

DONAZIONE E TRASFUSIONE DEL SANGUE

LA DONAZIONE DEL SANGUE E LE SUE MOLTEPLICI VALENZE SANITARIE E SOCIALI

Gli elementi fondamentali dell'organizzazione di un moderno servizio trasfusionale integrato con un'associazione di donatori di sangue sono stati definiti da *Girolamo Sirchia* e *Luigi Marangoni* nel 1966 (1), sette anni prima della istituzione del Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti del Policlinico di Milano, e ripresi più volte negli anni successivi, nel più ampio contesto della donazione di sangue (2-11), del trapianto di organi, tessuti e cellule staminali (12-22) e dell'organizzazione del sistema sanitario nazionale (23-25).

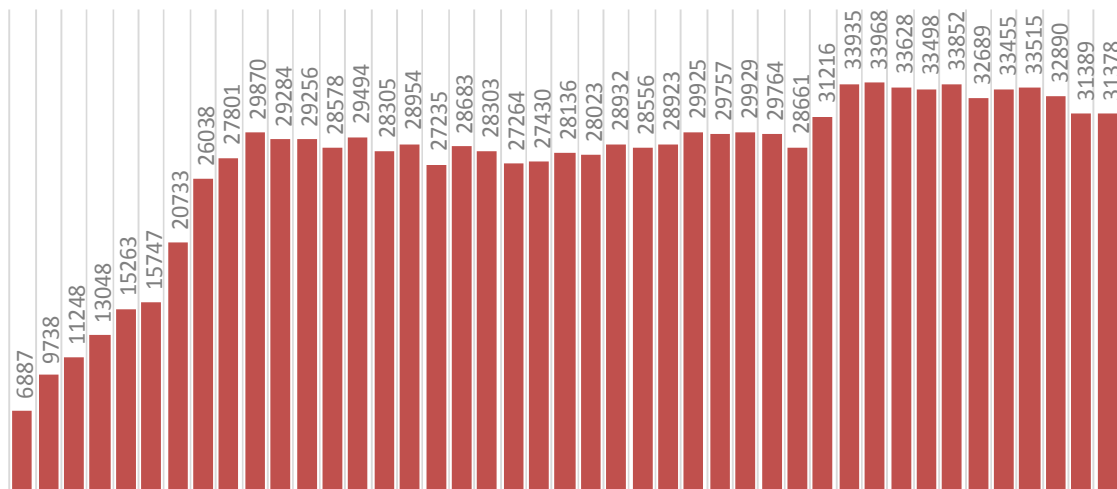
Fin dall'inizio il Centro Trasfusionale del Policlinico ha sentito la necessità di costituire un proprio gruppo di donatori di sangue e lo ha denominato "**Amici del Policlinico Donatori di Sangue**". Diceva infatti *John Cash*, Direttore del Dipartimento scozzese della trasfusione di sangue, che il primo compito di ogni Centro Trasfusionale è disporre del sangue e degli emocomponenti necessari a coprire il fabbisogno dell'area servita con prodotti di buona qualità. Il sangue infatti non può essere prodotto in laboratorio e vi è unanime consenso che deve provenire da donatori volontari sani. Si tratta quindi di una risorsa limitata e strategica ed è facile che l'autosufficienza non venga raggiunta in certi periodi e in alcuni territori. Mancando il sangue, l'Ospedale si ferma, gli interventi vengono differiti, i disagi crescono per il paziente e per l'organizzazione sanitaria con gli inerenti costi. Tutto questo non è chiaro a parte della popolazione. I cittadini che donano sangue sono ovunque una piccola percentuale della popolazione: a Milano 3% circa. Per questo motivo il 14 giugno 2019 in occasione della *Festa del Donatore di Sangue* abbiamo pubblicato un *Messaggio ai Milanesi* nel quale vengono chiariti alcuni punti fermi della donazione e trasfusione del sangue (**Allegato 1**). La qualità del sangue, oltre che a fattori organizzativi, gestionali e tecnici, è legata inversamente al tempo che intercorre tra il prelievo e la trasfusione. Perché il donatore possa essere reperito e fidelizzato, è necessario che vengano impiegate strategie di comunicazione e modi di rapportarsi più simili a quelli commerciali che a quelli sanitari: cortesia ed empatia sono indispensabili, ma non possono mancare dei ritorni al donatore che ne compensino, sia pur in termini di tutela della salute, l'atto di generosità da essi effettuato. Servono infine riconoscimenti e valorizzazioni che contribuiscano a rafforzare l'autostima che la donazione determina nel donatore e che gli da la soddisfazione di aver compiuto qualcosa di utile per il prossimo, qualcosa che lo rende fiero nei confronti della società, della famiglia e degli amici. E' questa infatti una delle motivazioni più forti che molti donatori provano perché, seguendo Seneca, la caducità delle conquiste umane è tale per cui *ciò che resta alla fine è ciò che abbiamo donato, non ciò che abbiamo avuto*.

Fin dalla sua istituzione, il Centro Trasfusionale ha operato in stretta sinergia con l'Associazione Amici del Policlinico, sviluppando programmi di monitoraggio della salute dei donatori di sangue, di promozione di corretti stili di vita e di prevenzione di patologie mediante *counseling* medico e supporto di specialisti di ematologia, medicina interna, cardiologia e gastroenterologia (5-7,10,11). Il periodico "**Notizie Brevi**" (nato nel 1982) e la più recente comunicazione digitale (www.donatorisangue.org) hanno contribuito a diffondere fra i donatori di sangue i risultati di

questi programmi. Prerogativa edificante dell'Associazione Amici è che tutti i suoi introiti vengono impiegati a favore sia dei suoi donatori, sia del Policlinico e del suo Centro Trasfusionale, prevalentemente sotto forma di personale amministrativo e di specialisti consulenti. L'Associazione Amici è cresciuta nel tempo fino a contare oggi circa 23.000 volontari donatori iscritti (oltre ad un centinaio di volontari collaboratori), che forniscono al Policlinico e ad altre 10 strutture sanitarie previste dal Piano Sanitario Regionale circa 50.000 componenti all'anno, di cui circa 32.000 concentrati eritrocitari.

Nei grafici seguenti sono riportate le principali caratteristiche dell'Associazione Amici e della sua attività.

DONAZIONI DI SANGUE DAL 1976 AL 2018



ANNI





Oggi, non esistendo più i tradizionali momenti di incontro medico dei soggetti apparentemente sani (medicina scolastica, visite di leva), si apre per il Centro Trasfusionale e per i donatori di sangue una nuova opportunità: contribuire alla salute pubblica affiancando la medicina delle cure primarie e i Medici Generalisti nella Prevenzione Primaria Proattiva. Abbiamo infatti la opportunità di identificare tra i soggetti apparentemente sani quali sono quelli a più alto rischio di sviluppare patologie croniche invalidanti, quali diabete o malattie cardiovascolari. Le carte del rischio e i relativi calcolatori del rischio sono strumenti validati che consentono oggi di determinare in modo semplice ed economico la probabilità che un soggetto vada incontro alla patologia conclamata entro gli anni successivi, dandoci la possibilità di attivare misure di prevenzione attraverso modificazione degli stili di vita o assunzione di farmaci, che possono ridurre tale rischio.

LA PREVENZIONE PRIMARIA PROATTIVA EFFICACE A BASSO COSTO è l'ambito che la sanità nei Paesi evoluti dovrebbe privilegiare per ragioni sia di salute pubblica che di spesa sanitaria, notoriamente in preoccupante aumento. Infine, da non sottovalutare come il Centro Trasfusionale possa identificare e seguire coorti di persone con caratteristiche di un certo tipo e valutare nel tempo come queste caratteristiche influiscano sulla loro salute, offrendo così uno strumento di ricerca epidemiologica assai attraente, specie se collegato alle banche di materiale biologico. Non è chi non veda come si aprano al Centro Trasfusionale orizzonti di ricerca e attività cliniche nuove e affascinanti, utili anche a motivare il personale che vi opera e che talora rischia di soccombere a una routine pesante e demotivante.

In definitiva, a noi sembra che il mutato quadro epidemiologico che si è venuto a delineare in Italia con l'invecchiamento della popolazione, la crescente prevalenza di malattie croniche ed il relativo preoccupante impegno di spesa stiano offrendoci anche alcune opportunità che andrebbero colte. In particolare mi riferisco all'osmosi tra comparti finora impenetrabili (o silos) della nostra sanità, che l'hanno bloccata nel passato ostacolando continuità di cura, *team work*, collaborazioni indispensabili per il benessere del paziente e il contenimento della spesa. Si stanno ad esempio delineando nuove forme di collaborazione tra Medici di Medicina Generale e specialisti e si sta

profilando la possibilità per i Medici di Medicina Generale di praticare nel loro studio alcune indagini strumentali; si conferisce così ad alcuni di questi medici un ruolo quasi specialistico, pur non trascurando quello generalista. Per i Centri Trasfusionali e per il mondo della donazione di sangue vediamo la opportunità di collaborare con il sistema delle Cure Primarie ed i Medici di Medicina Generale, impegnandoci in alcune attività di valutazione dei rischi, di *screening* e relativi *counseling* sugli stili di vita salutari con monitoraggio dei risultati. In tal modo, fra l'altro, la donazione di sangue potrebbe meglio confermare la sua prerogativa di atto medico e la sua valenza di Prevenzione Primaria Proattiva. Una opportunità anche per la ricerca epidemiologica e per motivare maggiormente i donatori e i trasfusionisti.

1. Sirchia G, Marangoni L. *La trasfusione difficile: un problema ospedaliero di natura tecnica ed organizzativa. Atti del Simposio "I servizi trasfusionali: stato attuale e prospettive", Milano, 1966. Haematologica Latina, 9, 131-136, 1966.*
2. Polli E, Sirchia G, Mercuriali F, Cefis F, Bonfanti G. *Il Centro Trasfusionale e l'Unità Ematologica. Criteri tecnico-organizzativi. Tecnica Ospedaliera, 1, 2-8, 1971.*
3. Sirchia G: *Un Piano Sangue per l'Italia. L'Ospedale Maggiore, 71, 93-95, 1976.*
4. Sirchia G. *Attualità e prospettive in tema di terapia trasfusionale di supporto nella leucemia acuta. In: Problemi sociali ed assistenziali della leucemia in Italia, Roma 1973. Atti dei Convegni Lincei, Roma, 1976, pp. 245-251.*
5. Sirchia G (Ed.). *Il Sistema Sangue - Esperienze e proposte del Policlinico di Milano. Centro Trasfusionale Ospedale Maggiore Policlinico di Milano Editore, Milano, 1983.*
6. Sirchia G, Parravicini A, Giovannetti AM, Marconi M. *La trasfusione degli anni '90: scienza ed organizzazione. Centro Trasfusionale Ospedale Maggiore Policlinico di Milano Editore, 1988.*
7. Sirchia G. *La gestione di un Centro Trasfusionale in Italia. La Trasfusione del Sangue, 41, 419-442, 1996.*
8. Raspollini E, Pappalettera M, Riccardi D, Parravicini A, Sestili S, Rebulli P, Sirchia G. *Use of SERVQUAL to assess Clinicians' Satisfaction with the Blood Transfusion Service. Vox Sanguinis, 73, 162-166, 1997.*
9. Sirchia G. *ISO 9002 certification in Milan. Transfusion International, 71, 11, 1997.*
10. Parravicini A, Rebulli P, Scalapogna M, Sirchia G. *Il Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti: 25 anni di realizzazioni. Centro Trasfusionale Ospedale Maggiore Policlinico di Milano Editore, 2000*
11. Sirchia G. *Il Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti. L'Ospedale Maggiore, 95 (2), 120-126, 2001.*
12. Sirchia G, Scalapogna M, Mascaretti L, Poli F, Pizzi C, Bossi G. *The North Italy Transplant program's organization, policies and activity: problems and proposals for the 1990's. Tissue Antigens, 34, 78-83, 1989.*
13. Sirchia G, Scalapogna M. *Transplant organization in Italy. Transplant, 1, 19-27, 1989.*
14. Cardillo M, Pappalettera M, Mascaretti L, Pizzi C, Scalapogna M, Sirchia G. *Quality Improvement in the North Italy Transplant program (NITp). ETCO Newsletter, 13, 22, 1995.*
15. Sirchia G. *Il trapianto di organi in Italia: organizzazione, attività, prospettive. Aggiornamenti Sociali, 3, 201-210, 1996.*
16. Sirchia G. *GRACE: il network italiano delle banche di sangue placentare. Progressi in Ematologia Clinica, 16, 165-182, 1997.*
17. Sirchia G, Contreras M, Garcia J, Gluckman E, Rubinstein P, Wernet P, Hakenberg P, Bergamaschi W. *Netcord: A model of network linking placental blood banks. ISHAGE 3rd International Meeting, Bordeaux, 1997. Journal of Hematotherapy, 6 (Abstract), 371, 1997.*
18. Sirchia G, Migliaccio G. *Il trapianto di cellule staminali emopoietiche e il network GRACE delle banche di sangue placentare. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, 10, 1-4, 1997.*
19. Sirchia G, Rebulli P, Lecchi L, Mozzi F, Crepaldi R, Parravicini A. *Implementation of a Quality System (ISO 9000 Series) for Placental Blood Banking. Journal of Hematotherapy, 7, 19-35, 1998.*
20. Tibaldi S, Fassati LR, Parravicini A, Auxilia F, Sirchia G. *La contabilità industriale applicata al Centro per il Trapianto di Fegato dell'Ospedale Maggiore di Milano. Centro Trasfusionale - Ospedale Maggiore Policlinico di Milano Editore 1998.*
21. Rebulli P, Lecchi L, Porretti L, Poli F, Ratti I, Mozzi F, Sirchia G. *Practical placental blood banking. Transfusion Medicine Reviews, 13, 3 (July), 1999: pp 205-226.*

22. Cardillo M, Pizzi C, Poli F, Porta E, Piccolo G, Malagò D, Rossini G, Scalamogna M, Sirchia G. A multi-regional model for donor procurement and organ transplantation: the North Italy Transplant program (NITp) experience. *Organs and Tissues*, 1, 29-37, 2000.
23. Sirchia G, Boeri R, Cornelio F, Pellegrini A, Pozza G, Veronesi U, Zanussi U. La riforma sanitaria - Una proposta. *Amministrare*, 2, 311-314, 1992.
24. Sirchia G: *The Italian national health service: a time of change*. *Proc. R. Coll. Physicians Edinb.*, 24, 94-96, 1994.
25. Sirchia G. *Salviamo i grandi ospedali pubblici*. In: *L'ospedale del futuro. Tendenze nuove*, Ed. A. Franchini, Roma, 4/99, pp. 81-83.

