

45°

**Convegno Nazionale  
di Studi di Medicina Trasfusionale**

Rimini | 29-31 maggio 2024



**La preparazione degli EuNT per le  
applicazioni in ambito clinico**

*Sergio D'Antico*

*S.C. Banca del Sangue e Immunoematologia*

*A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino*

Il sottoscritto, in qualità di Relatore  
dichiara che

*nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le sue funzioni al fine di trarne vantaggio.*

# **EuNT PER LE APPLICAZIONI CLINICHE**

- **CONCENTRATI PIASTRINICI**
- **COLLIRI BIOLOGICI**
- **COLLA DI FIBRINA**
- **SIERO CONDIZIONATO**
- **CELLULE MONONUCLEATE**
- **VESCICOLE EXTRACELLULARI - ESOSOMI**

# CONCENTRATI PIASTRINICI

- **PLATELET RICH PLASMA**

- ✓ LP-PRP
- ✓ LP-PRP gel
- ✓ LR-PRP
- ✓ LR-PRP gel

- **PLATELET RICH FIBRIN**

- ✓ LP-PRF
- ✓ LR-PRF
- ✓ *i*-PRF

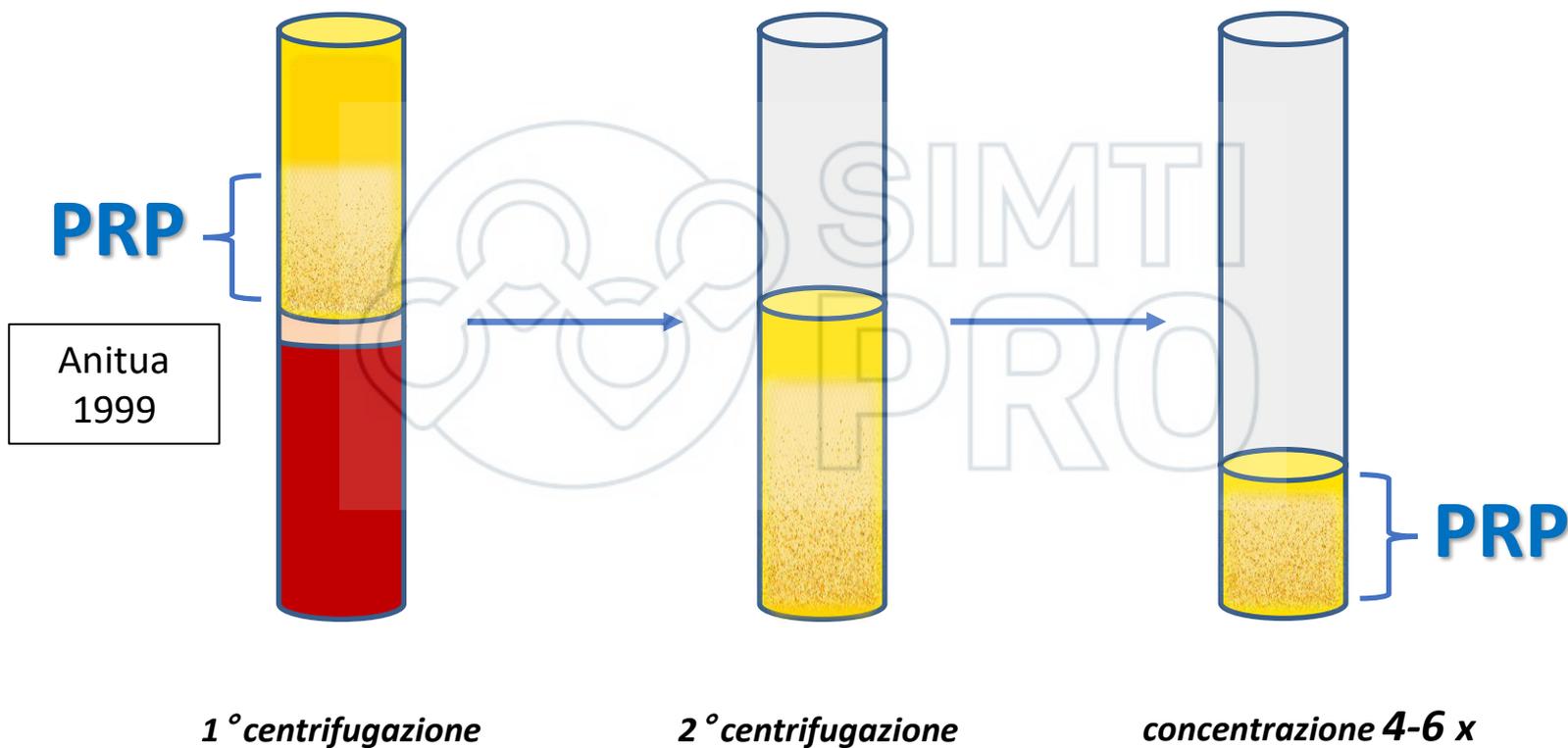
# CONCENTRATI PIASTRINICI



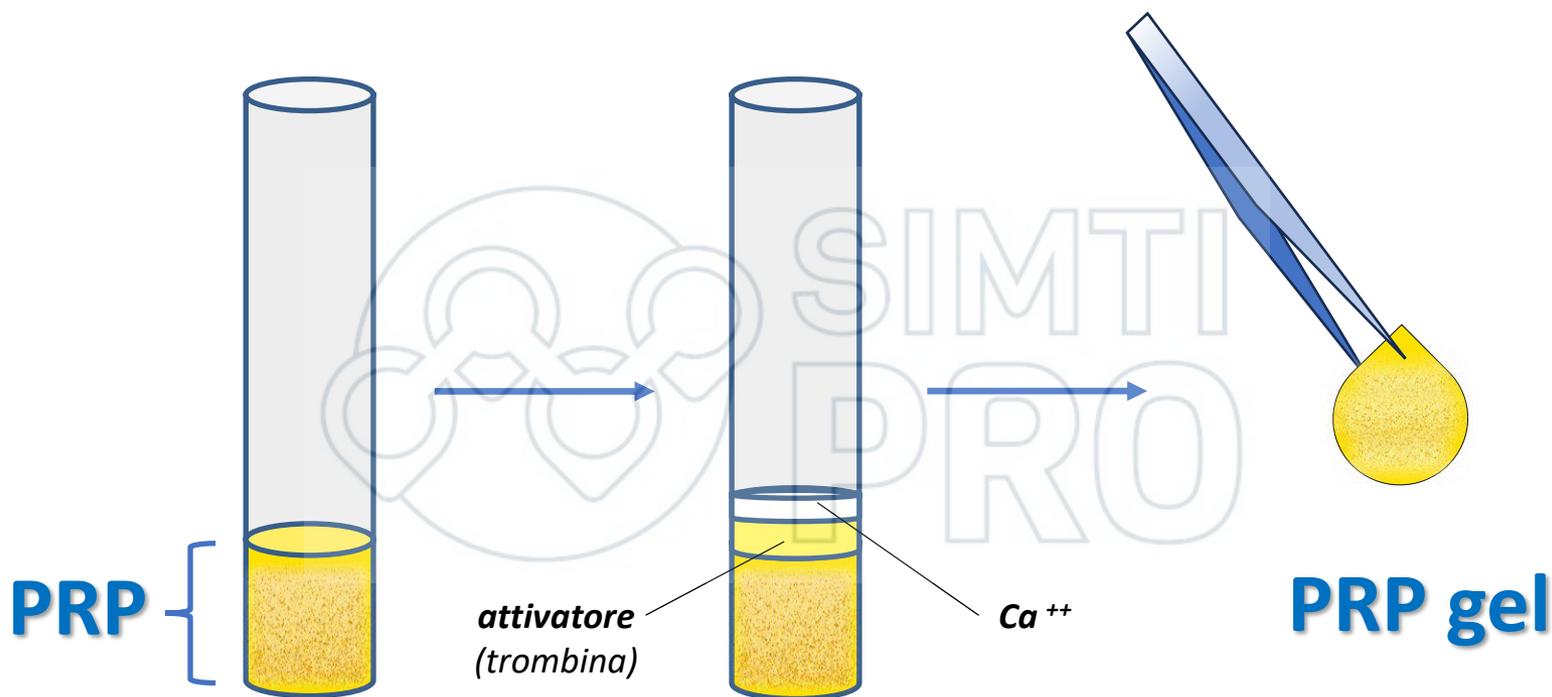
*Centrifugazione  
con anticoagulante*

*Centrifugazione  
senza anticoagulante*

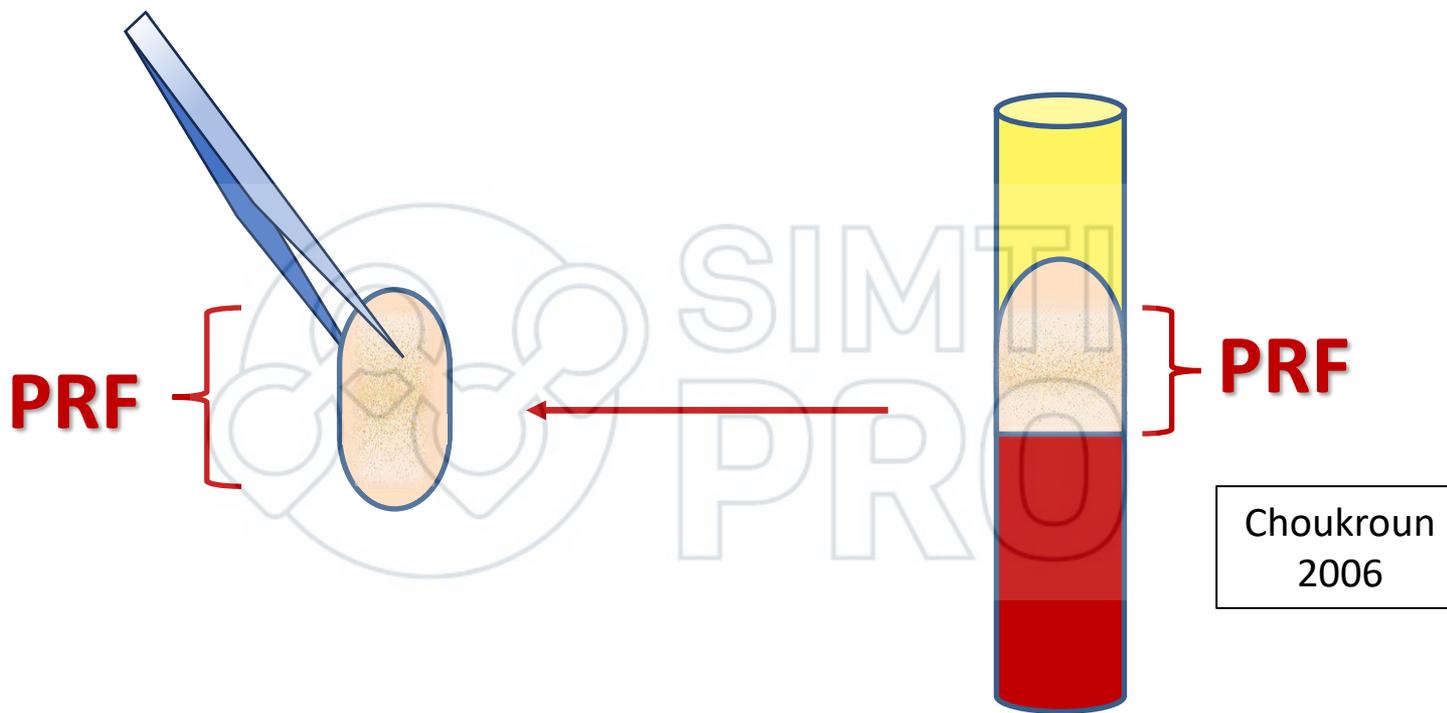
# CONCENTRATI PIASTRINICI



# CONCENTRATI PIASTRINICI



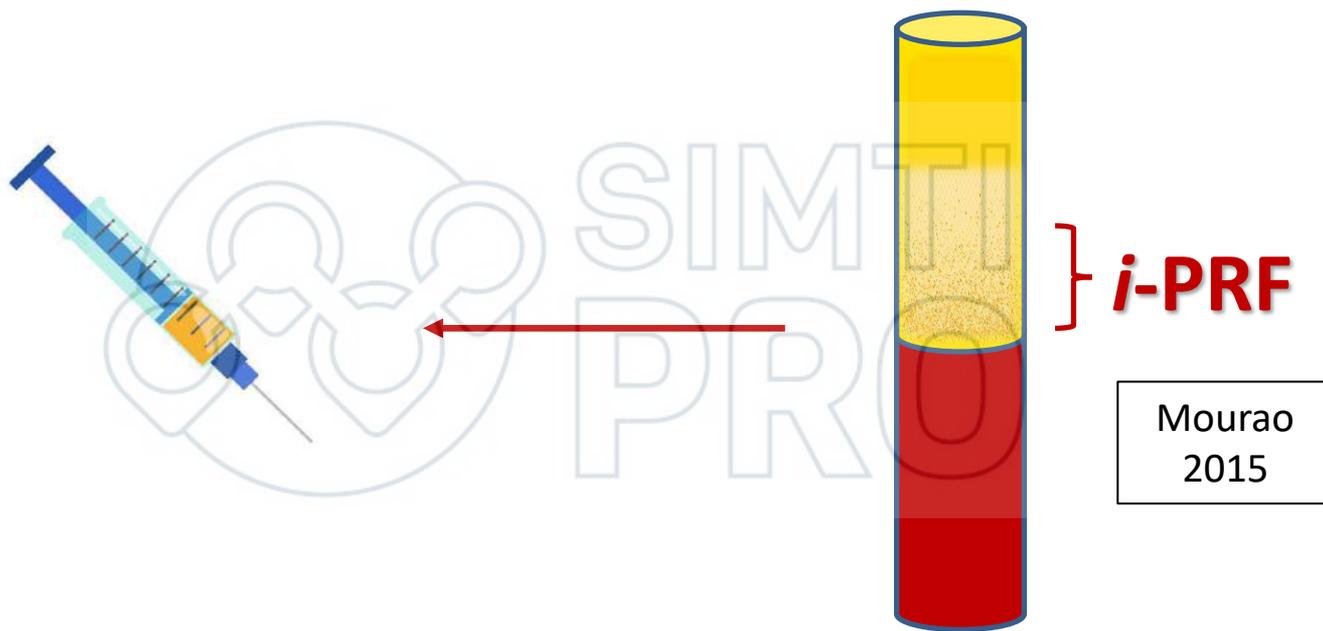
# CONCENTRATI PIASTRINICI



Choukroun  
2006

*Centrifugazione  
senza anticoagulante*

# CONCENTRATI PIASTRINICI

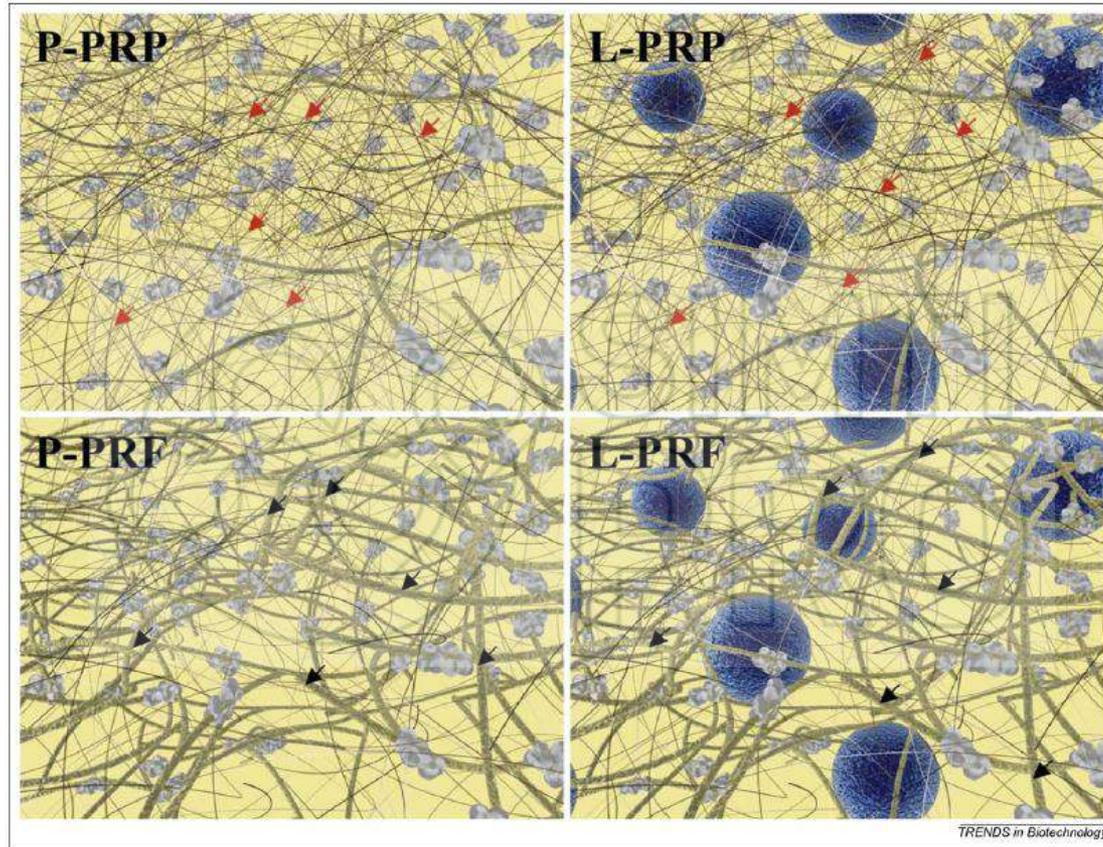


Centrifugazione **breve**  
**senza** anticoagulante

# DIVERSE METODICHE – DIVERSI PRODOTTI

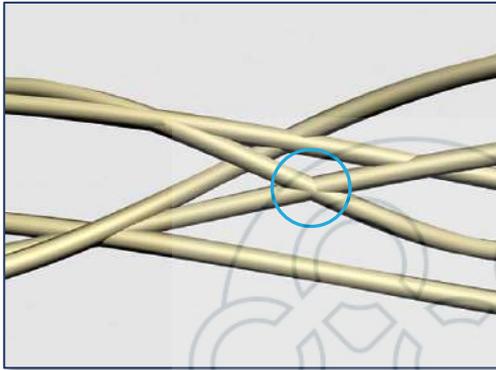
