

Progetto: Miglioramento delle attività e procedure di Immunogenetica e Immunologia dei trapianti di cellule staminali e di organi solidi nell'ambito del Registro donatori volontari di midollo osseo e in materia di donazione, prelievi e trapianti di organi, tessuti e cellule - Progetto identificato con chiave contabile 200910. Centro di costo DL 500101

Proponente e Responsabile scientifico del Progetto:

Prof. Carlo Carcassi, Responsabile S: C. Genetica Medica e del Registro Regionale Donatori Midollo osseo. S.O. Binaghi ASSL Cagliari

Il progetto di ricerca si propone di migliorare i metodi attualmente adottati per la selezione dei donatori di midollo osseo nei trapianti allogenici non correlati e incentivare il reclutamento di nuovi donatori di cellule staminali emopoietiche.

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE) si è affermato come una delle strategie terapeutiche più utili nella cura di emopatie maligne (es: leucemie acute o croniche, mieloidi o linfoidi) o ereditarie (Talassemia Major) per le quali le terapie convenzionali non offrono che scarse o nulle possibilità di guarigione.

Per eseguire un trapianto di Cellule staminali ematopoietiche allogenico (cioè da donatore) è necessario trovare il donatore idoneo e compatibile. La prima ricerca viene eseguita all'interno della famiglia. Il paziente ed i suoi familiari (di regola genitori e fratelli) vengono sottoposti ad indagini di laboratorio (tipizzazione HLA) per valutare se esiste fra di loro un possibile donatore. Tali esami vengono eseguiti dal laboratorio HLA di pertinenza del Centro Trapianti attraverso un semplice prelievo di sangue. La probabilità che due fratelli siano HLA perfettamente compatibili è del 25-30%.

Quindi, in carenza del fratello HLA identico (compatibile al 100%) esistono possibili alternative: o si utilizza come donatore un familiare parzialmente compatibile oppure è necessario attivare la ricerca di un soggetto non familiare iscritto nei registri donatori di midollo osseo di tutto il mondo che porti le stesse caratteristiche genetiche HLA. La ricerca del donatore non familiare viene attivata attraverso il Registro Nazionale l'IBMDR, con sede a Genova dal Centro Trapianti.

Purtroppo il 65% dei pazienti indirizzati al trapianto di Midollo Osseo però non ha fratelli o sorelle, o se ce l'ha, questi non sono compatibili con loro. Per questo sono nati in quasi tutti i paesi del mondo i Registri dei Donatori di Midollo Osseo che raggruppano individui disponibili a donare le proprie cellule staminali emopoietiche a favore di pazienti che le necessitano in maniera gratuita, anonima e senza pregiudizi di razza, religione o altro con un gesto di altissimo valore umano.

Questi Registri sono delle banche dati collegate tra loro in una rete internazionale e rendono accessibile ad ogni singolo paziente in attesa di trapianto un pool di donatori abbastanza ampio.

Questa strategia si è resa necessaria per aumentare la probabilità di reperire un donatore compatibile che, dato l'altissimo numero di combinazioni possibili del sistema HLA, oscilla tra 1:100 e 1:100.000 .

Ecco perché, entro certi limiti, più alto è il numero dei Donatori di Midollo Osseo, più alta è la probabilità per un paziente di trovare un donatore compatibile.

Una delle maggiori sorgenti di cellule ematopoietiche utili nel trattamento di molte malattie del sangue è rappresentata dal midollo osseo. Ad oggi in Italia vengono effettuati circa 1700 trapianti all'anno (15 mila in tutto il mondo). Un numero che ci pone, in rapporto al numero di abitanti, tra le nazioni più all'avanguardia. Dei trapianti effettuati oltre 700 provengono da un donatore non consanguineo, ovvero una persona totalmente estranea al malato per vincoli di parentela ma con una tipizzazione HLA perfettamente compatibile. Maggiore è il numero dei donatori e più alte saranno le probabilità di individuarne uno compatibile.

La Regione Sardegna, per la continua attività del Registro Regionale Donatori di midollo Osseo e dell'ADMO regionale è da molti anni al primo posto tra le regioni d'Italia per numero di donatori di midollo osseo. In una popolazione di circa un milione 650 mila abitanti, i donatori iscritti nella regione sono oltre 26 mila, con un indice di 26,79 donatori ogni 1000 abitanti di età compresa tra i 18 e i 55 anni. Si tratta del più alto indice di donatori a livello nazionale.

Il Laboratorio di Tipizzazione Tissutale e Immunologia dei Trapianti afferente alla S. C. di Genetica Medica esegue tutte le indagini atte a valutare la compatibilità tra donatore e ricevente sia per i Trapianti d'organo che per i Trapianti di cellule staminali emopoietiche per tutto il territorio regionale (in possesso dell'accreditamento europeo EFI per l'esecuzione di tali esami).

Per quanto riguarda i potenziali donatori di midollo osseo e cellule staminali emopoietiche, la previsione è di circa 500 nuovi iscritti/anno al Registro Regionale e Nazionale.

Da alcuni anni il Registro Nazionale dei Donatori di Midollo osseo (IBMDR), con sede a Genova, ha messo a punto un programma per migliorare i criteri di efficienza e qualità del Registro e potenziare la ricerca dei donatori compatibili, al fine di aumentare la performance del Registro Italiano e di avvicinarlo allo Standard internazionale, relativamente alle tempistiche, alla qualità delle prestazioni erogate e all'indice di evasione delle richieste. A questo scopo è stato previsto l'aumento del livello di tipizzazione dei donatori e possono essere accettate solo tipizzazioni molecolari in alta risoluzione ai Loci DRB1, e HLA-A, B, C. Nel laboratorio di Tipizzazione HLA sono in uso diverse tecnologie che hanno permesso di tipizzare un alto numero di donatori di midollo osseo, di pazienti in attesa di trapianto d'organo e di cordoni provenienti dalla Banca di Sangue Cordonale.

