



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



Comunicazione delle Scienze Biomediche

Prof.ssa Cristina Cerboni

Immunità e trapianti

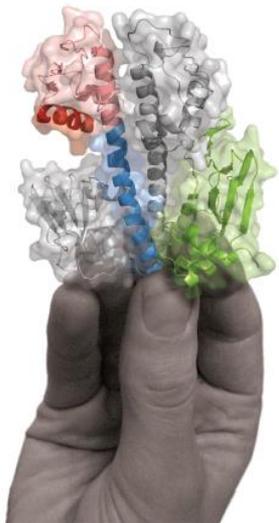
Anno Accademico 2024-2025

Il materiale presente in questo documento viene distribuito solamente per uso interno ed esclusivamente a scopo didattico.

27 novembre 2024



la Scienza a portata di mano





HAPPY 1ST
BIRTHDAY
TO MY
NEW KIDNEY

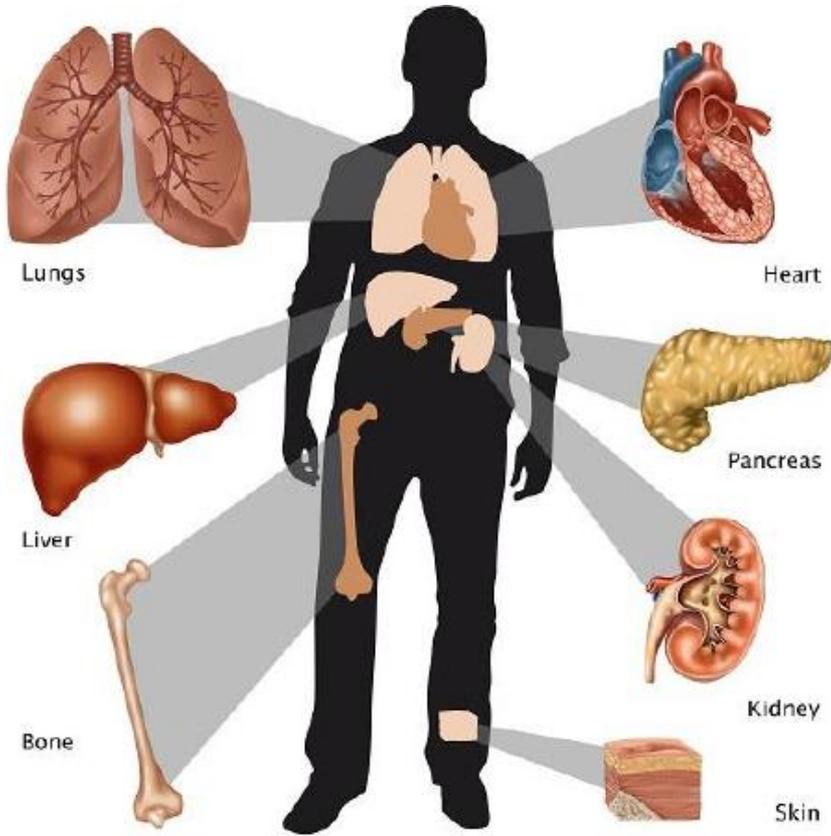


Il trapianto è la procedura con cui si prelevano:

- **cellule** (per es., trapianto di cellule staminali, ematopoietiche o tissutali)
- **tessuti** (per es., cornea, pelle)
- **organi** (per es., rene, fegato)

da un individuo (**donatore**) e si trasferiscono ad un individuo solitamente diverso (**ricevente**).

Il trapianto d'organo è l'unica forma di trattamento per molte patologie allo stadio terminale!



Clinical transplantation	
organ transplanted	examples of disease
cornea	keratoconus, dystrophies, keratitis
kidney	end-stage renal disease
heart	heart failure
lung/heart-lung	pulmonary hypertension, cystic fibrosis
liver	cancer, cirrhosis, biliary atresia
stem cells (bone marrow/ peripheral blood)	leukemia, immunodeficiency
skin (autografts)	burns
pancreas	diabetes mellitus
pancreatic islets	diabetes mellitus
small bowel	cancer, intestinal failure
neuronal cells	Parkinson's disease

Trapianto ortotopico:

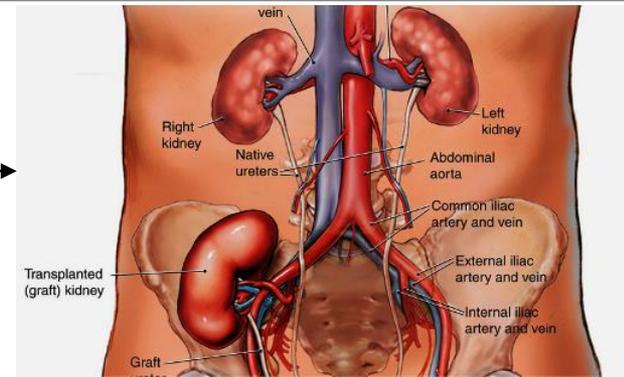
Se posizionato nella stessa sede anatomica dell'organo

Trapianto eterotopico

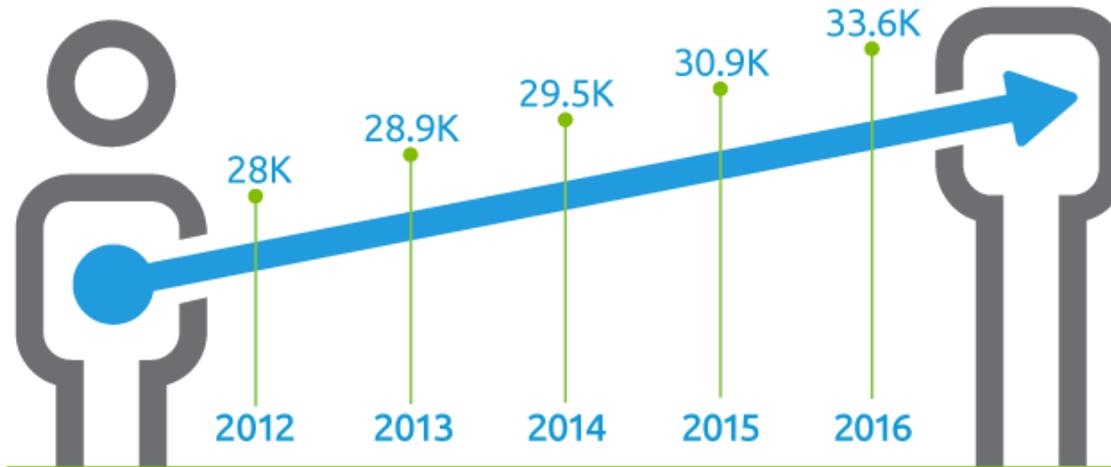
Se posizionato in un sito anatomico differente

Trasfusione:

Trapianto di cellule ematiche



20% increase in transplants over 5 years*



* Based on OPTN | UNOS data as of January 9, 2017. Data subject to change based on future data submission or correction.

Matching organs. Saving lives.



2018: More transplants than ever



More than **36,500*** transplants
6th consecutive record breaking year.



There were more than **10,700** deceased donors in 2018.
8th consecutive record breaking year.

Nearly **6,900*** living donor transplants in 2018.
Highest total since 2005.



*Based on OPTN data as of Jan. 8, 2019. Data subject to change based on future data submission or correction.

2023 | Organ donors save record number of lives



Exceeded **46,000** lifesaving transplants total*



More than **10,000** Black transplant recipients*

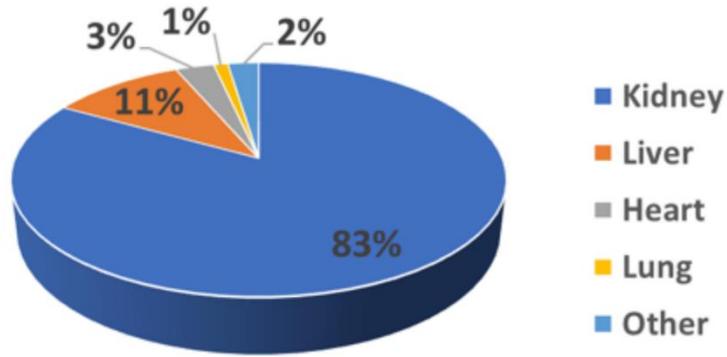


More than **10,000** liver recipients*

*Based on OPTN data as of Jan. 10, 2024. Data subject to change based on future data submission or correction.

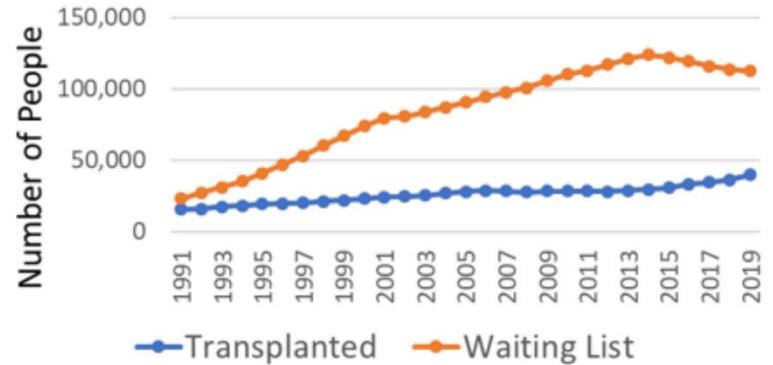
UNOS

2020 Transplant Waiting List



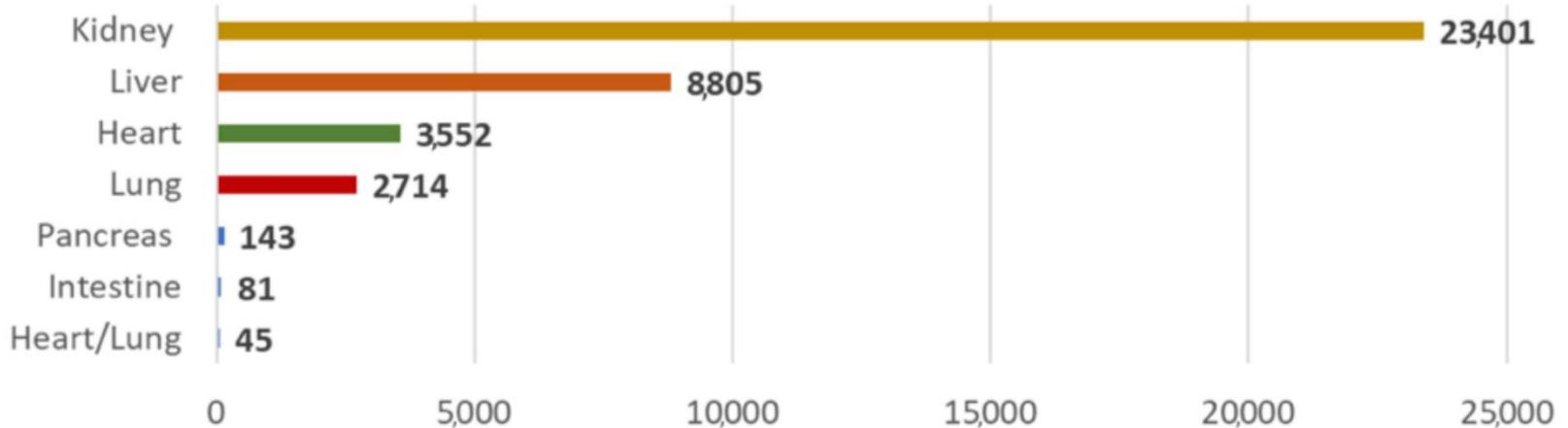
(a)