- Numero di centrifugazioni (singola o doppia)
- Diversa forza gravitazionale (RPM)
- Differente durata della centrifugazione
- Efficienza del sistema
- Concentrazione piastrinica finale
- Presenza di leucociti
- Uso di attivatore e/o calcio

# CLASSIFICAZIONE CONCENTRATI PIASTRINICI



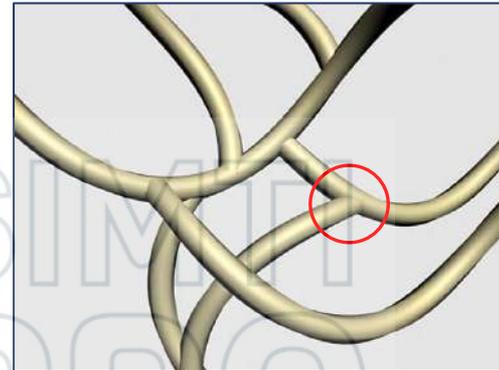
Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. **Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF).** Trends Biotechnol. 2009

# ARCHITETTURA DELLA FIBRINA



**PRP**

tetramolecolare, rigida



**PRF**

trimolecolare, flessibile

*Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B.*

***Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution.***

*Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006 Mar;101(3):e37-44.*

# SUPERIORITA' **LR-PRP** NELLE TENDINOPATIE

*Lin KY, Chen P, Chen AC, Chan YS, Lei KF, Chiu CH.*

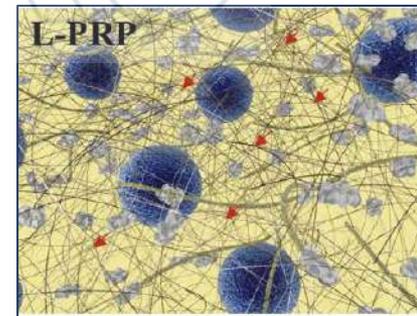
***Leukocyte-rich platelet-rich plasma has better stimulating effects on tenocyte proliferation compared with leukocyte-poor platelet-rich plasma.***

*Orthop J Sports Med 2022 Mar 15;10(3):23259671221084706.*

*Fitzpatrick J, Bulsara M, Zheng MH.*

***The effectiveness of platelet-rich plasma in the treatment of tendinopathy: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials.***

*Am J Sports Med 2017 Jan;45(1):226–33.*



# SUPERIORITA' LP-PRP NELLE OSTEOARTRITI

Xu Z, Yin W, Zhang Y, Qi X, Chen Y, Xie X, et al.

