

LA BANCA DELLA CUTE

DAVIDE MELANDRI

Direttore U.O. Centro Grandi Ustionati, Banca Cute,
Cellule e Tessuti Ingegnerizzati della Regione Emilia Romagna
Ospedale Bufalini – AUSL della Romagna



CORSO TPM EMILIA ROMAGNA

PER COORDINATORI ALLA DONAZIONE E AL PRELIEVO DI ORGANI E TESSUTI

BOLOGNA, 27 – 29 MAGGIO 2015

Donazione di **TESSUTO CUTANEO OMOLOGO:** **cosa comporta?**

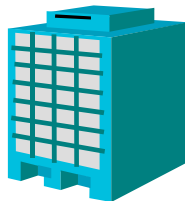
☐ **Il Donatore**



☐ **Il Prelievo**



☐ **La Banca**



☐ **Tecniche di conservazione**



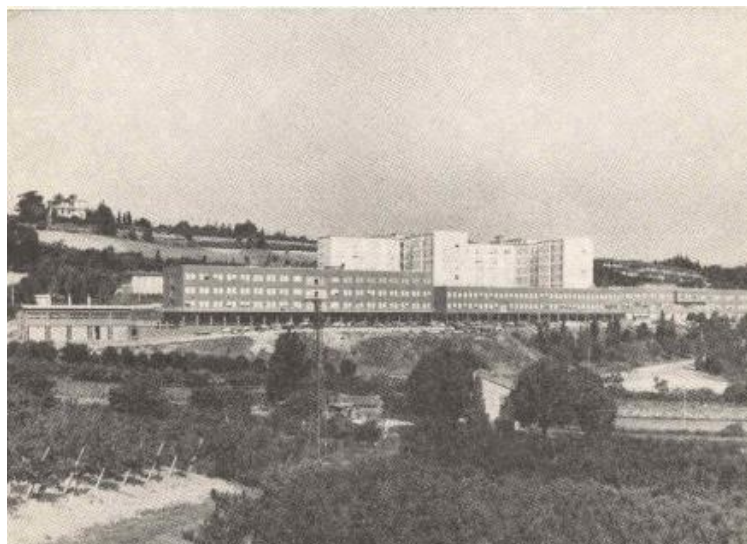
-nel pieno **RISPETTO** delle
Normative



DA DOVE SIAMO PARTITI?

Sezione Ustionati all'interno della U.O. di DERMATOLOGIA

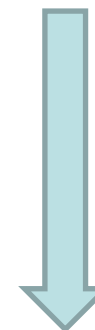
CESENA 1-10-1969



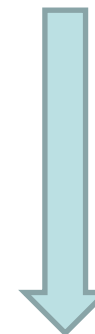
Galveston (Texas) USA - 1997 Shriners Burns Institute



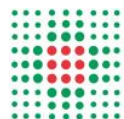
1999 – banca cute



2009 – cell factory



Bioingegneria
tessutale e cellule



Che cosa è una CELL FACTORY?

OFFICINA FARMACEUTICA realizzata secondo Normative GMP e dotata di ambienti a contaminazione controllata (camere bianche) per ospitare attività inerenti:

1. Accettazione
2. Manipolazione
3. Stoccaggio
4. Validazione
5. Distribuzione a fine trapiantologico di CELLULE e TESSUTI

Le GMP (Good Manufacturing Practices) sono norme Europee di "Buona fabbricazione" che disciplinano la produzione e la immissione in commercio dei medicinali nell'Unione europea



Banca Cute

Centro di riferimento Regione Emilia Romagna



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna



CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI

- **Le Banche in Italia**
- **In territorio nazionale 5 Banche per la Cute:**
 - **Autorizzate dal CNT**
 - ✓ **Milano**
 - ✓ **Torino**
 - ✓ **Verona**
 - ✓ **Siena**
 - ✓ **Cesena**

La BANCA DELLA CUTE è una struttura che si occupa del reperimento, preparazione, stoccaggio e distribuzione di cute e derivati bioingegnerizzati

EQUIPE BANCA:

- Direttore Responsabile Medico Banca Cute
- 2 Dirigenti Linee di Produzione
- 1 Biologo
- 3 Biotecnologi
- 4 Tecnici di laboratorio (O.T.)
- Equipe Medica interna per Attività di Prelievo

Dopo molti anni all'Ospedale Bufalini dal 2010 la banca è ubicata a Pievesestina assieme alla CELL FACTORY e tutta la piattaforma Biotecnologica di AVR (Laboratorio Analisi, Officina Trasfusionale ecc...)



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

AMBITI DI ATTIVITA' DELLA BANCA

1

cute autologa conservata a fresco

CUTE OMOLOGA

conservata

a fresco

congelata (-80 e -160°C)

Bioingegneria dei Tessuti

2

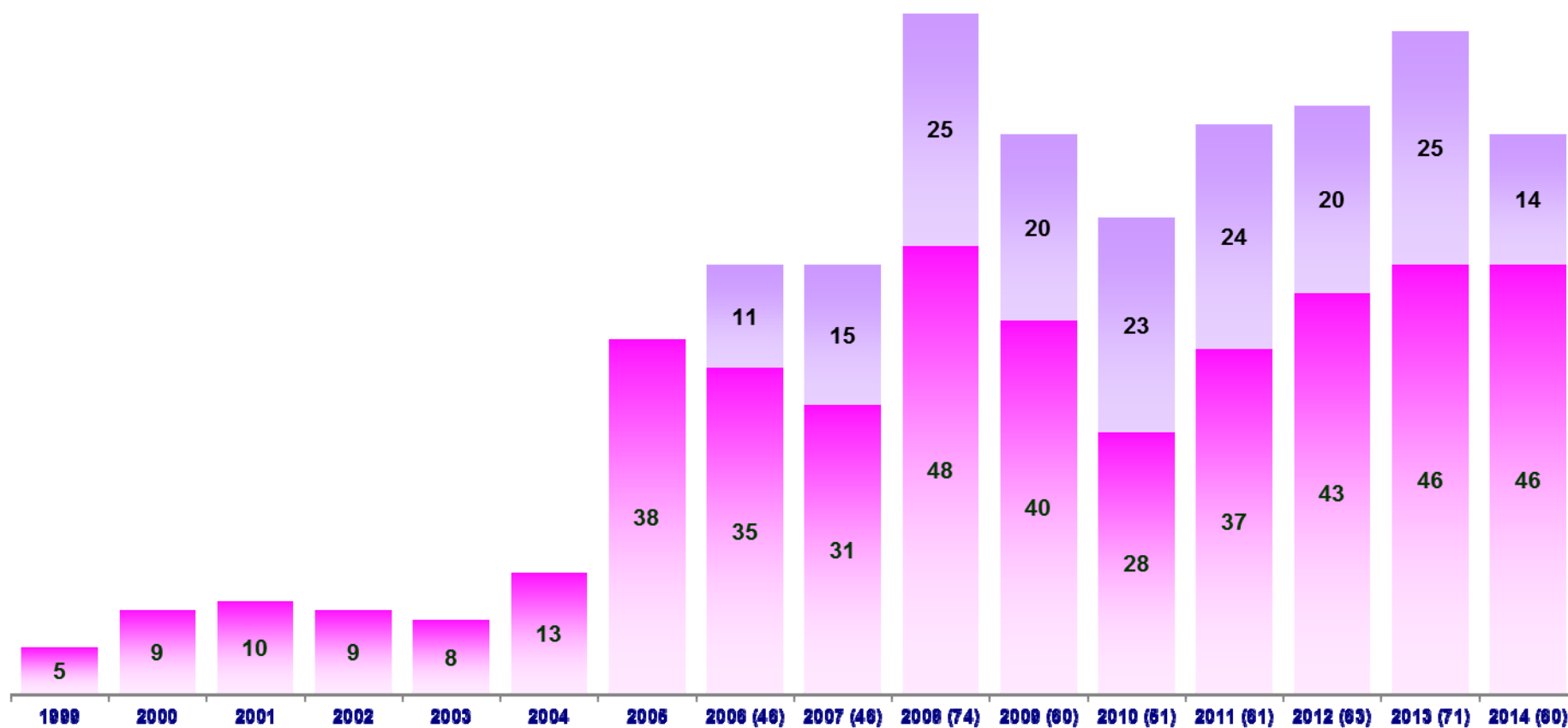
DERMA DE-EPIDERMIZZATO

DERMA DECELLULARIZZATO



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

Report Donatori Tessuto Cutaneo dal 1999 al 2014



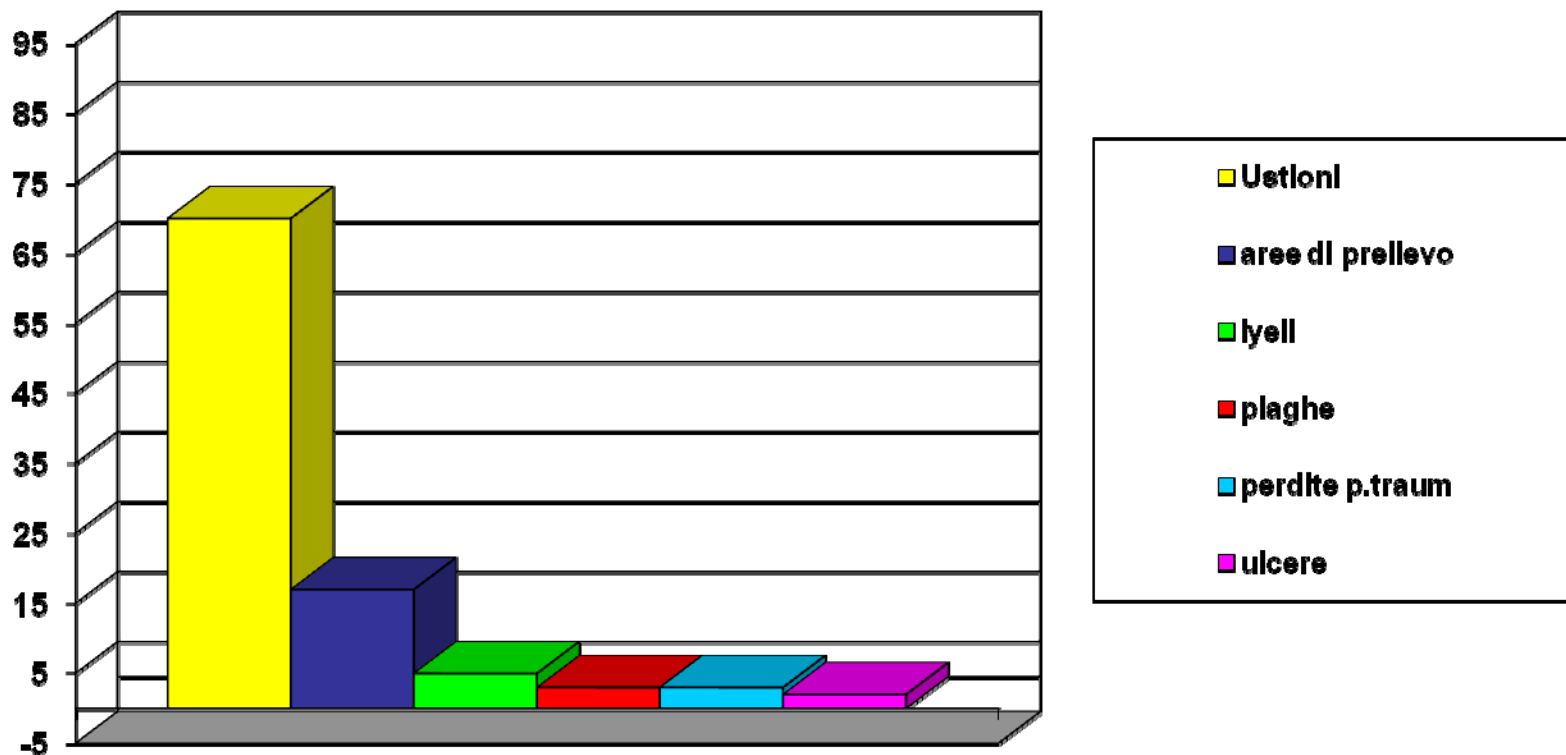
■ Donatori MT

■ Donatori OT



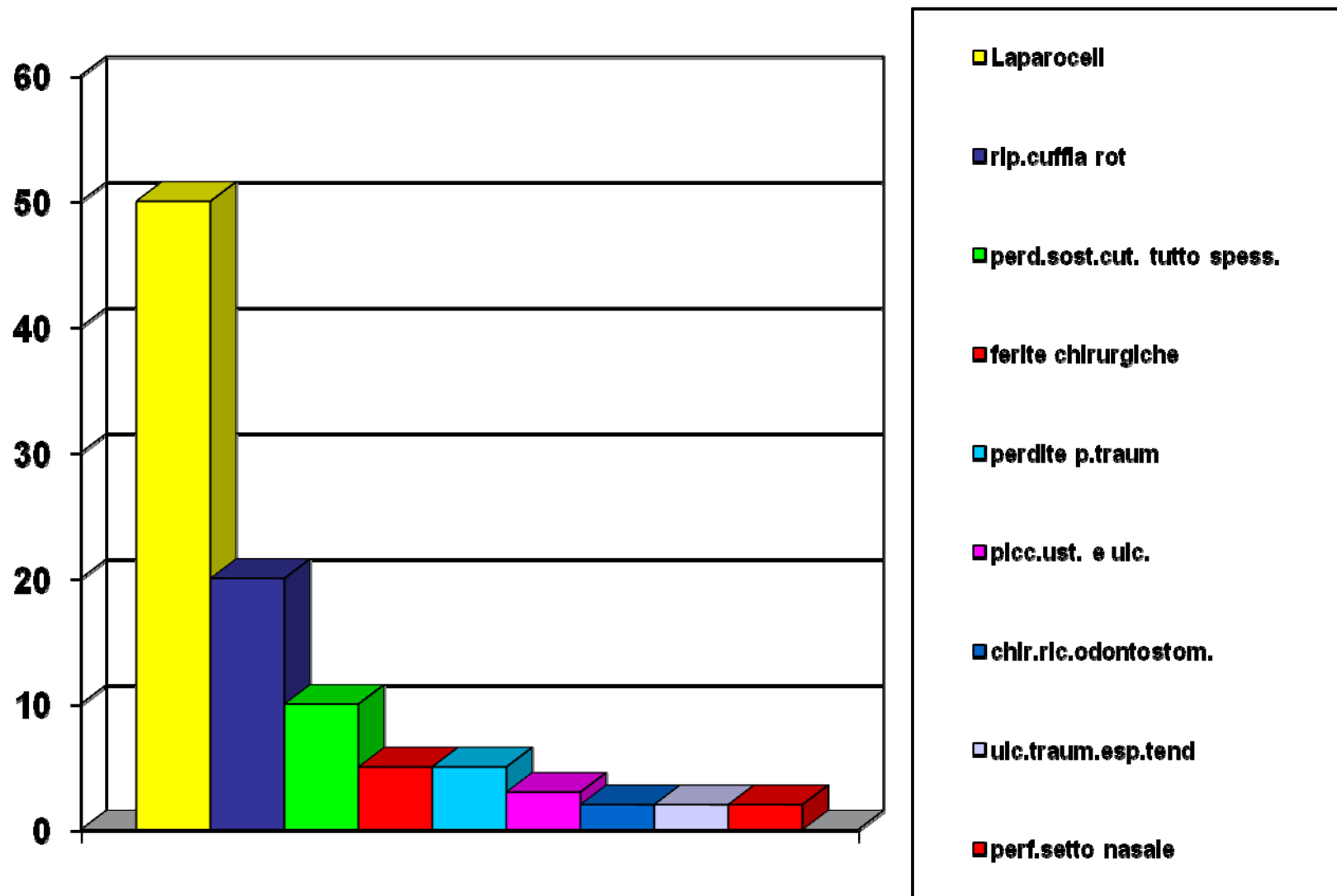
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