LA TRASFUSIONE DI SANGUE ED EMOCOMPONENTI

TRASFUSIONE DI GLOBULI ROSSI

La trasfusione di globuli rossi rappresenta un fondamentale presidio terapeutico in medicina e chirurgia. Il suo impiego trova due indicazioni principali: il rimpiazzo acuto del sangue perso durante gli interventi chirurgici e la trasfusione periodica di pazienti affetti da diversi tipi di anemie acquisite e congenite. Fra queste ultime, la talassemia o anemia mediterranea, causata da un difetto dell'emoglobina, richiede un elevato fabbisogno di globuli rossi in Italia e in altri Paesi del Mediterraneo, dato l'elevato numero di pazienti presenti in questa area geografica.

Gli studi effettuati presso il Centro Trasfusionale hanno riguardato principalmente il controllo delle emorragie in chirurgia (26), l'uso dei globuli rossi nella talassemia (Programma COOLEYCARE, 27-30) e in ortopedia (Studio Europeo SANGUIS, 30), ma anche ricerche di tipo organizzativo e gestionale (3,6,8,9). Nel 1981 è stata introdotta la metodica del congelamento dei globuli rossi secondo la procedura sviluppata da *Robert Valeri* presso il *Naval Blood Research Laboratory* di Boston, dove uno di noi (PR) ha soggiornato per approfondire le tecniche. Questa procedura è utilizzata per la conservazione di particolari unità di globuli rossi di gruppo raro e consente anche di disporre di concentrati eritrocitari nei momenti critici.

26. Mannucci PM, Federici AB, Sirchia G. Hemostasis testing during massive blood replacement. A study of 172 cases. *Vox Sang.* 1982 Mar;42(3):113-23.
27. Sirchia G, Zanella A, Parravicini A, Morelati F, Rebulli P, Masera G. Red cell alloantibodies in thalassemia major. Results of an Italian cooperative study. *Transfusion.* 1985 Mar-Apr;25(2):110-2.
28. Rebulli P. Transfusion reactions in thalassemia. A survey from the CooleyCare programme. *The CooleyCare Cooperative Group. Haematologica.* 1990 Sep-Oct;75 Suppl 5:122-7.
29. Rebulli P, Modell B. Transfusion requirements and effects in patients with thalassaemia major. *CooleyCare Programme. Lancet.* 1991 Feb 2;337(8736):277-80.
30. Prati D. Benefits and complications of regular blood transfusion in patients with beta-thalassaemia major. *Vox Sang.* 2000;79(3):129-37.
31. ten Duis HJ, van Dalen KC, Giovanetti AM, Smit Sibinga CT, Sirchia G. [The use of blood and blood products in total hip arthroplasty in 31 European hospitals, 1990/91]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1996 Jun 22;140(25):1307-12.

IMMUNOEMATOLOGIA ERITROCITARIA

I globuli rossi presentano sulla loro membrana 362 antigeni noti, raggruppati in 38 sistemi gruppo ematici. I più rilevanti per la trasfusione di globuli rossi sono il sistema ABO e il sistema Rh, la cui compatibilità fra donatore e ricevente viene determinata ad ogni trasfusione. L'elevato

polimorfismo dei sistemi gruppo ematici – che non consente di rispettare l'identità fra donatore e ricevente per tutti i sistemi - può causare la produzione, da parte di alcuni pazienti, di anticorpi che aggrediscono i globuli rossi trasfusi ed espongono il ricevente al rischio di reazioni emolitiche. Questo evento avverso avviene più frequentemente nei pazienti politrasfusi. La produzione di anticorpi eritrocitari irregolari può avvenire anche nel corso di gravidanze e causare la malattia emolitica del feto/neonato.

Le principali ricerche effettuate dal Centro Trasfusionale in questo settore, iniziate da uno di noi (GS) fin dal 1961 presso il Laboratorio Centrale della Croce Rossa di Amsterdam con i *Dottori JJ van Loghem, Mia van der Hart e CP Engelfriet*, riguardano la diagnostica delle malattie emolitiche autoimmuni (32), la determinazione dei gruppi sanguigni e delle loro varianti molecolari (33-37), la ricerca e identificazione degli anticorpi eritrocitari e l'utilizzo delle procedure manuali ed automatiche per determinare la compatibilità fra donatore e ricevente (38-42), la diagnostica della malattia emolitica del feto/neonato (43), delle malattie emolitiche causate da farmaci (44). La qualità del Laboratorio di Immunoematologia del Policlinico di Milano è stata riconosciuta con il suo accreditamento come "Reference Laboratory" da parte dell'*American Association of Blood Banks* (45).

I lavori più recenti riguardano la **Banca del Sangue Raro**, situata nel nostro Centro Trasfusionale e riconosciuta a livello regionale e nazionale; essa fornisce globuli rossi compatibili per pazienti che presentano complesse miscele di anticorpi (46,47) e che non potrebbero altrimenti essere trasfusi. Tutte queste attività avanzate di diagnosi e cura sono state possibili grazie anche ai rapporti internazionali che il personale addetto ha saputo sviluppare e mantenere nel tempo e con la fondamentale collaborazione dell'Associazione Amici, che provvede al reclutamento dei donatori di gruppo raro appartenenti a diversi gruppi etnici.

32. Sirchia G. [Serology of autoimmune hemolytic diseases]. *Minerva Med* 1978 Aug 4; 69(37):2519-24.
33. Villa A, Drago F, Mistò R, Morelati F, Poli F, Sirchia G. ABO genotyping in Italian blood donors. *Haematologica*. 1996 Nov-Dec;81(6):492-6.
34. Morelati F, Revelli N, Drago F, Mancuso P, Sirchia G. Reactivity of 62 Rh MAbs with weak and variant antigens. *Transfus Clin Biol*. 1996;3(6):359-66.
35. Morelati F, Burlini A, Reis KJ, Drago F, Revelli N, Villa MA, Guffanti A, Italiano Z, Parravicini A, Rebullà P, Sirchia G. Use of IgM monoclonal reagents licensed for tube tests in column agglutination technology. *Transfusion*. 1998 Nov-Dec;38(11-12):1037-40.
36. van der Schoot CE, de Haas M, Engelfriet CP, Reesink HW, Panzer S, Jungbauer C, Schwartz DM, Mayr WR, Castilho L, St-Louis M, Long A, Denomme G, Semple E, Fernandes B, Flegel WA, Wagner F, Doescher A, Poli F, Villa MA, Paccapelo C, Veldhuisen B, Nogués N, Muñoz-Díaz E, Daniels G, Martin P, Finning K, Reid ME. Genotyping for red blood cell polymorphisms. *Vox Sang*. 2009 Feb;96(2):167-79.
37. Drago F, Karpasitou K, Spinardi L, Crespiatico L, Scalamogna M, Poli F. A Microsphere-Based Suspension Array for Blood Group Molecular Typing: An Update. *Transfus Med Hemother*. 2010;37(6):336-338.
38. Smacchia C, Rebullà P, Drago F, Morelati F, Pappalettera M, Sirchia G. A micro colorimetric assay using cryopreserved monocytes to evaluate antibody-mediated red cell-monocyte interaction. *Haematologica*. 1997 Sep-Oct;82(5):526-31.
39. Morelati F, Revelli N, Maffei LM, Poretti M, Santoro C, Parravicini A, Rebullà P, Cole R, Sirchia G. Evaluation of a new automated instrument for pretransfusion testing. *Transfusion*. 1998 Oct;38(10):959-65.
40. Engelfriet CP, Reesink HW, Krusius T, Wendel S, Fontão-Wendel R, Hoffer I, Medgyesi G, Tadokoro K, Pisacka M, Kühnl P, Schwartz DW, Mayr WR, Schönitzer D, Lin CK, James V, Castel A, Hazenberg CA, Letowska M, Solheim BG, Guerts M, Ghosh S, Flanagan P, Epstein J, Säfwenberg J, Riccardi D, Sirchia G. The use of the computer cross-match. *Vox Sang*. 2001 Apr;80(3):184-92.

41. Morelati F, Barcellini W, Manera MC, Paccapelo C, Revelli N, Villa MA, Marconi M. *New technologies in immunohaematology. Blood Transfus.* 2007 Apr;5(2):58-65.
42. Villa MA, Moulds M, Coluccio EB, Pizzi MN, Paccapelo C, Revelli N, Morelati F, Truglio F, Manera MC, Tedeschi A, Marconi M. *An acute haemolytic transfusion reaction due to anti-Jk. Blood Transfus.* 2007 Apr;5(2):102-6.
43. Engelfriet CP, Reesink HW, Judd WJ, Ulander VM, Kuosmanen M, Koskinen S, Rouger P, Morelati F, Tantalo V, Fujii T, de Haas M, van der Schoot CE, Overbeeke M, Koelewijn J, Bonsel G, Vrijkotte T, Zupańska B, Martin-Vega C, Parra Lopez R, de Silva M, Contreras M, Panzer S, Ulm B, Mayr WR. *Current status of immunoprophylaxis with anti-D immunoglobulin. Vox Sang.* 2003 Nov;85(4):328-37.
44. Coluccio E, Villa MA, Villa E, Morelati F, Revelli N, Paccapelo C, Garratty G, Rebulli P. *Immune hemolytic anemia associated with teicoplanin. Transfusion.* 2004 Jan;44(1):73-6.
45. Morelati F, Arnaboldi P, Barocci F, Bodini U, Boiani E, Bresciani S, Cambiè G, Cazzaniga G, Cocco E, Copeta A, Crotti M, D'Agostino F, D'Agostino M, Focchiatti V, Fonti E, Galassi L, Gazzola G, Gelpi L, Greppi N, Inghilleri GB, Isernia P, Manera MC, Marini M, Monti R, Morales R, Moroni G, Morra E, Pau MP, Paccapelo C, Pagliaro P, Prati D, Revelli N, Rinaldini C, Rossi D, Rossi F, Salvaneschi L, Sciarada L, Sergiacomo P, Tiburzi A, Trotti R, Turdo R, Velati C, Villa MA, Vismara G, Vitali E, Marconi M. *Strategies for the transfusion of subjects with complex red cell immunisation: the Bank of rare blood donors of the Region of Lombardy. Blood Transfus.* 2007 Nov;5(4):217-26.
46. Revelli N, Villa MA, Paccapelo C, Manera MC, Erba E, Truglio F, Sala V, Cosco M, Mantovani R, Magagna V, Poli F, Marconi M. *The immunohaematology reference laboratory: the experience of the Policlinico Maggiore Hospital, Mangiagalli and Regina Elena Foundation, Milan. Blood Transfus.* 2009 Apr;7(2):94-9.
47. Revelli N, Villa MA, Paccapelo C, Manera MC, Rebulli P, Migliaccio AR, Marconi M; *Members of the Lombardy Rare Donor Programme. The Lombardy Rare Donor Programme. Blood Transfus.* 2014 Jan;12 Suppl 1:s249-55.