**Comparative evaluation of leukocyte- and platelet-rich plasma and pure platelet-rich plasma for cartilage regeneration.**

Sci Rep 2017 Mar 7;7:43301.

Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Fortier L, Cole BJ.

**Effect of leukocyte concentration on the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis.**

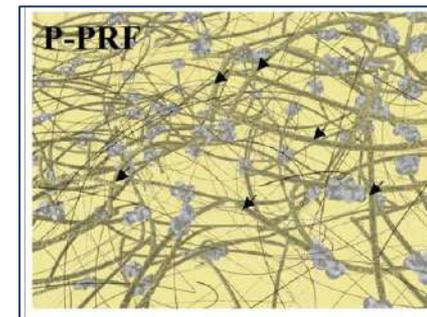
Am J Sports Med 2016 Mar;44(3):792–800.

Kim JH, Park YB, Ha CW, Roh YJ, Park JG.

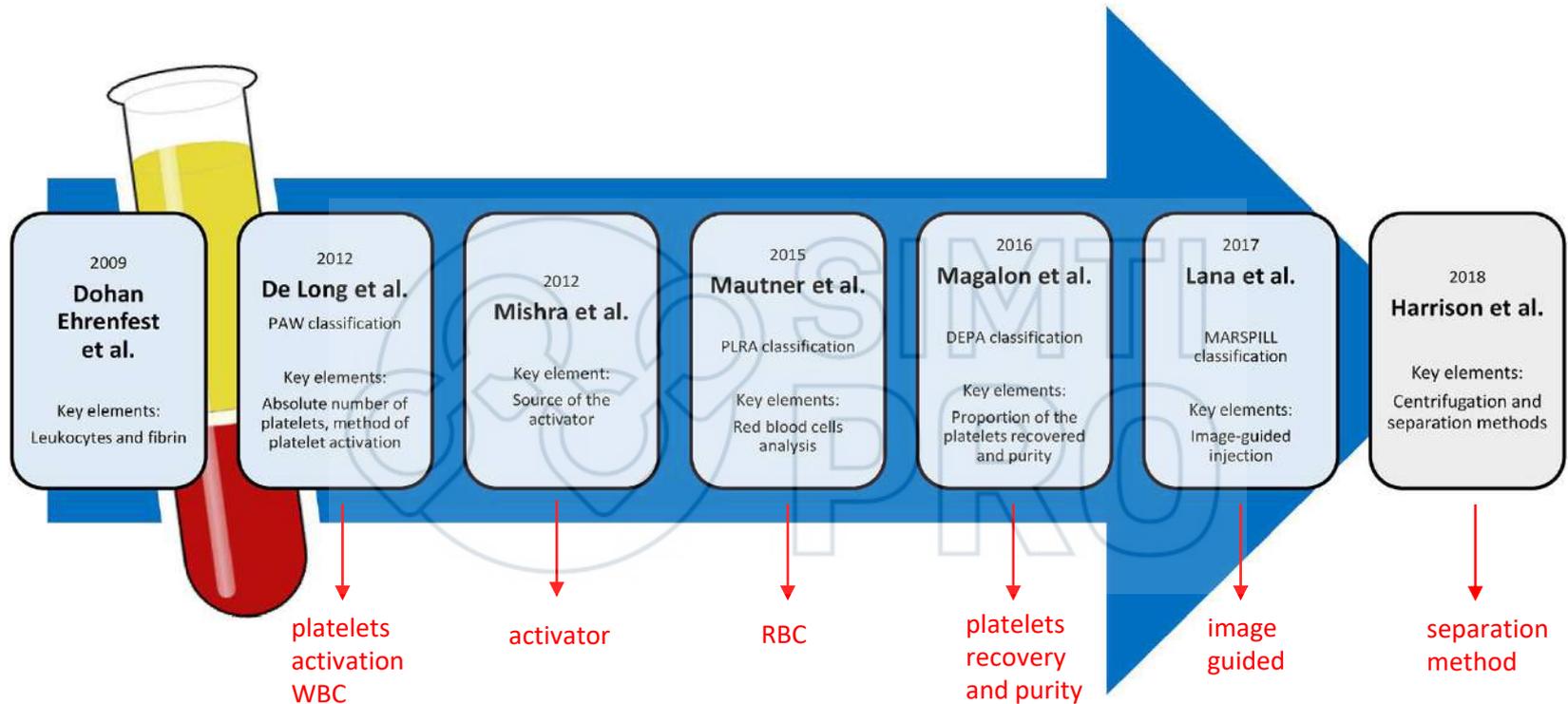
**Adverse reactions and clinical outcomes for leukocyte-poor versus leukocyte-rich platelet-rich plasma in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis.**

Orthop J Sports Med 2021 Jun 30;9(6):

23259671211011948.



# CLASSIFICAZIONE CONCENTRATI PIASTRINICI



Marín Fermín T, Calcei JG, Della Vedova F, Martinez Cano JP, Arias Calderon C, Imam MA, et al.

**Review of Dohan Eherenfest et al. (2009) on "Classification of platelet concentrates: From pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF)". J ISAKOS. 2024 Apr;9(2):215-220.**

# CLASSIFICAZIONE CONCENTRATI PIASTRINICI

EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY  
<https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1798925>



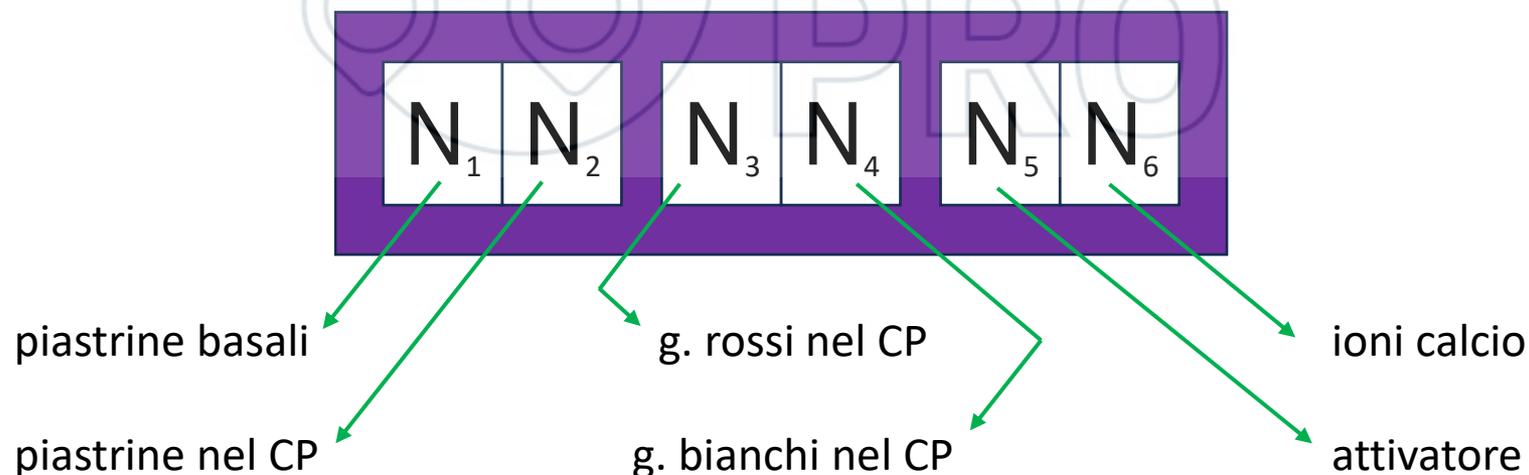
REVIEW



## Platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: an expert opinion and proposal for a novel classification and coding system

Elizaveta Kon<sup>a,b</sup>, Berardo Di Matteo<sup>a,b,c</sup>, Diego Delgado <sup>d</sup>, Brian J Cole<sup>e</sup>, Andrea Dorotej<sup>a,b</sup>, Jason L Drago<sup>f</sup>, Giuseppe Filardo<sup>g</sup>, Lisa A Fortier<sup>h</sup>, Alberto Giuffrida <sup>a,b</sup>, Chris H Jo<sup>i</sup>, Jeremy Magalon<sup>j,k</sup>, Gerard A Malanga<sup>l</sup>, Allan Mishra<sup>m</sup>, Norimasa Nakamura<sup>n</sup>, Scott A Rodeo<sup>o</sup>, Steven Sampson<sup>p</sup> and Mikel Sánchez <sup>d,q</sup>