Organ Donation Statistics



(b)

Transplants Performed in 2019



(c)

Current state of organ donation and transplantation: Transplant trends



About the dashboard

Transplants and waitlist

Donors recovered

Select a visualization

Transplants to date

Transplants by week

Waitlist

Waitlist snapshot

Number of transplants in the US to date

Select region

Select organ

Select age group

Select race/ethnicity

Select status

Select month

■ 2024
■ 2023
■ 2022
■ 2021
■ 2020
■ 2019

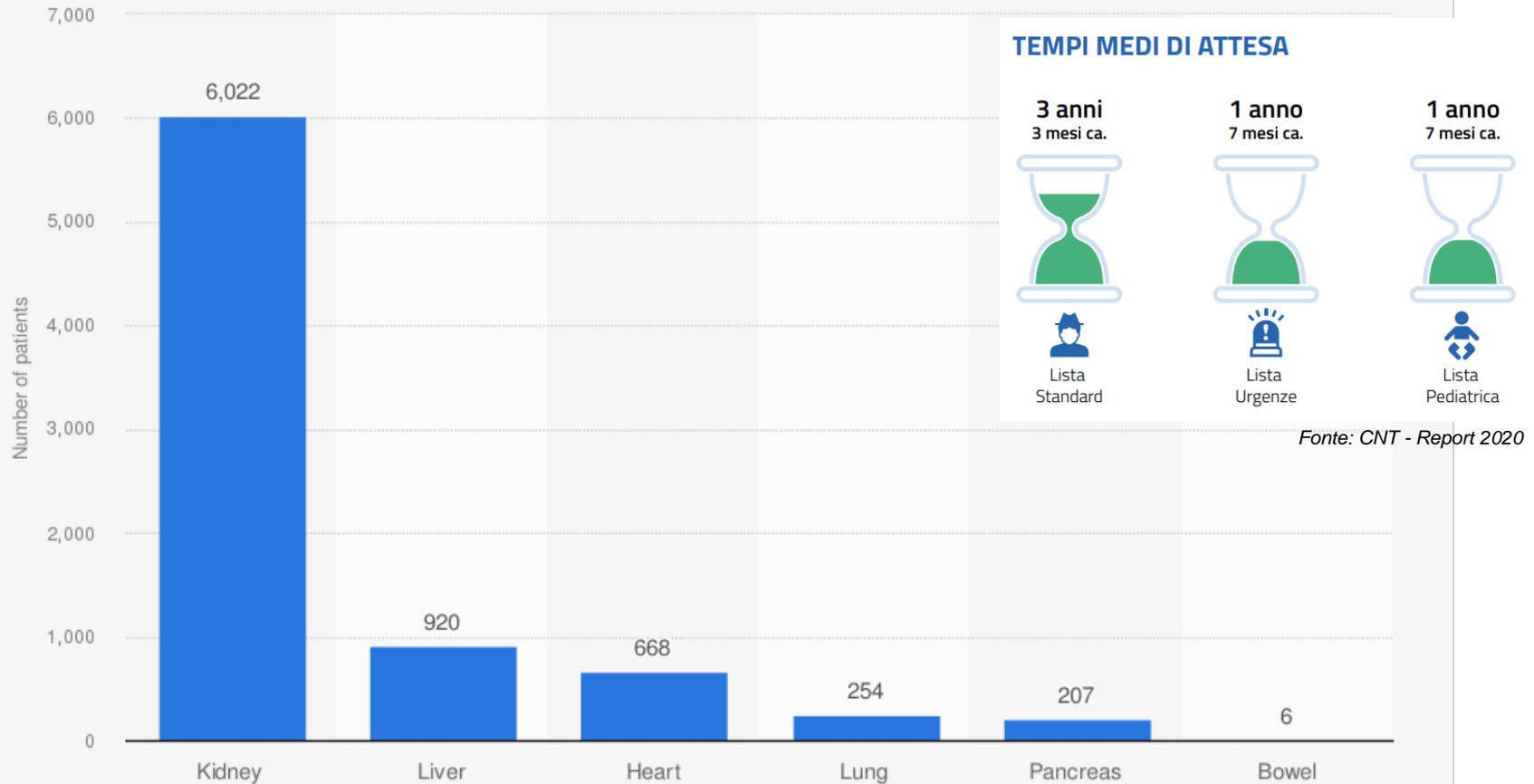
Year-to-date transplants

Living donor transplants

Deceased donor transplants

Transplant hospitals have 24 hours to report a transplant to the OPTN. This data reflects a two day lag. Pancreas islets and VCA transplants omitted. Based on OPTN data as of 5/3/2024 06:48. Data subject to change based on future data submission or

Total number of patients on an organ donation waiting list in Italy in 2023, by organ



Fonte: CNT - Report 2020

Sources

Ministero della Salute; Centro Nazionale Trapianti (Sistema Informativo Trapianti)
© Statista 2024

Additional Information:

Italy; Centro Nazionale Trapianti (Sistema Informativo Trapianti); 2023



DONATORI UTILIZZATI PER REGIONE



Donatori per milione di popolazione (PMP) . Confronto 2022 con 2021

PMP donatori

0 - 5

5,1 - 10

10,1 - 15

15,1 - 20

20,1 - 25

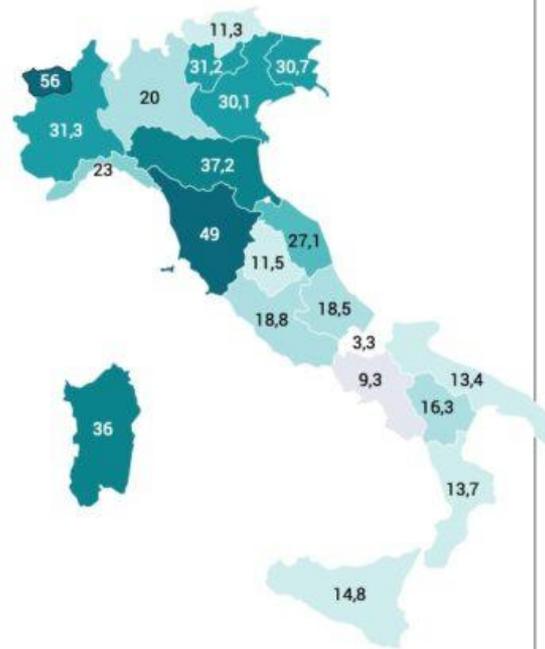
25,1 - 30

30,1 - 35

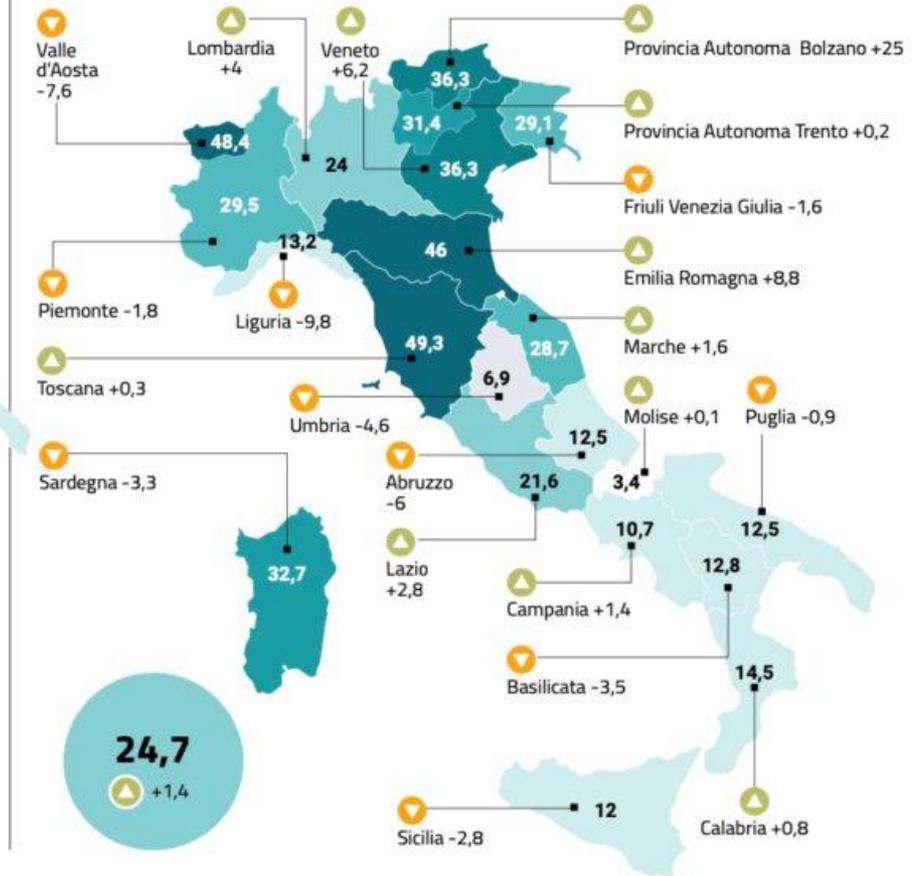
35,1 - 40

40,1 - 80

ANNO 2021



ANNO 2022



FONTE: 2021 SIT; 2022 CNT OPERATIVO (DATI PRELIMINARI)

ATTIVITÀ DI TRAPIANTO DI ORGANI

Trapianti da donatore deceduto e donatore vivente

Periodo 2014-2023

■ Donatore deceduto
 ■ Donatore vivente
 ● Variazione % rispetto al 2022
 ▨ Trapianti da donatori a cuore fermo



ATTIVITÀ PER REGIONE - Anno 2022

■ Donatore deceduto
 ■ Donatore vivente



* Trapianti effettuati in regime di convenzione: Basilicata 16 (in centri trapianto del Lazio), Abruzzo 8 (nel Lazio), Umbria 4 (nelle Marche), Sardegna 2 (in Piemonte)

SOURCE: DECEDUTI 2013-2021 SIT - 2022 CNT OPERATIVO (DATI PRELIMINARI); VIVENTI 2013-2022 CENTRI TRAPIANTO (2022 DATI PRELIMINARI)



GIORNATA NAZIONALE PER LA
DONAZIONE DI ORGANI E TESSUTI

14 APRILE 2024

Donare è una scelta naturale

Dichiara il tuo **Sì** in **Comune**

Al rilascio o al rinnovo della carta d'identità dichiara
la tua volontà sulla donazione di **organi** e **tessuti**
#sceglididonare #unSiinComune