Sia l'aumento di numero dei campioni, sia il miglioramento della risoluzione richiesta dagli Standard Internazionali ha reso necessario un aggiornamento delle metodiche e del personale altamente specializzato.

Durata del Progetto:

Si prevede una durata di 24 mesi eventualmente estensibile a 36 mesi per raggiungere gli obiettivi.

Struttura e descrizione delle attività del progetto:

Il Progetto si prefigge la effettuazione della tipizzazione HLA molecolare in alta risoluzione, con tecnologia Luminex o simili come la Real Time PCR o la metodica NGS che consentono di tipizzare un grande numero di campioni con un alto livello di risoluzione.

Con la stessa tecnologia Luminex verrà fatta la ricerca di anticorpi linfocitotossici per i pazienti in lista d'attesa per trapianto d'organo.

Come verifica del funzionamento delle nuove tecniche introdotte e comparazione dei risultati ottenuti con metodiche precedenti verranno applicate:

Analisi, valutazione e modalità migliorative delle metodiche e procedure attualmente in uso presso il Laboratorio rivolte alla ricerca degli anticorpi linfocitotossici e della tipizzazione molecolare HLA finalizzate ai trapianti di cellule staminali e di organi solidi.

Valutazione delle modifiche apportate alle attività di laboratorio e del miglioramento ottenuto in termini di efficienza e costi con l'introduzione delle tecniche sopra citate.

Per poter raggiungere questi obiettivi e per i quali l'Assessorato dell'Igiene e Sanità della Regione Sardegna stanziava annualmente dei fondi, il Laboratorio di Tipizzazione Tissutale, Immunogenetica e Immunologia dei Trapianti – S.C. Genetica Medica ASSL Cagliari deve poter disporre di 2 Dirigenti Biologi con Specializzazione in Genetica Medica.

Durante tutta la durata del progetto, i Dirigenti Biologi, assunti con contratti a tempo determinato, parteciperanno alla formazione continua teorica e pratica, ognuna nel settore specifico delle attività assegnate, per l'esecuzione delle diverse attività in cui si articola il progetto, compreso il reclutamento di nuovi donatori.

Modalità di svolgimento delle attività del progetto:

Le attività comprese nel progetto saranno svolte a favore della ATS - ASSL di Cagliari, Registro Regionale Donatori di Midollo Osseo in stretta collaborazione con il personale di laboratorio e con orario di servizio previsto dalla normativa vigente.

Luogo di svolgimento del Progetto:

S.C. Genetica Medica Laboratorio di Tipizzazione Tissutale, Immunogenetica e Immunologia dei Trapianti P.O. Binaghi, ASSL Cagliari.

Obiettivi e risultati finali

Al termine del Progetto si valuterà il reale impiego delle nuove tecnologie per di tipizzare un grande numero di campioni con un alto livello di risoluzione e l'incremento della attività di reclutamento di nuovi donatori.

Verranno analiticamente valutati:

- L'impiego della tecnologia Luminex per la ricerca di anticorpi linfocitotossici per i pazienti in lista d'attesa per trapianto d'organo.
- L'implementazione delle metodiche e procedure attualmente in uso presso il Laboratorio rivolte alla ricerca degli anticorpi linfocitotossici e della tipizzazione molecolare HLA finalizzate ai trapianti di cellule staminali e di organi solidi.
- L'utilizzo di nuove tecniche di laboratorio con riduzione dei costi e miglioramento in termini di efficienza.

Costo del Progetto: Il costo totale annuo previsto per le assunzioni a tempo determinato di 2 Dirigenti Biologi con Specializzazione in Genetica Medica è di € 125.625,60 (€ 62.812,80 per ciascun Dirigente Biologo. Composto da € 45.604,80 come compenso; € 13.330,80 per Oneri; € 3.877,20 per IRAP).

E' pertanto prevista la spesa di

€ 125.625,60 per il primo anno

€ 125.625,60 per il secondo anno

€ 125.625,60 per l'eventuale terzo anno

per un totale di € 376.876,80 per tre anni.

con le determinazioni della Direzione Generale della Sanità n. 1297 prot. n. 28422 del 30/11/2017 e n. 756 prot. n. 19004 del 30/07/2018 l'Assessorato dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale – Direzione Generale della Sanità – Servizio Promozione e Governo delle Reti di Cure, ha autorizzato la liquidazione e il pagamento a favore dell'Azienda per la Tutela della Salute della somma complessiva pari a € 300.000,00 di cui €180.050,00 disponibili per il primo anno per contratti per il Personale e sono previsti in liquidazione i finanziamenti relativi all'anno 2019 di ulteriori € 150.000,00 di cui €112.500,00 per contratti per il Personale (Determina Dirigenziale n. 2443 del 25/03/2019 del Responsabile della S.C. Genetica Medica)

Il costo conseguente all'assunzione a tempo determinato dei 2 Dirigenti Biologi, trova integrale copertura nelle risorse già assegnate e in quelle ancora da assegnare da finanziamenti regionali derivanti dalla Legge Regionale 03/02/1993 n.8 a favore del "Registro Donatori Volontari di Midollo Osseo" accreditati annualmente presso la dell'Azienda per la Tutela della Salute - ASSL Cagliari e inquadrate nel Progetto identificato con **chiave contabile 200910. Centro di costo DL 500101**

Prof. Carlo Carcassi