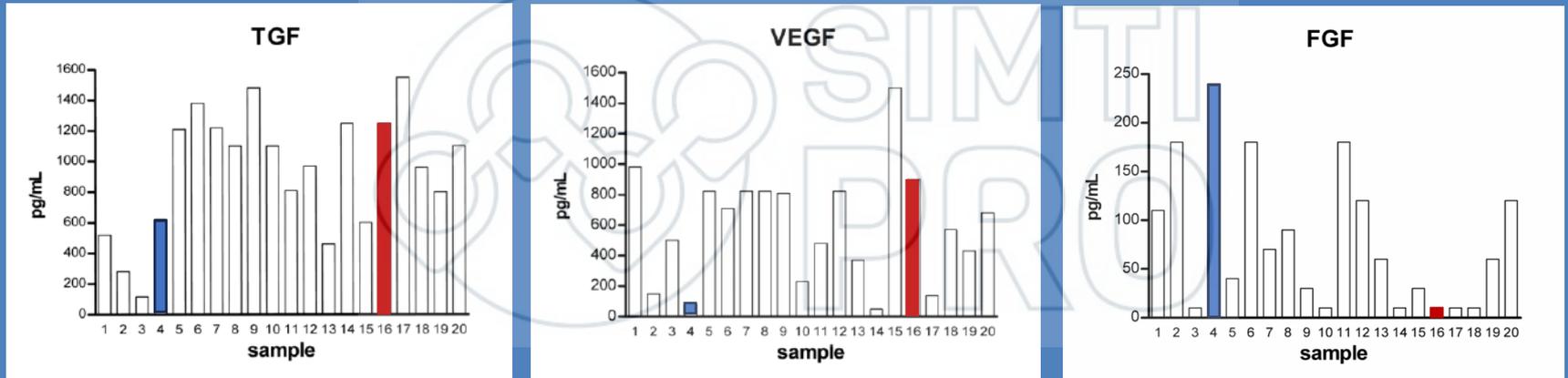
### UNIVERSAL CODING SYSTEM



# VARIABILITA' INDIVIDUALE

- Mantripragada VP, Csorba A, Bova W, Boehm C, Piuzzi NS, Bullen J, et al.  
**Assessment of clinical, tissue, and cell-level metrics identify four biologically distinct knee osteoarthritis patient phenotypes.**  
*Cartilage* 2022 Jan-Mar;13(1): 19476035221074003.
- Ganguly P, Fiz N, Beitia M, Owston HE, Delgado D, Jones E, et al.  
**Effect of combined intraosseous and intraarticular infiltrations of autologous platelet-rich plasma on subchondral bone marrow mesenchymal stromal cells from patients with hip osteoarthritis.**  
*J Clin Med* 2022 Jul 4;11(13):3891.
- Zahir H, Dehghani B, Yuan X, Chinenov Y, Kim C, Burge A, et al.  
**In vitro responses to platelet-rich-plasma are associated with variable clinical outcomes in patients with knee osteoarthritis.**  
*Sci Rep* 2021 Jun 1;11(1):11493
- Saita Y, Kobayashi Y, Nishio H, Wakayama T, Fukusato S, Uchino S, et al.  
**Predictors of effectiveness of platelet-rich plasma therapy for knee osteoarthritis: a retrospective cohort study.** *J Clin Med* 2021 Sep 29;10(19):4514.

# VARIABILITA' INDIVIDUALE



*P. Borzini, L. Mazzucco. TRANSFUSION vol. 45, november 2005*

# COLLIRI BIOLOGICI

- **OTTENUTI DA**
  - ✓ **SIERO**
  - ✓ **CONCENTRATO PIASTRINICO**
    - **PRP**
    - **LISATO PIASTRINICO**
- **DI ORIGINE**
  - ✓ **AUTOLOGA** (*vena del paziente*)
  - ✓ **ALLOGENICA** (*vena del donatore*)
  - ✓ **CORD BLOOD** (*vena ombelicale*)