SCOPRI TUTTI GLI ALTRI MODI PER DIRE SÌ SU WWW.SCEGLIDIDONARE.IT

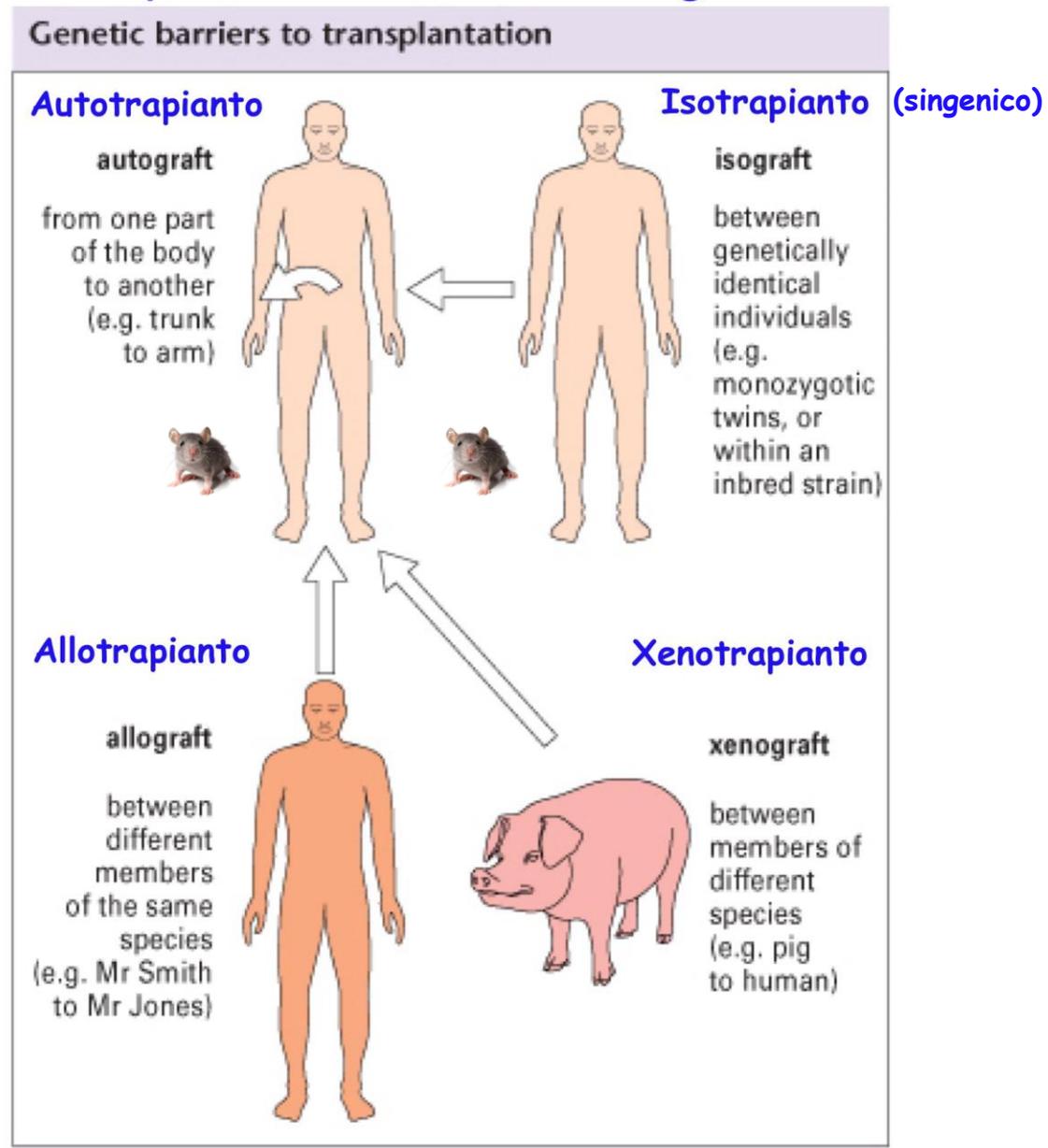


Donare
è una scelta
naturale

La compatibilità genetica tra donatore e ricevente determina la presenza o meno di rigetto

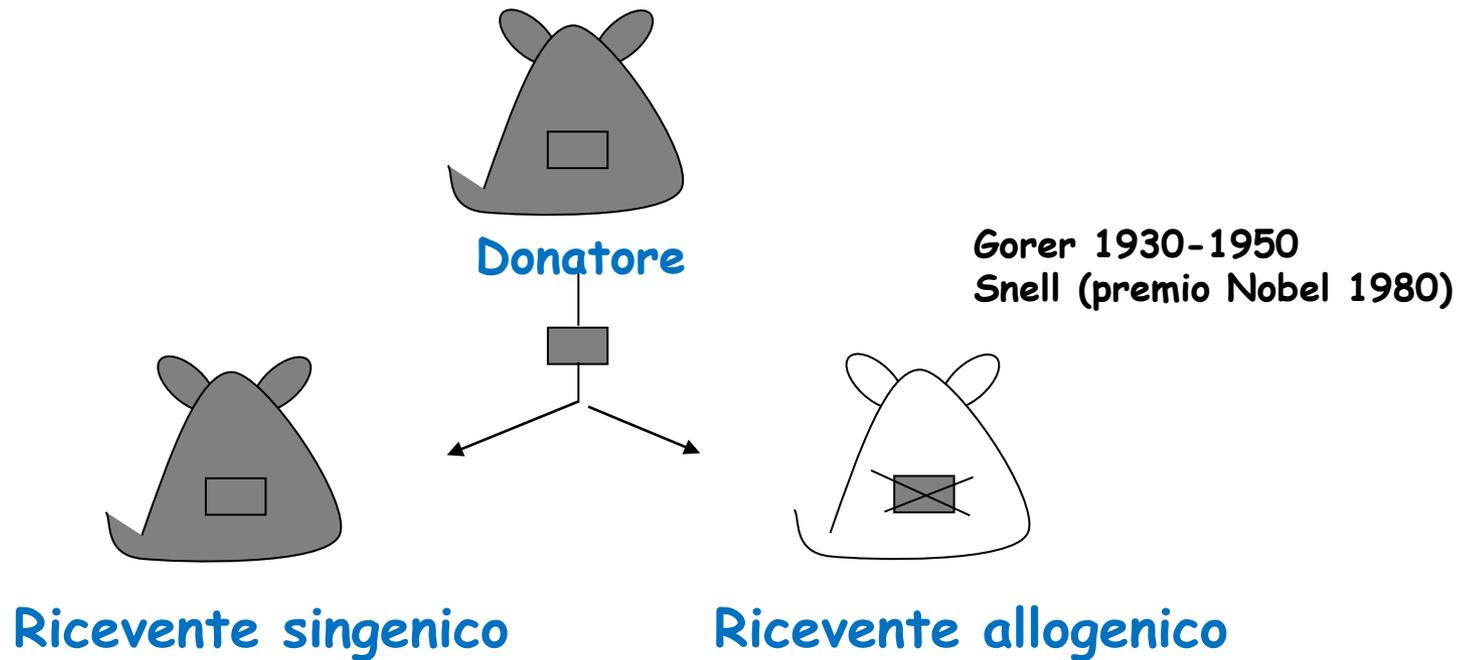
No rigetto

Rigetto

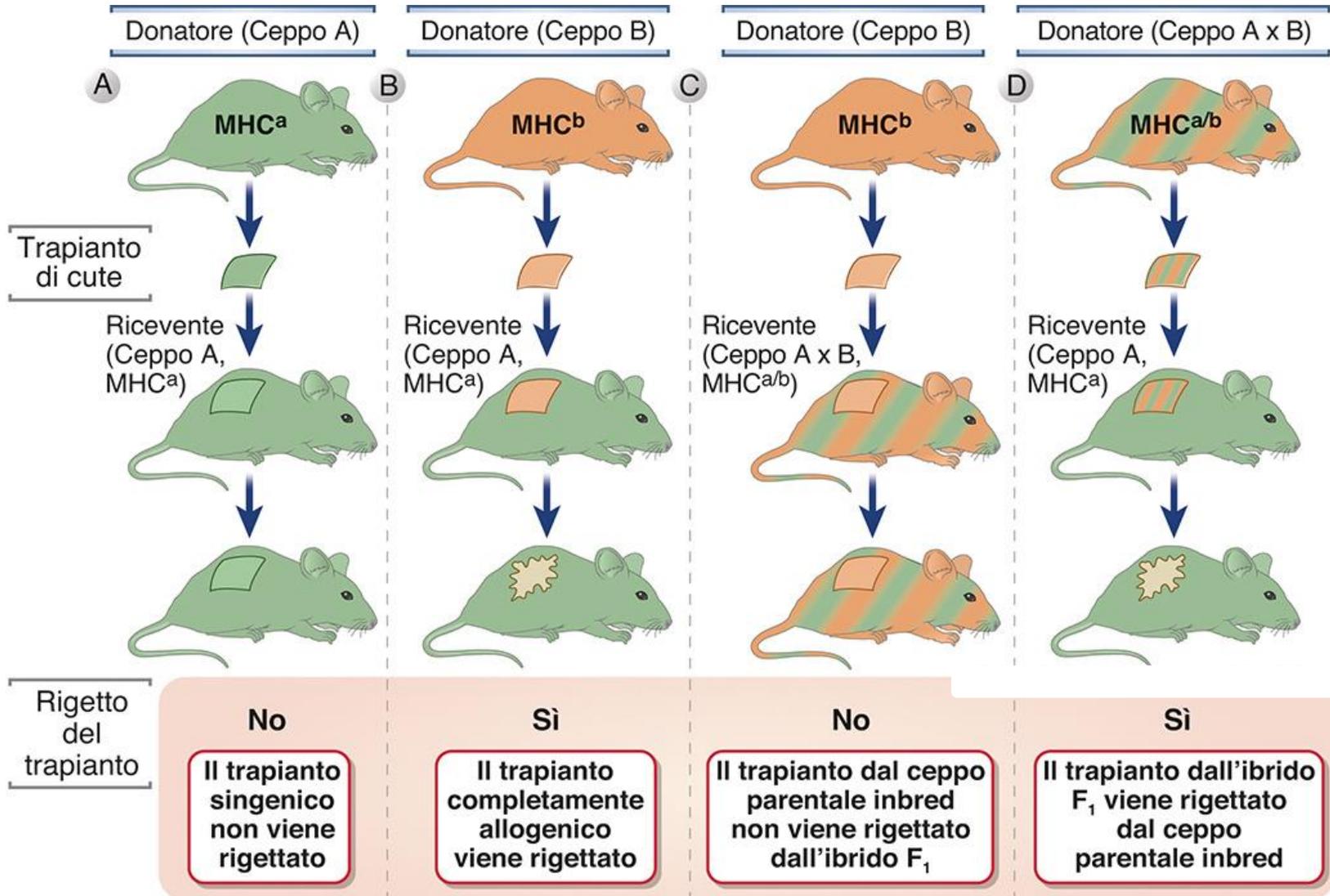


LA MAGGIOR PARTE DEGLI ANTIGENI CHE STIMOLANO LE RISPOSTE IMMUNITARIE ADATTATIVE CONTRO I TRAPIANTI ALLOGENICI SONO **PROTEINE DI ISTOCOMPATIBILITA', CODIFICATE DA GENI POLIMORFICI, DIVERSI DA UN INDIVIDUO ALL'ALTRO.**

Le differenze più importanti sono a carico dei geni dell'HLA



I geni che stimolano la risposta adattativa sono proteine di istocompatibilità codificate da geni polimorfici espressi in maniera co-dominante



LA REAZIONE DI RIGETTO DEL TRAPIANTO E' LA PRINCIPALE COMPLICANZA DELLA PRATICA TRAPIANTOLOGICA

Incidence of acute and chronic rejection in various solid organ transplants; (#) one year incidence, (*) five year incidence.