APPROPRIATEZZA DELLA TRASFUSIONE E PREVENZIONE DEI RISCHI TRASFUSIONALI

Il Centro Trasfusionale del Policlinico ha dedicato grande attenzione all'appropriatezza e alla sicurezza trasfusionale attivando negli anni, oltre alle tradizionali misure di buona pratica trasfusionale, il cosiddetto "privilegio di prescrizione" ossia la prerogativa di uno o pochi medici di ogni Reparto clinico, designati dal loro Primario e preparati in medicina trasfusionale, di interagire con il Centro Trasfusionale e richiedere le trasfusioni di sangue ed emocomponenti (48) ed introducendo sistemi elettronici per la corretta identificazione dei pazienti candidati alla trasfusione e degli emocomponenti assegnati (49).

Questi programmi hanno contribuito a migliorare significativamente l'indicazione alla trasfusione e il buon uso del sangue nel nostro Ospedale.

La valutazione dei fattori di rischio nei donatori di sangue e la prevenzione dei rischi trasfusionali nei riceventi (principalmente infezioni e immunizzazione, particolarmente rilevanti per i pazienti sottoposti a trasfusione cronica, come i talassemici) hanno rappresentato per il Centro Trasfusionale anche un'importante area di ricerca.

I principali lavori pubblicati riguardano il virus HIV (causa dell'AIDS), i virus dell'epatite (HCV e HBV), il parvovirus B19 e altri virus (HGV, TT, HTLV, West Nile), la trasmissione dei prioni (*malattia della mucca pazza*) (50-71). Questi studi hanno confermato l'efficacia delle attuali metodiche di selezione dei donatori di sangue e l'elevata sicurezza della terapia trasfusionale.

In questa area di ricerca si è distinto in particolare il Gruppo di Daniele Prati il quale ha cominciato ad interessarsi di epatite C nei donatori di sangue subito dopo l'identificazione del virus (primi anni 90) con studi che hanno definito l'incidenza, la storia naturale e i fattori di rischio per l'infezione, i criteri per la diagnosi molecolare, ed ha condotto i primi trial clinici in soggetti con transaminasi

normali e lesioni istologiche lievi. Ha descritto modalità e rischi di trasmissione di HIV, dei virus dell'epatite (B, C, E) e di altri agenti infettivi emergenti, impostando e mantenendo raccolte prospettiche di campioni biologici di donatori e pazienti, con studi che hanno migliorato la sicurezza trasfusionale. Dall'inizio degli anni 2000 il suo interesse ha cominciato a focalizzarsi sulle epatopatie su base metabolica, soprattutto nei donatori di sangue, e sulla definizione dei criteri diagnostici di test di laboratorio ed esami strumentali (72-87). Un articolo sulla ridefinizione dei limiti di riferimento delle transaminasi (77) ha modificato significativamente la pratica clinica per quanto riguarda lo screening e la diagnosi della malattia di fegato.

Gli studi in corso riguardano soprattutto l'epidemiologia e la genetica delle malattie di fegato nei donatori di sangue. A questo proposito, il team di team di ricerca che concorre a questi studi si è arricchito negli ultimi anni con l'arrivo al Centro di Luca Valenti che ha costruito la propria carriera scientifica sulla conoscenza delle basi molecolari delle epatopatie identificando, tra l'altro, alcuni determinanti genetici che legano l'accumulo di grasso epatico con lo sviluppo di fibrosi e tumore del fegato (88-94).

Negli anni più recenti sono stati attivati un sistema di formazione professionale e monitoraggio regionale di una particolare reazione trasfusionale acuta caratterizzata da grave insufficienza respiratoria (*Transfusion Related Acute Lung Injury* – TRALI), fortunatamente rara, ma non infrequentemente fatale se non trattata tempestivamente (95). Il più recente contributo riguarda il dibattito attualmente in corso in Europa sulla composizione degli additivi chimici utilizzati per produrre le sacche di plastica utilizzate per la raccolta del sangue e degli emocomponenti e sulla ricerca di nuovi additivi con migliori profili tossicologici (96).

48. Marconi M, Almini D, Pizzi MN, Riccardi D, Bergamaschi W, Giovanetti AM, Rebulli P, Sirchia G. *Quality assurance of clinical transfusion practice by implementation of the privilege of blood prescription and computerized prospective audit of blood requests. Transfus Med.* 1996 Mar;6(1):11-9.
49. Marconi M, Langeberg AF, Sirchia G, Sandler SG. *Improving transfusion safety by electronic identification of patients, blood samples, and blood units. Immunohematology.* 2000;16(2):82-5.
50. Rebulli P, Baroni L, Bertolini F, Sirchia G. *The risk of acquiring transfusion-transmissible infections. Vox Sang.* 1988;55(3):186-7.
51. Mozzi F, Zanella A, Bellobuono A, Vianello L, Melotti S, Mascaretti L, Poli F, Lecchi L, Sirchia G. *Clinical and laboratory follow-up of asymptomatic blood donors with only anti-HIV 'core' antibodies. Vox Sang.* 1988;54(3):188-9.
52. Bellobuono A, Mozzi F, Zanuso F, Almini D, Zanella A. *Anti-hepatitis C virus in blood donors with raised ALT levels. Transfusion.* 1990 May;30(4):382.
53. Sirchia G, Giovanetti AM, Parravicini A, Bellobuono A, Mozzi F, Pizzi MN, Almini D. *Prospective evaluation of posttransfusion hepatitis. Transfusion.* 1991 May;31(4):299-302.
54. Costagliola DG, Girot R, Rebulli P, Lefrère JJ. *Incidence of AIDS in HIV-1 infected thalassaemia patients. European and Mediterranean W.H.O. Working Group on Haemoglobinopathies and CooleyCare. Br J Haematol.* 1992 May;81(1):109-12.
55. Mozzi F, Rebulli P, Lillo F, Varnier OE, Biadati C, Calcagno L, Melotti S, Sirchia G. *HIV and HTLV infections in 1305 transfusion-dependent thalasseemics in Italy. The COOLEY-CARE Cooperative Group. AIDS.* 1992 May;6(5):505-8.
56. De Filippi F, Colombo M, Rumi MG, Tradati F, Prati D, Zanella A, Mannucci PM. *High rates of hepatitis G virus infection in multitransfused patients with hemophilia. Blood* 1997; 90:4634-37.
57. Prati D, Zanella A, Bosoni P, Rebulli P, Farma E, De Mattei C, Capelli C, Mozzi F, Gallisai D, Magnano C, Melevendi C, Sirchia G for the CooleyCare cooperative group. *The incidence and natural course of transfusion-associated GB virus C/hepatitis G virus infection in a cohort of thalassaemic patients. Blood* 1998; 91:774-777.

58. Prati D, Capelli C, Rebulli P, Mozzi F, Bosoni P, De Mattei C, Sirchia G for the Cooleycare cooperative group. The current risk of retroviral infections transmitted by transfusion in patients who have undergone multiple transfusions. *Arch Intern Med* 1998; 158:1566-1599.
59. Prati D, Zanella A, Farma E, De Mattei C, Bosoni P, Zappa M, Picone A, Mozzi F, Rebulli P, Cappellini MD, Allain JP, Sirchia G for the Cooleycare cooperative group. A multicenter prospective study on the risk of acquiring liver disease in anti-HCV negative patients affected from homozygous beta-thalassemia. *Blood* 1998; 92:3460-4.
60. Prati D, Lin YH, De Mattei C, Liu JK, Farma E, Ramaswamy L, Zanella A, Lee H, Rebulli P, Allain JP, Sirchia G, Chen B for the Cooleycare Cooperative Group. A prospective study on TT virus (TTV) infection in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *Blood* 1999; 93:1502-1505.
61. Chen BP, Rumi MG, Colombo M, Lin YH, Ramaswamy L, Luna J, Liu JK, Prati D, Mannucci PM. TT virus is present in a high frequency in Italian hemophilic patients transfused with plasma-derived clotting factor concentrates. *Blood* 1999; 94:4333-4336.
62. Rebulli P, Mozzi F, Contino G, Locatelli E, Sirchia G. Antibody to hepatitis C virus in 1,305 Italian multiply transfused thalassaemics: a comparison of first and second generation tests. *Cooleycare Group. Transfus Med.* 1992 Mar;2(1):69-70.
63. Zanella A, Rossi F, Cesana C, Foresti A, Nador F, Binda AS, Lunghi G, Cappellini MD, Furione M, Sirchia G. Transfusion-transmitted human parvovirus B19 infection in a thalassaemic patient. *Transfusion.* 1995 Sep;35(9):769-72.
64. Prati D, Capelli C, Silvani C, De Mattei C, Bosoni P, Pappalettera M, Mozzi F, Colombo M, Zanella A, Sirchia G. The incidence and risk factors of community-acquired hepatitis C in a cohort of Italian blood donors. *Hepatology.* 1997 Mar;25(3):702-4.
65. Prati D, Zanella A, Bosoni P, Rebulli P, Farma E, De Mattei C, Capelli C, Mozzi F, Gallisai D, Magnano C, Melevendi C, Sirchia G. The incidence and natural course of transfusion-associated GB virus C/hepatitis G virus infection in a cohort of thalassaemic patients. *The Cooleycare Cooperative Group. Blood.* 1998 Feb 1;91(3):774-7.
66. Prati D, Capelli C, Rebulli P, Mozzi F, Bosoni P, De Mattei C, Sirchia G. The current risk of retroviral infections transmitted by transfusion in patients who have undergone multiple transfusions. *Cooleycare Cooperative Group. Arch Intern Med.* 1998 Jul 27;158(14):1566-9.
67. Prati D, Lin YH, De Mattei C, Liu JK, Farma E, Ramaswamy L, Zanella A, Lee H, Rebulli P, Allain JP, Sirchia G, Chen B. A prospective study on TT virus infection in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *Blood.* 1999 Mar 1;93(5):1502-5.
68. Tosti ME, Solinas S, Prati D, Salvaneschi L, Manca M, Francesconi M, Ciuffreda M, Girelli G, Mele A. An estimate of the current risk of transmitting blood-borne infections through blood transfusion in Italy. *Br J Haematol.* 2002 Apr;117(1):215-9.
69. Lefrère JJ, Allain JP, Prati D, Sauleda S, Reesink H; Blood and Organ Transmissible Infectious Agents (BOTIA) group. West Nile virus and blood donors. *Lancet.* 2003 Jun 14;361(9374):2083-4.
70. Prati D. Transmission of viral hepatitis by blood and blood derivatives: current risks, past heritage. *Dig Liver Dis.* 2002 Nov;34(11):812-7.
71. Reesink HW, Engelfriet CP, Muylle L, Wendel S, Dickmeiss E, Krusius T, Mäki T, Lin CK, O'Riordan J, Prati D, Rebulli P, Shirato T, Nakajima K, Dupuis HM, Flanagan P, Carasa MA, Gallastegui RA, Turek P, Hewitt P, Bernat JL, Bianco C, Dodd RY, Klein HG. Future counselling of donors and recipients of blood products concerning prion-related diseases. *Vox Sang.* 2003 Aug;85(2):126-48.
72. Prati D, Maggioni M, Milani S, Cerino M, Cianciulli P, Coggi G, Forni GL, Magnano C, Meo A, Gramignoli R, Rebulli P, Fiorelli G, Cappellini MD; Cooleycare Cooperative Group. Clinical and histological characterization of liver disease in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia. A multicenter study of 117 cases. *Haematologica.* 2004 Oct;89(10):1179-86.
73. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic HCV infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000;31:751-755.
74. Prati D, Zanella A, Zanuso F, Vianello L, Della Torre E, Mozzi F, Carriero PL, Zahm F, Donato MF, Colombo M, Sirchia G for the Donor Surveillance Study Group. Sustained response to interferon alfa-2a monotherapy of young blood donors with minimal to mild chronic hepatitis C. *J Vir Hepat* 2000; 7:352-360.
75. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, Conte D, Colombo M, Sirchia G. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137:1-10
76. Lefrère JJ, Allain LP, Prati D, Sauleda S, Reesink H for the Blood and Organ Transmissible Infectious Agents (BOTIA) group. West Nile virus and blood donors. *Lancet* 2003; 361:2083-2084
77. Prati D, Maggioni M, Milani S, Cerino M, Cianciulli P, Coggi G, Forni GL, Magnano C, Meo A, Gramignoli R, Rebulli P, Fiorelli G, Cappellini MDC for the Cooleycare Cooperative Group. *Clinical*