# COLLIRIO DA SIERO



*incubazione 1-2 ore  
coagulazione a T<sup>o</sup>a*

→  
*centrifugazione*



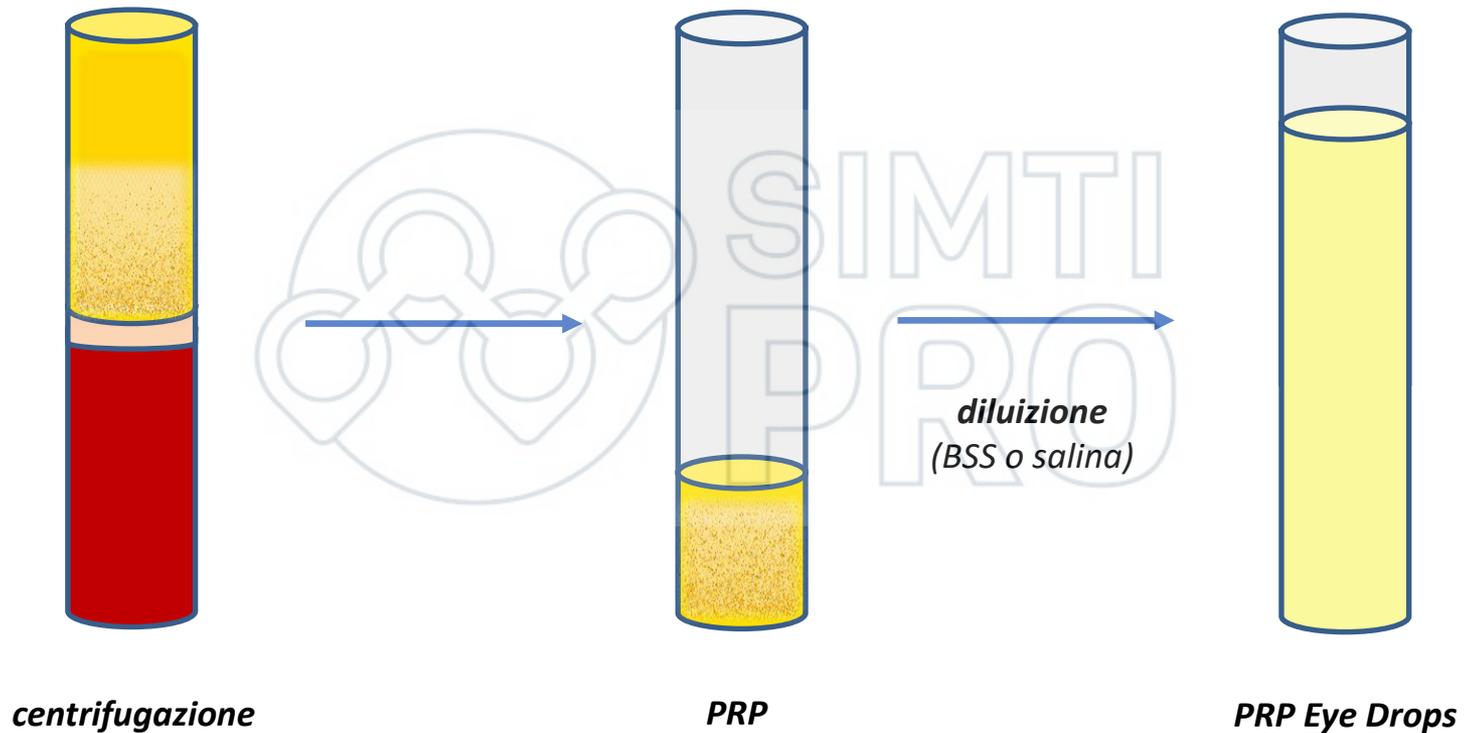
*siero*

→  
*diluizione  
(BSS o salina)*

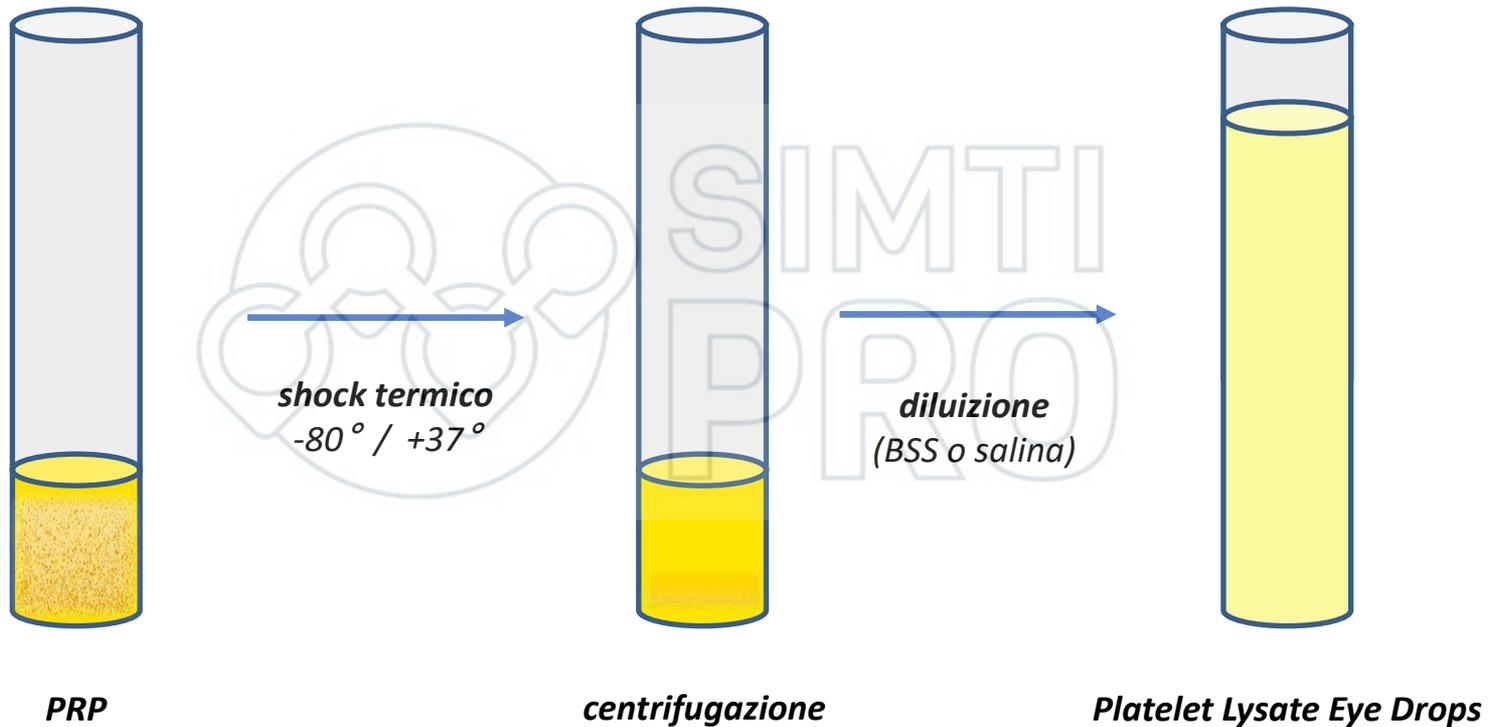


*Serum Eye Drops*

# COLLIRIO DA PRP



# COLLIRIO DA LISATO PIASTRINICO

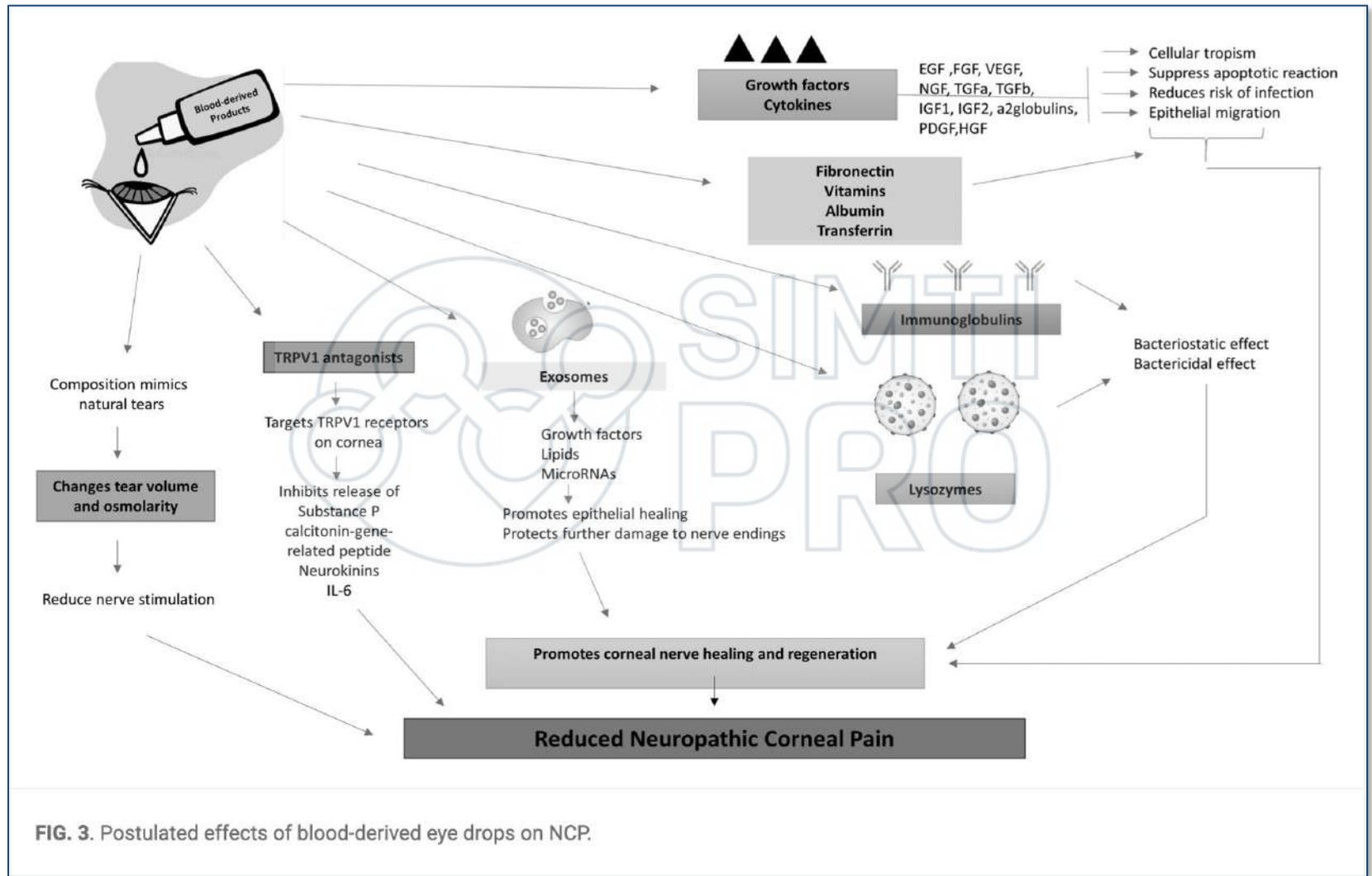


Anam A, Liu C, Tong L, Liu YC. **Blood-Derived Eye Drops for the Treatment of Corneal Neuropathic Pain.**  
 J Ocul Pharmacol Ther. 2024 Apr 22.

**Table 1.** Comparisons of Different Types of Blood-Derived Eye Drops

<b>Blood-derived eye drops</b>	<b>Source</b>	<b>Benefits over other preparations</b>
Autologous serum	Patient's own blood	Lower risk of disease transmission.
Allogenic serum	Healthy donor	Can be used in case of contraindications to autologous source. Infants Elderly Comorbidities such as previous cerebrovascular accidents or cardiovascular disease or anemia
Umbilical cord serum	Umbilical cord from a donor	Can be used in case of contraindications to autologous source. Infants Elderly Comorbidities such as previous cerebrovascular accidents or cardiovascular disease or anemia Better logistics of treatment Less prolonged waiting periods
Platelet-derived serum	Patient's blood	Higher levels of epitheliotropic factors
Cord blood platelet lysate	Umbilical cord from a donor	Can be used in case of contraindications to autologous source. Infants Elderly Comorbidities such as previous cerebrovascular accidents or cardiovascular disease or anemia Contains higher concentrations of growth factors compared with peripheral blood platelet lysate

Anam A, Liu C, Tong L, Liu YC. **Blood-Derived Eye Drops for the Treatment of Corneal Neuropathic Pain.** J Ocul Pharmacol Ther. 2024 Apr 22.



# SIERO vs PRP

Wróbel-Dudzińska D, Przekora A, Kazimierczak P, Ćwiklińska-Haszcz A, et al.  
**The Comparison between the Composition of 100% Autologous Serum and 100% Platelet-Rich Plasma Eye Drops and Their Impact on the Treatment Effectiveness of Dry Eye Disease in Primary Sjogren Syndrome.**

J Clin Med. 2023 Apr 25;12(9):3126.

- *Miglioramento clinico più significativo con PRP*
- *Maggiore riduzione dell'OSDI score con PRP*
- *Maggiore riduzione dei sintomi da Dry Eye con PRP*

**Table 3.** Concentration of GFs in PRP and AS.

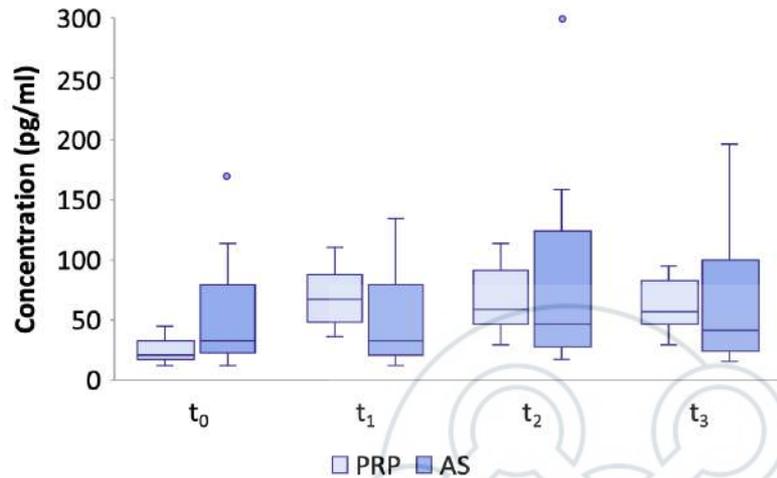
Analyzed Factor	Study Group	Statistical Parameter					p-Value
		M	SD	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Min.-Max.	
NGF (pg/mL)	PRP	85.22	23.49	79.54	65.73-92.97	56.77-143.21	<0.0001
	AS	8.29	9.06	4.90	4.18-5.96	3.44-34.47	
PDGF (pg/mL)	PRP	935.38	434.26	749.48	633.74-1258.25	418.57-1816.98	<0.0001
	AS	126.66	54.41	105.19	95.38-171.75	50.73-229.94	
PDGF-AB (pg/mL)	PRP	619.60	117.30	615.17	547.50-694.50	404.22-878.46	<0.0001
	AS	349.66	79.82	342.98	297.23-411.95	169.30-458.00	
TGF-b (pg/mL)	PRP	726.03	298.95	777.07	630.22-867.81	91.82-1104.89	=0.0004
	AS	1031.32	330.23	943.04	787.18-1134.61	642.07-1800.80	
FGF (pg/mL)	PRP	4.42	0.86	4.30	3.82-4.57	3.51-6.14	<0.0001
	AS	15.96	7.63	14.35	9.54-21.15	6.54-32.17	
EGF (pg/mL)	PRP	4.98	0.97	4.85	4.48-5.90	2.98-6.22	<0.0001
	AS	39.06	20.18	34.24	27.72-38.63	19.87-98.22	
Fibronectin (pg/mL)	PRP	929.60	111.50	918.20	833.53-1063.94	778.48-1077.68	=0.0005
	AS	823.64	98.49	780.72	760.12-829.82	703.30-1054.98	
VEGF (pg/mL)	PRP	175.45	65.93	162.50	117.06-216.85	79.45-315.79	<0.0001
	AS	717.35	488.15	524.51	383.36-907.14	235.89-2018.68	
P substance (pg/mL)	PRP	112.58	27.28	115.92	94.54-137.95	69.72-154.92	=0.0125
	AS	127.51	26.56	121.91	116.52-147.58	65.73-163.66	
	AS	127.51	26.56	121.91	116.52-147.58	65.73-163.66	
IGF (pg/mL)	PRP	260.15	74.18	249.10	206.45-301.90	110.30-395.25	=0.1627
	AS	235.05	94.21	242.20	179.55-318.65	77.90-366.90	
	AS	235.05	94.21	242.20	179.55-318.65	77.90-366.90	

# SIERO vs PRP

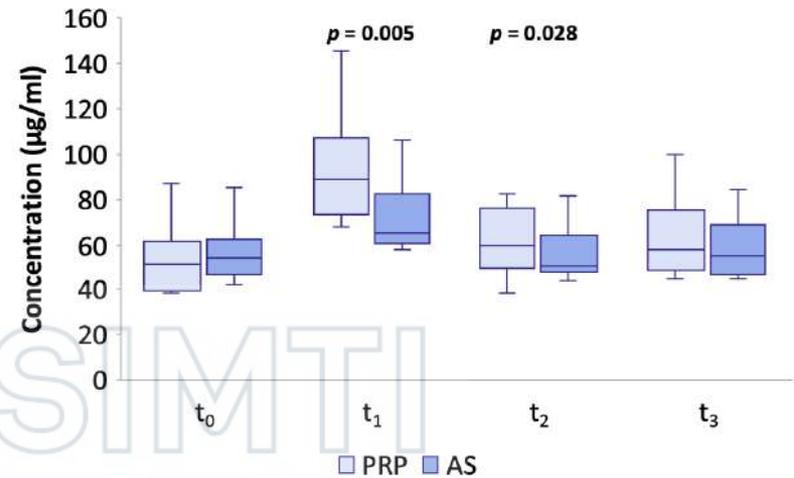
Metheetrairut C, Ngowyutagon P, Tunganuntarat A, Khowawisetsut L, et al.  
**Comparison of epitheliotrophic factors in platelet-rich plasma versus autologous serum and their treatment efficacy in dry eye disease.**  
Sci Rep. 2022 May 26;12(1):8906.