CUTE: **applicazioni cliniche anno2013**



DED e DERMA DEC:

applicazioni cliniche anno2013



I centri richiedenti **Tessuto Cutaneo di Banca**

➤ **CUTE** x ustioni

1. **C.G.U. Bufalini Cesena**
2. **Padova C.G.U**
3. **Parma: C.G.U.Osp. Maggiore**
4. **Roma : S.Eugenio CGU**
5. **Napoli: Cardarelli CGU**
6. **Brindisi: Perrino CG.U**
7. **Cagliari: Brotzu C.G.U**
8. **Bari: Az.Osp.Univ. Policlinico**

➤ **Cute** x ulcere varie

1. **Cesena:Bufalini Maxillo Facc.**
2. **Ravenna Centro Iperbarico**
3. **Dermatologia S.Orsola Bologna**
4. **Bologna Maggiore Chir. Vasc.**
5. **Villa Chiara Bologna Dr. Nasole**
6. **Modena Bagg. Ortopedia**
7. **Modena : Chir. Vascolare**
8. **Modena: Chir. Della Mano**
9. **Ancona:Ospedali Riuniti**
10. **Parma:Piccole Figlie Chir.Vasc.-Onc.**
11. **Reggio Em.: S.Maria Angiologia**
12. **Casa Cura Villa Pini Chieti Chir.**

➤ **DED - DERMA DEC** x lesioni,ulcere a varia eziologia e ferite difficili

1. Cesena C.G.U. Bufalini
2. Cesena:Chirurgia Urgenza Bufalini
3. Cesena:Otorino Bufalini
4. Rimini: Villa Maria Chir. Vascolare
5. Cattolica: Ospedale Cervesi Chir.Spalla
6. Forlì Pierantoni: Dermatologia
7. Meldola: IRST
8. Faenza:S.Pier Dam.Hospital Chir.Vascolare
9. Bologna Villa Erbosa Ortopedia Chirurgia
10. Bologna: Istituti Ortopedici Rizzoli
11. Bologna Maggiore Chir. Vascolare
12. Castiglione dei Pepoli Casa Cura Nobili BO
13. Modena:Hesperia Hospital Angiologia
14. Osp. di Suzzara Mantova Chir. Vascolare
15. Treviso: Studio Odontoiatrico
16. Sassocorvaro: Montefeltro Salute
17. Ancona:Ospedali Riuniti Chir. Plastica
18. Yesi: Villa Serena Chir. Vascolare
19. Osp.Bambin Gesu' Chirurgia Plastica ROMA

Alcuni campi di applicazione clinica dei prodotti di banca

Dermatologia, Vulnologia e Chirurgia plastica:

ustioni, ulcere e ferite cutanee acute e croniche, ferite «difficili»

- ***Ortopedia:*** rigenerazione di tendini, ossa, cartilagine
- ***Chirurgia generale e d'Urgenza:*** traumi viscerali, laparoceli, ernie...
- ***Urologia e Ginecologia:*** ricostruzione uretra, vagina nei traumi e oncologia
- ***ORL/Maxillo/odontoiatria***



CUTE OMOLOGA - CENNI STORICI

Utilizzo clinico di routine di allotrapianti cutanei nelle grandi ustioni come copertura temporanea (Brown e Fryer, 1953)

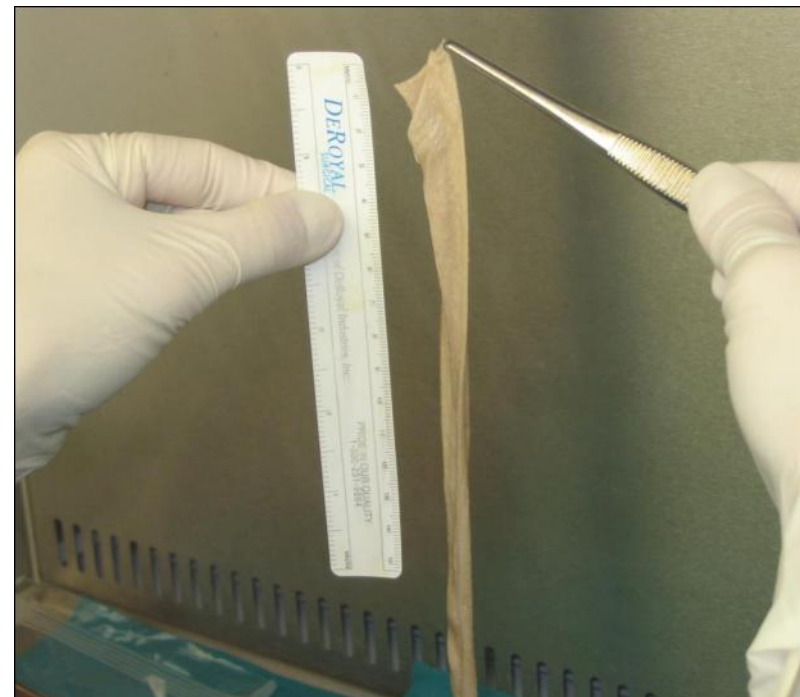
Impiego clinico di allotrapianti crioconservati (Cochrane, 1968)

Impiego clinico di allotrapianti glicerolati (Hermans, 1984)



La cute omologa rappresenta a tutt'oggi
il miglior sostituto cutaneo
esistente.

Agisce come barriera fisiologica e
meccanica
e può essere utilizzata come copertura
TEMPORANEA o PERMANENTE



Vantaggi della cute omologa

- riduzione delle perdite idroelettrolitiche e proteiche
- riduzione delle richieste metaboliche
- **riduzione della carica batterica e delle infezioni**
- **riduzione del dolore**
- miglioramento dello stato generale del paziente
- emostasi
- facilitazione manovre fisioterapiche
- ripetibile

Svantaggi della cute omologa

- rischio di trasmissione di malattie infettive o neoplastiche
- immunogenicità
- costi organizzativi legati al reperimento
- necessità di un banca della cute
- disponibilità variabile

INDICAZIONI della cute omologa

1. **Ustioni di 2° grado profondo e di 3° grado estese ad oltre il 35% della superficie corporea (SALVAVITA)**
2. **Perdite di sostanza estese di origine traumatica e non**
3. **Medicazione biologica temporanea nella sindrome di Lyell con estese disepitelizzazioni**
4. **Ulcere croniche (non healing) o a lenta guarigione**
5. **Medicazione biologica delle aree di prelievi cutanei autologhi**
6. **Piaghe persistenti e/o a lenta guarigione**



**LAVORAZIONE DEL TESSUTO SOTTO
CAPPA A FLUSSO LAMINARE**



CRIOCONSERVAZIONE

Obiettivo: mantenimento integrità e vitalità

- Azoto liquido o in vapori di azoto a -160°C (validità 5 aa)
- Frigorifero a -80°C (validità 2 aa)

Curva di congelamento idonea: $0.5 - 5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ in una soluzione crioprotettiva tamponata (DMSO, glicerolo,...) fino a -196°C (azoto liquido)



CONSERVAZIONE DI CELLULE E TESSUTI TRAMITE CRIOCONGELAMENTO

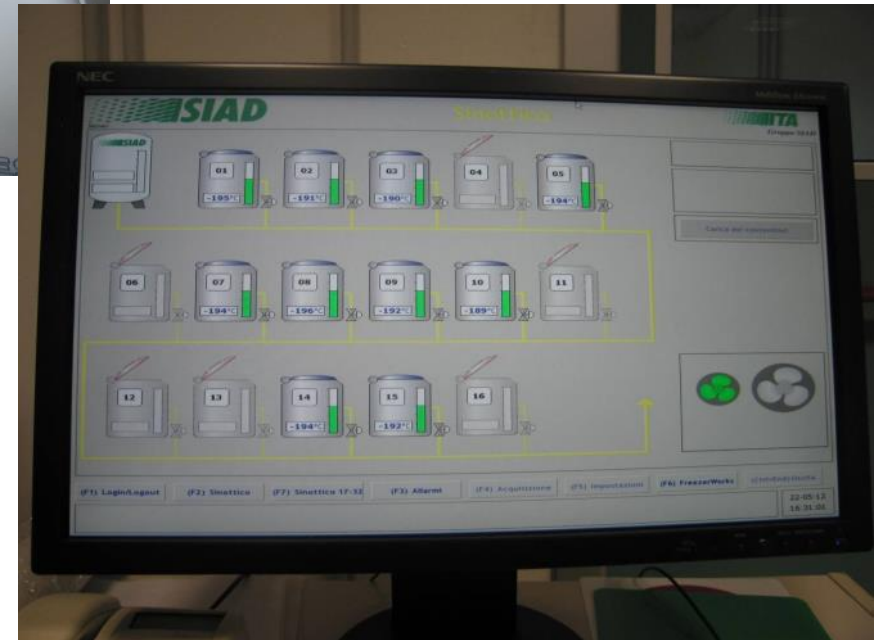
CRIOCONGELATORI A DISCESA PROGRAMMATA



DRY SHIPPER



CRIOCONTENITORI DEDICATI PER CUTE, DERMA, DED E CELLULE STAMINALI





SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna



Nel Grande Ustionato

Cute Omologa = salvavita

**NELLE USTIONI ESTESE E PROFONDE OLTRE IL 35-40%
DELLA SUPERFICIE CORPOREA LA DISPONIBILITA' DI
AREE CUTANEE SANE UTILIZZABILI PER ESPIANTI
DERMOEPIDERMICI AUTOLOGHI NON E' ADEGUATA
ALLE NECESSITA'.**



NEL GRANDE USTIONATO

1.TECNICA DI CUONO

2.TECNICA DI ALEXANDER

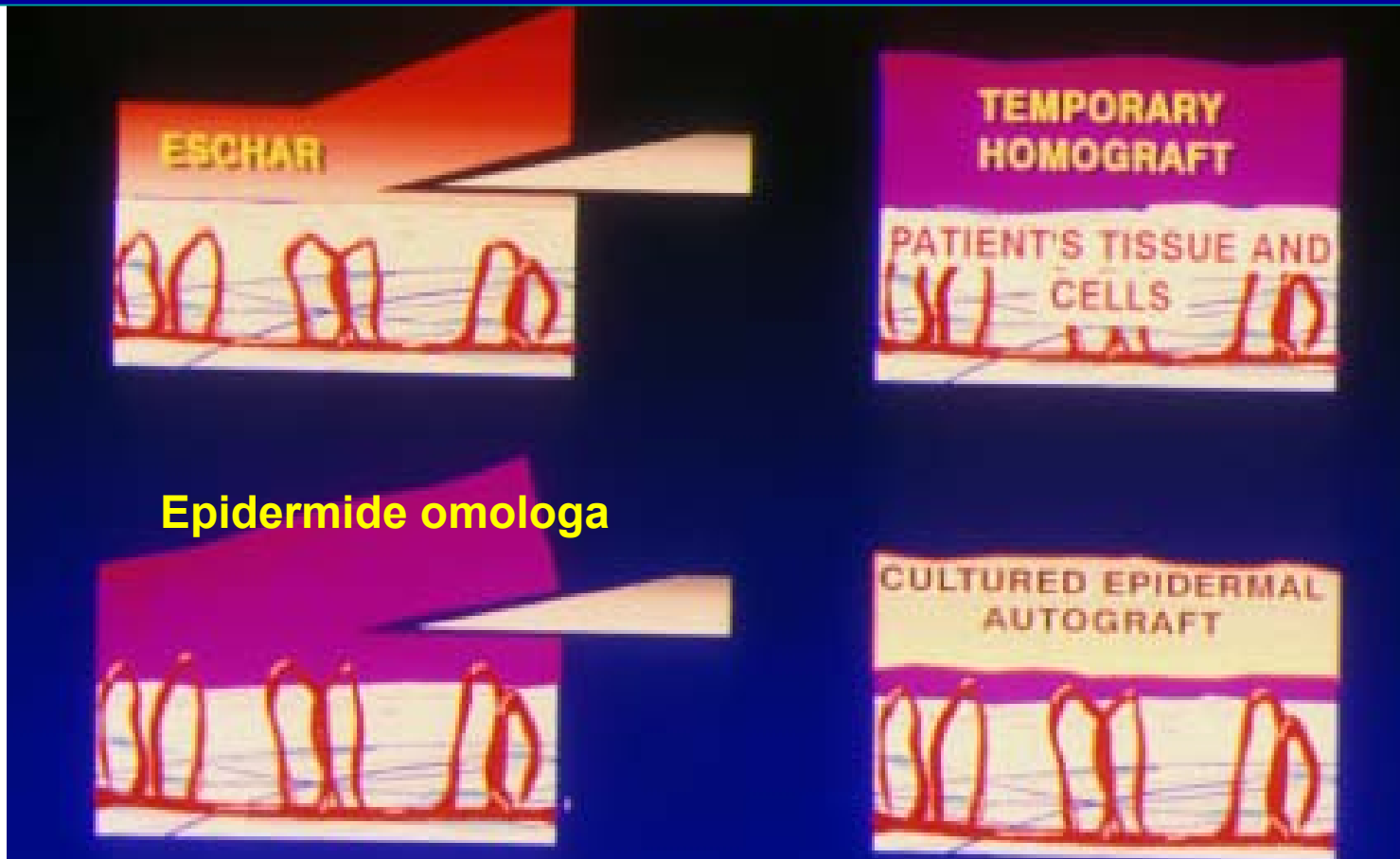
Cuono C, Langdon R, McGuire J. Use of cultured epidermal autografts and dermal allografts as skin replacement after burn injury. Lancet 1986; 1: 1123-4

Alexander JW, MacMillan BG, Law E et al. Treatment of severe burns with widely meshed skin autograft and meshed skin allograft overlay. J Trauma 1981; 21: 433-438



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

LA TECNICA DELL'INNESTO COMPOSTO



Metodica di Cuono

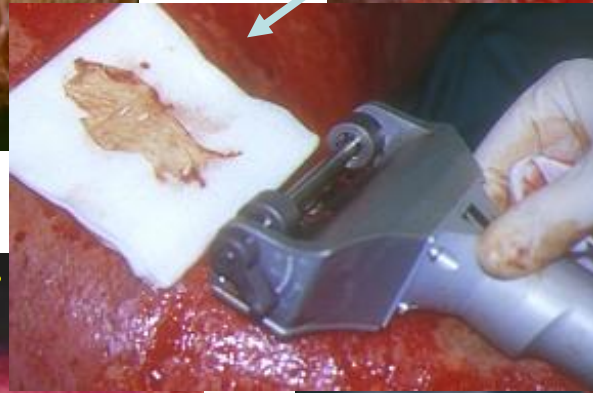
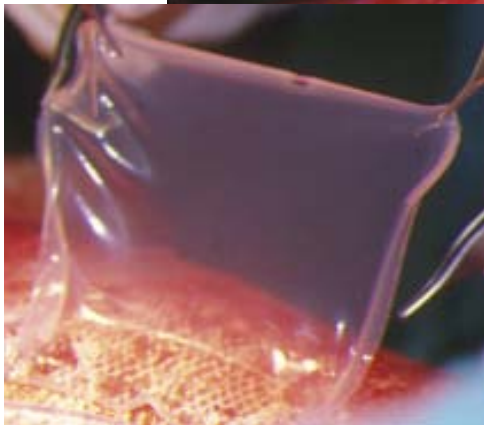
Omoinnesto (1)