- and histological characterization of liver disease in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. A multicenter study of 117 cases. *Haematologica* 2004; 89:1179-86
78. Prati D, Shiffman ML, Diago M, Gane E, Rajender Reddy K, Pockros P, Farci P, O'Brien CB, Lardelli P, Blotner S, Zeuzem S. Viral and metabolic factors influencing alanine aminotransferase activity in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:679-85.
 79. Ronchetti A, Prati D, Pezzotta MG, Taviani D, Colombo R, Callea F, Colli A. Severe steatohepatitis in a patient with a rare disorder of neutral lipid storage due to a *ABDH5* mutation. *J Hepatol* 2008;49:474-7
 80. Meldal BH, Bon AH, Prati D, Ayob Y, Allain JP. Diversity of Hepatitis B virus infecting Malaysian candidate blood donors is driven by viral and host factors. *J Viral Hepat.* 2011 Feb;18(2):91-101
 81. Colli A, Pozzoni P, Berzuini A, Gerosa A, Canovi C, Molteni EE, Barbarini M, Bonino F, Prati D. Liver stiffness measured by means of transient elastography is increased in patients with decompensated chronic heart failure. *Radiology* 2010;257:872-8.
 82. Di Marco V, Capra M, Angelucci E, Borgna-Pignatti C, Telfer P, Harmatz P, Kattamis A, Prossamariti L, Filosa A, Rund D, Gamberini MR, Cianciulli P, De Montalembert M, Gagliardotto F, Foster G, Grangè JD, Cassarà F, Iacono A, Cappellini MD, Brittenham GM, Prati D, Pietrangelo A, Craxì A, Maggio A. Management of chronic viral hepatitis in patients with thalassemia: recommendations from an international panel. *Blood* 2010;116:2875-83
 83. Foglieni B, Candotti D, Guarnori I, Raffaele L, Berzuini A, Spreafico M, Orani A, Rossotti R, Rossi D, Allain JP, Prati D. A cluster of human immunodeficiency virus Type 1 recombinant form escaping detection by commercial genomic amplification assays. *Transfusion* 2011;51:719-730.
 84. Assennato SM, Berzuini A, Foglieni B, Spreafico M, Allain JP, Prati D. Plasmodium genome in blood donors at risk for malaria after several years of residence in Italy. *Transfusion* 2014;54:2419-24
 85. Spreafico M, Berzuini A, Foglieni B, Candotti D, Raffaele L, Guarnori I, Colli A, Fumagalli Maldini F, Allain JP, Prati D. Poor efficacy of nucleic acid testing in identifying occult HBV infection and consequences for safety of blood supply in Italy. *J Hepatol* 2015;63:1068-76.
 86. Colli A, Berzuini A, Prati D. Hepatic sequestration in sickle cell disease. *Lancet* 2018;392(10164):e16.
 87. Bazerbachi F, Haffar S, Wang Z, Cabezas J, Arias-Loste MT, Crespo J, Darwish-Murad S, Ikram MA, Olynyk JK, Gan E, Petta S, Berzuini A, Prati D, de Ledinghen V, Wong VW, Del Poggio P, Chávez-Tapia NC, Chen YP, Cheng PN, Yuen MF, Das K, Chowdhury A, Caballeria L, Fabrellas N, Ginès P, Kumar M, Sarin SK, Conti F, Andreone P, Sirli R, Cortez-Pinto H, Carvalhana S, Sugihara T, Kim SU, Parikh P, Chayama K, Corpechot C, Kim KM, Papatheodoridis G, Alsebaey A, Kamath PS, Murad MH, Watt KD. Range of normal liver stiffness and predictors of suspected advanced fibrosis in apparently healthy individuals. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:54-64.
 88. Dongiovanni P, Stender S, Pietrelli A, Mancina RM, Cespiati A, Petta S, Pelusi S, Pingitore P, Badiali S, Maggioni M, Mannisto V, Grimaudo S, Pipitone RM, Pihlajamäki J, Craxi A, Taube M, Carlsson LMS, Fargion S, Romeo S, Kozlitina J, Valenti L. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. *Journal of Internal Medicine*; 2018
 89. Mancina RM, Dongiovanni P, Petta S, Pingitore P, Meroni M, Rametta R, Borén J, Montalcini T, Pujia A, Wiklund O, Hindy G, Spagnuolo R, Motta BM, Pipitone RM, Craxi A, Fargion S, Nobili V, Käkälä P, Kärjä V, Männistö V, Pihlajamäki J, Reilly DF, Castro-Perez J, Kozlitina J, Valenti L, Romeo S. *MBOAT7/TMC4 rs641738* variant increases the risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent. *Gastroenterology*. 2016;150:1219-1230.
 90. Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, Motta BM, Kaminska D, Rametta R, Grimaudo S, Pelusi S, Montalcini T, Alisi A, Maggioni M, Kärjä V, Borén J, Käkälä P, Di Marco V, Xing C, Nobili V, Dallapiccola B, Craxi A, Pihlajamäki J, Fargion S, Sjöström L, Carlsson LM, Romeo S, Valenti L. *TM6SF2* gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology*. 2015;61:506-514.
 91. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, Maggioni M, Kakela P, Wiklund O, Mozzi E, Grimaudo S, Kaminska D, Rametta R, Craxi A, Fargion S, Nobili V, Romeo S, Pihlajamäki J, Valenti L. Statin use and nonalcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *Journal of Hepatology*. 2015;63:705-12.
 92. Valenti L, Rumi M, Galmozzi E, Aghemo A, Del Menico B, De Nicola S, Dongiovanni P, Maggioni M, Fracanzani AL, Rametta R, Colombo M, Fargion S. Patatin-like phospholipase domain containing-3 I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011;53:791-799.
 93. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, Nobili V, Mozzi E, Roviario G, Vanni E, Bugianesi E, Maggioni M, Fracanzani AL, Fargion S, Day CP. Homozygosity for the Patatin-like phospholipase domain containing-3 / adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51:1209-1217.
 94. Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E, Dongiovanni P, Galmozzi E, Vanni E, Canavesi E, Lattuada E, Roviario G, Marchesini G, Fargion S. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2010;138:905-912.

95. Porretti L, Cattaneo A, Coluccio E, Mantione E, Colombo F, Mariani M, Bottelli G, Mazzucchelli S, Pappalettera M, Speranza T, Migliari M, Cambié G, Prati D, Rebullà P. Implementation and outcomes of a transfusion-related acute lung injury surveillance programme and study of HLA/HNA alloimmunisation in blood donors. *Blood Transfus.* 2012 Jul;10(3):351-9.
96. van der Meer PF, Reesink HW, Panzer S, Wong J, Ismay S, Keller A, Pink J, Buchta C, Compennolle V, Wendel S, Biagini S, Scuracchio P, Thibault L, Germain M, Georgsen J, Bégué S, Dernis D, Raspollini E, Villa S, Rebullà P, Takanashi M, de Korte D, Lozano M, Cid J, Gulliksson H, Cardigan R, Tooke C, Fung MK, Luban NL, Vassallo R, Benjamin R. Should DEHP be eliminated in blood bags? *Vox Sang.* 2014 Feb;106(2):176-95.

FILTRAZIONE DEL SANGUE

I globuli bianchi sono componenti fisiologici fondamentali per la protezione dalle infezioni, ma la loro trasfusione può causare gravi complicanze ai riceventi (reazioni febbrili, immunizzazione, immunodepressione, ecc.). Per questa ragione, dagli anni '70 del secolo scorso si sono sviluppate e progressivamente perfezionate tecnologie per la rimozione dei globuli bianchi dalle unità di globuli rossi e di piastrine. Proprio la leucofiltrazione è stata per molti anni al centro della nostra ricerca ed ha sostanzialmente migliorato la terapia dei politrasfusi e in particolare dei talassemici.

Questo nostro Gruppo, guidato da Anna Parravicini, ha infatti valutato nell'ambito del Cooleycare (29,30) le tecniche di filtrazione degli emocomponenti (97-99), mettendone a punto alcune innovative assai efficaci e a basso costo (100), che sono attualmente impiegate di routine in Italia e nei Paesi ad economia avanzata (101-102).

97. Sirchia G, Parravicini A, Rebullà P, Fattori L, Milani S. Evaluation of three procedures for the preparation of leukocyte-poor and leukocyte-free red blood cells for transfusion. *Vox Sang.* 1980;38(4):197-204.
98. Sirchia G, Parravicini A, Rebullà P, Greppi N, Scalamogna M, Morelati F. Effectiveness of red blood cells filtered through cotton wool to prevent antileukocyte antibody production in multitransfused patients. *Vox Sang.* 1982;42(4):190-7.
99. Sirchia G, Parravicini A, Rebullà P, Bertolini F, Morelati F, Marconi M. Preparation of leukocyte-free platelets for transfusion by filtration through cotton wool. *Vox Sang.* 1983;44(2):115-20.
100. Parravicini A, Rebullà P, Apuzzo J, Wenz B, Sirchia G. The preparation of leukocyte-poor red cells for transfusion by a simple cost-effective technique. *Transfusion.* 1984 Nov-Dec;24(6):508-9.
101. Dumont LJ, Dzik WH, Rebullà P, Brandwein H. Practical guidelines for process validation and process control of white cell-reduced blood components: report of the Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Working Party of the International Society of Blood Transfusion (ISBT). *Transfusion.* 1996 Jan;36(1):11-20.
102. Engelfriet CP, Reesink HW, Pietersz RN, Schwartz DW, Mayr WR, Blajchman MA, Goldman M, Décary F, Sher G, Georgsen J, Sprogøe-Jakobsen U, Kekomäki R, Kühnl P, Seitz R, Maniatis A, Pintér J, Baróti K, Shinar E, Rebullà P, Greppi N, Sirchia G, Faber JC, Flanagan P, Brand A, Létowska M, Nel T, Argelagues E, Martin-Vega C, AuBuchon JP, Williamson L, Wallington T. Universal leucocyte-depletion of blood components: cell concentrates and plasma. *Vox Sang.* 2001 Jul;81(1):56-77.

AUTOTRASFUSIONE

Agli inizi degli anni '80 del secolo scorso, la diffusione del virus HIV e dell'AIDS stimolarono lo sviluppo di programmi di trasfusione autologa, in cui il paziente stesso potesse donare il sangue prima di un intervento chirurgico, evitando così di dover utilizzare il sangue dei donatori (103-105). Alcuni di questi programmi, particolarmente in ortopedia, hanno fatto uso dell'eritropoietina, un

ormone che stimola la produzione dei globuli rossi riducendo il tempo necessario per raccogliere la quantità necessaria di sangue autologo (106).

I programmi di autotrasfusione sono stati successivamente abbandonati o ridotti a casi limitati e particolari, a seguito dei notevoli miglioramenti dei test utilizzati per lo screening dei donatori di sangue e al conseguente livello elevatissimo dell'attuale sicurezza infettivologica della trasfusione, cui ha contribuito efficacemente la ricerca del Gruppo di Daniele Prati, Primario del Centro Trasfusionale dal 2018.

103. Sirchia G, Rebullà P, Giovanetti AM. [Autotransfusion--technical and organizational aspects]. *Riv Emoter Immunoematol.* 1985;32(2):120-8. Italian.
104. Rebullà P, Giovanetti AM, Mercuriali F, Sirchia G. Autologous blood predeposit for elective surgery: an Italian experience. *World J Surg.* 1987 Feb;11(1):47-52.
105. Parravicini A, Marconi M, Almini D, Pizzi M, Russo R, Selva S, Sirchia G. [Autotransfusion: a critical review]. *Haematologica.* 1991 Jun;76 Suppl 3:395-404.
106. Mercuriali F, Inghilleri G, Biffi E, Colotti MT, Vinci A, Scalamogna R, Zanella A. Erythropoietin treatment to increase autologous blood donation in patients with low basal hematocrit undergoing elective orthopedic surgery. *Clin Investig.* 1994;72(6 Suppl):S16-8.

TRASFUSIONE DI PIASTRINE

La trasfusione di piastrine viene impiegata per prevenire o trattare le emorragie che si producono quando il loro numero o la loro funzione si riduce sotto certi limiti. I concentrati di piastrine sono emocomponenti molto delicati e la loro conservazione è limitata a 5-7 giorni a temperatura ambiente. Alcuni gruppi sanguigni delle piastrine (principalmente il sistema HLA) sono molto polimorfi e ciò può causare la produzione di anticorpi da parte dei riceventi, che possono distruggere le piastrine trasfuse vanificandone così l'efficacia clinica.

Il Gruppo di Rebullà al Centro Trasfusionale ha pubblicato alcune revisioni della letteratura sull'argomento (107-109) e svolto diversi studi finalizzati a migliorare le metodiche di preparazione dei concentrati piastrinici e ad ottimizzare particolari soluzioni utilizzate per la loro conservazione (110-114), a valutare l'immunizzazione dei riceventi e il loro impiego in ematologia (115-118), contribuendo alla stesura di due edizioni di linee guida dell'*American Society of Clinical Oncology* (119,120). Negli anni più recenti, gli studi del Centro Trasfusionale si sono concentrati particolarmente sui metodi per produrre efficienti concentrati piastrinici per selezionare piastrine compatibili ed efficaci per i pazienti immunizzati (121-127) e su nuove tecnologie di inattivazione dei patogeni per migliorare ulteriormente la sicurezza infettivologica delle piastrine (128-133).