Organ	Acute rejection# (%)	Chronic rejection* (%)
Lung	30-60	40-70
Heart	10-25	25-60
Kidney	10-20	40-50
Liver	7-22	4-12

1 y (grouped under Acute rejection)

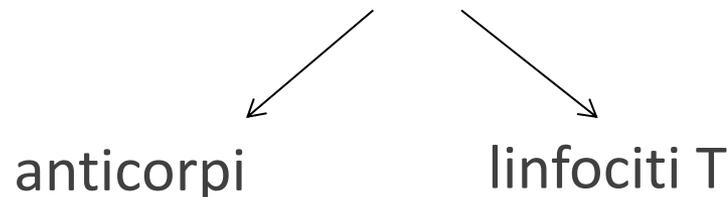
5 y (grouped under Chronic rejection)

N. Angaswamy et al./Human Immunology 74 (2013)

IL RIGETTO DEL TRAPIANTO E' DOVUTO A DIFFERENZE GENETICHE FRA DONATORE E RICEVENTE

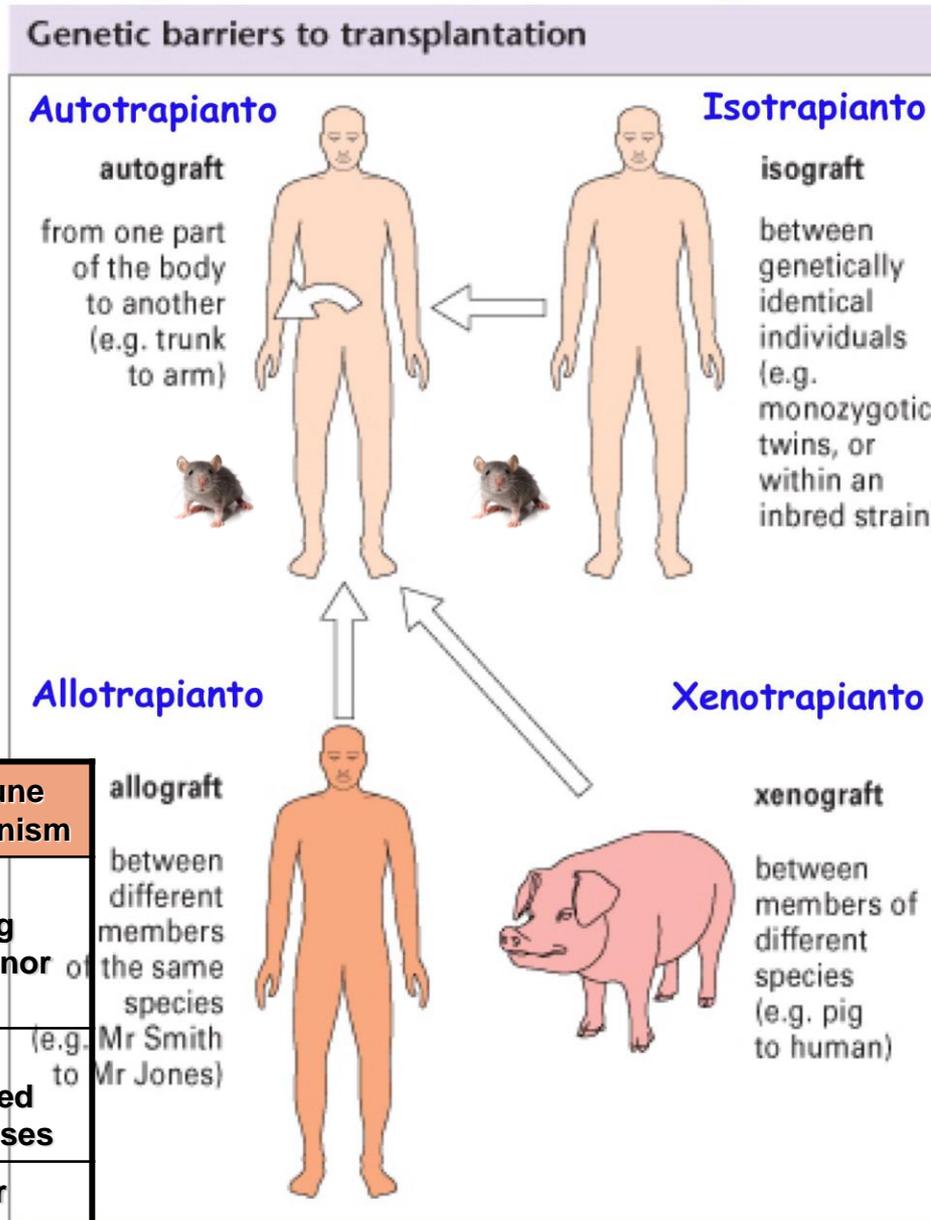
Se il ricevente di un allotrapianto ha il sistema immunitario perfettamente funzionante, il trapianto andrà incontro quasi inevitabilmente a qualche forma di rigetto.

LA RISPOSTA IMMUNITARIA ADATTATIVA E' QUELLA PRINCIPALMENTE RESPONSABILE DEL RIGETTO DEL TRAPIANTO



**Il rigetto di un trapianto
è descritto anche in base
alle sue caratteristiche istopatologiche
e ai diversi meccanismi effettori**

La compatibilità genetica tra donatore e ricevente determina la presenza o meno di rigetto



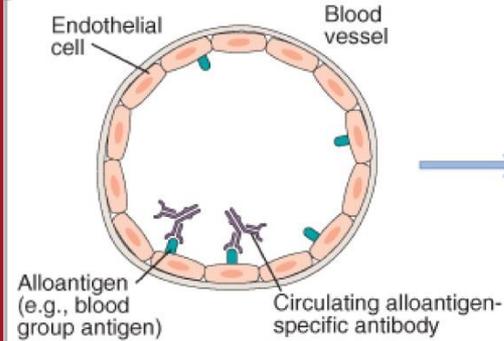
No rigetto

Rigetto

type of rejection	time frame	immune mechanism
hyperacute	(minutes -hours)	pre-existing anti-donor Abs
acute	(days-weeks)	T cell-mediated responses
chronic	(months -years)	unclear

Meccanismi immunologici del rigetto del trapianto

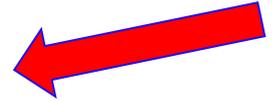
A) Hyperacute rejection



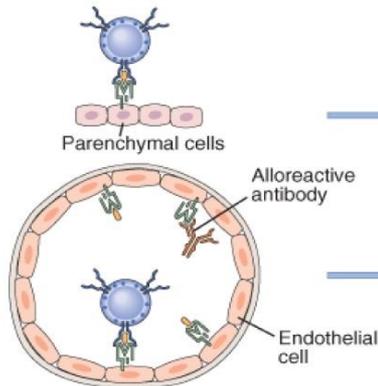
Attivazione del complemento, danno endoteliale, infiammazione, trombosi

Rigetto iperacuto

- minuti-ore
- anticorpi preformati e complemento



B) Acute rejection



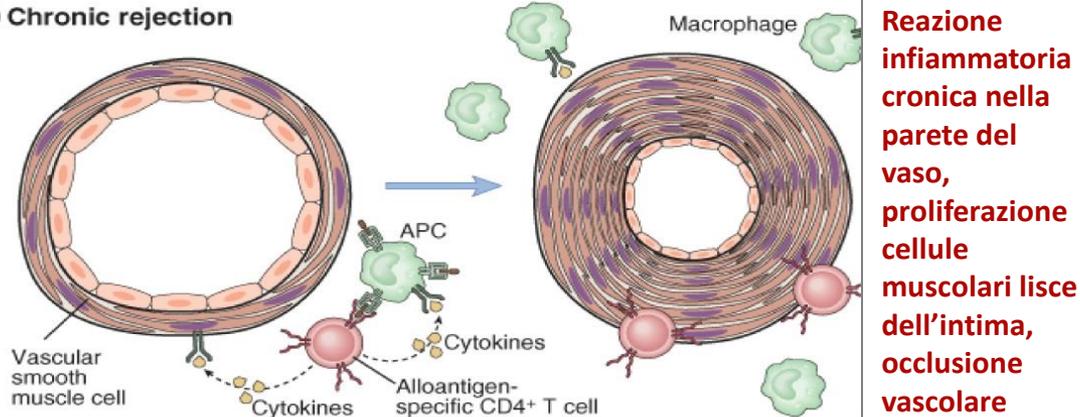
Danno alle cellule parenchimali, infiammazione interstiziale

Endotelite

Rigetto acuto

- giorni-settimane
- alloattivazione dei linfociti B e T (risposta umorale e cellulo-mediata)

C) Chronic rejection

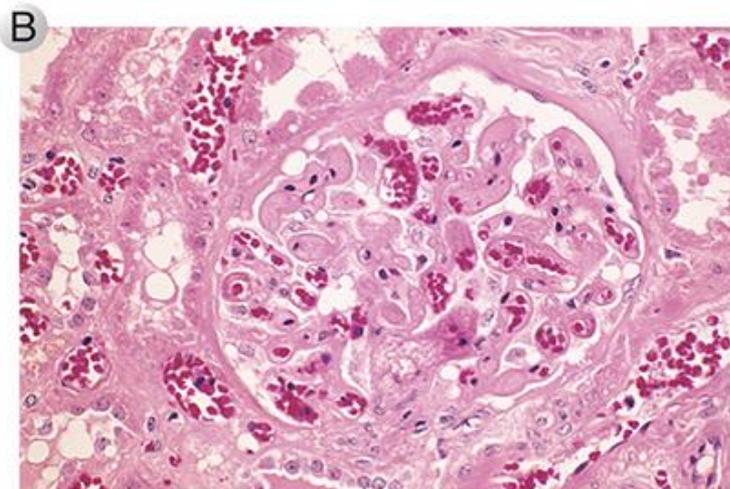
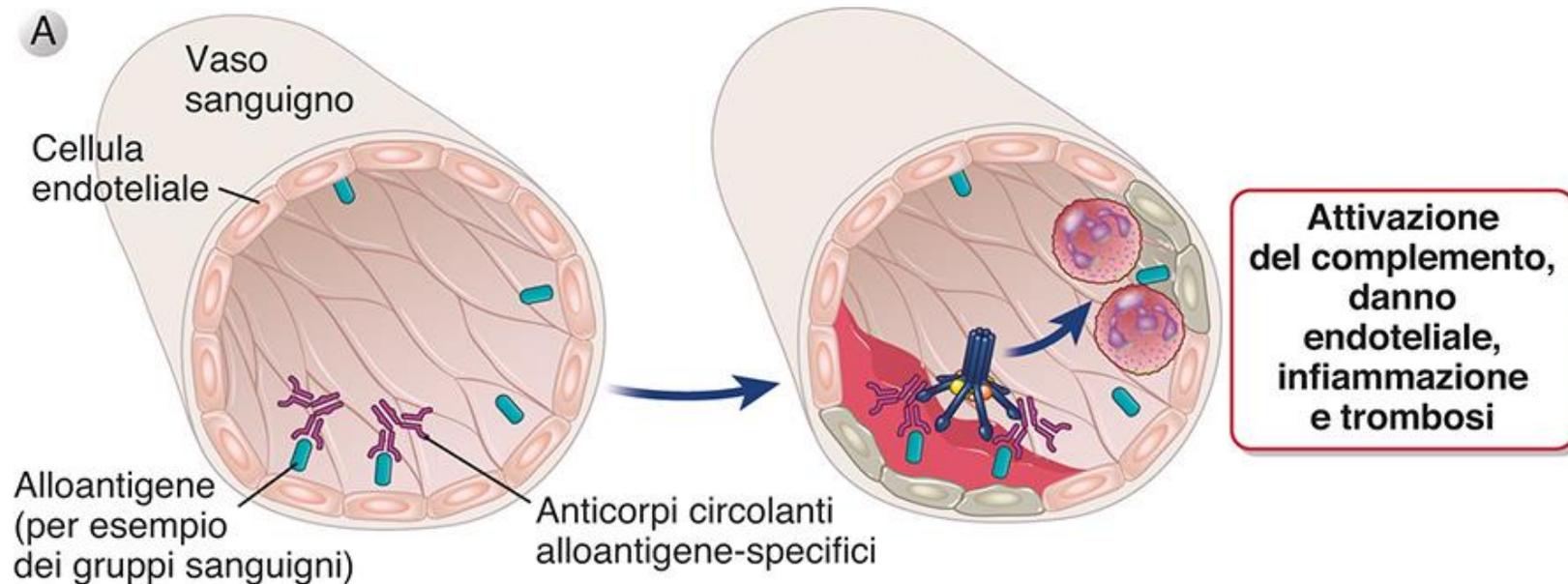