- *Non inferiorità di efficacia del PRP rispetto al Siero autologo*
- *Minore tempo di preparazione per il PRP*
- *Conservazione fino a 3 mesi senza riduzione dei GF epiteliotrofici*

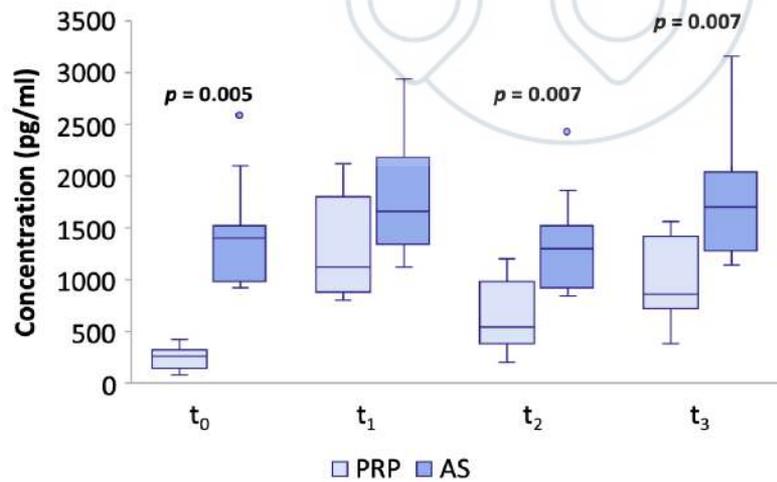
### A. EGF



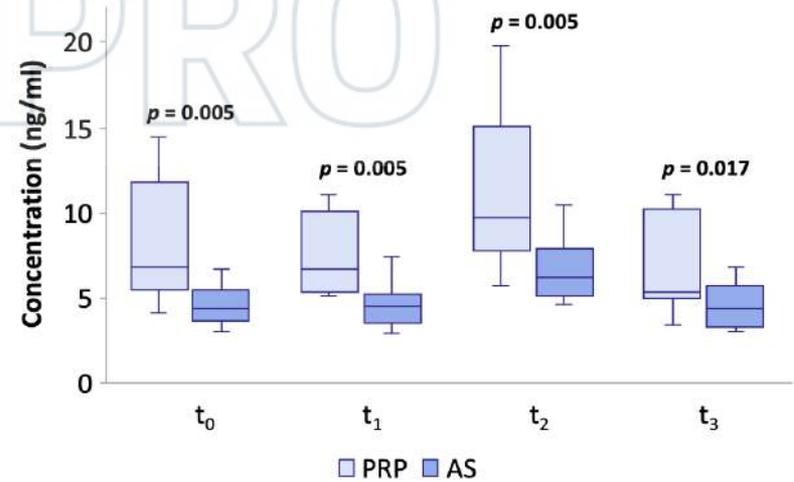
### B. Fibronectin



### C. PDGF-AB



### D. TGF-β1



# COLLA DI FIBRINA



- **Crioprecipitato + trombina + calcio**

*Pronta disponibilità di prodotti commerciali*

## PRODOTTI DA SIERO AUTOLOGO

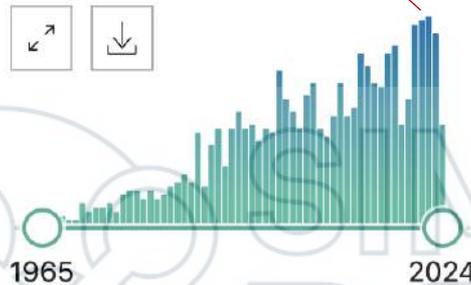
- **SOLUZIONE DI PROTEINE AUTOLOGHE (APS)**
- **SIERO AUTOLOGO CONDIZIONATO (ACS)**



*Monociti e macrofagi sono stimolati a rilasciare **citochine antiinfiammatorie (IL-1Ra)** che conferiscono proprietà analgesiche, antiflogistiche e rigenerative.*

# SOLUZIONE DI PROTEINE AUTOLOGHE

RESULTS BY YEAR



Nicolò Danilo Vitale, Filippo Vandenbulcke, Emanuele Chisari, Francesco Iacono, et al.

**Innovative regenerative medicine in the management of knee OA: The role of Autologous Protein Solution.**

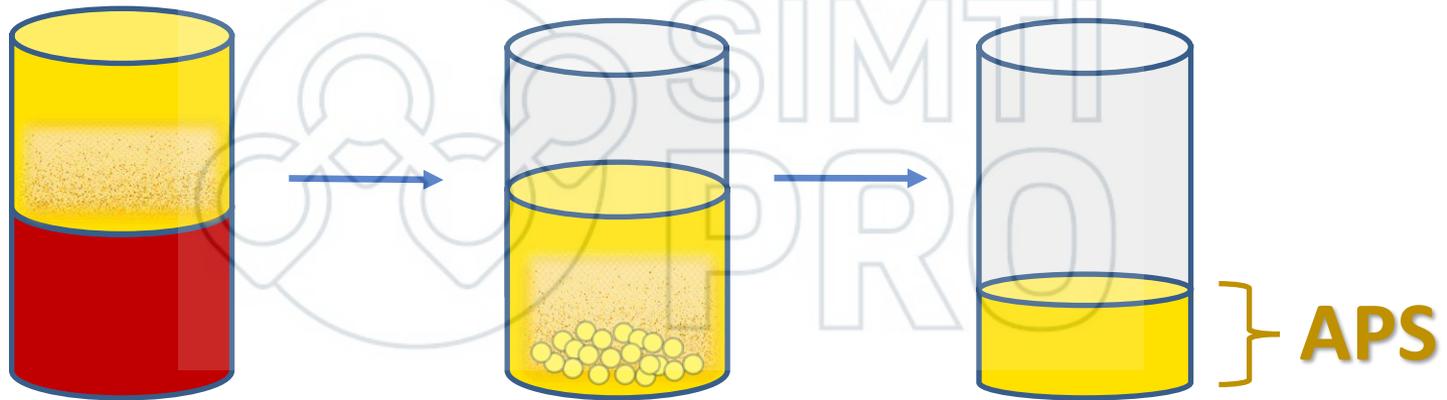
Clin Orthop Trauma 2019 Jan-Feb;10(1):49-52

O'Shaughnessey K, Matuska A, Hoepfner J, Farr J, Klaassen M, Kaeding C, et al.

**Autologous protein solution prepared from the blood of osteoarthritic patients contains an enhanced profile of anti-inflammatory cytokines and anabolic growth factors.**

J Orthop Res. 2014 Oct;32(10):1349-55.

# SOLUZIONE DI PROTEINE AUTOLOGHE



*1° centrifugazione*

*2° centrifugazione  
in presenza di biglie  
di poliacrilamide*

*siero concentrato*

# SIERO AUTOLOGO CONDIZIONATO

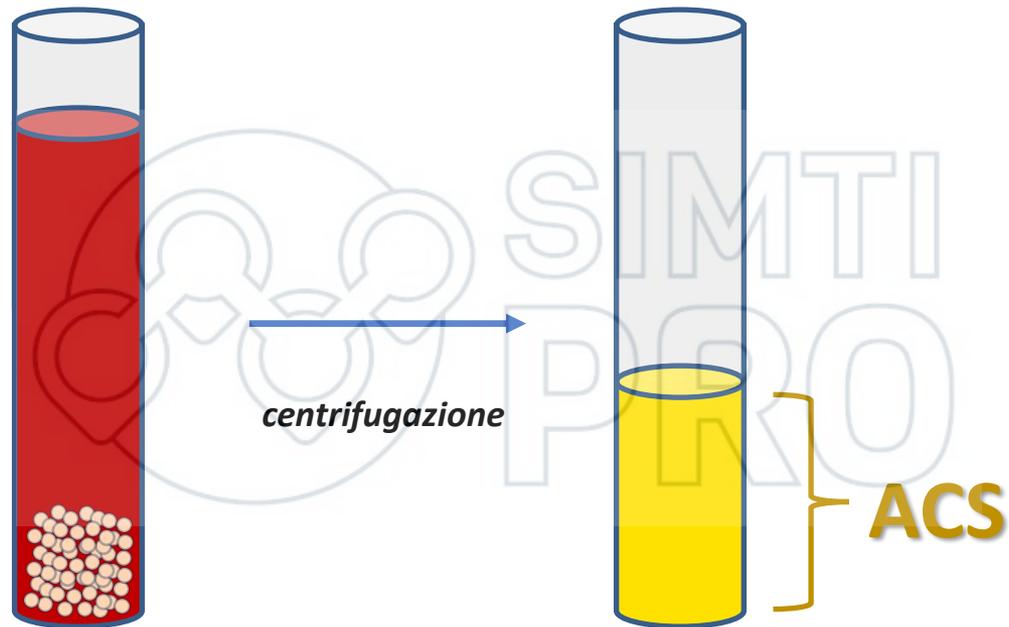
RESULTS BY YEAR



Shakouri S.K.[3], Dolati S.[3], Santhakumar J.[1], et al  
**Autologous conditioned serum for degenerative diseases and prospects.**  
Growth factors (Chur, Switzerland) vol. 39 fasc. 1-6 pag 59-70 2021

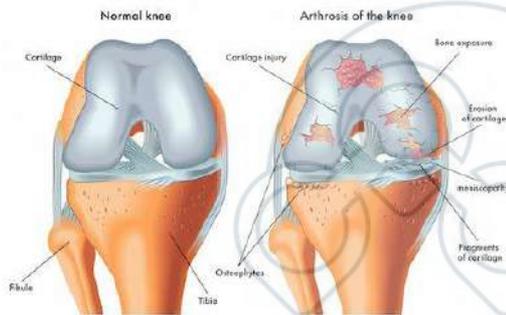
Raeissadat SA, Rayegani SM, Sohrabi MR, Jafarian N, Bahrami MN.  
**Effectiveness of intra-articular autologous-conditioned serum injection in knee osteoarthritis:  
a meta-analysis study.**  
Future Sci OA. 2021 Oct 11;7(9):FSO759.