Epidermidectomia (2)



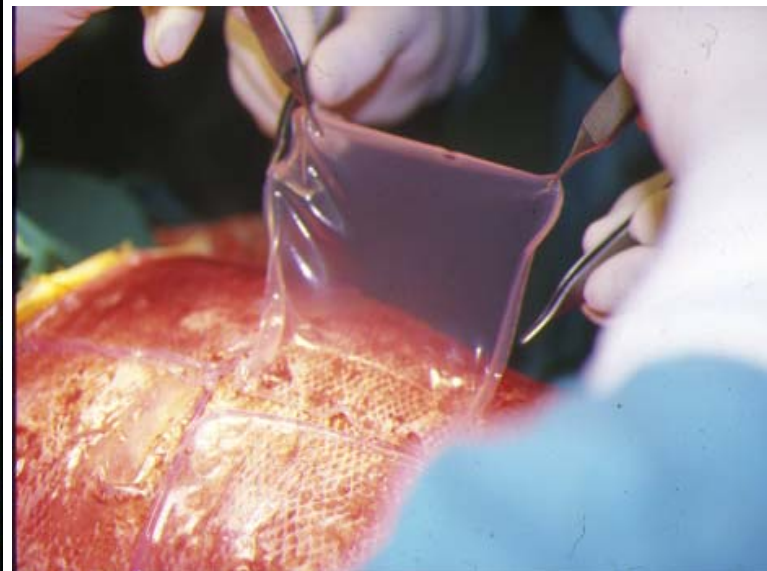
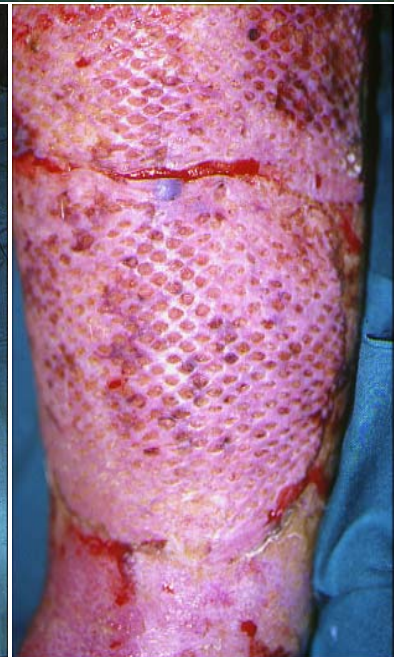
Cheratinociti coltivati autologhi (3)



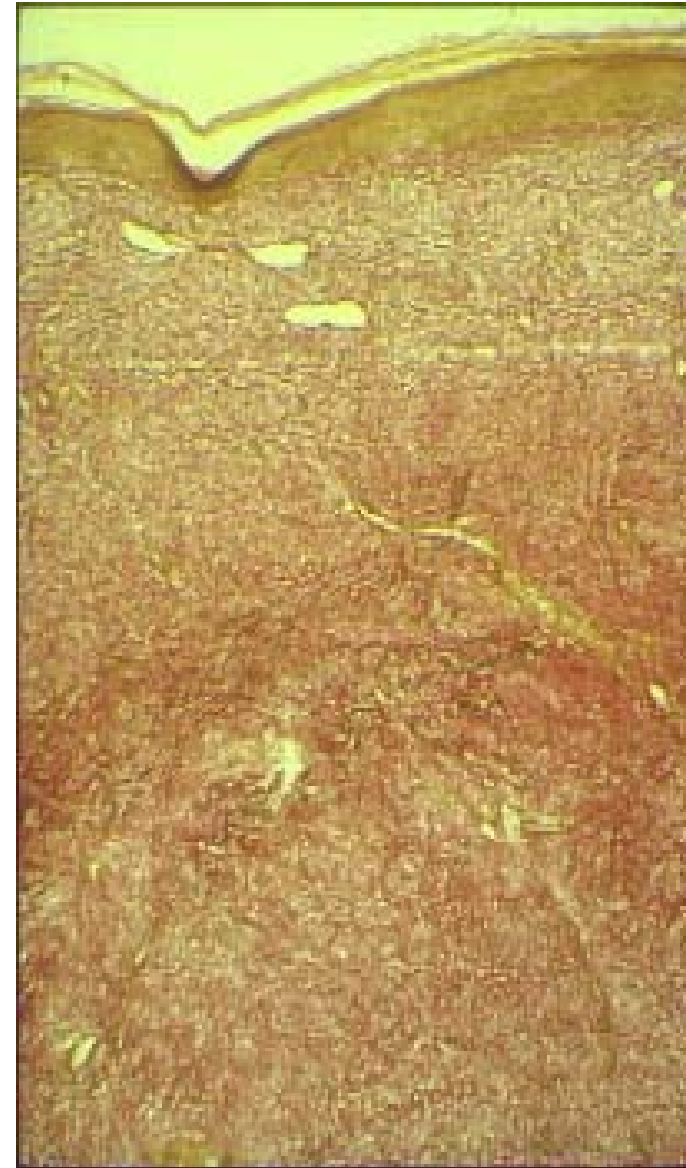
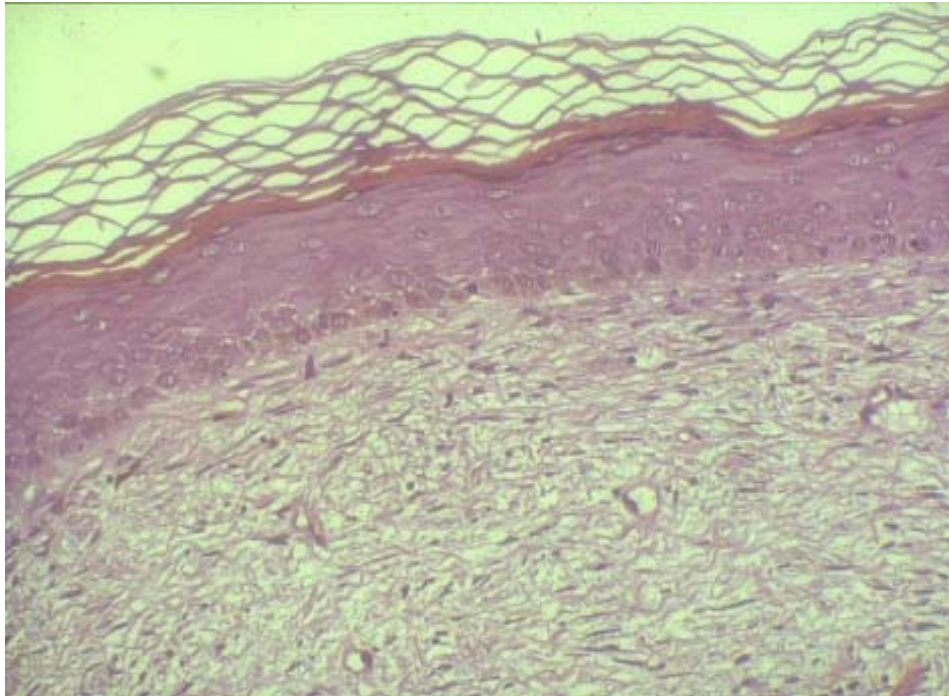
Attecchimento
a 10 gg (4)



TECNICA DI CUONO



Quadro istologico dopo 3 mesi





Dopo 6 mesi






Dopo 2 anni

TECNICA di ALEXANDER

% di estensione chirurgica

espansione autoinnesto (Zimmer a scheda)

40%		4x
60%		6x
80%		9x

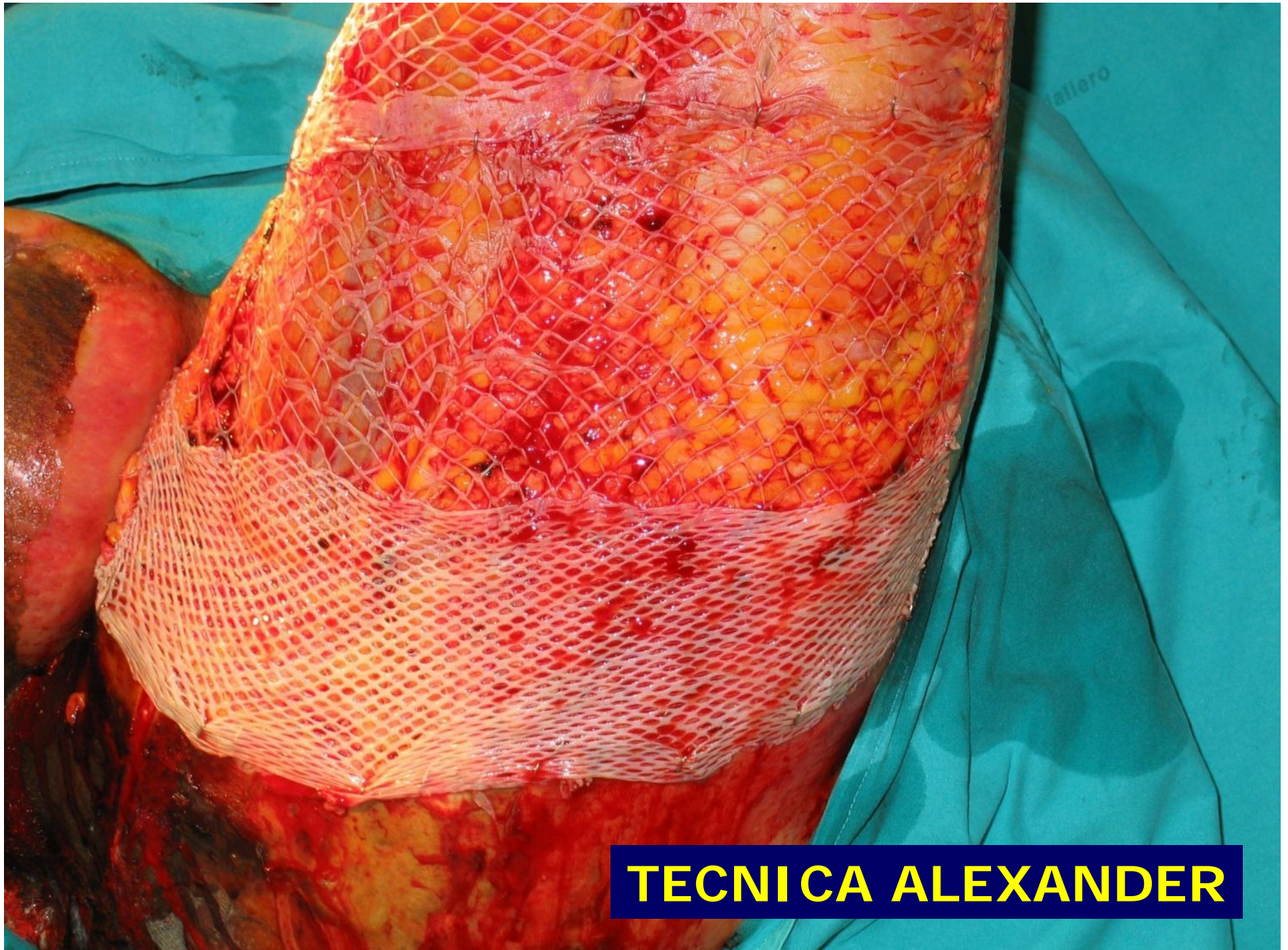
Espansione omoinnesto 2X

Nel 6x colla di fibrina

Nel 9x colla di fibrina, posizionamento con 2 operatori e letto fluidizzato in stanza dedicata



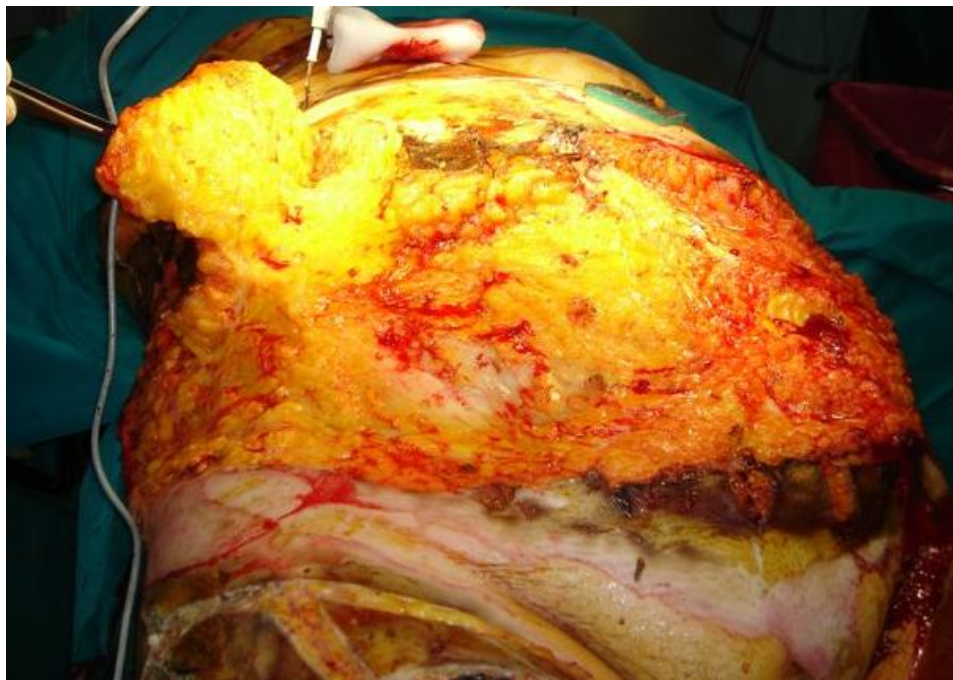
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna