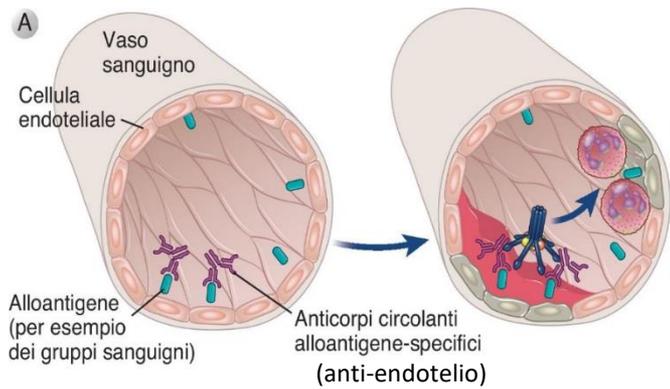
Reazione infiammatoria cronica nella parete del vaso, proliferazione cellule muscolari lisce dell'intima, occlusione vascolare

Rigetto cronico

- mesi-anni
- reazioni cellulo-mediate

Meccanismi immunologici del rigetto dell'allotrapianto: rigetto iperacuto (pochi minuti o poche ore)



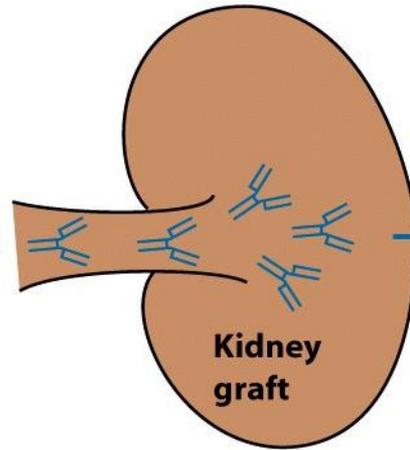


Anticorpi preformati:

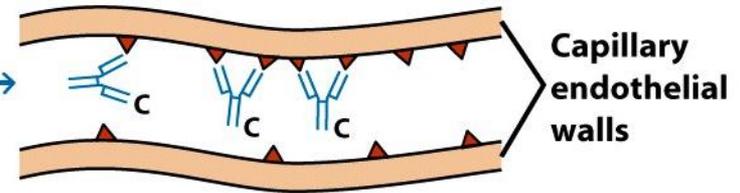
- anticorpi naturali (spec. IgM anti-AB0)
(antigeni AB0 sono espressi su diversi tipi cellulari, es. cellule endoteliali)
- anticorpi da pregressa alloimmunizzazione
(spec. IgG anti-HLA-I e anche HLA-II, formati dopo trasfusioni, gravidanze, trapianti)
- anticorpi naturali xenoreattivi
(es. contro determinanti carboidratici specie-specifici presenti sull'endotelio vascolare)

Rigetto iperacuto: rigetto vascolare

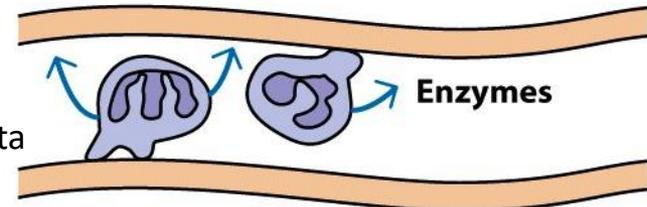
- ① Preexisting host antibodies are carried to kidney graft



- ② Antibodies bind to antigens of renal capillaries and activate complement (C^-)

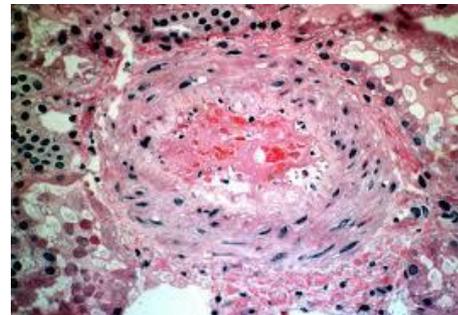
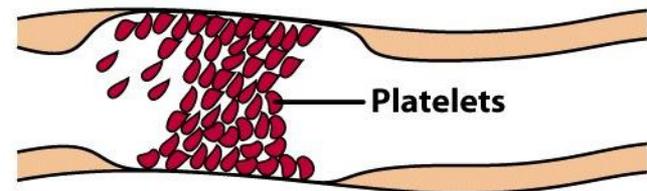


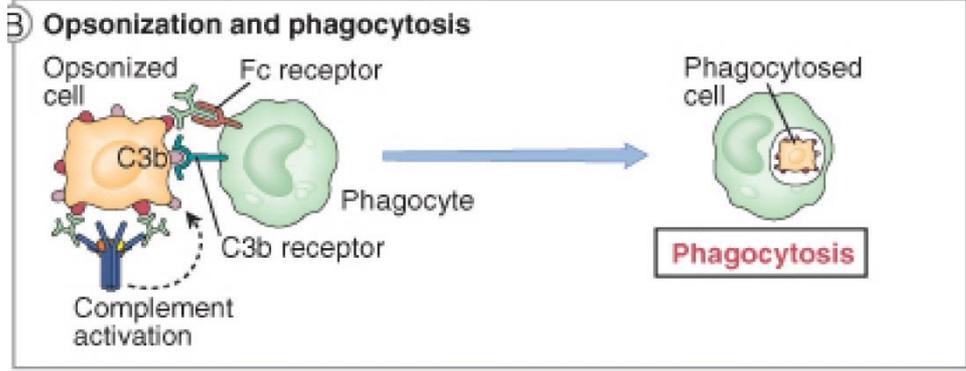
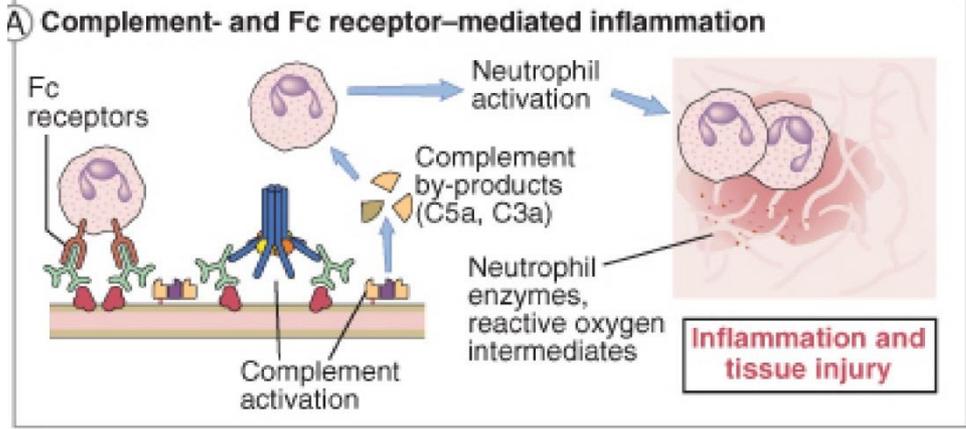
- ③ Complement split products attract neutrophils, which release lytic enzymes



Attivazione della cascata del complemento e della coagulazione

- ④ Neutrophil lytic enzymes destroy endothelial cells; platelets adhere to injured tissue, causing vascular blockage





Anticorpi e complemento nel rigetto di un allotrapianto

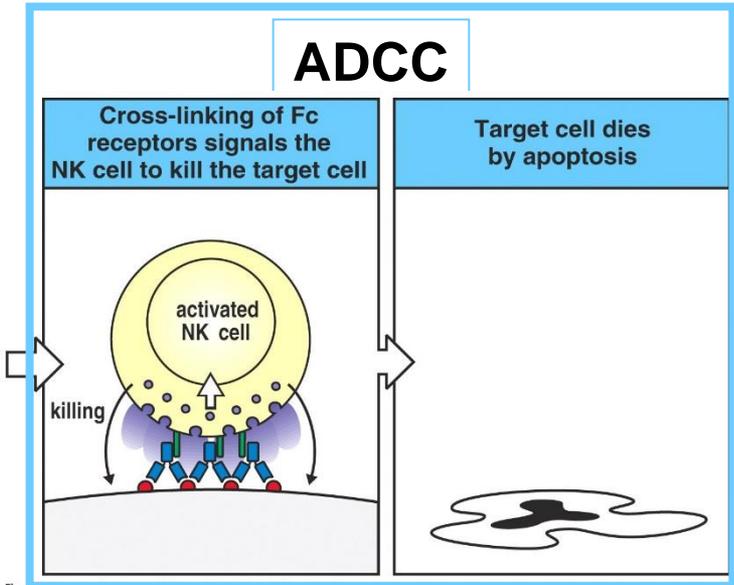
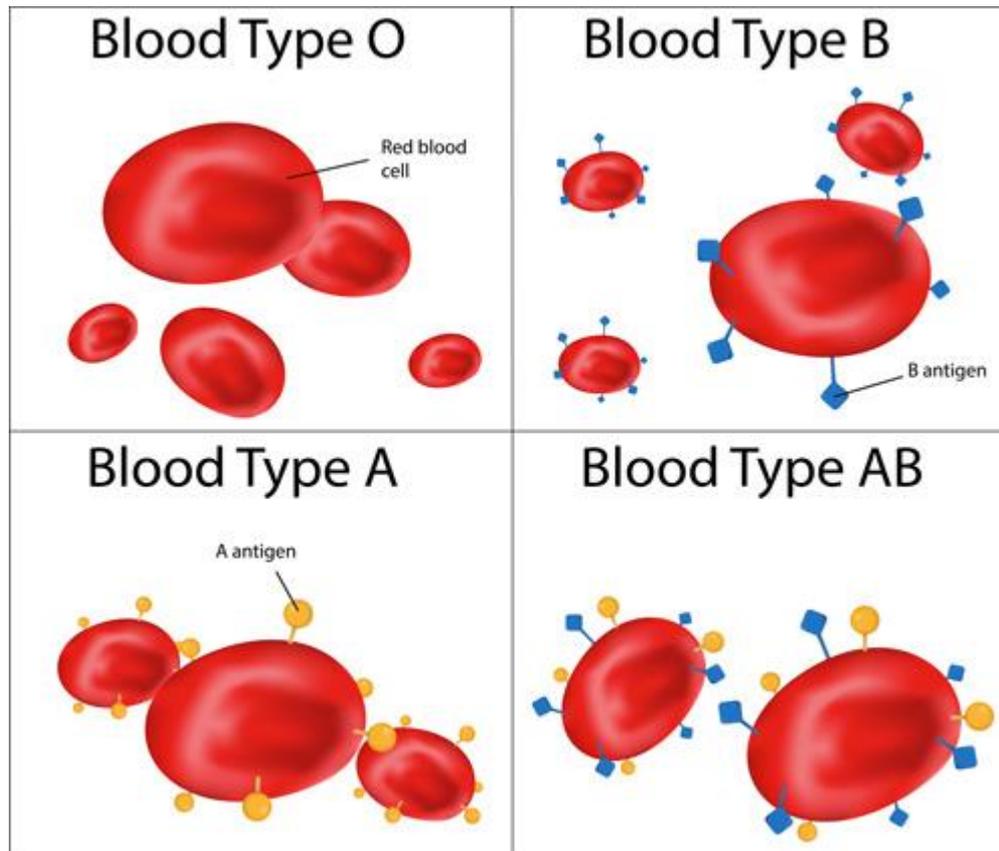
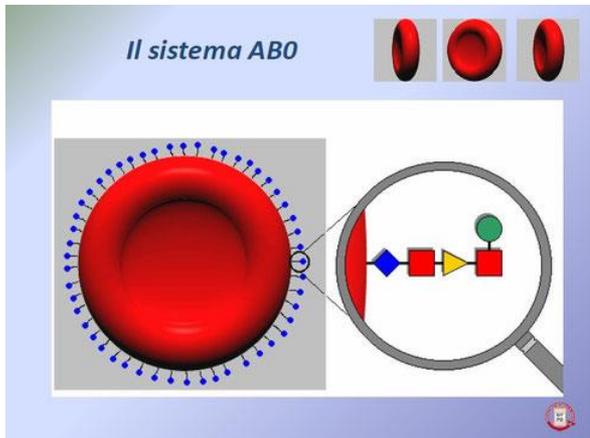