# SIERO AUTOLOGO CONDIZIONATO



*incubazione 6-9 ore  
in presenza di biglie  
di vetro con  $\text{CrSO}_4$*

# PRODOTTI DA SIERO AUTOLOGO



Type of hemoderivative	Growth-factors/ anti-inflammatory cytokines	IL-Ra/IL- $\beta$
Autologous conditioned serum (ACS)	IGF-1, IL-10, sTNF-R1, TGF- $\beta$ , IL-1Ra, IL-6, IL-4, FGFb, VEGF, HGF, PDGF-AB, osteoprotegerin, interferon-gamma, oncostatin M	5 (30) to 113 (31)
Autologous protein solution (APS)	sTNF-R1, TGF- $\beta$ , IL-1Ra, PDGF-AB/BB, IGF-1, EGF	48.22 (31)

Camargo Garbin L, Morris MJ.

**A Comparative Review of Autologous Conditioned Serum and Autologous Protein Solution for Treatment of Osteoarthritis in Horses.**

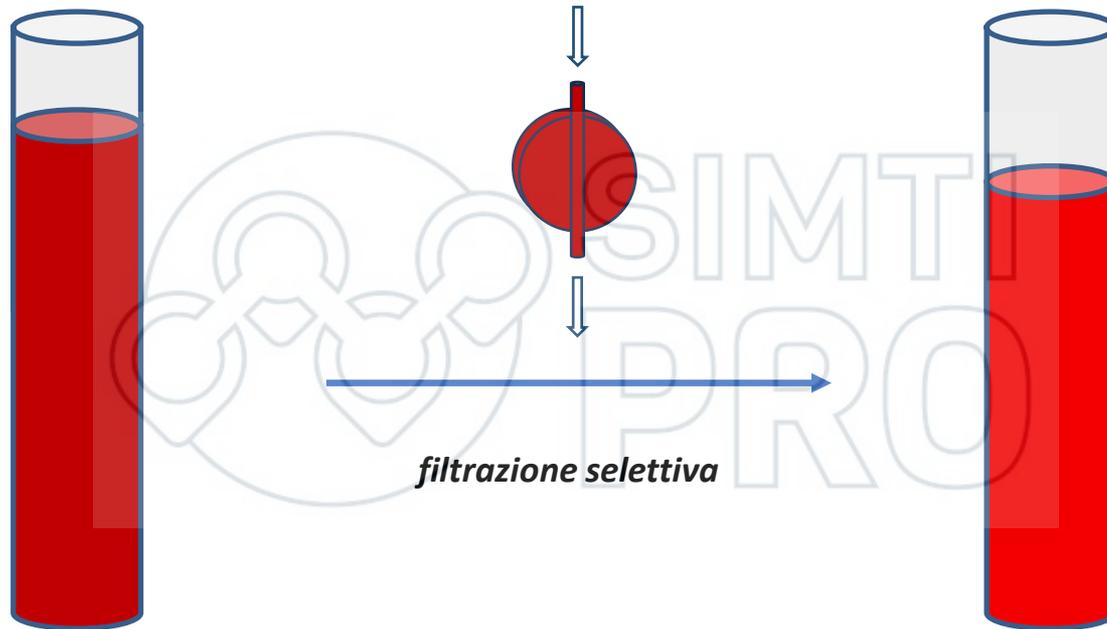
Front Vet Sci. 2021 Feb 19;8:602978.

# CELLULE MONONUCLEATE

- **Peripheral Blood – Mononuclear Cells**

*Cellule mononucleate separate per filtrazione selettiva a caduta attraverso il potenziale di membrana. Presenza di cellule mesenchimali CD34+.*

# CELLULE MONONUCLEATE



*sangue intero con anticoagulante*  
20 – 120 ml

**PB-MNC**  
(arricchimento 4,2x)

# CELLULE MONONUCLEATE

- Migrazione nei tessuti e trasformazione in macrofagi in risposta a signaling di infiammazione, ipossia e infezione
- stimolo alla riparazione delle ferite e rigenerazione tissutale tramite rilascio di citochine e GF
- riduzione dell'infiammazione
- riduzione dell'ischemia
- fagocitosi patogeni e detriti cellulari
- angiogenesi
- trasformazione in cellule dendritiche (antigen-presenting cells)

Soltan M, Rohrer MD, Prasad HS. **Monocytes: super cells for bone regeneration.** Implant Dent. 2012 Feb;21(1):13-20.

# CELLULE MONONUCLEATE

## Rescue therapy nelle ischemie critiche non rivascolarizzabili

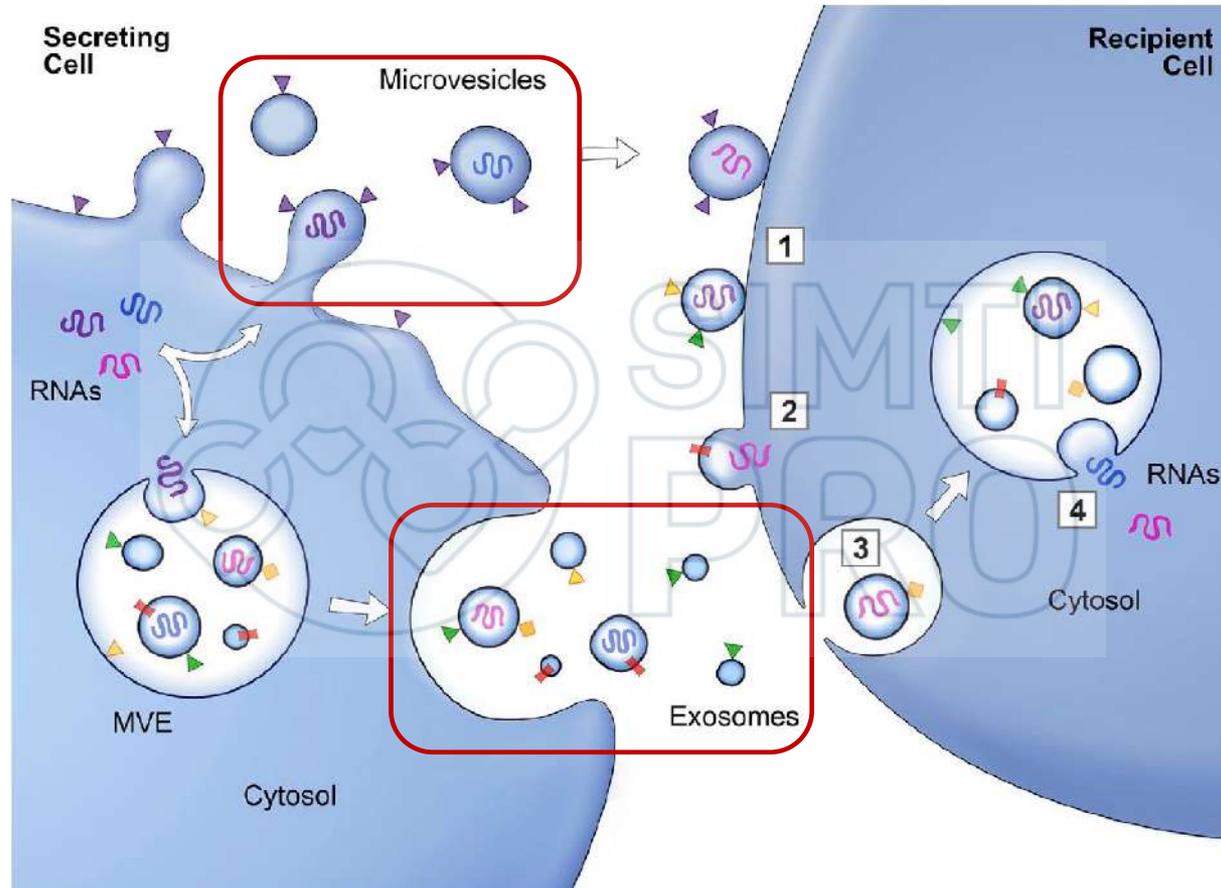
Scatena A, Petruzzi P, Maioli F, Lucaroni F, Ambrosone C, Ventoruzzo G, et al.  
**Autologous Peripheral Blood Mononuclear Cells for Limb Salvage in Diabetic Foot Patients with No-Option Critical Limb Ischemia.**  
J Clin Med. 2021 May 20;10(10):2213.

De Angelis B, Gentile P, Orlandi F, Bocchini I, Di Pasquali C, Agovino A, et al.  
**Limb rescue: a new autologous-peripheral blood mononuclear cells technology in critical limb ischemia and chronic ulcers.**  
Tissue Eng Part C Methods. 2015 May;21(5):423-35.

# VEVICOLE EXTRACELLULARI - ESOSOMI

- Nanoparticelle lipidiche con funzione di “messaggeri”
- trasportatori di proteine, acidi nucleici, biomolecole da cellula a cellula (comunicazione intercellulare)
- liberate dalle cellule sia in condizioni fisiologiche che in situazioni patologiche (diagnostica)
- elevata stabilità, biocompatibilità (endogene) e capacità di penetrare in cellule e tessuti (drug delivery)