107. Rebullà P. Platelet support of patients with hematological malignancies. *Haematologica.* 1994 Sep-Oct;79(5):460-74.
108. Murphy S, Heaton WA, Rebullà P. Platelet production in the Old World--and the New. *Transfusion.* 1996 Aug;36(8):751-4.
109. Stroncek DF, Rebullà P. Platelet transfusions. *Lancet.* 2007 Aug 4;370(9585):427-38.
110. Bertolini F, Rebullà P, Riccardi D, Cortellaro M, Ranzi ML, Sirchia G. Evaluation of platelet concentrates prepared from buffy coats and stored in a glucose-free crystalloid medium. *Transfusion.* 1989 Sep;29(7):605-9.

111. Rebulla P, Bertolini F, Porretti L, Marangoni F, Smacchia C, Marconi M, Riccardi D, Sirelson V, Pappalètera M, Sirchia G. Platelet concentrates from buffy coats: improved conditions for preparation and evaluation in routine clinical use. *Transfus Sci.* 1993 Jan;14(1):41-6.
112. Bertolini F, Murphy S, Rebulla P, Sirchia G. Role of acetate during platelet storage in a synthetic medium. *Transfusion.* 1992 Feb;32(2):152-6.
113. Bertolini F, Rebulla P, Porretti L, Murphy S. Platelet quality after 15-day storage of platelet concentrates prepared from buffy coats and stored in a glucose-free crystalloid medium. *Transfusion.* 1992 Jan;32(1):9-16.
114. Murphy S, Rebulla P, Bertolini F, Holme S, Moroff G, Snyder E, Stromberg R. In vitro assessment of the quality of stored platelet concentrates. The BEST (Biomedical Excellence for Safer Transfusion) Task Force of the International Society of Blood Transfusion. *Transfus Med Rev.* 1994 Jan;8(1):29-36.
115. Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G, Gugliotta L, Tognoni G, Barbui T, Mandelli F, Sirchia G. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N Engl J Med.* 1997 Dec 25;337(26):1870-5.
116. Cook RJ, Heddle NM, Rebulla P, Sigouin CS, Webert KE; Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Working Party of the International Society for Blood Transfusion. Methods for the analysis of bleeding outcomes in randomized trials of PLT transfusion triggers. *Transfusion.* 2004 Aug;44(8):1135-42.
117. Heddle NM, Cook RJ, Sigouin C, Slichter SJ, Murphy M, Rebulla P; BEST Collaborative (Biomedical Excellence for Safer Transfusion). A descriptive analysis of international transfusion practice and bleeding outcomes in patients with acute leukemia. *Transfusion.* 2006 Jun;46(6):903-11.
118. Estcourt LJ, Heddle N, Kaufman R, McCullough J, Murphy MF, Slichter S, Wood EM, Stanworth SJ; Biomedical Excellence for Safer Transfusion Collaborative. The challenges of measuring bleeding outcomes in clinical trials of platelet transfusions. *Transfusion.* 2013 Jul;53(7):1531-43.
119. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, Goldstein M, Hume H, McCullough JJ, McIntyre RE, Powell BL, Rainey JM, Rowley SD, Rebulla P, Troner MB, Wagnon AH; American Society of Clinical Oncology. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2001 Mar 1;19(5):1519-38.
120. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, Hume H, Magdalinski AJ, McCullough JJ, Omel JL, Rainey JM, Rebulla P, Rowley SD, Troner MB, Anderson KC. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018 Jan 20;36(3):283-299.
121. Porretti L, Marangoni F, Rebulla P, Sirchia G. Frozen platelet plates for platelet antibody detection and cross-match. *Vox Sang.* 1994;67(1):52-7.
122. Rebulla P. Refractoriness to platelet transfusion. *Curr Opin Hematol.* 2002 Nov;9(6):516-20.
123. Rebulla P, Morelati F, Revelli N, Villa MA, Paccapelo C, Nocco A, Greppi N, Marconi M, Cortelezzi A, Fracchiolla N, Martinelli G, Deliliers GL. Outcomes of an automated procedure for the selection of effective platelets for patients refractory to random donors based on cross-matching locally available platelet products. *Br J Haematol.* 2004 Apr;125(1):83-9.
124. Marktel S, Napolitano S, Zino E, Cappelli B, Chiesa R, Poli F, Crocchiolo R, Ronchi P, Rossini S, Ciceri F, Roncarolo MG, Fleischhauer K. Platelet transfusion refractoriness in highly immunized beta thalassemia children undergoing stem cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2010 May;14(3):393-401.
125. Pavenski K, Rebulla P, Duquesnoy R, Saw CL, Slichter SJ, Tanael S, Shehata N; International Collaboration for Guideline Development, Implementation and Evaluation for Transfusion Therapies (ICTMG) Collaborators. Efficacy of HLA-matched platelet transfusions for patients with hypoproliferative thrombocytopenia: a systematic review. *Transfusion.* 2013 Oct;53(10):2230-42.
126. Vassallo RR, Fung M, Rebulla P, Duquesnoy R, Saw CL, Slichter SJ, Tanael S, Shehata N; International Collaboration for Guideline Development, Implementation and Evaluation for Transfusion Therapies. Utility of cross-matched platelet transfusions in patients with hypoproliferative thrombocytopenia: a systematic review. *Transfusion.* 2014 Apr;54(4):1180-91.
127. Revelli N, Villa MA, Olivero B, Bresciani S, Flores M, Marini M, Pizzi MN, Prati D, Rebulla P. A real-life evaluation of two platelet cross-matching programmes for the treatment of patients refractory to platelet transfusions. *Vox Sang.* 2019 Jan;114(1):73-78.
128. Engelfriet CP, Reesink HW, Klein HG, AuBuchon JP, Strauss RG, Krusius T, Mäki T, Rebulla P, Högman CF, Knutson F, Letowska M, Dickmeiss E, Winter M, Henn G, Menichetti E, Mayr WR, Flanagan P, Martin-Vega C, Massuet L, Wendel S, Turek P, Lin CK, Shirato T. The future use of pathogen-inactivated platelet concentrates. *Vox Sang.* 2003 Jul;85(1):54-66.
129. Mirasol Clinical Evaluation Study Group. A randomized controlled clinical trial evaluating the performance and safety of platelets treated with MIRASOL pathogen reduction technology. *Transfusion.* 2010 Nov;50(11):2362-75.
130. Rebulla P, Vaglio S, Beccaria F, Bonfichi M, Carella A, Chiurazzi F, Coluzzi S, Cortelezzi A, Gandini G, Girelli G, Graf M, Isernia P, Marano G, Marconi M, Montemezzi R, Olivero B, Rinaldi M, Salvaneschi L,

- Scarpato N, Strada P, Milani S, Grazzini G. *Clinical effectiveness of platelets in additive solution treated with two commercial pathogen-reduction technologies. Transfusion. 2017 May;57(5):1171-1183.*
131. Norris PJ, Kaidarova Z, Maiorana E, Milani S, Lebedeva M, Busch MP, Custer B, Rebulli P. *Ultraviolet light-based pathogen inactivation and alloimmunization after platelet transfusion: results from a randomized trial. Transfusion. 2018 May;58(5):1210-1217.*
132. Cicchetti A, Coretti S, Sacco F, Rebulli P, Fiore A, Rumi F, Di Bidino R, Urbina LI, Refolo P, Sacchini D, Spagnolo AG, Midolo E, Marano G, Farina B, Pati I, Veropalumbo E, Pupella S, Liembruno GM. *Budget impact of implementing platelet pathogen reduction into the Italian blood transfusion system. Blood Transfus. 2018 Nov;16(6):483-489.*
133. Rebulli P. *The long and winding road to pathogen reduction of platelets, red blood cells and whole blood. Br J Haematol. 2019 Sep;186(5):655-667.*

L'AFERESI

La procedura di aferesi (ossia la rimozione di alcuni componenti del sangue con particolari centrifughe) viene utilizzata in clinica per due principali scopi: 1) rimozione di elementi nocivi (aferesi terapeutica), 2) raccolta di cellule staminali ai fini di trapianto emopoietico o di concentrati piastrinici a fine trasfusionale.

Negli anni '70 per la prima volta abbiamo utilizzato con successo la plasmaferesi in alcuni casi di avvelenamento da funghi (*Amanita phalloides*) che comportano insufficienza epatica acuta e morte. Oggi le pratiche di aferesi continuano a rappresentare per il Centro Trasfusionale un importante impegno sia per trattare alcune patologie causate da anticorpi circolanti, sia per la raccolta di cellule staminali a fini di trapianto.

134. Mercuriali F, Sirchia G. *Plasma exchange for mushroom poisoning. Transfusion. 1977 Nov-Dec;17(6):644-6.*
135. Sirchia G. *Plasma-exchange ten years later. Ric Clin Lab. 1983 Jan-Mar;13(1):5-9.*

BEST

Nel 1991 abbiamo promosso la creazione del **Gruppo Internazionale BEST** (*Biomedical Excellence for Safer Transfusion*), tuttora operativo, che riunisce in un forum collaborativo per la ricerca e lo sviluppo i più prestigiosi Laboratori Trasfusionali di 22 Paesi e le più importanti industrie del settore (2). Ci sembrava infatti assurdo che la ricerca industriale e accademica non collaborassero tra loro e non si scambiassero i dati per ragioni meramente commerciali, privando così la collettività delle sinergie e dei progressi tecnico-scientifici che queste collaborazioni possono dare, come recentemente sostenuto anche da BW Ramsey e collaboratori (*Academic, Foundation, and Industry Collaboration in Finding New Therapies. N Engl J Med. 2017;376:1762-9*). Dalla sua istituzione, il Gruppo BEST ha prodotto 136 studi collaborativi internazionali i cui risultati sono stati riportati sulle più importanti riviste scientifiche.

136. Sirchia G. *The BEST Working Party of the International Society of Blood Transfusion: an international effort to improve the quality of blood components. Transfusion. 1995 Mar;35(3):254-7.*

IL TRAPIANTO DI ORGANI E TESSUTI

Il trapianto di organi e tessuti ha rappresentato per il Centro Trasfusionale del Policlinico un primario impegno fin dai primi anni '70. A quel tempo infatti immunologi e chirurghi intravedevano la possibilità di sostituire nell'uomo organi e tessuti che avevano perso la loro funzione con organi o tessuti sani ottenuti da donatori cadaveri o viventi. Il trapianto già appariva condizionato dalla compatibilità per alcuni antigeni tissutali che, essendo espressi anche sui leucociti del sangue circolante potevano essere facilmente determinati (137-139). Lo studio di questi antigeni denominati HLA ferveva grazie all'impegno di alcuni gruppi internazionali di ricerca, tra i quali primeggiava anche la *Scuola di Genetica Medica di Torino* guidata da *Ruggero Ceppellini* con il quale abbiamo avuto l'onore di collaborare per lungo tempo. A quel tempo non esistevano antisieri in commercio e ogni gruppo doveva procacciarsi i sieri-testo studiando e selezionando donne che avevano prodotto anticorpi nel corso di pregresse gravidanze o soggetti trasfusi nel passato.

Il nostro gruppo si è impegnato in questo campo selezionando centinaia di gravide degenti presso la Clinica Mangiagalli dell'Ospedale Policlinico, ma anche studiando il siero di candidati al trapianto di rene nei quali la presenza di anticorpi anti-HLA condiziona sfavorevolmente il successo del trapianto (140-143). La tipizzazione HLA e la ricerca di anticorpi citotossici è divenuta pian piano una parte importante del nostro lavoro e ha gettato le basi per la costituzione nel 1974 del **Nord Italia Transplant (NITp)**, una organizzazione per il prelievo e il trapianto di organi e tessuti fortemente voluta da *Edmondo Malan, Piero Confortini e Girolamo Sirchia* e costituita da tutti gli specialisti del settore, incardinata su un **Centro Interregionale di Riferimento (CIR)** istituito con apposita delibera delle Regioni Lombardia e Veneto e collocato presso il Centro Trasfusionale del Policlinico. Compito di questo Centro Interregionale di Riferimento è stato e continua ad essere la gestione dei pazienti in lista di attesa per il trapianto, la gestione immunologica e organizzativa del donatore cadavere o vivente, la proposta dei candidati riceventi, le indagini immunologiche pertinenti (144-158), la conservazione dei campioni biologici, ma anche l'aggiornamento del personale e la stesura collegiale dei protocolli e degli algoritmi di selezione dei candidati per il trapianto (159-160), cui possano partecipare tutti gli operatori. Questo è stato ed è un ottimo modello di decisione multidisciplinare non calato dall'alto, ma costruito dagli operatori stessi ed è stato un grande successo sia clinico che di ricerca: non sono infatti mancate nel NIT anche ricerche scientifiche di grande rilievo come il trapianto del doppio rene marginale (161) o lo *split liver* (162-165).

Il successo di questa organizzazione è interamente dovuto a Francesco Mercuriali e Mario Scalamogna che con i loro collaboratori (Claudia Pizzi, Francesca Poli, Giuseppe Piccolo, Massimo Cardillo, Tullia De Feo ed altri) hanno dedicato tutto il loro entusiasmo e la loro capacità professionale a questa impresa. L'alta competenza acquisita da questo Gruppo ha fatto sì che il Laboratorio sia certificato EFI fin dal 1990 e che Francesca Poli sia ispettore internazionale per la certificazione dei Laboratori di Tipizzazione.