Figure 20-14 Molecular Biology of the Cell (© Garland Science 2015)

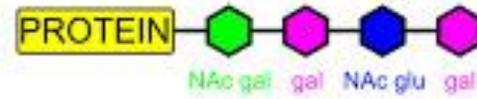
Il sangue è il tessuto trapiantato più comunemente



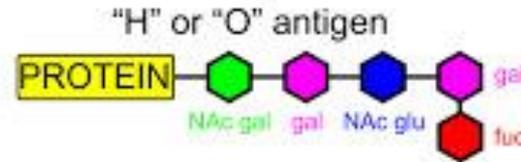
Antigeni AB: antigeni simili ad epitopi presenti su antigeni ambientali (es., batteri intestinali, virus, alimenti vegetali)



Precursor to ABO antigens *Bombay* blood group
(H deficiency;
1/1.000.000)

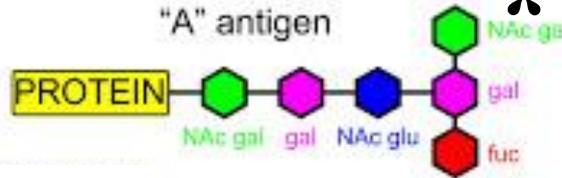


↓ "H" enzyme
Fucosyltransferase
(Fut1 gene, Chr 9)



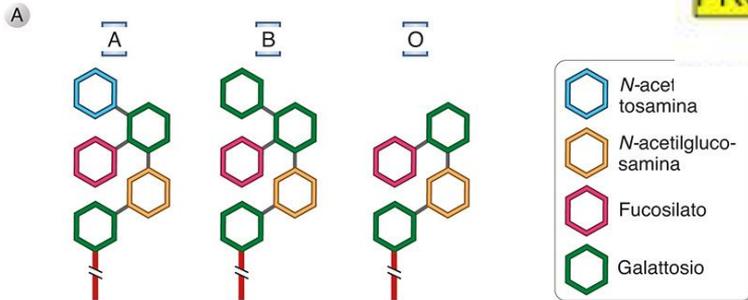
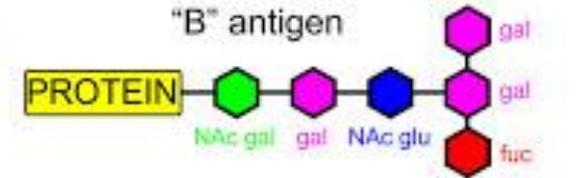
"A" enzyme

"A" antigen



"B" enzyme

"B" antigen



B

	Gruppo A	Gruppo B	Gruppo AB	Gruppo O
Tipo di cellula del sangue	Tipo A	Tipo B	Tipo AB	Tipo O
Antigeni presenti	Antigene A	Antigene B	Antigeni A e B	Nessuno
Anticorpi presenti	Anti-B	Anti-A	Nessuno	Anti-A e Anti-B

* Influenza virus

* * Gram- bacteria (es., *E. coli*)

...Quindi è necessario valutare la compatibilità donatore/ricevente e rilevare la presenza di anticorpi del ricevente potenzialmente reattivi verso il donatore

COME SI DETERMINA IL GRUPPO SANGUIGNO? TEST DI AGGLUTINAZIONE

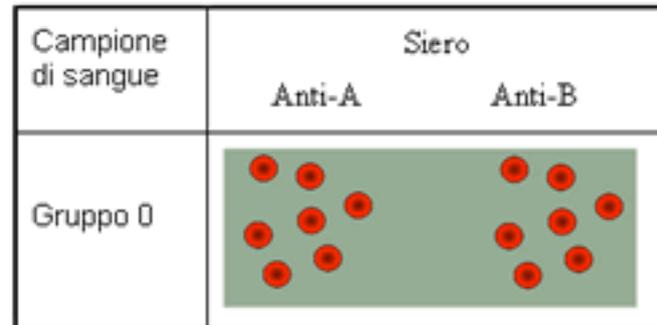
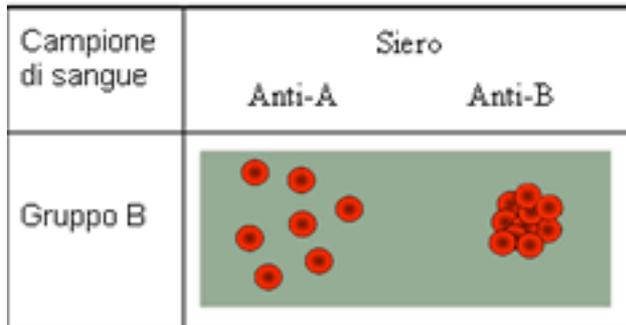
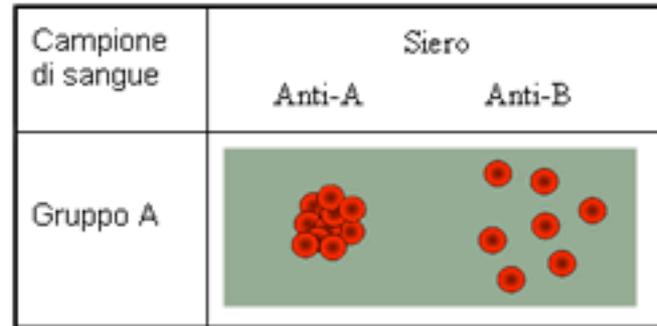
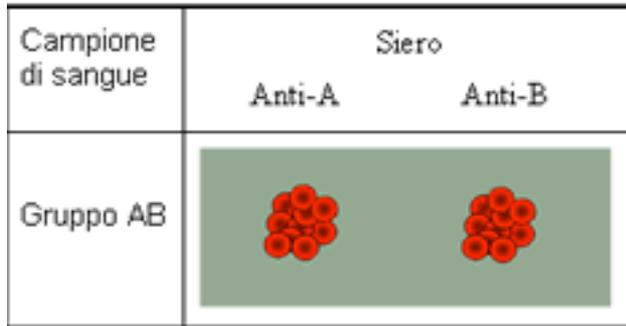


TABELLA COMPATIBILITÀ		DONATORI							
		0 Rh-	0 Rh+	A Rh-	A Rh+	B Rh-	B Rh+	AB Rh-	AB Rh+
RICEVENTI	0 Rh-	→ ✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
	0 Rh+	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
	A Rh-	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗
	A Rh+	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗
	B Rh-	✓	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗
	B Rh+	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✗	✗
	AB Rh-	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✗
	AB Rh+	→ ✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Fattore Rh
→