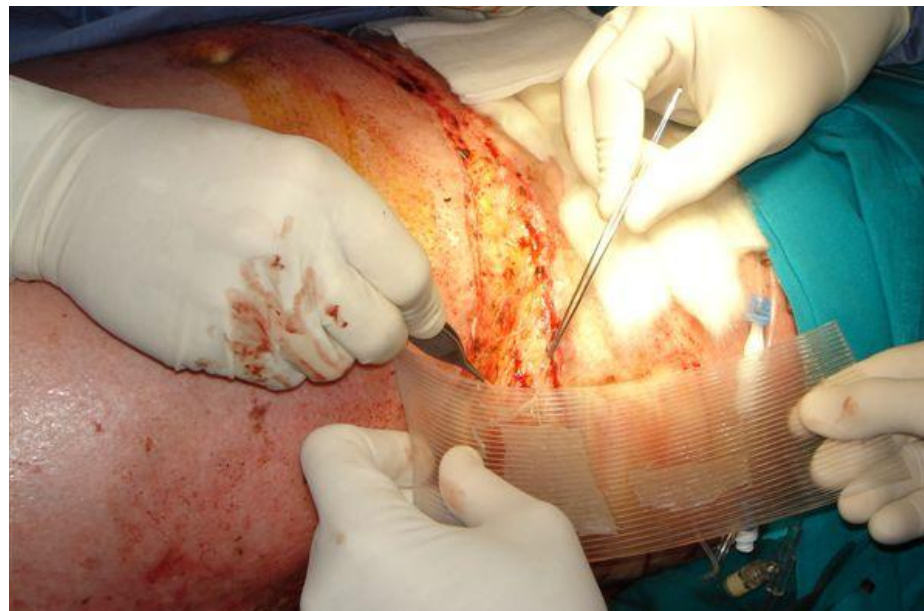
TECNICA ALEXANDER



> 50%
> 70 aa







SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

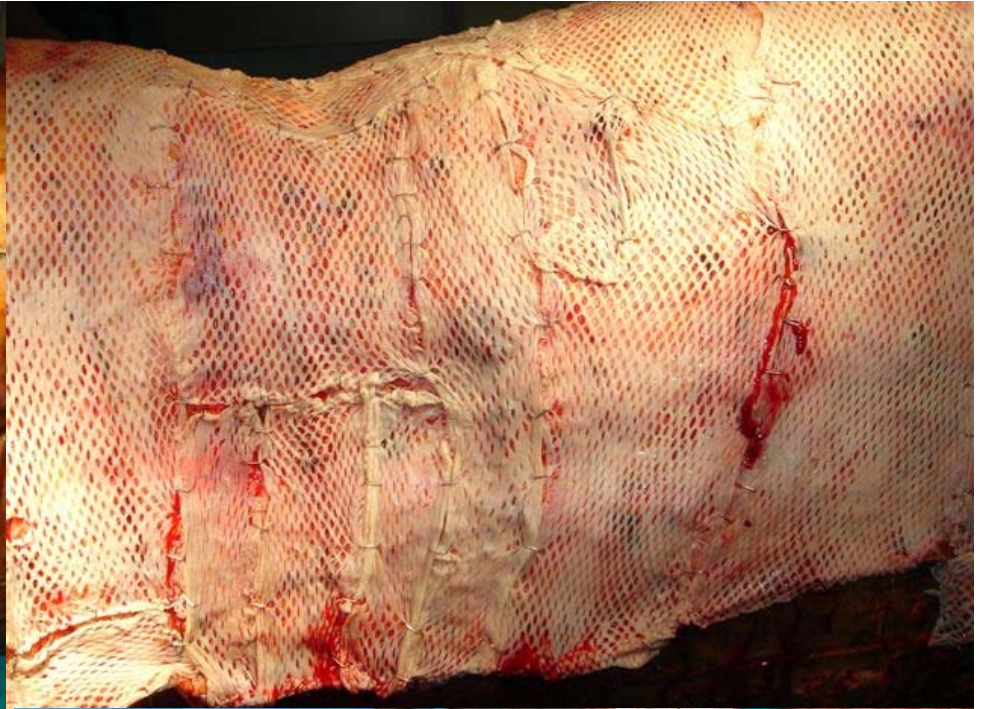
RISULTATO A 15 GIORNI



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna











1 MESE DALLA DIMISSIONE



1 ANNO DALLA DIMISSIONE



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Cesena



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna



TECNICA DI ALEXANDER



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna





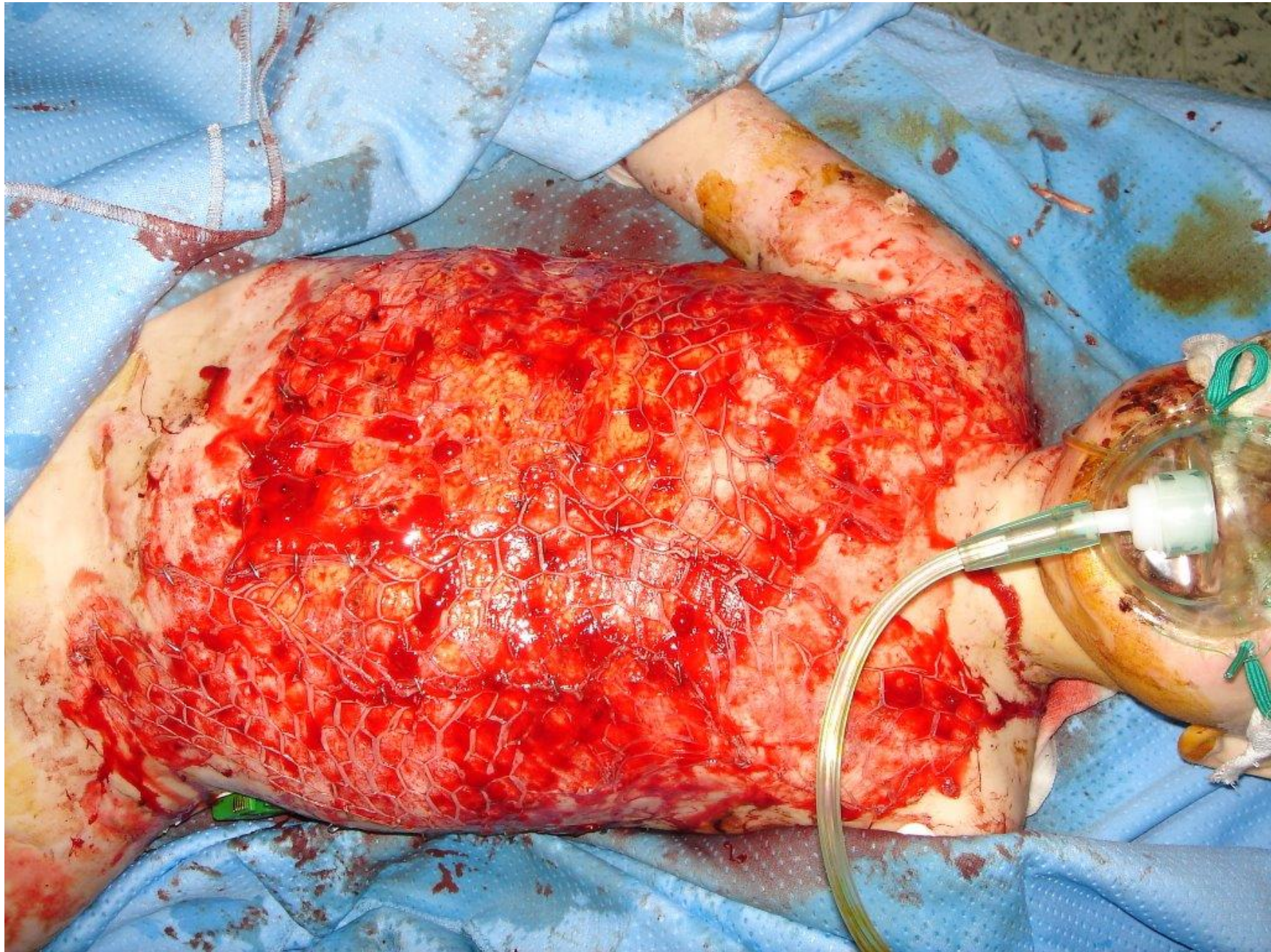
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

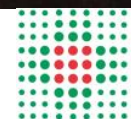


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna





SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

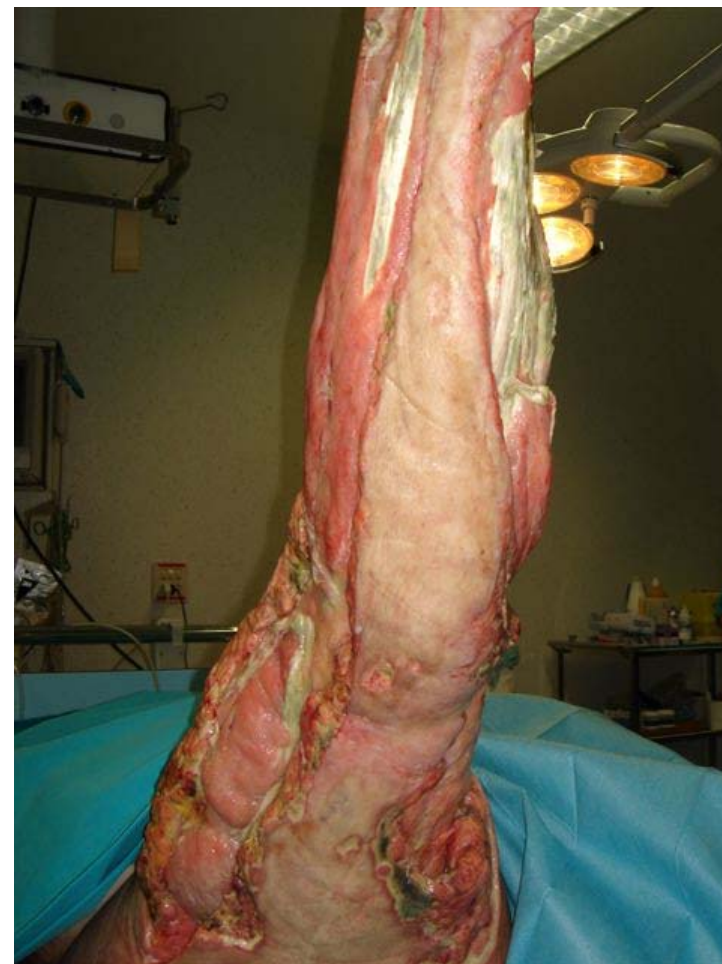


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna



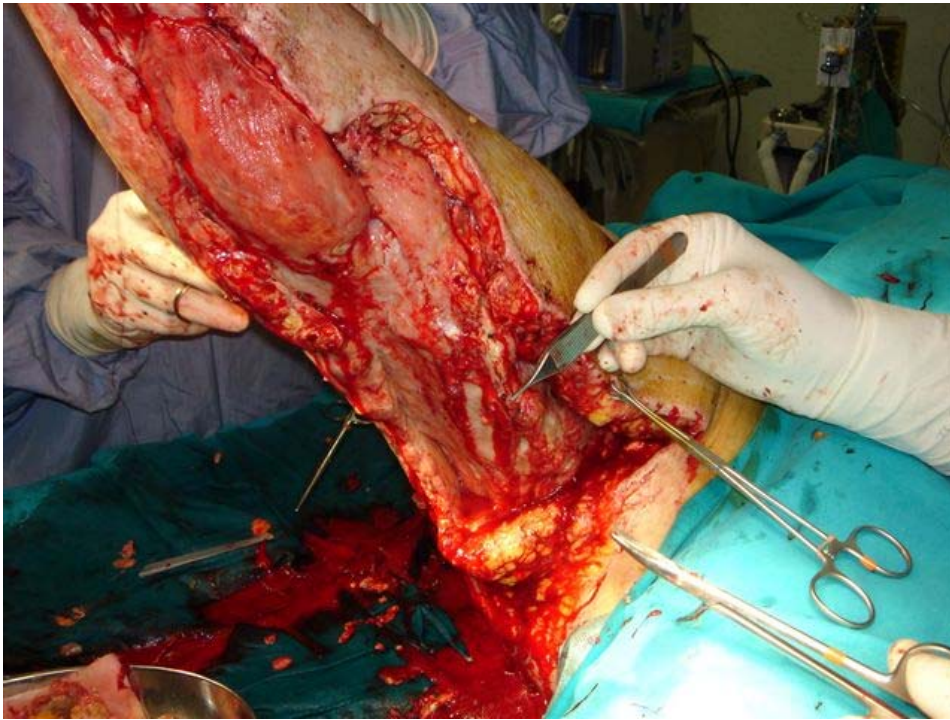


7.11.2008

FASCITE NECROTIZZANTE



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna



7.11.2008



Bonifica chirurgica e VAC silver



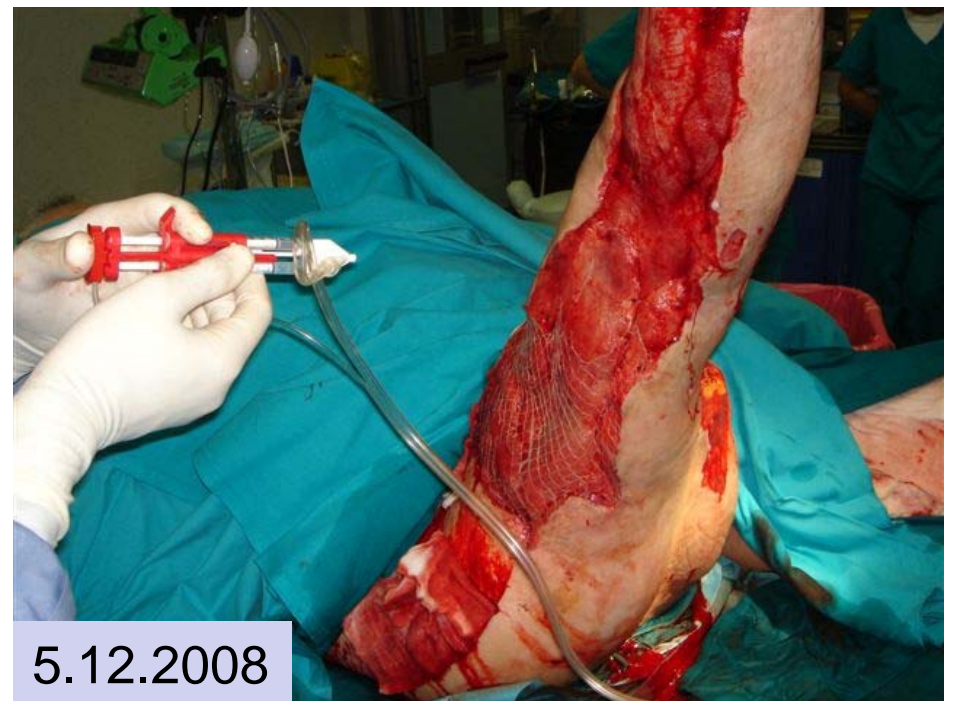
14.11.2008

- Erisipela, cellulite ed iniziale fascite arto controlaterale
- Stato settico persistente
- Addome acuto



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna







9.12.2008



La paziente viene dimessa poco più di 1 mese dopo guarita e deambulante

Follow up a 18 mesi





LYELL



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

Demling RH, Hellerbe S, Lowe NJ.

Burn unit management of toxic epidermal necrolysis.
Arch Surg **1978**;113:758-759

Birchall N, Langdon R, Cuono C, McGuire J.

Toxic epidermal necrolysis: an approach to management
using cryopreserved allograft skin. J Am Acad Dermatol
1987;16:368-372

Heimbach DM, Engrav LH, Marvin JA, Harnar TJ, Grube BJ.

Toxic epidermal necrolysis - a step forward in treatment.
J Am Med Ass **1987**;257:2171-2175

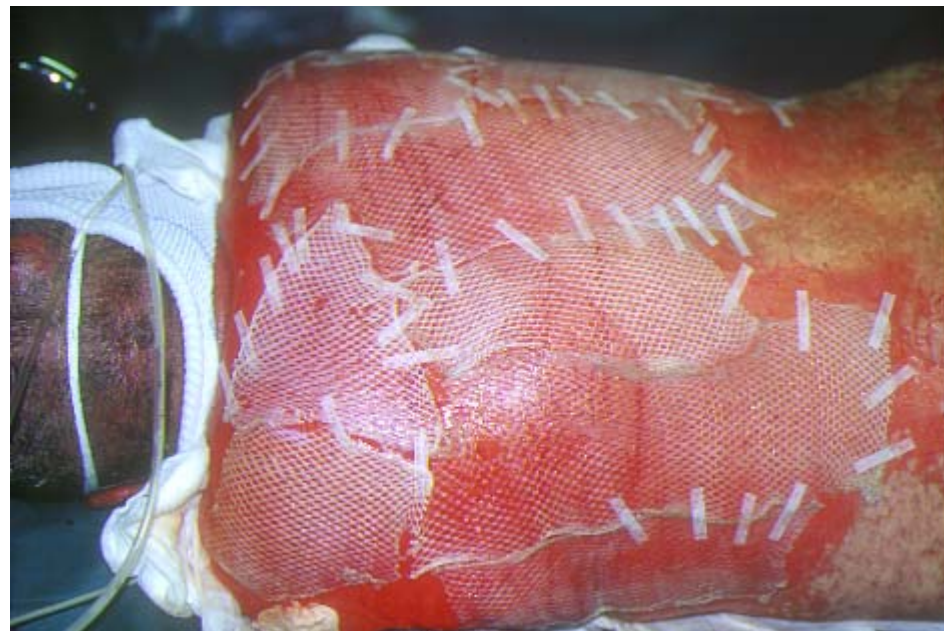
Shun-yuen Ying, Wai-sun Ho, Henry HL Chan.

