapianto? In altri termini che il trasferimento/trapianto di popolazioni cellulari sottoposte a manipolazioni semplici, non rilevanti e che non determinino le modificazioni di cui al punto a), o l'eventuale attivazione di funzioni che non siano in alcun modo riconducibili alle proprietà o alla derivazione embriologica della popolazione staminale utilizzata come descritto al punto b) (ove trattasi di popolazioni staminali, appare per definizione, ma soprattutto biologicamente plausibile attribuire a tali elementi un discreto grado di fisiologica multipotenza nell'ambito di tessuti di medesima derivazione embriologica; a titolo esemplificativo potrebbe sussistere il principio dell'intercambiabilità tra staminale ematopoietica e mesenchimale nell'ambito dei tessuti di derivazione mesodermica) qualora essa sia la natura del materiale biologico destinato al trapianto, o l'uso combinato con dispositivi medici di cui al punto c) siano piuttosto da annoverare nelle attività di trapianto (da definire comunque come attività sperimentale o consolidata) e da ricondurre operativamente alle attività proprie degli istituti dei tessuti come previsto dal Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 191 "Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani" e quindi sotto la unica giurisdizione del Centro Nazionale Trapianti (CNT), Centro Nazionale Sangue (CNS) e degli organi regionali preposti?



25 risposte

Ipotesi autorizzativa

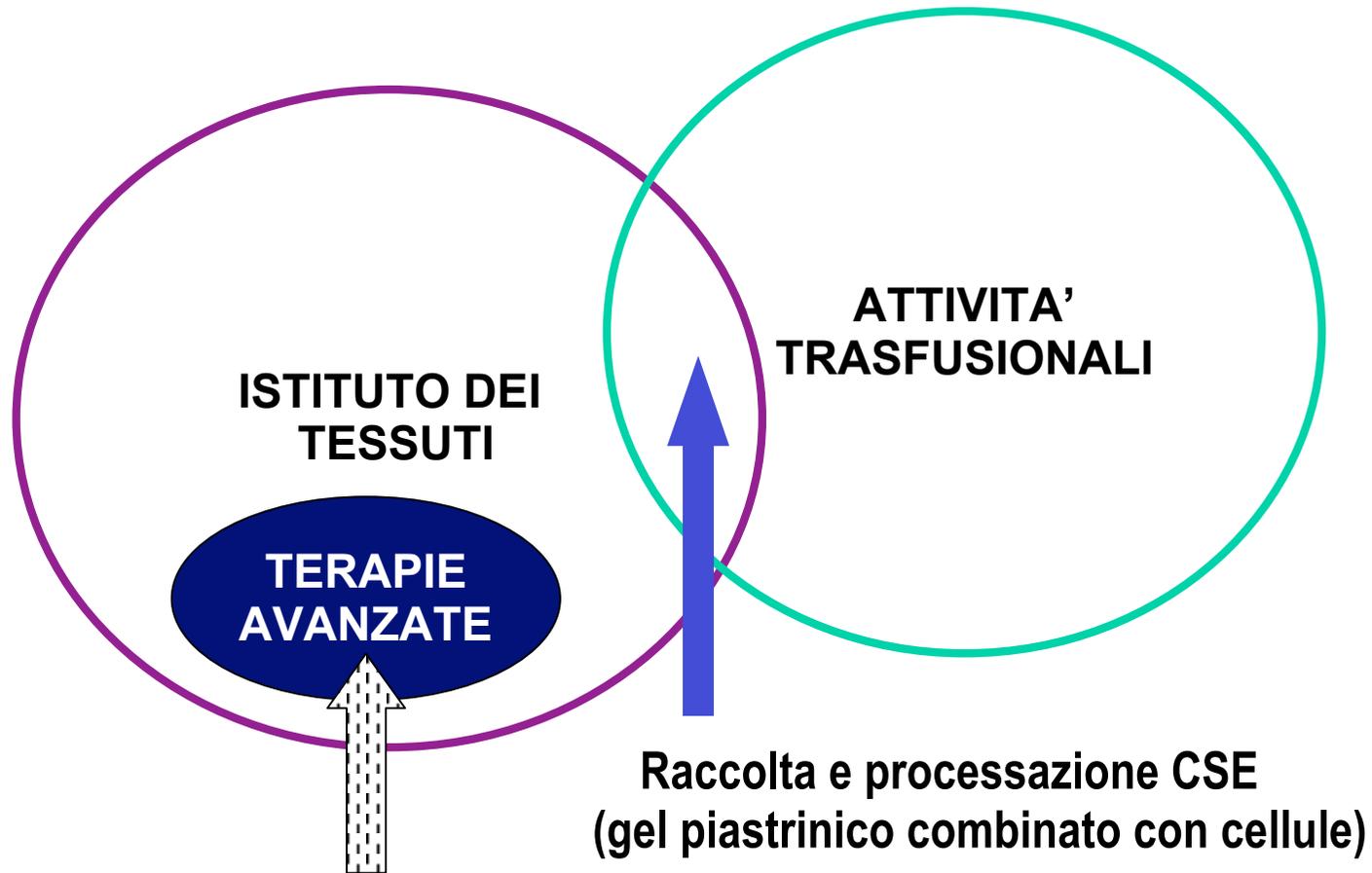
In assenza di:

- 1. modificazione rilevante dello stato funzionale, del fenotipo, dello stato proliferativo o del patrimonio genetico di una popolazione cellulare per fini terapeutici*
- 2. impiego di popolazioni cellulari in sedi diverse e per funzioni diverse da quelle svolte fisiologicamente nell'organismo*
- 3. uso combinato di dispositivi medici ai sensi dell'articolo 1, paragrafo 2, lettera a), della direttiva 93/42/CEE o uno o più dispositivi medici impiantabili attivi ai sensi dell'articolo 1, paragrafo 2, lettera c), della direttiva 90/385/CEE con cellule o tessuti vitali, o non vitali ma capaci di agire sul corpo umano con un'azione che possa considerarsi primaria rispetto a quella dei dispositivi in questione*



- protocolli d'uso clinico sottoposti al giudizio del comitato etico e solo in ambito autologo*
- produzione del componente gel-cellule presso un autorizzato ed accreditato "istituto dei tessuti" con giurisdizione trasfusionale*
- parere di un collegio di esperti ove si debba procedere all'isolamento ed all'uso di una definita classe fenotipica di elementi cellulari con attività staminale (es. CD133+, CD34+, CD45-, CD105+)*

Ambito di realizzazione



? gel piastrinico combinato con cellule

Ringraziamenti

**PADIGLIONE
ISTITUTO DI EMATOTERAPIA
CESALPINO**

*Soci SIdEM
partecipanti all'audit*

*A. O. San Camillo Forlanini
DMT Lazio Ovest*

*Laboratorio
di Manipolazione cellulare*

*Dott. Annino Pandolfi
D.ssa Daniela Fioravanti
D.ssa Paola Iudicone
D.ssa Rita Scocchera*

SIMT

*Dott. Sandro De Rosa
D.ssa Rosa Leone*

*Università La Cattolica
Policlinico A. Gemelli
D.ssa G. Bonanno*

DMT Pescara

*Dott. Antonio Iacone
D.ssa Patrizia Accorsi*

SIdEM

Dott. Elio Vitaliano