Al 30 settembre 2019 nell'area NIT, che si è allargata ad altre Regioni fino a servire un'area con 18 milioni di abitanti, sono stati utilizzati 12621 donatori che hanno permesso di eseguire 38294 trapianti di cui: 20603 di rene (997 doppi reni), 10026 di fegato (1257 *split liver*), 5408 di cuore, 1454 di polmoni, 893 di pancreas e 12 di intestino. La qualità dei trapianti è molto buona, come dimostrato dalla sopravvivenza a 1 e 5 anni del paziente e del trapianto (**Tabella**).

TABELLA – SOPRAVVIVENZA A 1 E 5 ANNI DEL PAZIENTE E DEL TRAPIANTO NEL NITP

	Sopravvivenza paziente		Sopravvivenza organo	
	1 anno	5 anni	1 anno	5 anni
CUORE	83,2%	73,9%	82,9%	73,6%
FEGATO	86,7%	73,7%	82,3%	69,4%
RENE	98,3%	92,8%	94,4%	84,7%
POLMONE	71,7%	57,6%	70,4%	55,9%

Gran parte dell'esperienza NIT è stata adottata in seguito dal **Centro Nazionale Trapianti** (dal 2019 diretto dal *Dr. Massimo Cardillo* del nostro Gruppo), dopo la sua costituzione nel 1999 e la guida di Alessandro Nanni Costa e tuttora rappresenta un patrimonio formativo, organizzativo e metodologico di grande valore per la Nazione.

Le tecniche di laboratorio e quelle cliniche e gestionali si sono grandemente evolute nel tempo ed altre Regioni hanno deciso di avvalersi del CIR. Quest'ultimo è stato recentemente reso autonomo e scorporato dal Centro Trasfusionale, che comunque resta sempre un *Dipartimento di Donazione, Trasfusione e Trapianto* di alto profilo clinico, didattico e scientifico.

137. Sirchia G, Ferrone S, Mercuriali F. Prevention of leucocyte-antibody formation. *Lancet*. 1970 Apr 25;1(7652):898.
138. Sirchia G, Pizzi C, Scalapogna M. A simple procedure for human lymphocyte isolation from peripheral blood. *Tissue Antigens*. 1972;2(2):139-40.
139. Sirchia G. [Immunological criteria in selection for transplantation of the cadaver kidney]. *Minerva Chir*. 1975 Aug 15-31;30(15-16):851-3.
140. Sirchia G, Mercuriali F, Scalapogna M, Rosso di San Secondo V, Pizzi C, Poli F. The cadaver kidney transplantation programme of Milano. Immunological report. *Transplantation*. 1977 May;23(5):391-5.
141. Sirchia G, Mercuriali F, Scalapogna M, Pizzi C, Poli F. The cadaver kidney transplant program of North Italy before and after cyclosporine. *Clin Transpl*. 1986:69-78.
142. Sirchia G, Poli F, Cardillo M, Rebulli P, Taioli E, Scalapogna M. Effect of HLA matching on cadaver kidney survival in the North Italy Transplant program. *Transplant Proc*. 1998 Aug;30(5):1735-8.
143. Poli F, Scalapogna M, Mascaretti L, Tarantino A, Pappalè M, Nocco A, Sirchia G. Genomic HLA-DR compatibility in long-term surviving recipients of cadaver kidney transplants. *Transplantation*. 1993 Jul;56(1):97-100.
144. Sirchia G, Mercuriali F, Scalapogna M. The transfusion policy of the North Italy transplant program. *Tissue Antigens*. 1979 Jan;13(1):67-72.
145. Sirchia G, Mercuriali F, Pizzi C, Rosso di San Secondo VE, Borzini P, Aniasi A. Blood transfusion and kidney transplantation: effect of small doses of blood on kidney graft function and survival. *Transplant Proc*. 1982 Jun;14(2):263-71.
146. Rosso di San Secondo VE, Lugaro G, Sirchia G. Dialyzable leukocyte extract: partial purification of low-molecular-weight factors suppressing and enhancing lymphocyte transformation. *J Exp Pathol*. 1987 Summer;3(4):425-7.

147. Mascaretti L, Pappalettera M, Gravame V, Chiecca R, Scalamogna M, Sirchia G. Cadaver kidney transplantation using donors with hypertension in the North Italy Transplant program. *Transplant Proc.* 1990 Apr;22(2):382.
148. Pizzi C, Poti F, Boselli L, Mascaretti L, Zappalio P, Sirchia G. Organ donation in the North Italy Transplant program. *Transplant Proc.* 1990 Apr;22(2):333-4.
149. Mascaretti L, Pappalettera M, Pizzi C, Bossi G, Scalamogna M, Sirchia G. Four years of heart transplantation in the North Italy Transplant program (NITp). *Transplant Proc.* 1991 Feb;23(1 Pt 2):1186-8.
150. Poli F, Scalamogna M, Pappalettera M, Mascaretti L, Nocco A, Crespiatico L, Sirchia G. HLA-DR matching defined by SSO-typing in heart transplantation. *Transplant Proc.* 1992 Dec;24(6):2436-7.
151. Pappalettera M, Scalamogna M, Pizzi C, Sioli V, Cagni N, Sirchia G. Results of liver transplantation in the North Italy Transplant program. *Transplant Proc.* 1994 Dec;26(6):3612-3.
152. Poli F, Scalamogna M, Mascaretti L, Pappalettera M, Nocco A, Crespiatico L, Cattaneo R, Lecchi L, Sirchia G. Genomic HLA-DR compatibility in solid organ transplantation: a retrospective analysis of 1209 cases. *Transplant Proc.* 1995 Feb;27(1):647-50.
153. Cardillo M, Mascaretti L, Pizzi C, Piccolo G, Lecchi L, Aniasi A, Puglisi G, Scalamogna M, Sirchia G. Donor organ procurement in the North Italy Transplant program (NITp) in 1994: the beginning of a promising trend? *Transpl Int.* 1996;9 Suppl 1:S460-3.
154. Cardillo M, Martini C, Lusenti F, Frova G, Gravame V, Pizzi C, Scalamogna M, Sironi PG, Sirchia G. Organizational aspects of donor procurement activity in the North Italy Transplant programme (NITp). *Transpl Int.* 1998;11 Suppl 1:S393-6.
155. Goh A, Scalamogna M, De Feo T, Poli F, Terasaki PI. Human leukocyte antigen crossmatch testing is important for liver retransplantation. *Liver Transpl.* 2010 Mar;16(3):308-13.
156. Berardinelli L, Pozzoli E, Beretta C, Consonni D, Carini M, Rossini G, Scalamogna M. Long-term outcome of living donors older than 60 years. *Transplant Proc.* 2010 May;42(4):1111-3.
157. Moretti MP, Betto C, Gambacorta M, Vesconi S, Scalamogna M, Benazzi E, Ravini M. Lung procurement for transplantation: new criteria for lung donor selection. *Transplant Proc.* 2010 May;42(4):1053-5.
158. Cannavò A, Passamonti SM, Vincenti D, Aurelio MT, Torelli R, Poli F, Piccolo G, Cardillo M; North Italy Transplant program. *Quality of Life Before and After Transplantation in Solid Organ Recipients Referred to the North Italy Transplant program (NITp): A Cross-sectional Study.* *Transplant Proc.* 2019 Jul-Aug;51(6):1692-1698.
159. Sirchia G, Poli F, Cardillo M, Scalamogna M, Rebulli P, Taioli E, Remuzzi G, Nocera A. Cadaver kidney allocation in the north Italy transplant program on the eve of the new millennium. *Clin Transpl.* 1998;133-45.
160. Cardillo M, Poli F, Scalamogna M, Sirchia G. Equity in cadaver kidney allocation does not imply neglecting HLA matching. *Transpl Int.* 2000;13(6):455.
161. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, Rigotti P, Baldan N, Beatini M, Valente U, Scalamogna M, Ruggenti P; Dual Kidney Transplant Group. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med.* 2006 Jan 26;354(4):343-52.
162. Porta E, Cardillo M, Pizzi C, Poli F, Scalamogna M, Sirchia G. Split liver is an effective tool to transplant paediatric patients. *Transpl Int.* 2000;13 Suppl 1:S144-6.
163. Cardillo M, De Fazio N, Pedotti P, De Feo T, Fassati LR, Mazzaferro V, Colledan M, Gridelli B, Caccamo L, De Carlis L, Valente U, Andorno E, Cossolini M, Martini C, Antonucci A, Cillo U, Zanus G, Baccarani U, Scalamogna M; NITp Liver Transplantation Working Group. Split and whole liver transplantation outcomes: a comparative cohort study. *Liver Transpl.* 2006 Mar;12(3):402-10.
164. Aseni P, De Feo TM, De Carlis L, Valente U, Colledan M, Cillo U, Rossi G, Mazzaferro V, Donataccio M, De Fazio N, Andorno E, Burra P; Split-Liver Study Group. A prospective policy development to increase split-liver transplantation for 2 adult recipients: results of a 12-year multicenter collaborative study. *Ann Surg.* 2014 Jan;259(1):157-65.
165. Maggi U, De Feo TM, Andorno E, Cillo U, De Carlis L, Colledan M, Burra P, De Fazio N, Rossi G; Liver Transplantation and Intestine North Italy Transplant Study Group. Fifteen years and 382 extended right grafts from in situ split livers in a multicenter study: Are these still extended criteria liver grafts? *Liver Transpl.* 2015 Apr;21(4):500-11.

LA MEDICINA RIGENERATIVA

CELLULE STAMINALI, TERAPIE CELLULARI, BIOTECNOLOGIE

La scoperta di una importante sorgente di cellule staminali emopoietiche nel sangue placentare prelevato dai vasi sanguigni del cordone ombelicale, dopo il parto di neonati a termine, ha promosso lo sviluppo di Banche finalizzate al congelamento di queste cellule e al loro impiego per eseguire trapianti in pazienti affetti da gravi malattie del sangue (leucemie, linfomi, immunodeficienze, ecc).

La **Milano Cord Blood Bank** fondata nel 1993 presso il Centro Trasfusionale – seconda al mondo dopo la Banca di New York – dispone attualmente di oltre 12.000 donazioni, che hanno consentito finora l'esecuzione di 576 trapianti in tutto il mondo. La *Milano Cord Blood Bank* è oggi inserita in una rete internazionale di Banche di cellule staminali denominata **Netcord**, che ha eseguito numerosi studi sulla qualità del trapianto di sangue placentare (166-170). La valutazione dell'attitudine al dono del sangue placentare da parte dei genitori del neonato è stata oggetto di uno studio europeo pubblicato nel 2011 (171).

La messa a punto delle procedure amministrative e tecniche impiegate per il prelievo, la caratterizzazione, la conservazione e la distribuzione delle unità di sangue placentare è stata oggetto di una prima serie di studi pubblicati fra il 1993 e il 1999 (172-179) che si devono primariamente a Francesco Bertolini, Lorenza Lazzari, Paolo Rebulli e Lucilla Lecchi.

Successive ricerche avviate nei primi anni 2000 si sono concentrate sulla caratterizzazione di altri tipi di cellule staminali e su nuovi impieghi terapeutici sperimentali delle cellule staminali in cardiologia, neurologia e nefrologia (180-187). Una innovativa metodica per la conservazione delle cellule staminali della polpa dentale è stata oggetto di brevetto (188). Queste nuove ricerche sono state coordinate da Lorenza Lazzari e Rosaria Giordano presso una nuova unità denominata **'Cell Factory'** (189), prima certificata in Italia dall'AIFA, che opera con le procedure e i rigorosi controlli dell'industria farmaceutica. Gli studi più recenti della *Cell Factory* riguardano la caratterizzazione e l'impiego clinico sperimentale delle cellule staminali mesenchimali.

Gli studi più recenti inerenti allo sviluppo delle biotecnologie riguardano l'utilizzo delle piastrine – ricche di fattori di rigenerazione tessutale – del sangue dei donatori adulti (190) e del sangue placentare (191-199) per la preparazione di **gel** impiegati per il trattamento di ulcere cutanee e mucose, che sono stati recentemente riconosciuti come **nuovi emocomponenti** dal Centro Nazionale Sangue.

166. Nikolajeva O, Rocha V, Danby R, Ruggeri A, Volt F, Baudoux E, G Gomez S, Kögler G, Larghero J, Lecchi L, Martinez MS, Navarrete C, Pouthiers F, Querol S, Kenzey C, Szydlo R, Gluckman E, Madrigal A. Umbilical Cord Blood Cytomegalovirus Serostatus Does Not Have an Impact on Outcomes of Umbilical Cord Blood Transplantation for Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Oct;23(10):1729-1735.