Toxic epidermal necrolysis: 10 years experience of a burns
centre in Hong Kong. Burns **2001**;27:372-375



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna





MALATTIA DI DARIER

- Questo quadro clinico venne descritto per prima volta indipendentemente da Darier e White nel 1889.
- E' una delle più comuni genodermatosi con un'incidenza di un caso ogni 30.000-50.000 nati.
- Viene trasmessa con modalità autosomica dominante; nel 1993 venne mappato il cromosoma 12q23-24 implicato nella trasmissione della malattia.
- Nel 1999 è stato individuato il gene APT2A2 che codifica per la proteina type 2 sarco(endo)plasmatic reticulum Ca^{2+} -ATPase (SERCA2) responsabile dell'insorgenza del DD.
- Il deficit di questa proteina, agendo sul trasporto del Ca^{2+} sarebbe responsabile dell'alterazione e della stabilità dei desmosomi nei cheratinociti.







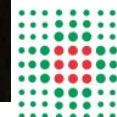






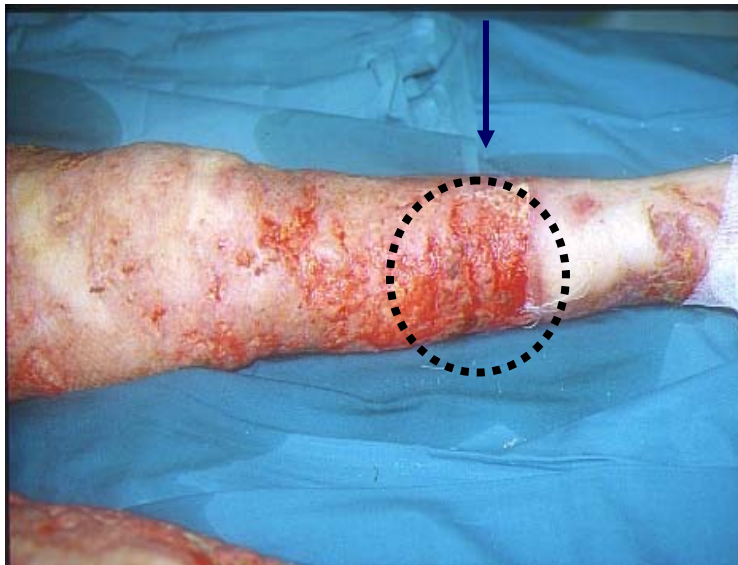


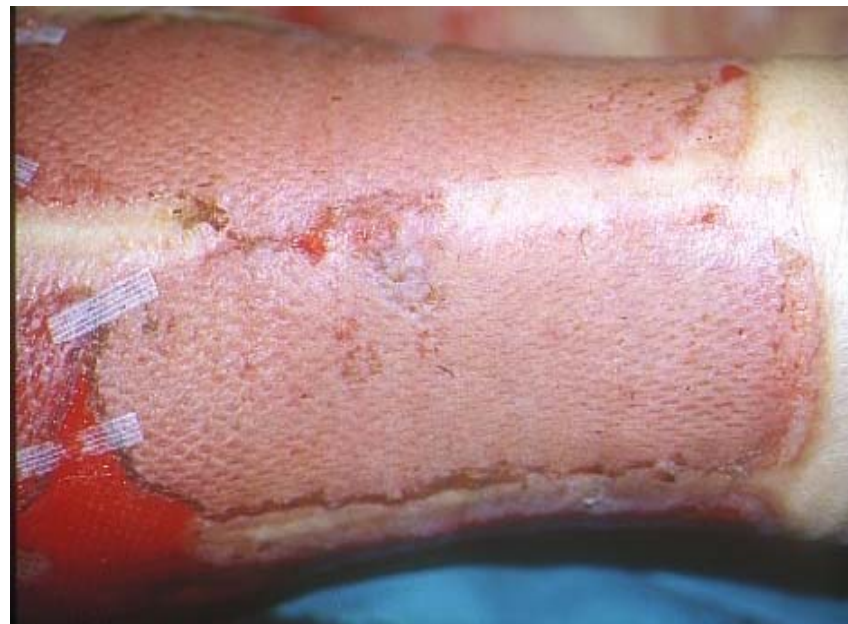
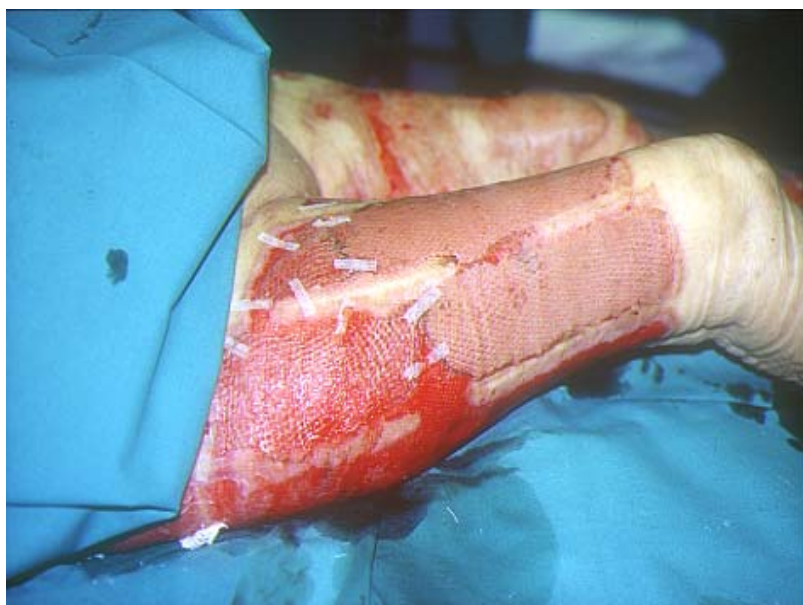




SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

Omoioinnesto come medicazione biologica su aree di prelievo





Attecchimento



dopo 5 giorni



Dopo 1 settimana

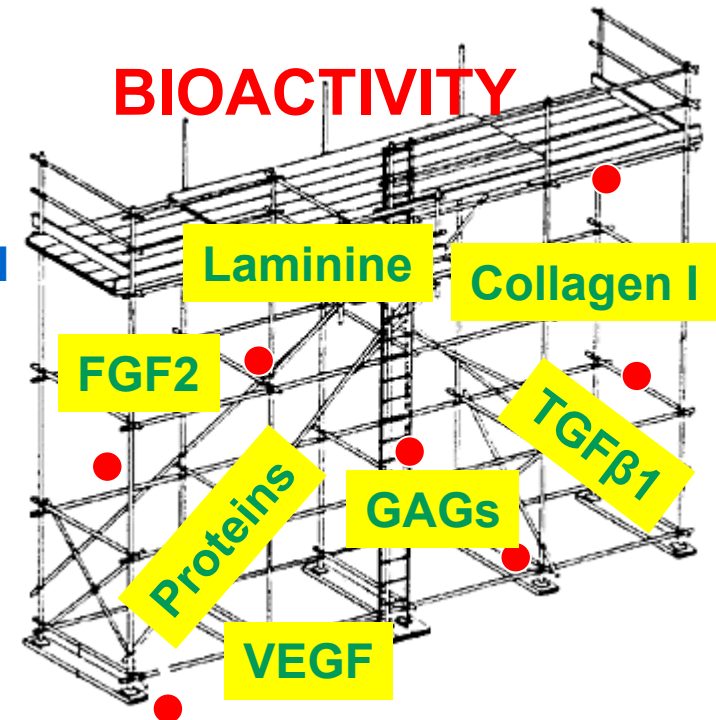


MATRICI DERMICHE DECELLULARIZZATE

SCAFFOLD cell free



DECELLULARIZATION



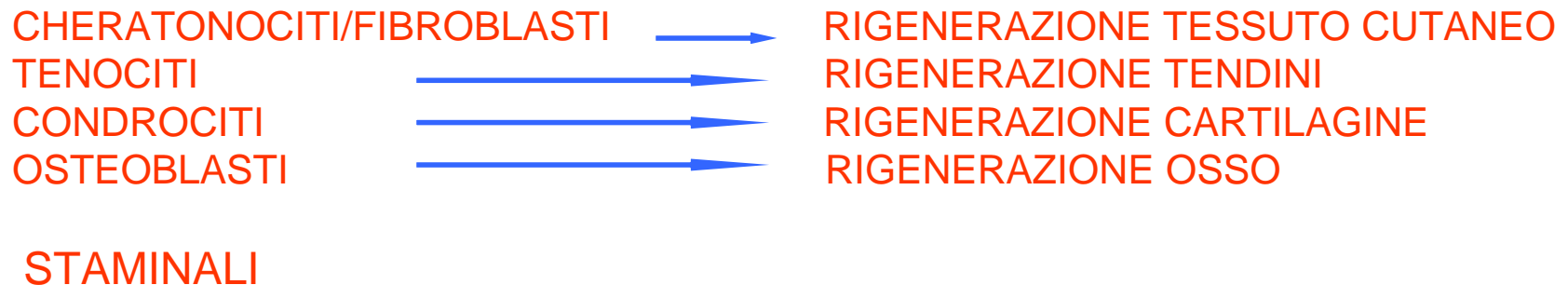
BIOACTIVITY: phenomenon by which a biomaterial elicits or modulates biological activities through a desired physiological response in a physiological way

STUDI DERMA OMOLOGO DECELLULARIZZATO **DA GENNAIO 2006-GENNAIO 2009: 90 DONATORI**

0. MESSA A PUNTO PROTOCOLLO DECELLULARIZZAZIONE

1. STUDI IN VITRO

2. STUDI EX-VIVO CON COLTURE CELLULARI



3. STUDI COMPARATIVI CON SCAFFOLD COMMERCIALI

4. STUDI PRECLINICI NEL MODELLO ANIMALE (RATTO)

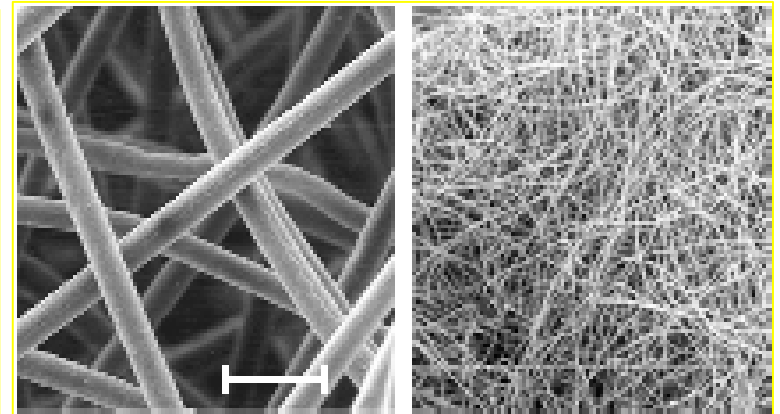
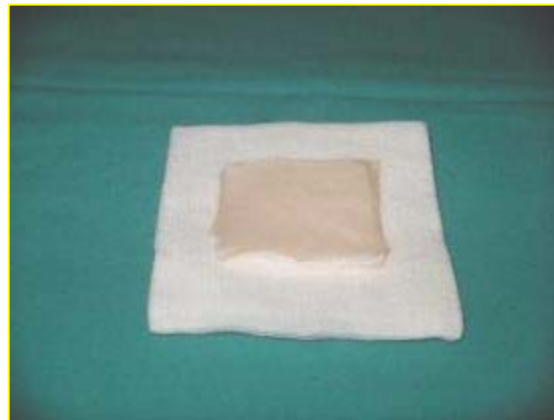
5. AUTORIZZAZIONE ALLA DISTRIBUZIONE (CNT-CRT)

DERMA DI DONATORE (OMOLOGO) DECELLULARIZZATO: Scaffold cell free ottenuto dalla decellularizzazione di tessuto di donatore

Bondioli, Fini, Veronesi, Giavaresi, Tschon, Cenacchi, Cerasoli, Giardino, Melandri
J. Tissue Engineering and Regenerative Medicine 2012 DOI 10.1002/term

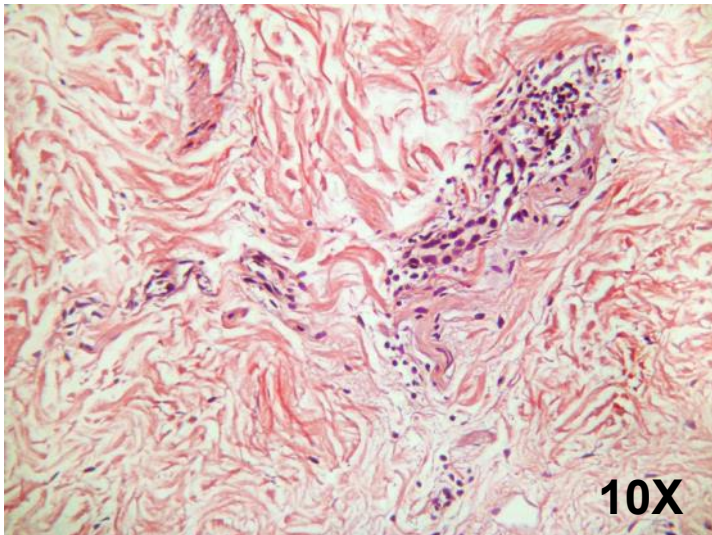
PCT N. IM2008/002753

Bondioli E., Fini M., Giardino R., Melandri D.