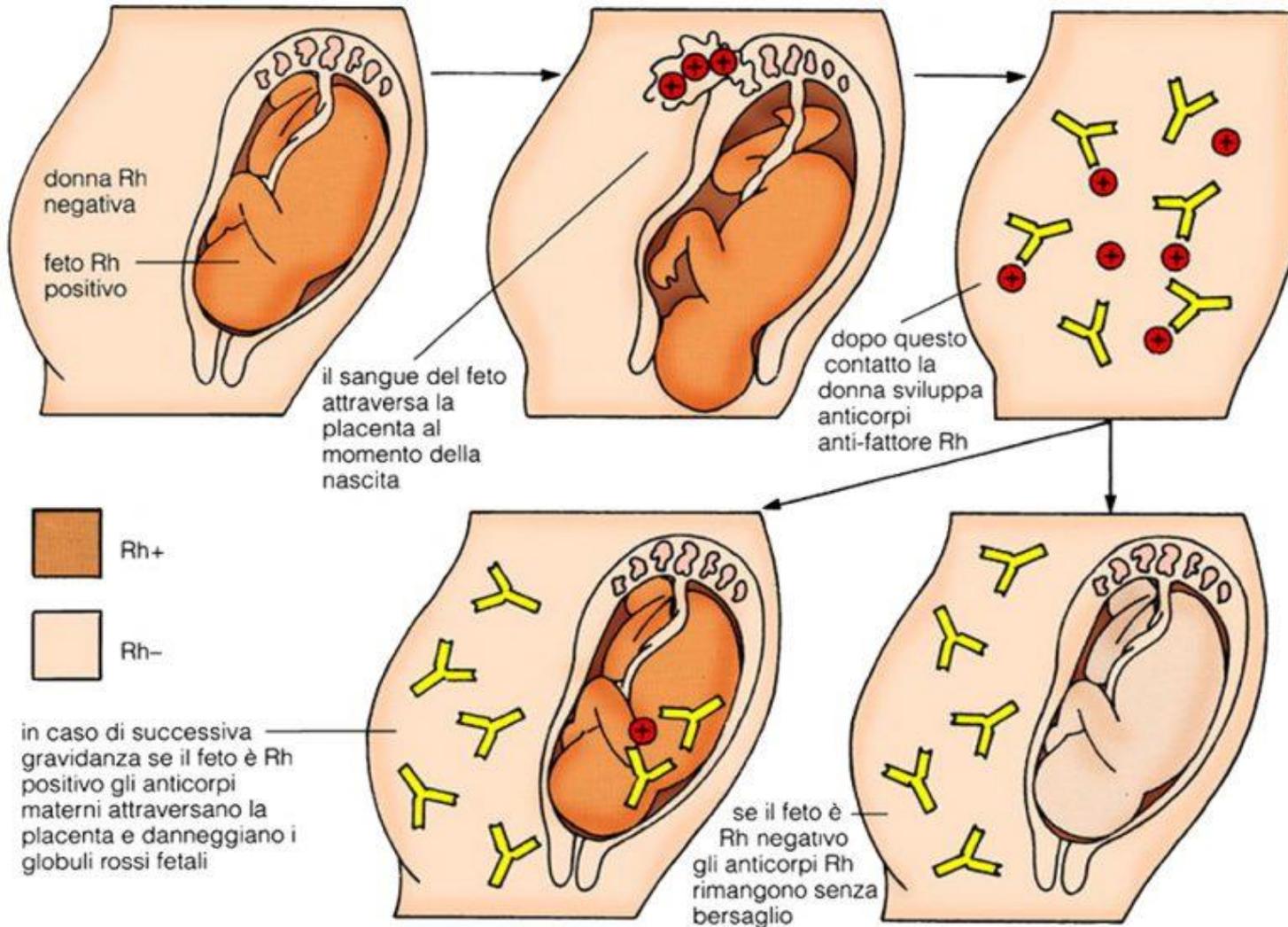
donatore universale

ricevente universale

IL FATTORE Rh

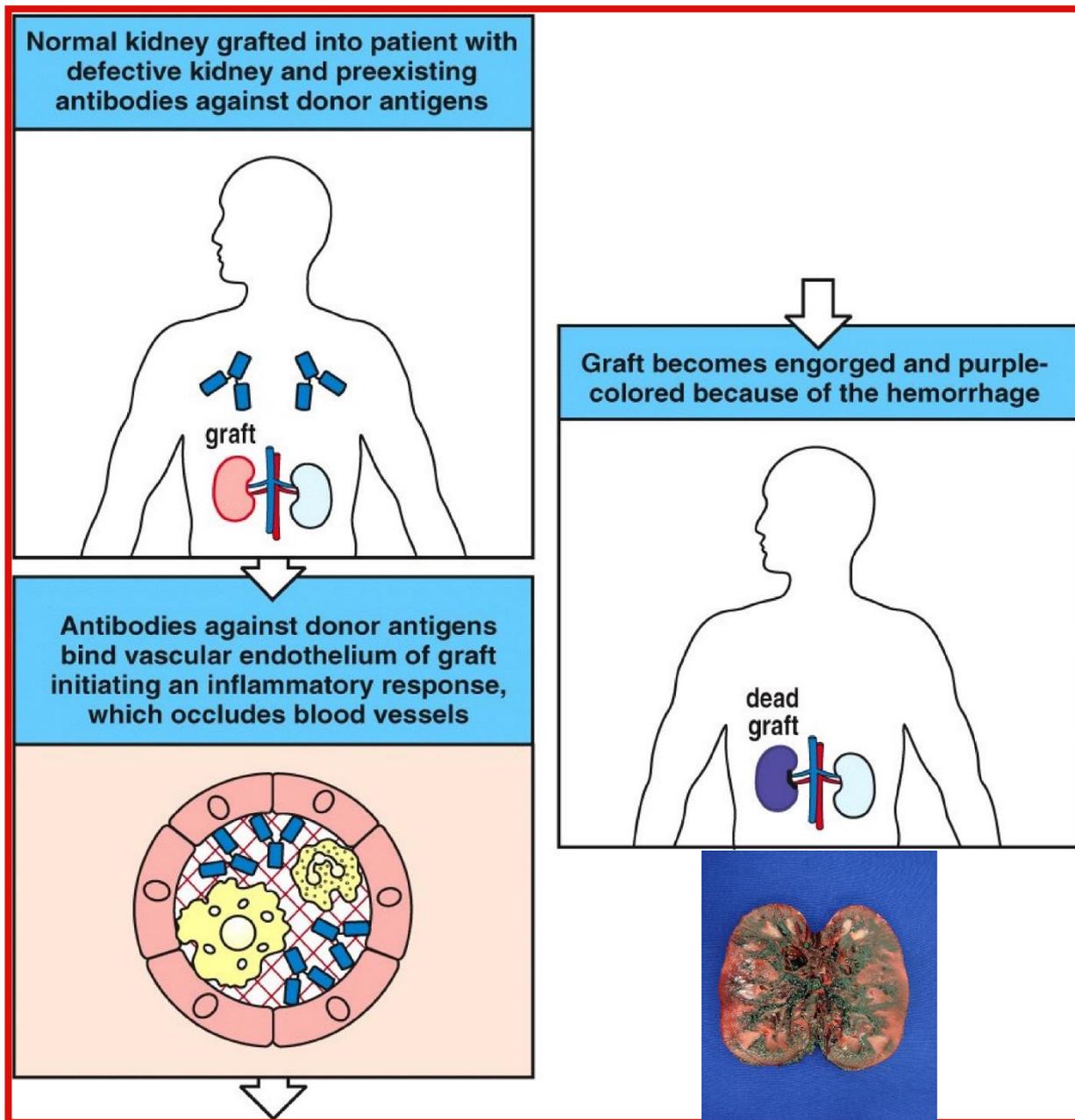
- Identificato inizialmente nelle **scimmie Rhesus**, è in realtà un gruppo di **proteine presenti sulle membrane degli eritrociti** e strutturalmente correlate a proteine di trasporto.
- Codificate da 2 geni correlati e altamente omologhi, solo uno (**RhD**) è in genere preso in considerazione **perché fino al 15% della popolazione presenta una delezione o mutazioni**.
- I soggetti sono detti **Rh-**, **non sono tolleranti verso l'antigene RhD** e **possono produrre anticorpi se esposti a globuli rossi Rh+**.

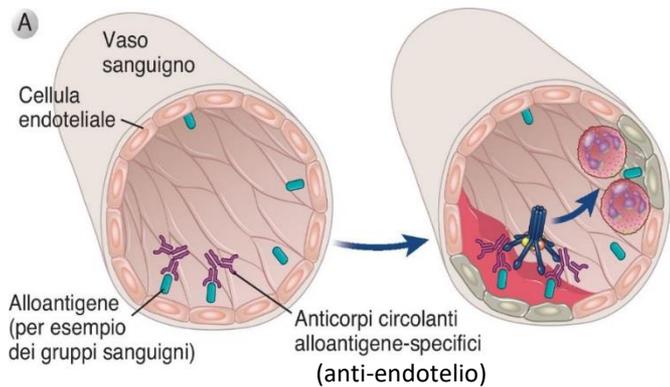
Eritroblastosi fetale (malattia emolitica del neonato)



Somministrazione Abs anti-RhD entro 72 ore dal parto:
lisi eritrociti del figlio entrati in circolo, inibizione della produzione di anticorpi anti-RhD da parte della madre

Il rigetto iperacuto può scatenarsi anche con il trapianto di organi solidi

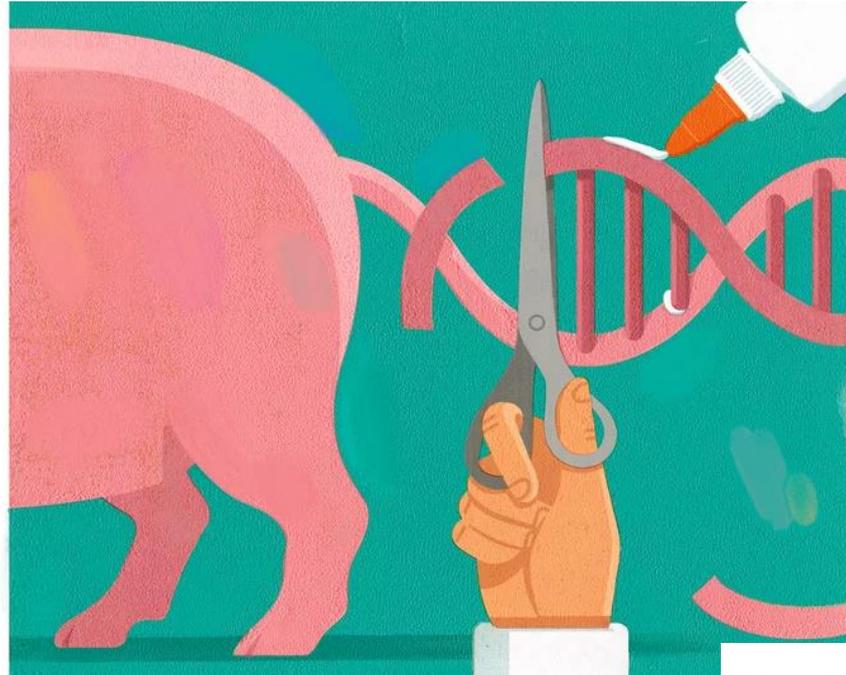




Anticorpi preformati:

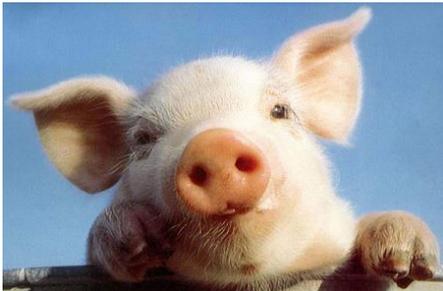
- anticorpi naturali (spec. IgM anti-AB0)
(antigeni AB0 sono espressi su diversi tipi cellulari, es. cellule endoteliali)
- anticorpi da pregressa alloimmunizzazione
(spec. IgG anti-HLA-I e anche HLA-II, formati dopo trasfusioni, gravidanze, trapianti)
- anticorpi naturali **xenoreattivi**
(es. contro determinanti carboidratici specie-specifici presenti sull'endotelio vascolare)

Why Pig Organs Could Be the Future of Transplants



By Alice Park, February 15, 2018 **TIME**

XENOTRAPIANTO



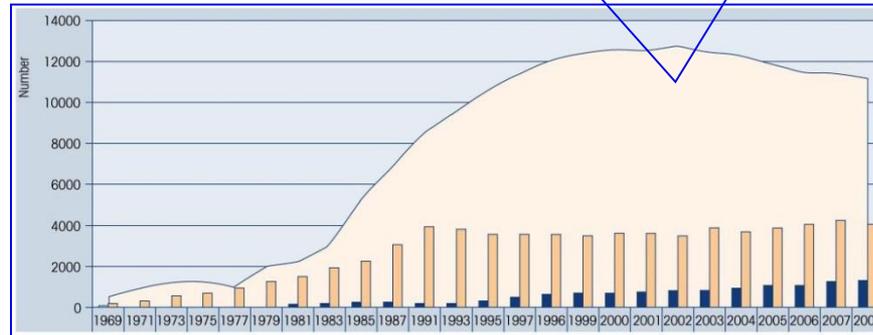
Perché?

- Anatomia e fisiologia organi
- Disponibilità
- Manipolazioni genetiche/clonaggi
- Ampia progenie
- Ciclo riproduttivo breve



Xenografts

Patient's waiting list for kidney transplant



deceased donor

living donor

TABLE 1 World experience with clinical organ xenotransplantation

Donor	(n)	Survival
Kidney primate	30	1 day–9 months
nonprimate	3	3–9 days
Heart primate	5	<1–20 days
nonprimate	4	<1 day
Liver primate	11	<1–70 days
nonprimate	1	<2 days

Major problems:

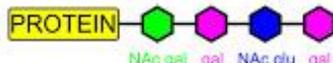
1. Immunological rejection
2. Risk of transmission of pathogens (zoonosis)
3. Physiological incompatibility

Major problems:

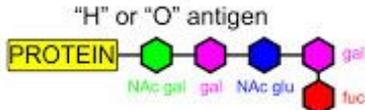
1. Immunological rejection.
2. Risk of transmission of pathogens (zoonosis).
3. Physiological incompatibility