167. Saccardi R, Tucunduva L, Ruggeri A, Ionescu I, Koegler G, Querol S, Grazzini G, Lecchi L, Nanni Costa A, Navarrete C, Pouthiers F, Larghero J, Regan D, Freeman T, Bittencourt H, Kenzey C, Labopin M, Baudoux E, Rocha V, Gluckman E. Impact of cord blood banking technologies on clinical outcome: a Eurocord/Cord Blood Committee (CTIWP), European Society for Blood and Marrow Transplantation and NetCord retrospective analysis. *Transfusion.* 2016 Aug;56(8):2021-9.

168. Ruggeri A, Labopin M, Sormani MP, Sanz G, Sanz J, Volt F, Michel G, Locatelli F, Diaz De Heredia C, O'Brien T, Arcese W, Iori AP, Querol S, Kogler G, Lecchi L, Pouthier F, Garnier F, Navarrete C, Baudoux E, Fernandes J, Kenzey C, Eapen M, Gluckman E, Rocha V, Saccardi R; Eurocord; Cord Blood Committee EBMT; Netcord. Engraftment kinetics and graft failure after single umbilical cord blood transplantation using a myeloablative conditioning regimen. *Haematologica*. 2014 Sep;99(9):1509-15.
169. Willemze R, Rodrigues CA, Labopin M, Sanz G, Michel G, Socié G, Rio B, Sirvent A, Renaud M, Madero L, Mohty M, Ferrà C, Garnier F, Loiseau P, Garcia J, Lecchi L, Kögler G, Beguin Y, Navarrete C, Devos T, Ionescu I, Boudjedir K, Herr AL, Gluckman E, Rocha V; Eurocord-Netcord and Acute Leukaemia Working Party of the EBMT. KIR-ligand incompatibility in the graft-versus-host direction improves outcomes after umbilical cord blood transplantation for acute leukemia. *Leukemia*. 2009 Mar;23(3):492-500.
170. Kögler G, Middleton PG, Wilke M, Rocha V, Esendam B, Enczmann J, Wernet P, Gluckman E, Querol S, Lecchi L, Goulmy E, Dickinson AM. Recipient cytokine genotypes for TNF-alpha and IL-10 and the minor histocompatibility antigens HY and CD31 codon 125 are not associated with occurrence or severity of acute GVHD in unrelated cord blood transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation*. 2002 Oct 27;74(8):1167-75.
171. Katz G, Mills A, Garcia J, Hooper K, McGuckin C, Platz A, Rebullà P, Salvaterra E, Schmidt AH, Torrabadella M. Banking cord blood stem cells: attitude and knowledge of pregnant women in five European countries. *Transfusion*. 2011 Mar;51(3):578-86.
172. Bertolini F, Lazzari L, Corsini C, Lauri E, Gorini F, Sirchia G. Cord blood banking for stem cell transplant. *Int J Artif Organs*. 1993 Dec;16 Suppl 5:111-2.
173. Bertolini F, Corsini C, Lauri E, Gorini F, Sirchia G. Umbilical cord blood banking: evaluation of the collection procedure and of CFU-GM content. *J Hematother*. 1993 Summer;2(2):233-4.
174. Bertolini F, Battaglia M, De Iulio C, Sirchia G, Rosti L. Placental blood collection: effects on newborns. *Blood*. 1995 Jun 1;85(11):3361-2.
175. Bertolini F, Lazzari L, Lauri E, Corsini C, Castelli C, Gorini F, Sirchia G. Comparative study of different procedures for the collection and banking of umbilical cord blood. *J Hematother*. 1995 Feb;4(1):29-36.
176. Lazzari L, Corsini C, Curioni C, Lecchi L, Scalapogna M, Rebullà P, Sirchia G. The Milan Cord Blood Bank and the Italian Cord Blood Network. *J Hematother*. 1996 Apr;5(2):117-22.
177. Sirchia G, Rebullà P, Lecchi L, Mozzi F, Crepaldi R, Parravicini A. Implementation of a quality system (ISO 9000 series) for placental blood banking. *J Hematother*. 1998 Feb;7(1):19-35.
178. Sirchia G, Rebullà P, Tibaldi S, Lecchi L. Cost of umbilical cord blood units released for transplantation. *Transfusion*. 1999 Jun;39(6):645-50.
179. Rebullà P, Lecchi L, Porretti L, Poli F, Ratti I, Mozzi F, Sirchia G. Practical placental blood banking. *Transfus Med Rev*. 1999 Jul;13(3):205-26.
180. Ciulla MM, Ferrero S, Montelatici E, Gianelli U, Braidotti P, Calderoni S, Paliotti R, Annoni G, De Camilli E, Busca G, Magrini F, Bosari S, Lazzari L, Rebullà P. Assessment of selective homing and contribution to vessel formation of cryopreserved peripherally injected bone marrow mononuclear cells following experimental myocardial damage. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2006 Sep;6(3):141-9.
181. Bossolasco P, Montemurro T, Cova L, Zangrossi S, Calzarossa C, Buiatitot S, Soligo D, Bosari S, Silani V, Deliliers GL, Rebullà P, Lazzari L. Molecular and phenotypic characterization of human amniotic fluid cells and their differentiation potential. *Cell Res*. 2006 Apr;16(4):329-36.
182. Torrente Y, Belicchi M, Marchesi C, D'Antona G, Cogiamanian F, Pisati F, Gavina M, Giordano R, Tonlorenzi R, Fagiolari G, Lamperti C, Porretti L, Lopa R, Sampaolesi M, Vicentini L, Grimoldi N, Tiberio F, Songa V, Baratta P, Prella A, Forzenigo L, Guglieri M, Pansarasa O, Rinaldi C, Mouly V, Butler-Browne GS, Comi GP, Biondetti P, Moggio M, Gaini SM, Stocchetti N, Priori A, D'Angelo MG, Turconi A, Bottinelli R, Cossu G, Rebullà P, Bresolin N. Autologous transplantation of muscle-derived CD133+ stem cells in Duchenne muscle patients. *Cell Transplant*. 2007;16(6):563-77.
183. Montemurro T, Andriolo G, Montelatici E, Weissmann G, Crisan M, Colnaghi MR, Rebullà P, Mosca F, Péault B, Lazzari L. Differentiation and migration properties of human foetal umbilical cord perivascular cells: potential for lung repair. *J Cell Mol Med*. 2011 Apr;15(4):796-808.
184. Brevini TA, Pennarossa G, Antonini S, Paffoni A, Tettamanti G, Montemurro T, Radaelli E, Lazzari L, Rebullà P, Scanziani E, de Eguileor M, Benvenisty N, Ragni G, Gandolfi F. Cell lines derived from human parthenogenetic embryos can display aberrant centriole distribution and altered expression levels of mitotic spindle check-point transcripts. *Stem Cell Rev Rep*. 2009 Dec;5(4):340-52.
185. Colombo A, Castellani M, Piccaluga E, Pusineri E, Palatresi S, Longari V, Canzi C, Sacchi E, Rossi E, Rech R, Gerundini P, Viecca M, Deliliers GL, Rebullà P, Soligo D, Giordano R. Myocardial blood flow and infarct size after CD133+ cell injection in large myocardial infarction with good recanalization and poor reperfusion: results from a randomized controlled trial. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011 Apr;12(4):239-48.

186. Belingheri M, Lazzari L, Parazzi V, Groppali E, Biagi E, Gaipa G, Giordano R, Rastaldi MP, Croci D, Biondi A, Rebullà P, Edefonti A, Ghio L. Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for the stabilization of focal segmental glomerulosclerosis. *Biologicals*. 2013 Nov;41(6):439-45.
187. Grimoldi N, Colleoni F, Tiberio F, Vetrano IG, Cappellari A, Costa A, Belicchi M, Razini P, Giordano R, Spagnoli D, Pluderi M, Gatti S, Morbin M, Gaini SM, Rebullà P, Bresolin N, Torrente Y. Stem cell salvage of injured peripheral nerve. *Cell Transplant*. 2015;24(2):213-22.
188. Gioventù S, Andriolo G, Bonino F, Frasca S, Lazzari L, Montelatici E, Santoro F, Rebullà P. A novel method for banking dental pulp stem cells. *Transfus Apher Sci*. 2012 Oct;47(2):199-206.
189. Rebullà P, Giordano R. Cell therapy: an evolutionary development of transfusion medicine. *Int J Cardiol*. 2004 Jun;95 Suppl 1:S38-42.
190. Greppi N, Mazzucco L, Galetti G, Bona F, Petrillo E, Smacchia C, Raspollini E, Cossovich P, Caprioli R, Borzini P, Rebullà P, Marconi M. Treatment of recalcitrant ulcers with allogeneic platelet gel from pooled platelets in aged hypomobile patients. *Biologicals*. 2011 Mar;39(2):73-80.
191. Parazzi V, Lazzari L, Rebullà P. Platelet gel from cord blood: a novel tool for tissue engineering. *Platelets*. 2010;21(7):549-54. doi: 10.3109/09537104.2010.514626.
192. Rosso L, Parazzi V, Damarco F, Righi I, Santambrogio L, Rebullà P, Gatti S, Ferrero S, Nosotti M, Lazzari L. Pleural tissue repair with cord blood platelet gel. *Blood Transfus*. 2014 Jan;12 Suppl 1:s235-42.
193. Tadini G, Guez S, Pezzani L, Marconi M, Greppi N, Manzoni F, Rebullà P, Esposito S. Preliminary evaluation of cord blood platelet gel for the treatment of skin lesions in children with dystrophic epidermolysis bullosa. *Blood Transfus*. 2015 Jan;13(1):153-8.
194. Tadini G, Pezzani L, Ghirardello S, Rebullà P, Esposito S, Mosca F. Cord blood platelet gel treatment of dystrophic recessive epidermolysis bullosa. *BMJ Case Rep*. 2015 Jan 8;2015.
195. Ferri AL, Ceserani V, Greppi N, Tosetti V, Schiariti M, Alessandri G, Rebullà P, Parati E. Osteogenic differentiation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells cultured on a scaffold made of silk fibroin and cord blood platelet gel. *Blood Transfus*. 2016 May;14(2):206-11.
196. Rebullà P, Pupella S, Santodirocco M, Greppi N, Villanova I, Buzzi M, De Fazio N, Grazzini G; Italian Cord Blood Platelet Gel Study Group (see Appendix 1). Multicentre standardisation of a clinical grade procedure for the preparation of allogeneic platelet concentrates from umbilical cord blood. *Blood Transfus*. 2016 Jan;14(1):73-9.
197. Longo V, Rebullà P, Pupella S, Zolla L, Rinalducci S. Proteomic characterization of platelet gel releasate from adult peripheral and cord blood. *Proteomics Clin Appl*. 2016 Aug;10(8):870-82.
198. Piccin A, Rebullà P, Pupella S, Tagnin M, Marano G, Di Pierro AM, Santodirocco M, Di Mauro L, Beqiri L, Kob M, Primerano M, Casini M, Billio A, Eisendle K, Fontanella F. Impressive tissue regeneration of severe oral mucositis post stem cell transplantation using cord blood platelet gel. *Transfusion*. 2017 Sep;57(9):2220-2224.
199. Gelmetti A, Greppi N, Guez S, Grassi F, Rebullà P, Tadini G. Cord blood platelet gel for the treatment of inherited epidermolysis bullosa. *Transfus Apher Sci*. 2018 Jun;57(3):370-373.

BIOBANKING

La conservazione e lo studio dei materiali biologici è un elemento fondamentale per la ricerca biomedica e biotecnologica. In passato, ogni importante gruppo di ricerca disponeva di raccolte locali di materiali biologici di soggetti sani e patologici da utilizzare in specifici studi. La dimensione locale di molti di questi programmi presenta però importanti limitazioni. Infatti, le raccolte locali spesso non consentono di disporre di una numerosità di campioni adeguata per eseguire studi di sufficiente potenza statistica, particolarmente in patologie rare o poco frequenti. Inoltre, i costi della installazione, gestione e manutenzione delle infrastrutture necessarie alla conservazione dei campioni allo stato congelato è molto elevato.

Per tali ragioni la comunità scientifica internazionale ha proposto e sviluppato programmi di realizzazione di 'Centri di Risorse Biologiche' di adeguate dimensioni, che consentano una ben regolamentata attività di conservazione e condivisione internazionale dei materiali biologici (200). Il Centro Trasfusionale, disponendo di personale formato alle procedure di manipolazione di cellule e tessuti e di una sofisticata infrastruttura criogenica per la conservazione delle cellule

staminali in azoto liquido presso la *Milano Cord Blood Bank*, ha colto questa importante opportunità attivando nel 2004 il *Centro di Risorse Biologiche del Policlinico*, che attualmente conserva circa 120.000 campioni biologici di 34 programmi di ricerca (201-202). Il delicato aspetto del consenso informato all'uso dei campioni a scopo di ricerca, da parte dei soggetti donatori, è stato oggetto dello *Studio REXIC* pubblicato nel 2013 (203).