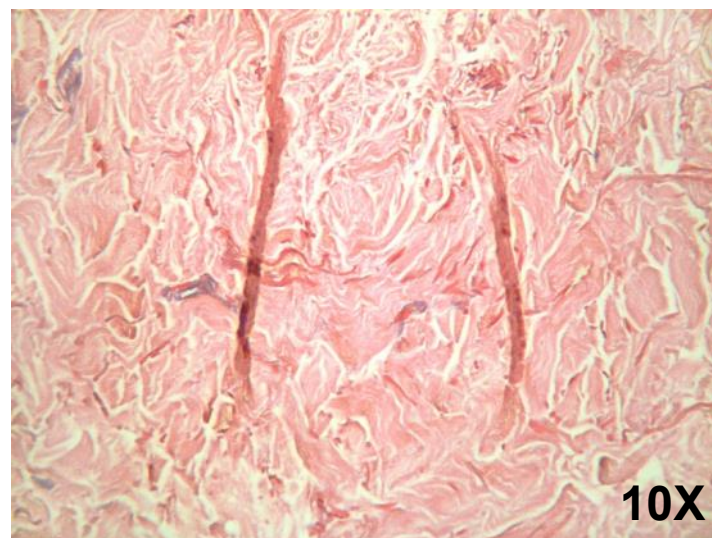
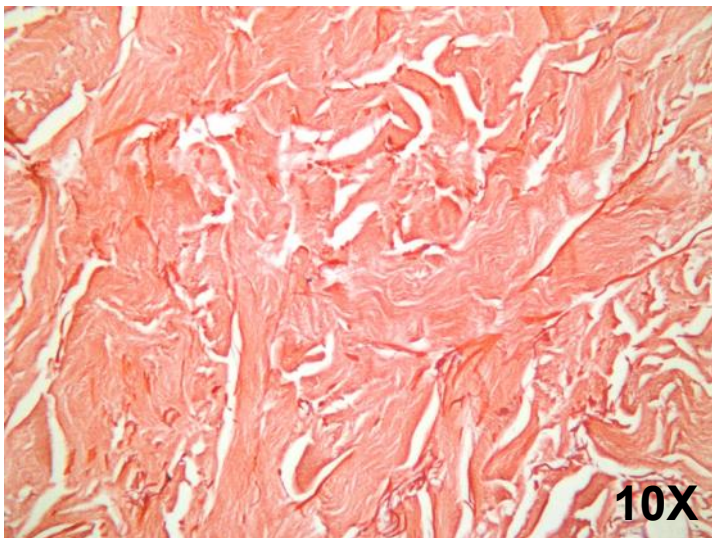
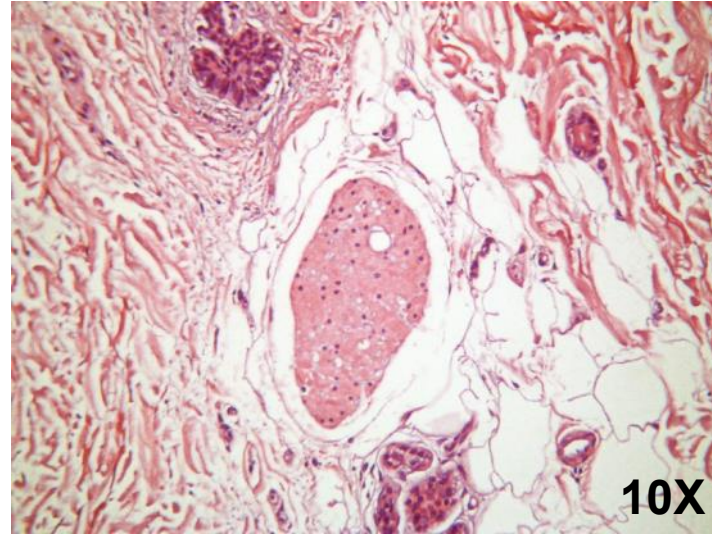


DERMA OMOLOGO PRELEVATO (CNTR)

SAMPLE 2



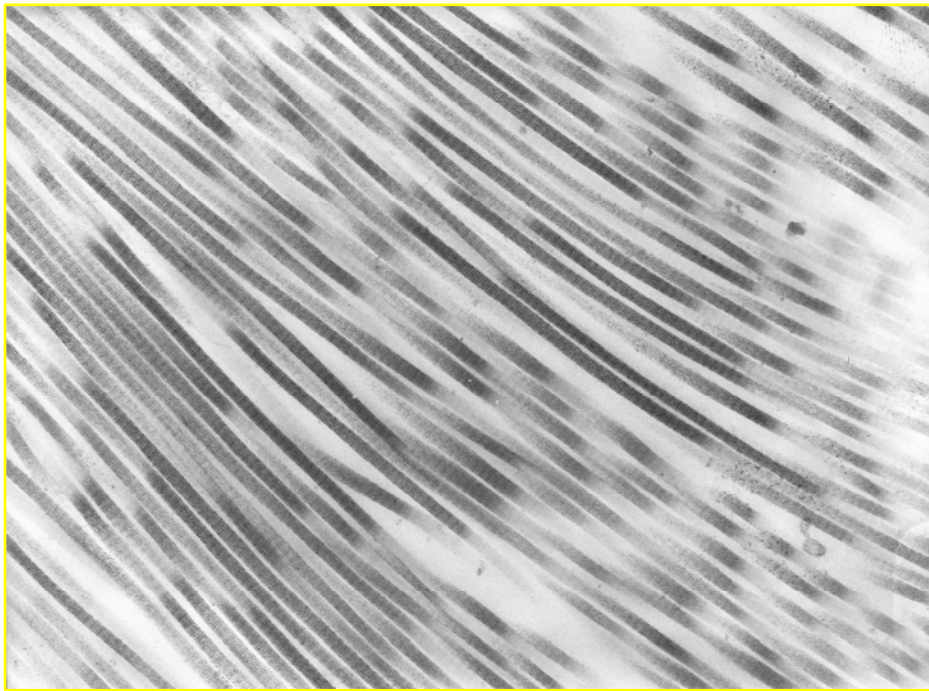
SAMPLE 3



DERMA OMOLOGO DECELLULARIZZATO

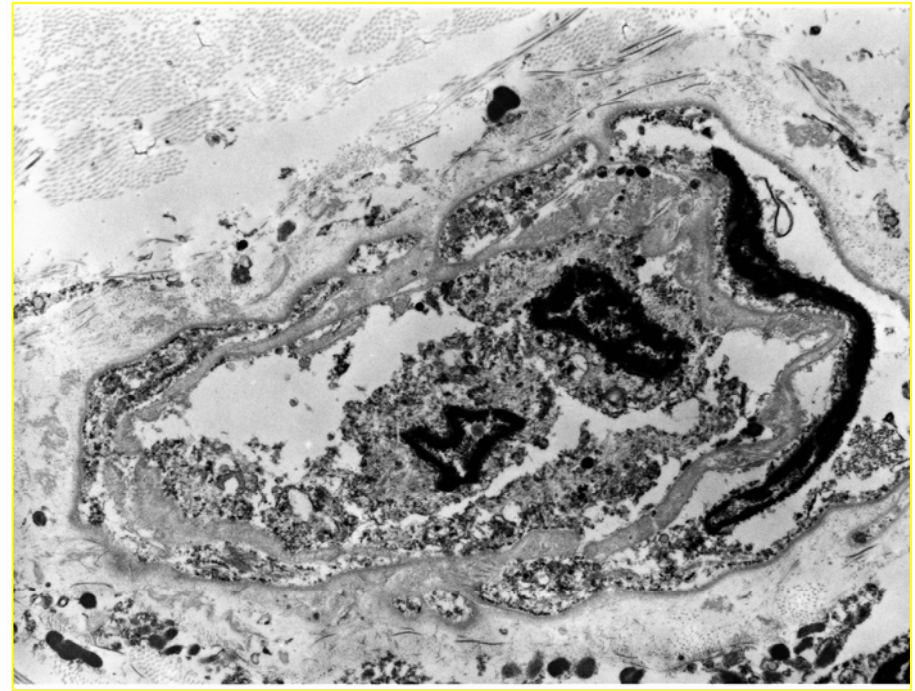
MANTENIMENTO struttura fibrosa e vascolare

Struttura FIBROSA



(Fibre collagene, TEM)

Struttura VASCOLARE



(Struttura vascolare necrotica, TEM)

ADESIONE A 3 GIORNI DI UN TENOCITA SU SCAFFOLD
capacità di accogliere differenti linee cellulari



CONDROCITI UMANI SU DERMA OMOLOGO DECELLULARIZZATO



PZ ULCERA VASCOLARE ARTERIOSA ARTO INFERIORE DX





DOPO 20 GG DI VAC



INNESTO AUTOLOGO SOTTILE FENESTRATO

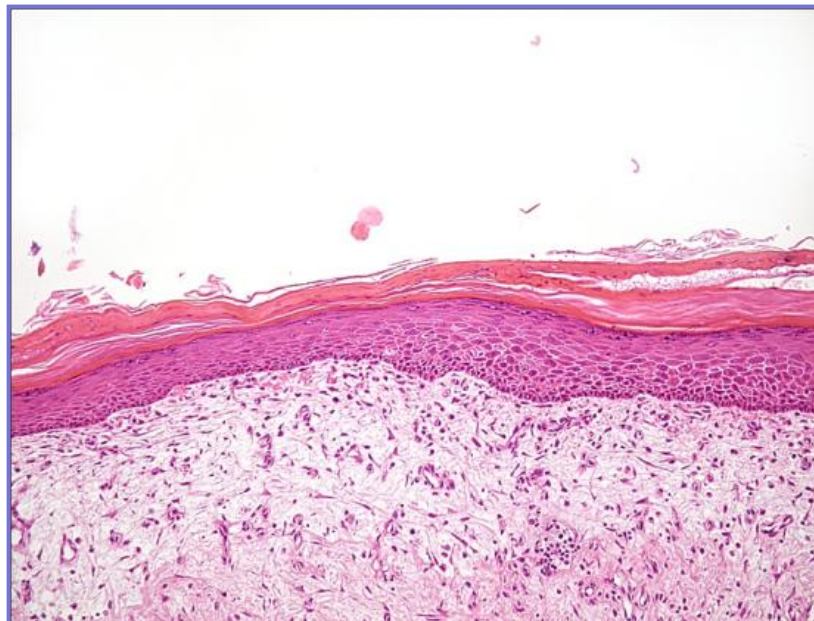




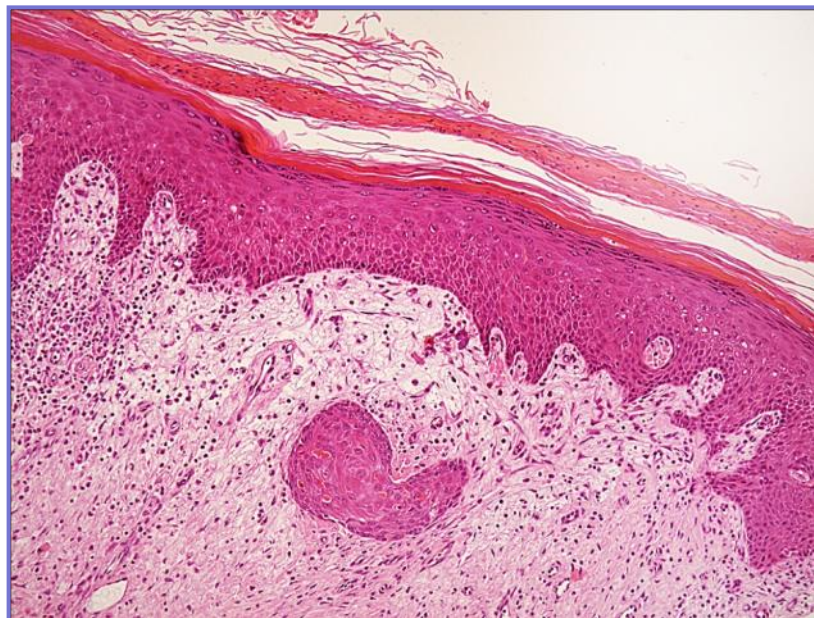
Dopo 4 mesi

18 15:56

***FOLLOW-UP a 30 GG
dall'innesto/trapianto***



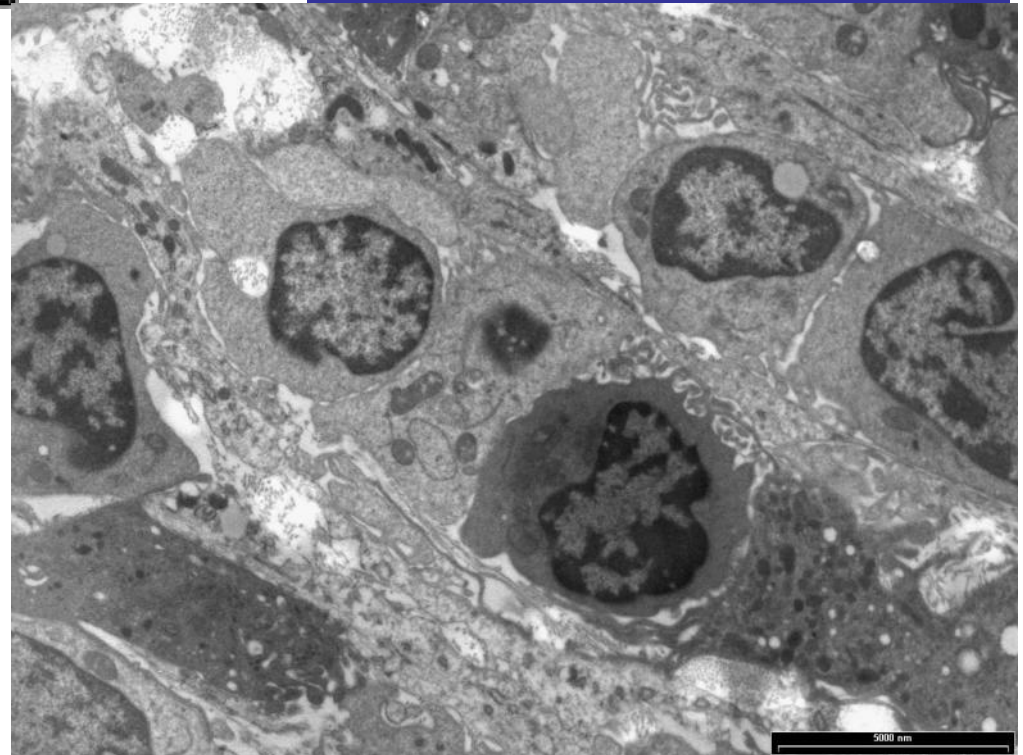
***FOLLOW-UP a 4 MESI
dall'innesto/trapianto***



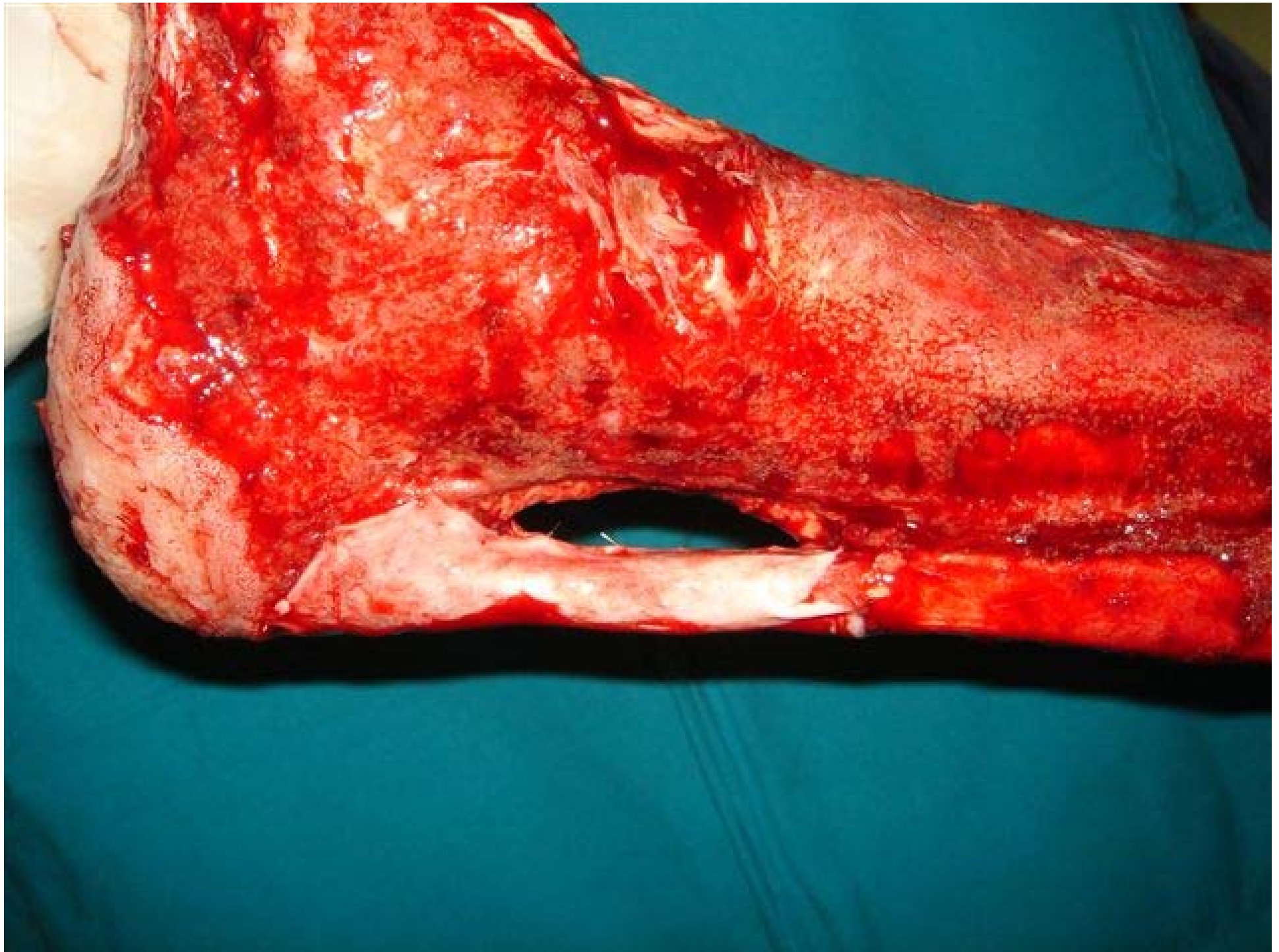
M.E.