# VESCICOLE EXTRACELLULARI - ESOSOMI



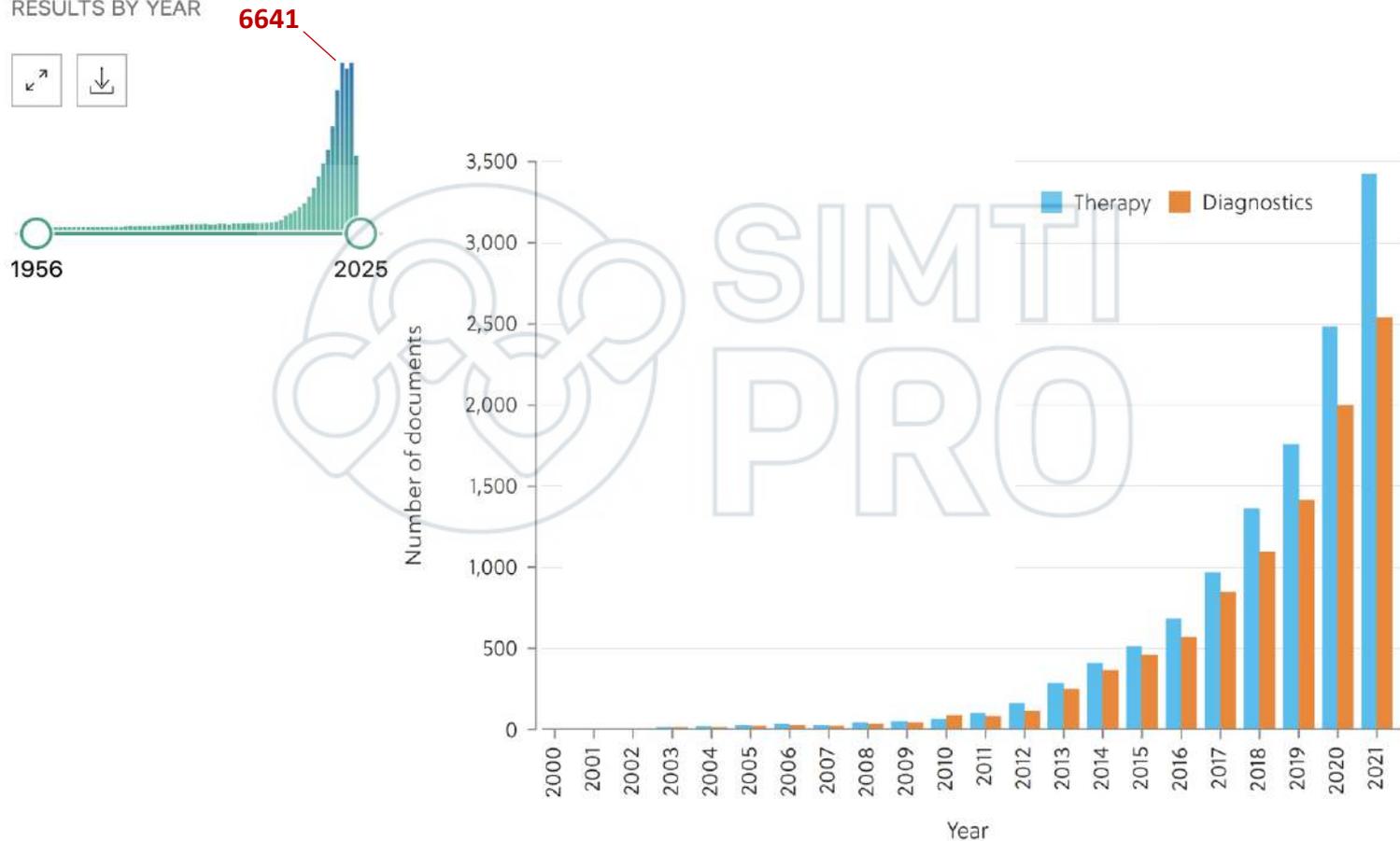
G. Raposo, W. Stoorvogel

**Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends**

Journal of Cell Biology 2013

# VESCICOLE EXTRACELLULARI - ESOSOMI

RESULTS BY YEAR



# VEVICOLE EXTRACELLULARI - ESOSOMI

Cecchin R, Troyer Z, Witwer K, Morris KV.

**Extracellular vesicles: The next generation in gene therapy delivery.**

Mol Ther. 2023 May 3;31(5):1225-1230.

Herrmann IK, Wood MJA, Fuhrmann G.

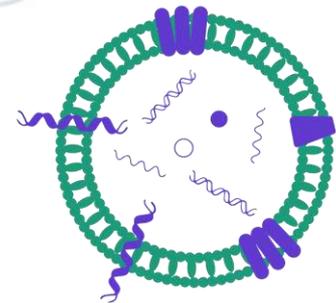
**Extracellular vesicles as a next-generation drug delivery platform.**

Nat Nanotechnol. 2021 Jul;16(7):748-759.

Urabe F, Kosaka N, Ito K, Kimura T, Egawa S, Ochiya T.

**Extracellular vesicles as biomarkers and therapeutic targets for cancer.**

Am J Physiol Cell Physiol. 2020 Jan 1;318(1):C29-C39.



# VESCICOLE EXTRACELLULARI - ESOSOMI

ABS 254

Gibello L, D'Antico S, Salafia M, Senetta R, Pomatto MAC, Orlando G, Sarcinella A, Lopatina T, Quaglino P, Lorenzi M, Verzini F, Camussi G, Brizzi MF.

**First pilot case-control interventional study using autologous extracellular vesicles to treat chronic venous ulcers unresponsive to conventional treatments.**

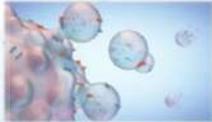
Pharmacol Res. 2023 Apr;190:106718.

**45° Convegno Nazionale di Studi di Medicina Trasfusionale** SIMTI  
Rimini | 29-31 maggio 2024

**PRIMA ESPERIENZA DI PRODUZIONE E IMPIEGO DI VESCICOLE EXTRACELLULARI (EVs) AUTOLOGHE NEL TRATTAMENTO DI ULCERE VENOSE CRONICHE (UVC) NON RESPONSIVE A TERAPIA CONVENZIONALE**

**Scheda di lavoro:** [1] - Mariela Salafia [1] - Lorenzo Gibello [2] - Maria Felice Brizzi [3] - Margherita Alba Carlotta Pomatto [3] - Marco Lorenzi [3] S.C. BANCA DEL SANGUE E IMMUNOEMATOLOGIA, DIV. MEDICINA DI LABORATORIO, A.O. CITTA' DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO, TORINO [1] - S.C. CHIRURGIA VASCOLARE E DIF. SCIENZE CHIRURGICHE, A.O. CITTA' DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO, TORINO [2] - DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE, A.O. CITTA' DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO, TORINO [3]

**Premessa**  
Il ruolo dei growth factors (GFs) nella riparazione tissutale è noto da decenni. Fonti di GFs possono essere il siero, il plasma o le piastrine. Le tecniche più innovative consentono l'isolamento di EVs, ricche di GFs, che mediano la comunicazione intercellulare con meccanismo paracrinico; il potenziale terapeutico è correlato al loro contenuto (citochine, miRNA, GFs) che dipende dalla loro provenienza. Le EVs di origine sierica (s-EVs) sono ricche di TGF-β con alto potenziale angiogenico.



**Metodi**  
Le s-EVs sono state prodotte nel Servizio Trasfusionale (ST), in ambiente di classe A, secondo una metodica che prevede la loro separazione per precipitazione su proteina cationica. Sono state usate provette di classe Ila ed il prodotto finale è stato testato con esame colturale. Le s-EVs sono state sottoposte a test di potency in vitro, presso il laboratorio di Scienze Mediche, per la valutazione dell'attività pro-angiogenica prima dell'uso clinico. Sono stati arruolati pazienti con UVC multiple persistenti sullo stesso arto: piedo stesso soggetto, la lesione più ampia è stata trattata con infiltrazione di s-EVs (3 dosi alla settimana per 2 settimane) oltre alla terapia standard, mentre una lesione sullo stesso arto è stata trattata con infiltrazioni di soluzione salina e terapia standard. La positività per HBsAg, anti-HCV o anti-HIV era tra i criteri di esclusione.



**Risultati**  
Sono stati eseguiti 5 prelievi da 50 ml in 4 pazienti (1 paziente è stato arruolato due volte per lesioni multiple ad entrambi gli arti). Il ST ha preparato 6 dosi da 3 ml (contenuto di 4x10e12 s-EVs) per ogni trattamento e 1 dose da 4 ml per l'esame colturale. Le singole aliquote sono state congelate a -30°C e consegnate previo scongelamento per l'utilizzo entro 6 ore. L'esame colturale, negativo in tutti i campioni, ha provato la sterilità del prodotto finale. Tutti i pazienti hanno completato il ciclo di 6 infiltrazioni senza reazioni avverse locali o sistemiche, senza segni di infezione e con effetto terapeutico documentato al follow-up a 30 giorni.

**Conclusioni**  
Le s-EVs ottenute da un campione di sangue venoso potrebbero essere considerate un nuovo emocomponente. Il loro utilizzo in vivo, tutta sperimentale e vincolato al parere di un Comitato Etico, impone il rispetto delle direttive previste per i prodotti del sangue e delle specifiche di qualità richieste dalle GPGs. Il laboratorio di produzione di emocomponenti del ST è la sede obbligata per la lavorazione e la qualificazione di tali prodotti. È necessaria la disponibilità di ambienti di grado A per garantire la sterilità nei passaggi aperti. È essenziale, inoltre, la collaborazione con laboratori specializzati per la messa a punto della metodica, i dosaggi delle EVs ed i test di potency.

**BIBLIOGRAFIA** - First pilot case-control interventional study using autologous extracellular vesicles to treat chronic venous ulcers unresponsive to conventional treatments. L. Gibello, M. Salafia, M. Senetta, M.C. Pomatto, G. Orlando, A. Sarcinella, T. Lopatina, P. Quaglino, M. Lorenzi, F. Verzini, G. Camussi, M.F. Brizzi, Pharmacol Res. 2023 Apr;190:106718.

# CONCLUSIONI

- I Concentrati Piastrinici più che un “prodotto” sono da considerare una “procedura”: le caratteristiche di produzione devono essere definite dato che la loro composizione determina risposte cliniche differenti
- utile riferirsi alle classificazioni per un uso appropriato dei prodotti più adatti nei vari setting clinici
- considerare la variabilità biologica individuale in termini di concentrazione di GF e biomolecole: orientare la ricerca nell’individuazione dei pazienti “responder”

# CONCLUSIONI

- Colliri biologici: necessario un consensus per stabilire la diluizione ottimale
- la riduzione della concentrazione di TGF- $\beta$  si accompagna alla riduzione di altri GF (es. EGF, NGF, PDGF, fibronectina) con potenziale pro-rigenerativo
- non inferiorità di efficacia del PRP vs Siero, minor tempo di preparazione

# CONCLUSIONI

- Nuovi EuNT a base di Siero (APS e ACS) suscitano crescente interesse per le loro proprietà antinfiammatorie e analgesiche
- Cellule Mononucleate concentrate da sangue periferico sembrano avere effetti antinfiammatori, pro-rigenerativi e pro-angiogenici con lunga durata d'azione (macrofagi, c. dendritiche)

# CONCLUSIONI

- Nanoparticelle da siero (EVs-esosomi) potrebbero rappresentare l'evoluzione dei CP
- i trattamenti a base di EVs sono attualmente sperimentali
- da valutare l'applicabilità su larga scala e la capacità dei Servizi Trasfusionali di assorbirne la produzione



Grazie!