Un concreto esempio del valore delle Biobanche per la ricerca è stato dato dal nostro CIR che ha potuto valutare, grazie alla disponibilità di campioni biologici conservati di soggetti trapiantati, l'influenza di alcuni parametri sull'esito del trapianto (tecniche di look back, sviluppate da Francesca Poli e Coll.)

200. Reesink HW, Engelfriet CP, Hyland CA, Coghlan P, Tait B, Wsolak M, Keller AJ, Henn G, Mayr WR, Thomas I, Osselaer JC, Lambermont M, Beaten M, Amorim L, Qiu Y, Georgsen J, Krusius T, Mäki T, Andreu G, Morel P, Lefrère JJ, Rebulla P, Giovanelli S, Butti B, Lecchi L, Mozzi F, van Hilten JA, Zwaginga JJ, Flanagan P, Flesland Ø, Brojer E, Letowska M, Akerblom O, Norda R, Prowse C, Dow B, Jarvis L, Davidson F, Kleinman S, Bianco C, Stramer SL, Dodd RY, Busch MP. *Biobanks of blood from donors and recipients of blood products. Vox Sang.* 2008 Apr;94(3):242-60.
201. Rebulla P, Lecchi L, Lazzari L, Giordano R, Porretti L, Giovanelli S, Salvaterra E, Clerici L, Baldocchi G. *Development of a biological resource center for cellular therapy and biobanking in a public polyclinic university hospital. Biologicals.* 2008 Mar;36(2):79-87.
202. Salvaterra E, Lecchi L, Giovanelli S, Butti B, Bardella MT, Bertazzi PA, Bosari S, Coggi G, Coviello DA, Lalatta F, Moggio M, Nosotti M, Zanella A, Rebulla P. *Banking together. A unified model of informed consent for biobanking. EMBO Rep.* 2008 Apr;9(4):307-13.
203. Nobile M, Garavelli E, Gagliardi B, Giovanelli S, Rebulla P, Caccami C, Iemmi D, Saibene F, Castaldi S. *REXIC Project: Retrospective Cross-Sectional Study of Documentation of Informed Consent for Research Biobanking in A Public Research and Teaching Hospital. J Public Health Res.* 2013 Jul 23;2(1):54-8.

L'EMATOLOGIA

La ricerca del Centro Trasfusionale su alcune malattie del sangue si è svolta in stretta collaborazione con le unità cliniche di ematologia del Policlinico. I primi lavori, successivi ad un primo approfondimento sulla semeiotica delle anemie emolitiche autoimmuni (204), hanno avuto per oggetto una rara malattia denominata '*Emoglobinuria Parossistica Notturna - EPN*', causata da difetti strutturali della membrana dei globuli rossi (205-209). Questi difetti generano ripetute e intense crisi emolitiche che compaiono prevalentemente durante la notte. I meccanismi patogenetici alla base delle crisi emolitiche non erano noti negli anni '60 e pertanto i primi studi furono dedicati ad allestire modelli *in vitro* di globuli rossi che riproducessero le alterazioni tipiche di questa malattia (210,211). Successivamente allo sviluppo di una terapia efficace per il trattamento di questa grave patologia (eculizumab), è stato pubblicato uno studio che ha approfondito la conoscenza dei meccanismi eziopatogenetici dell'EPN (212).

Le altre ricerche in questo settore hanno riguardato le malattie emolitiche autoimmuni (213,214), le carenze di piastrine e di neutrofili in età neonatale e pediatrica (215,216), la sferocitosi eritrocitaria (217,218) e altri difetti di membrana dei globuli rossi (219) nonché le anemie diseritropoietiche congenite, di una delle quali è stata identificata da Zanella e Coll. la causa genetica (220,221).

Particolarmente rilevanti sono state infine le ricerche del Gruppo di Zanella sulle carenze enzimatiche dei globuli rossi, causa di anemie emolitiche congenite a volte associate a gravi lesioni neuromuscolari nel caso l'enzima implicato sia espresso anche in altri tessuti (222). In particolare, gli studi sulla caratterizzazione clinica e molecolare della carenza di piruvato-chinasi sono stati decisivi per lo sviluppo di un farmaco specifico e per l'avvio della terapia genica per questa malattia, prima ritenuta incurabile (223-226).

204. Sirchia G. [The functional semeiotics of autoimmune haemolytic anemia]. *Recenti Prog Med.* 1963 Jun;34:551-77.
205. Sirchia G, Montella S, Ferrone S, Mercuriali F. [Nocturnal paroxysmal hemoglobinuria. Study of 2 cases]. *Haematol Lat.* 1964 Jul-Sep;7:203-17.
206. Sirchia G, Ferrone S, Milani R, Mercuriali F. Observations on certain enzyme activities of normal human red cells treated with sulfhydryl compounds. *Blood.* 1966 Jul;28(1):98-101.
207. Sirchia G, Ferrone S, Nocca G. Some red cell enzyme activities in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Enzymol Biol Clin (Basel).* 1966;7(3):145-8.
208. Lewis SM, Sirchia G. PNH: disease or defect? *Br J Haematol.* 1972 Sep;23:Suppl:71-81.
209. Sirchia G, Lewis SM. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Clin Haematol.* 1975 Feb;4(1):199-229.
210. Sirchia G, Dacie JV. Immune lysis of AET-treated normal red cells (PNH-like cells). *Nature.* 1967 Aug 12;215(5102):747-8.
211. Lewis SM, Lambertenghi G, Ferrone S, Sirchia G. Electron microscope study of PNH red cells and AET-treated normal red cells (PNH-like cells). *J Clin Pathol.* 1971 Nov;24(8):677-84.
212. Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E, Ricci P, Alfinito F, Camera A, Gianfaldoni G, Amendola A, Boschetti C, Di Bona E, Fratellanza G, Barbano F, Rodeghiero F, Zanella A, Iori AP, Selleri C, Luzzatto L, Rotoli B. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood.* 2009 Apr 23;113(17):4094-100.
213. Barcellini W, Revelli N, Imperiali FG, Villa MA, Manera MC, Paccapelo C, Zaninoni A, Zanella A. Comparison of traditional methods and mitogen-stimulated direct antiglobulin test for detection of anti-red blood cell autoimmunity. *Int J Hematol.* 2010 Jun;91(5):762-9.
214. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Di Bona E, Lunghi M, Tassinari C, Alfinito F, Ferrari A, Leporace AP, Niscola P, Carpenedo M, Boschetti C, Revelli N, Villa MA, Consonni D, Scaramucci L, De Fabritiis P, Tagariello G, Gaidano G, Rodeghiero F, Cortelezzi A, Zanella A. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood.* 2014 Nov 6;124(19):2930-6.
215. Porretti L, Lazzaroni S, Rebulli P, Poli F, Scalomogna M, Sirchia G. Use of a rapid method for genotyping human platelet antigen systems in neonatal allo immune thrombocytopenia. *Haematologica.* 1997 Sep-Oct;82(5):600-1.
216. Porretti L, Farruggia P, Colombo FS, Cattaneo A, Ghilardi R, Mirra N, Notarangelo LD, Martire B, Trombetta E, Milani S, Vener C, Rebulli P. Diagnostic value of cell bound and circulating neutrophil antibody detection in pediatric neutropenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Apr;65(4).
217. Zanella A, Izzo C, Rebulli P, Zanuso F, Perroni L, Sirchia G. Acidified glycerol lysis test: a screening test for spherocytosis. *Br J Haematol.* 1980 Jul;45(3):481-6.
218. Mariani M, Barcellini W, Vercellati C, Marcello AP, Fermo E, Pedotti P, Boschetti C, Zanella A. Clinical and hematologic features of 300 patients affected by hereditary spherocytosis grouped according to the type of the membrane protein defect. *Haematologica.* 2008 Sep;93(9):1310-7.
219. Barcellini W, Bianchi P, Fermo E, Imperiali FG, Marcello AP, Vercellati C, Zaninoni A, Zanella A. Hereditary red cell membrane defects: diagnostic and clinical aspects. *Blood Transfus.* 2011 Jul;9(3):274-7.
220. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, Boschetti C, Barcellini W, Iurlo A, Marcello AP, Righetti PG, Zanella A. Congenital dyserythropoietic anemia type II (CDAIL) is caused by mutations in the SEC23B gene. *Hum Mutat.* 2009 Sep;30(9):1292-8.
221. Bianchi P, Schwarz K, Högel J, Fermo E, Vercellati C, Grosse R, van Wijk R, van Zwieten R, Barcellini W, Zanella A, Heimpel H. Analysis of a cohort of 101 CDAIL patients: description of 24 new molecular variants and genotype-phenotype correlations. *Br J Haematol.* 2016 Nov;175(4):696-704.
222. Fermo E, Vercellati C, Marcello AP, Zaninoni A, Aytac S, Cetin M, Capolsini I, Casale M, Paci S, Zanella A, Barcellini W, Bianchi P. Clinical and Molecular Spectrum of Glucose-6-Phosphate Isomerase Deficiency. Report of 12 New Cases. *Front Physiol.* 2019 May 7;10:467.

223. Zanella A, Rebulli P, Giovanetti AM, Curzio M, Pescarmona GP, Sirchia G. Effects of sulphhydryl compounds on abnormal red cell pyruvate kinase. *Br J Haematol.* 1976 Mar;32(3):373-85.
224. Bianchi P, Zanella A. Hematologically important mutations: red cell pyruvate kinase (Third update). *Blood Cells Mol Dis.* 2000 Feb;26(1):47-53.
225. Zanella A, Bianchi P, Fermo E. Pyruvate kinase deficiency. *Haematologica.* 2007 Jun;92(6):721-3.
226. Grace RF, Bianchi P, van Beers EJ, Eber SW, Glader B, Yaish HM, Despotovic JM, Rothman JA, Sharma M, McNaull MM, Fermo E, Lezon-Geyda K, Morton DH, Neufeld EJ, Chonat S, Kollmar N, Knoll CM, Kuo K, Kwiatkowski JL, Pospíšilová D, Pastore YD, Thompson AA, Newburger PE, Ravindranath Y, Wang WC, Wlodarski MW, Wang H, Holzhauer S, Breakey VR, Kunz J, Sheth S, Rose MJ, Bradeen HA, Neu N, Guo D, Al-Sayegh H, London WB, Gallagher PG, Zanella A, Barcellini W. Clinical spectrum of pyruvate kinase deficiency: data from the Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study. *Blood.* 2018 May 17;131(20):2183-2192.

CONCLUSIONI

Di questa rapida storia del nostro lavoro nei passati 50 anni riportiamo di seguito in grafico la sequenza temporale delle principali tappe di sviluppo che si sono succedute grazie all'impegno di circa 200 professionisti che si sono alternati nel tempo al Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti del Policlinico di Milano e che hanno collaborato a conferire a questa istituzione il suo riconosciuto ruolo di eccellenza italiana nel campo dell'assistenza e della ricerca clinica e traslazionale. Ben 17 di tali professionisti oltre ad uno di noi (GS) hanno raggiunto posizioni apicali di rilievo (Tabella) e ci rendono orgogliosi come Italiani, come medici e come specialisti in medicina trasfusionale dell'IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico di Milano.

Tabella

Persone del Centro Trasfusionale del Policlinico di Milano che hanno raggiunto posizioni apicali

Medici	
Francesco Mercuriali	Primario Centro Trasfusionale, Istituto Gaetano Pini, Milano
Soldano Ferrone	Capo Dipartimento, University of Pittsburgh Cancer Institute, USA
Alberto Zanella	Primario Ematologo, Ospedale Policlinico, Milano
Mario Scalamogna	Primario Centro Trasfusionale, Ospedale Policlinico, Milano
Paolo Rebulli	Primario Centro Trasfusionale, Ospedale Policlinico, Milano
Maurizio Marconi	Primario Centro Trasfusionale, Ospedale Policlinico, Milano
Daniele Prati	Primario Centro Trasfusionale, Ospedale Policlinico, Milano (dopo Ospedale di Lecco)
Antonio Flores	Primario Centro Trasfusionale, Ospedale Fatebenefratelli, Milano
Franco Tedesco	Direttore Cattedra di Immunologia, Università di Trieste
Carla Silvani	Primario Centro Trasfusionale, Ospedale Silvestrini, Perugia
Elisabetta Celega	Primario Centro Trasfusionale, Ospedale di Enna
Luca Mascaretti	Primario Centro Trasfusionale, Ospedale di Trieste
Giuseppe Piccolo	Direttore CIR, poi Coordinatore Regionale Trapianti
Massimo Cardillo	Direttore CIR, poi Direttore Centro Nazionale Trapianti
Tullia De Feo	Direttore CIR
Biologi	
Claudia Pizzi	Direttore Biologo CIR, Milano
Anna Maria Parravicini	Direttore Biologo Centro Trasfusionale, Ospedale Policlinico, Milano

Allegati

All. 1: Elenco completo pubblicazioni 1959-2019

All. 2: Messaggio ai Milanese