FIBRE ELASTICHE E COLLAGENICHE

CHERATINOCITI E FIBROBLASTI













DOPO 20 GG

**INNESTO
AUTOLOGO 6X**





RISULTATO A 18 MESI



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna



MELANOMA IN SITU





FOLLOW UP A 45 GIORNI



FOLLOW UP



2 MESI



2 ANNI

Incidente stradale con ustioni, trauma da schiacciamento e fratture







Derma decellularizzato
+
Innesto autologo sottile
+
PICO



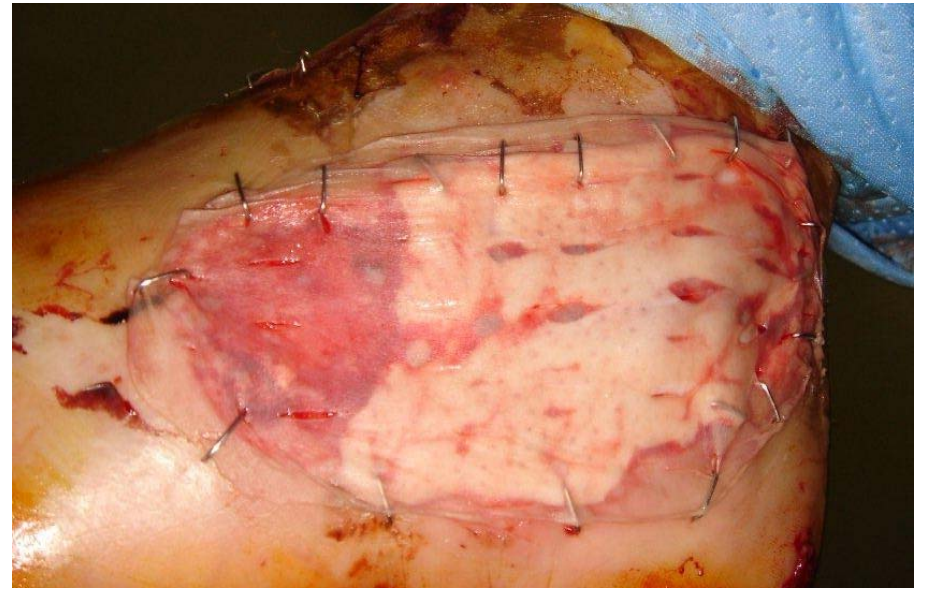
3 gg



7 gg



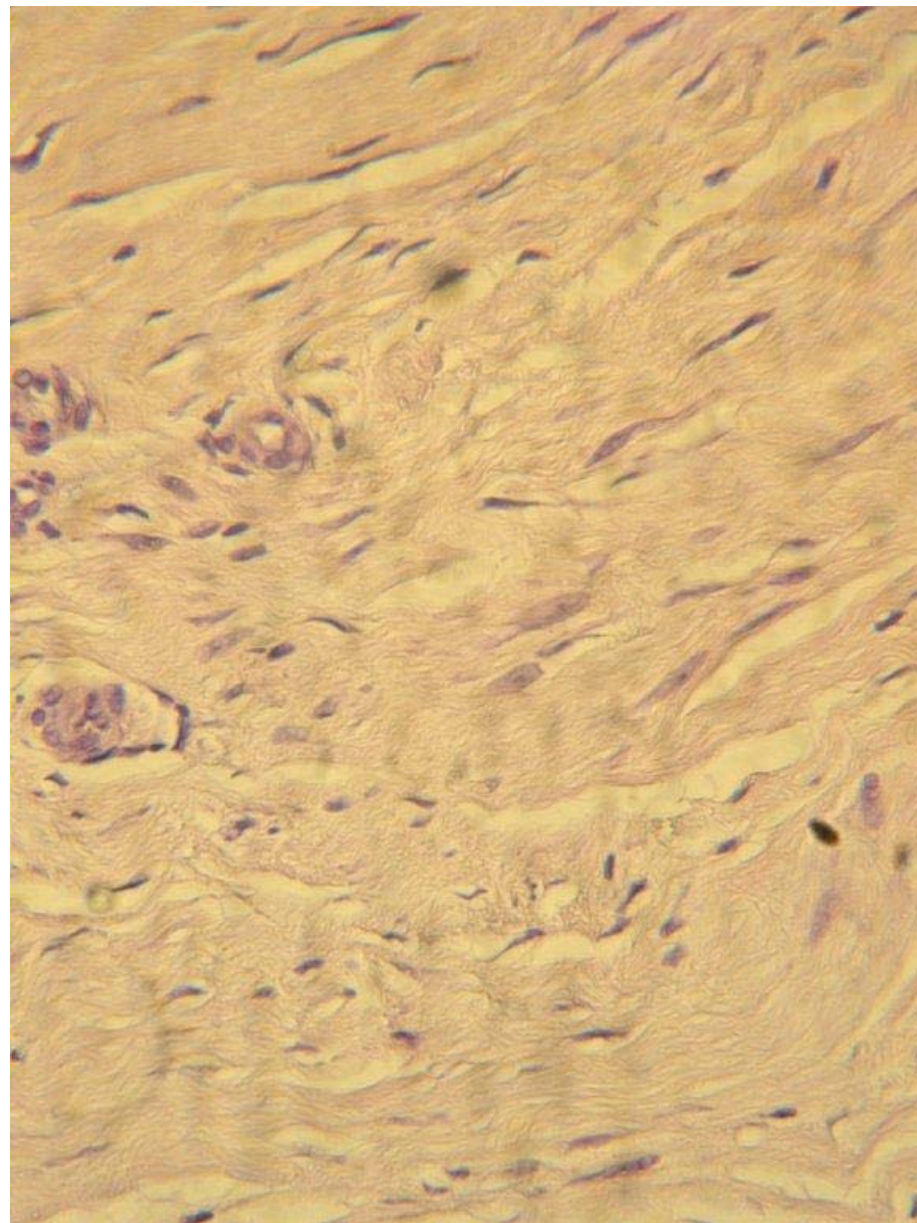
14 gg





Follow up a 1 anno





FOLLOW UP A 1 ANNO: ASPETTI ISTOLOGICI

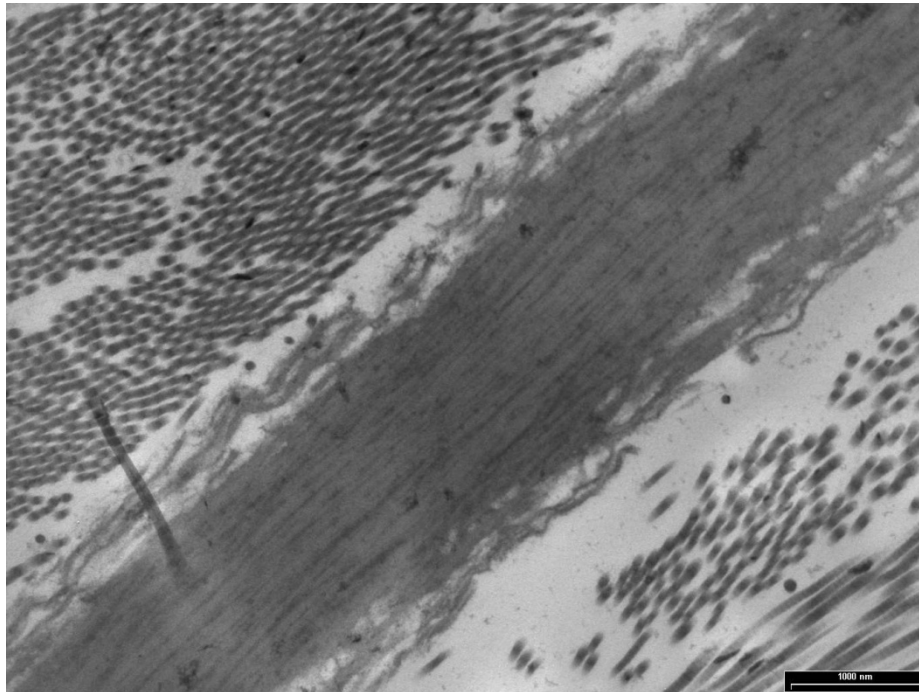


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

M.E.

CHERATINOCITI E FIBROBLASTI

FIBRE ELASTICHE E COLLAGENICHE

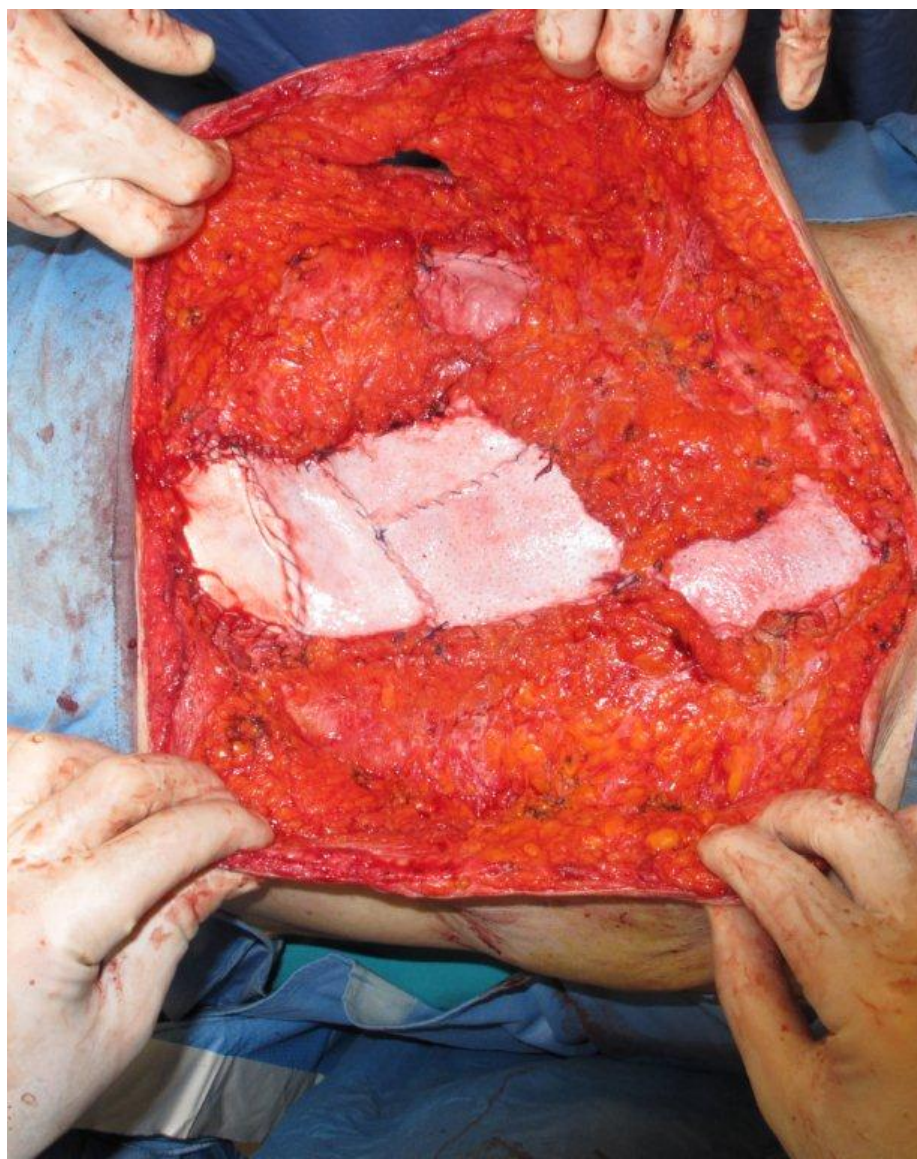
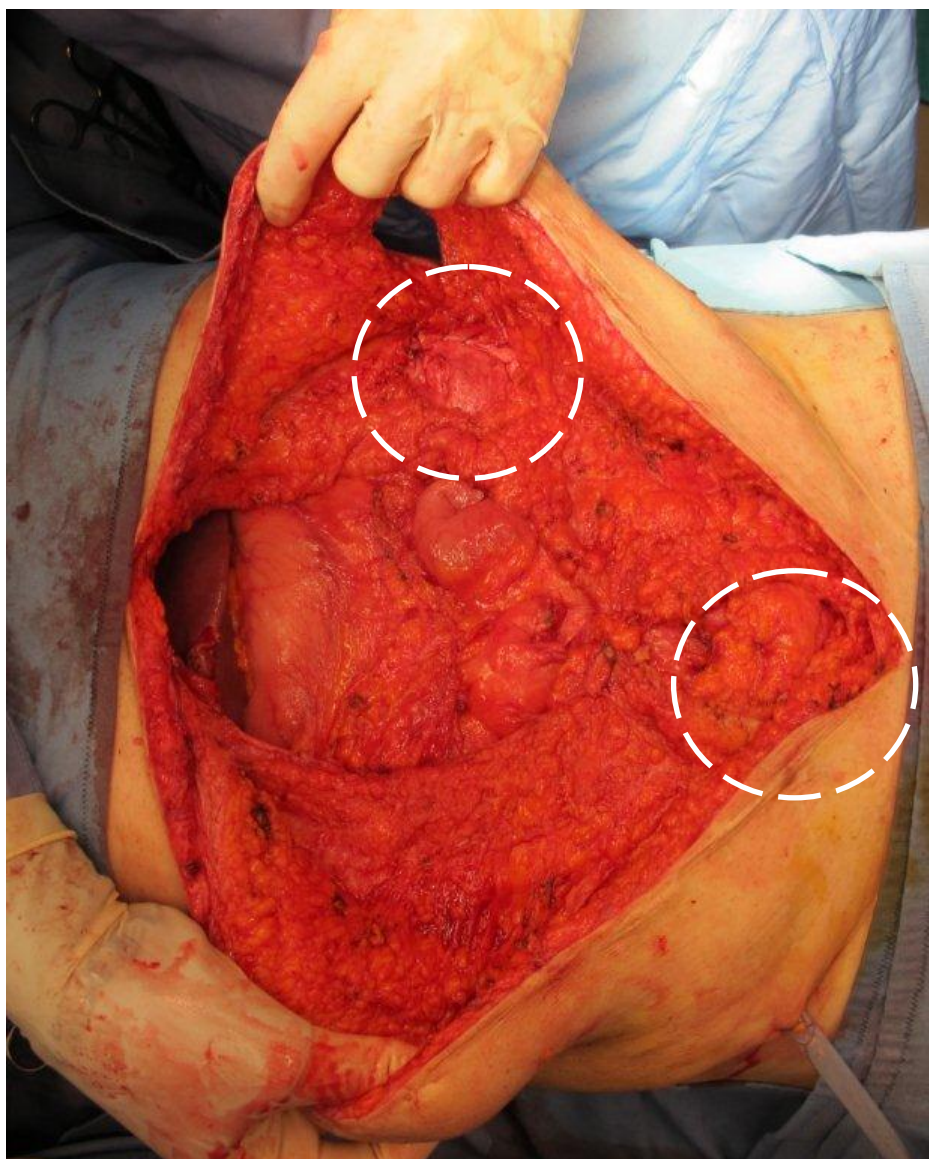


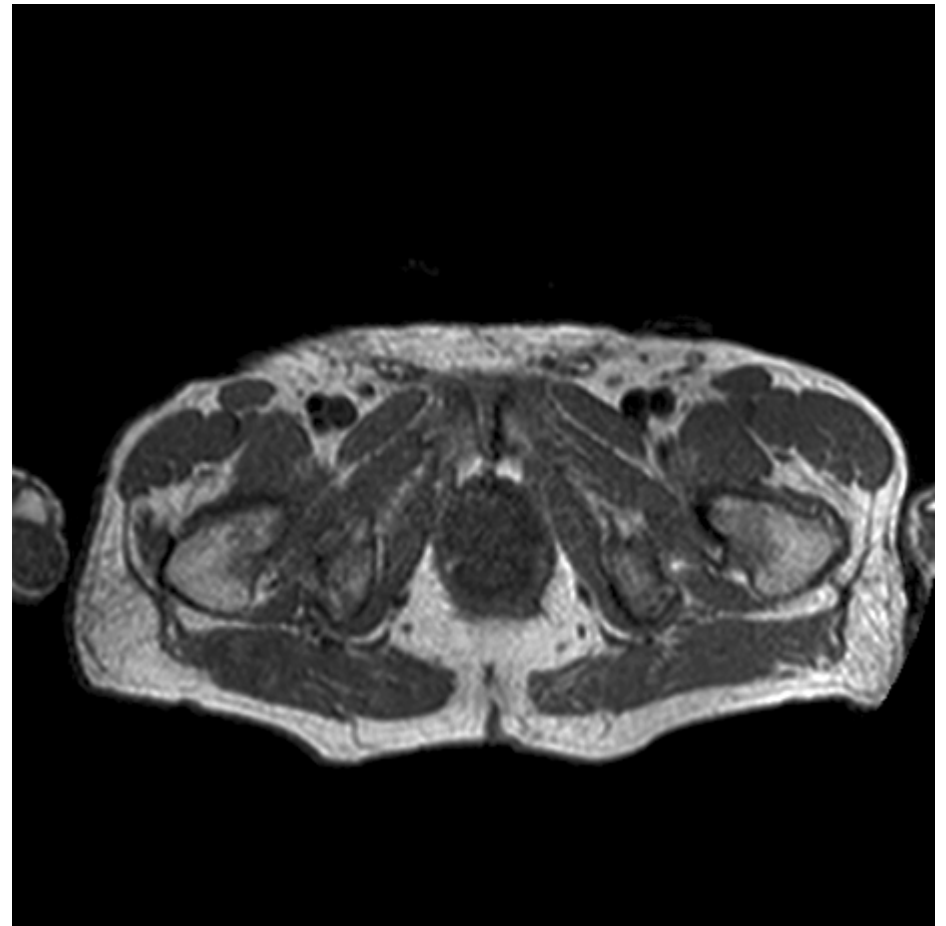
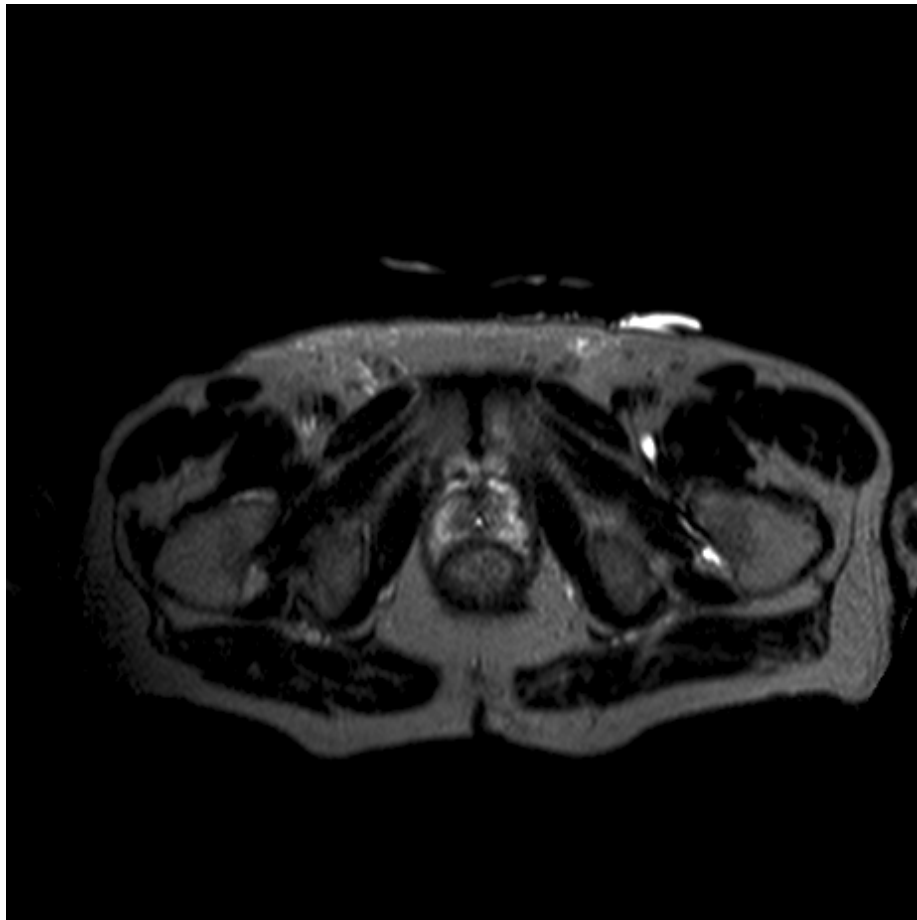
Paziente 65 anni : laparoceli



Visceri addominali esposti

Dott P. Ruscelli- U.O. Chirurgia Generale e D'Urgenza Osp. Bufalini Cesena

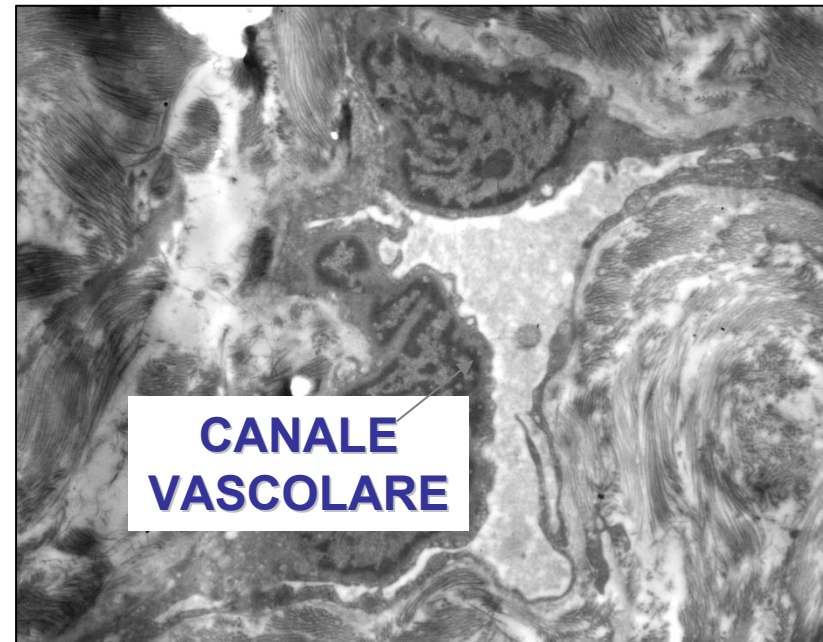
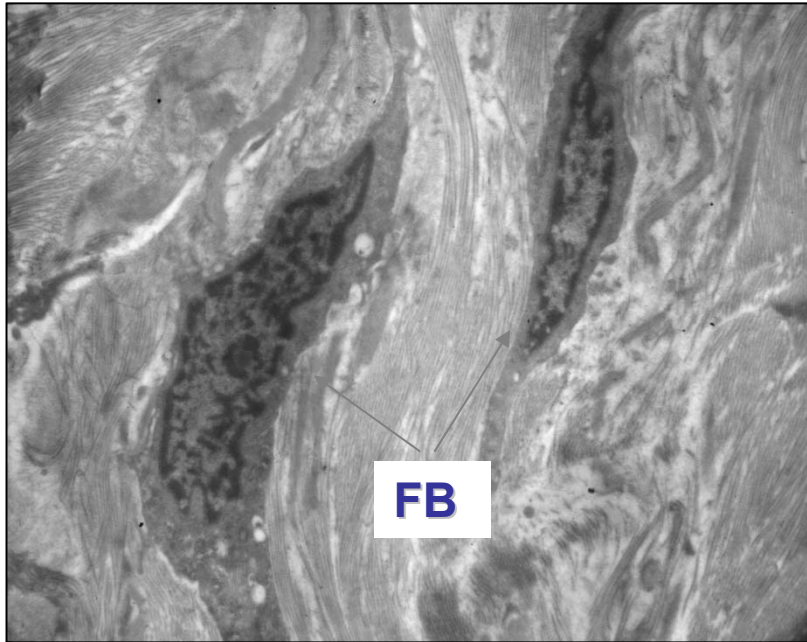




Controllo con RNM dopo 1 mese

diastasi dei muscoli retti addominali con presenza di sintesi parietale a sede mediana e paramediana sx, con tessuto che appare omogeneo ed ipointenso in tutte le sequenze senza segni di necrosi.

Risultati microscopia elettronica (TEM) DOPO 3 MESI



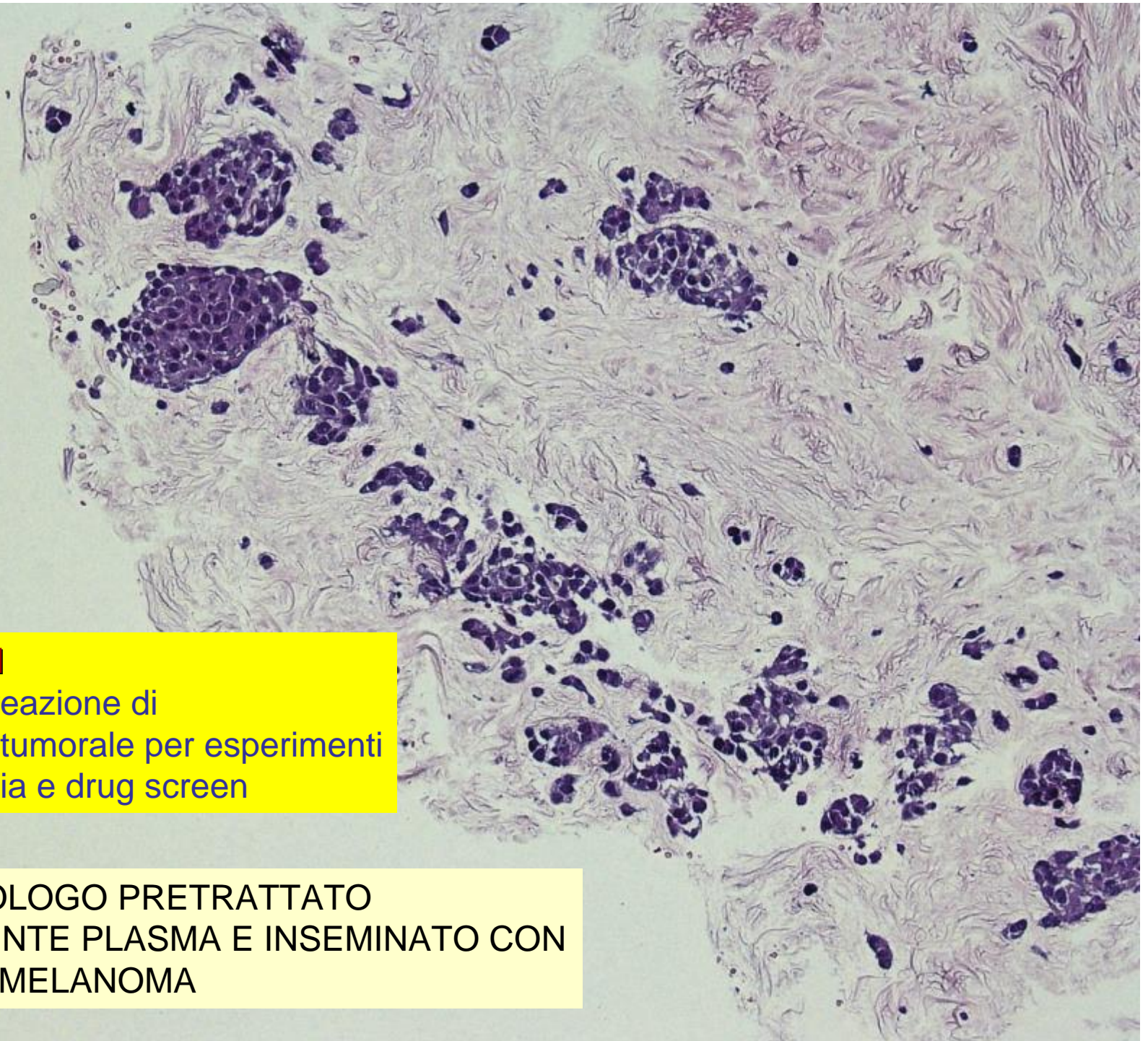
**Dip. Scienze Biomediche Neuromotorie,
Università degli Studi di Bologna**

**Prof.ssa Giovanna Cenacchi
Dott.ssa Valentina Papa
Dott.ssa Martina Ghetti**

48 h 10x

ATTIVITA' DI RICERCA: creazione di microtessuto tumorale per esperimenti di radiobiologia e drug screen

DERMA OMOLOGO PRETRATTATO
CON SORGENTE PLASMA E INSEMINATO CON
CELLULE DI MELANOMA



GRAZIE

PER

L'ATTENZIONE