Xenoantigens are sugars present in bacteria and pigs, but not in human cells

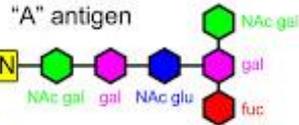
Precursor to ABO antigens



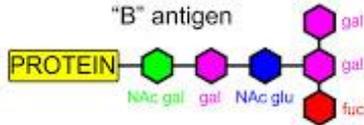
"H" enzyme



"A" enzyme



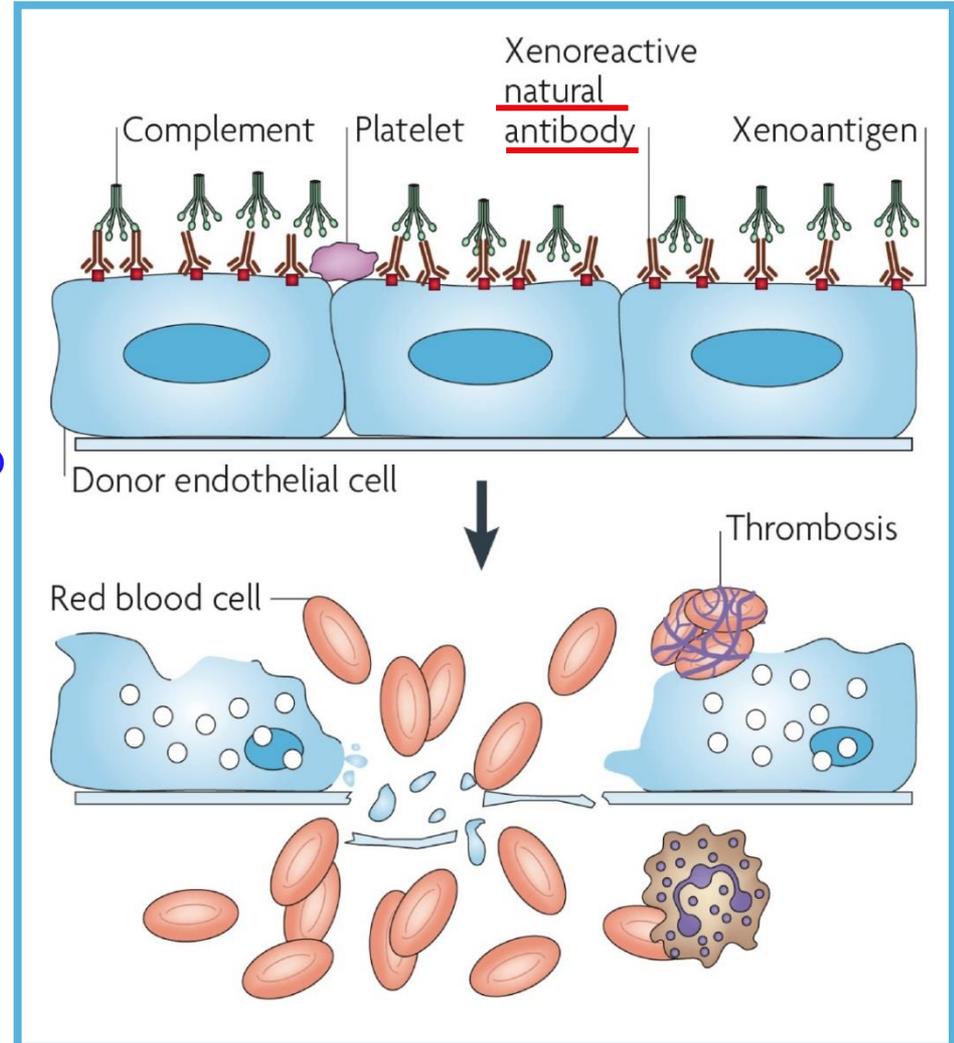
"B" enzyme



Fucosyltransferase (Uomo)
 α -Galattosyltransferase (Pig)

La barriera è rappresentata dalla presenza nell'uomo e nei primati di anticorpi naturali contro l'**alfa-galattosio (gal)** espresso sulle cellule endoteliali di maiale.

Rigetto iperacuto



Come si può prevenire il rigetto iperacuto di uno xenotrapianto?

RICEVENTE:

- deplezione di anticorpi xenoreattivi
- Induzione della tolleranza dei linfociti B (immunosoppressione) (es., anti-CD20)

DONATORE (animale)

- inibizione del complemento (spec. inibizione C3 convertasi)

espressione transgenica di proteine regolatorie del complemento

DAF: decay-accelerating factor

MCP: membrane co-factor protein

sCR1: soluble complement receptor type I

“animali umanizzati”

- manipolazioni genetiche per ridurre l'espressione di xenoproteine (delezione di enzimi che modificano gli zuccheri, es. α 1-3 galattosiltransferasi)

Major problems:

1. Immunological rejection.
2. Risk of transmission of pathogens (zoonosis).
3. Physiological incompatibility

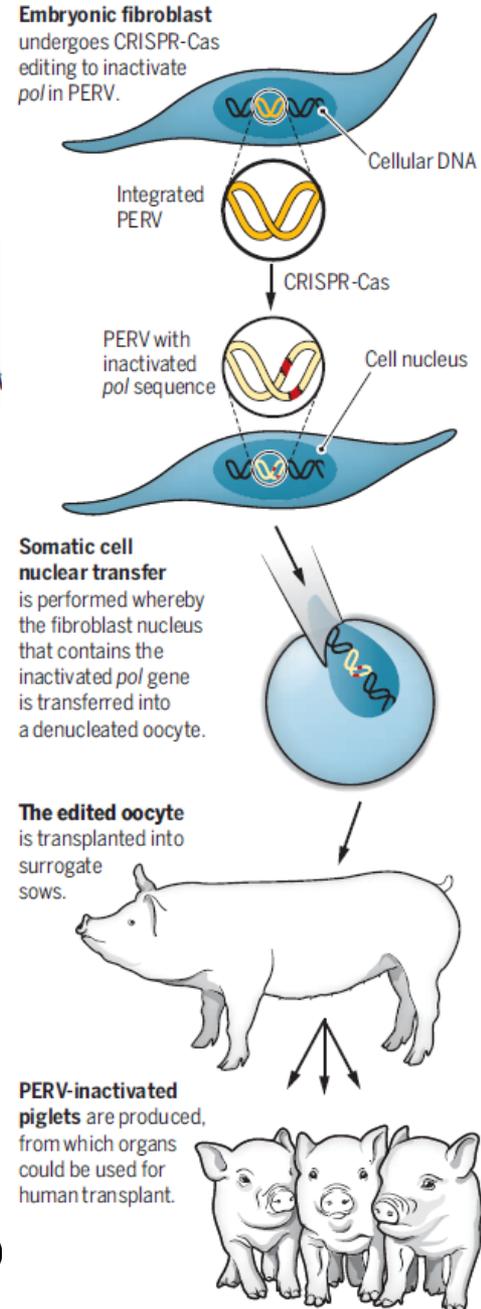
GENETICS

Advances in organ transplant from pigs

Inactivation of PERVs in the pig genome increases the safety of xenotransplantation

Niu *et al.*, *Science* 357, 1303–1307 (2017)

Producing PERV-inactivated pigs



PERVs: porcine endogenous retroviruses
(PERVA/B are present in all pigs and can infect human cells)

First pig-to-human heart transplant: what can scientists learn?

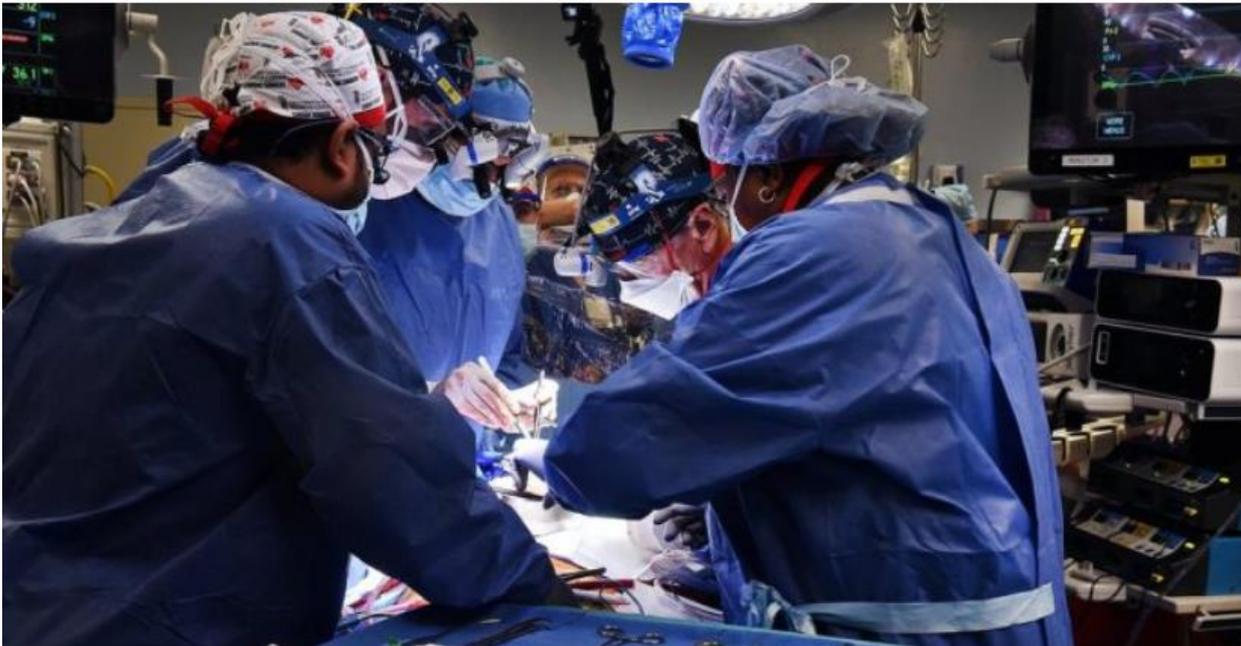
Researchers hope that a person who has so far lived for a week with a genetically modified pig heart will provide a trove of data on the possibilities of xenotransplantation.

terapie «a uso compassionevole» (FDA, USA)



306 | Nature | Vol 601 | 20 January 2022

Morto l'uomo a cui era stato trapianto un cuore di maiale geneticamente modificato



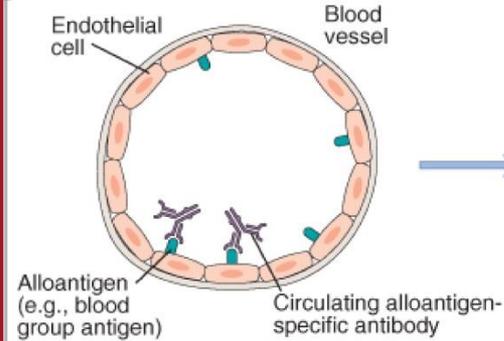
9 marzo 2022

Hyperacute rejection
was avoided!

Mohiuddin M et al., *The Lancet*, June 2023

Meccanismi immunologici del rigetto del trapianto

A) Hyperacute rejection

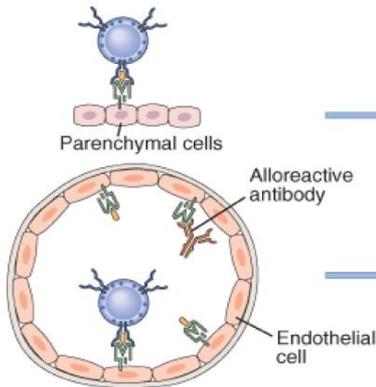


Attivazione del complemento, danno endoteliale, infiammazione, trombosi

Rigetto iperacuto

- minuti-ore
- anticorpi preformati e complemento

B) Acute rejection

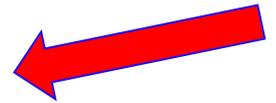


Danno alle cellule parenchimali, infiammazione interstiziale

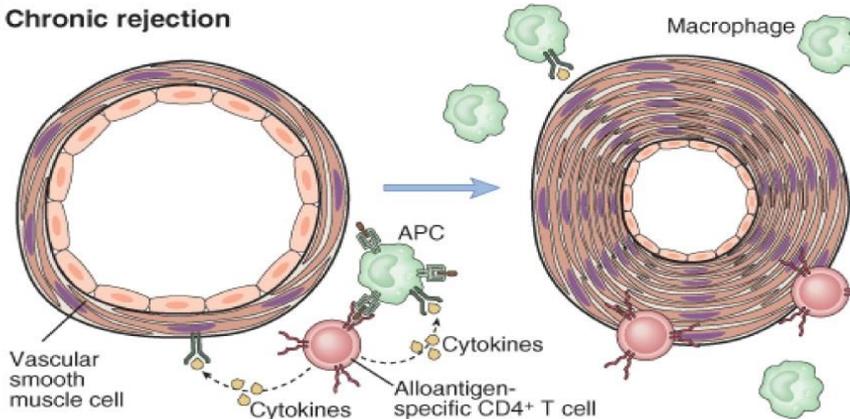
Endotelite

Rigetto acuto

- giorni-settimane
- alloattivazione dei linfociti B e T (risposta umorale e cellulo-mediata)



C) Chronic rejection

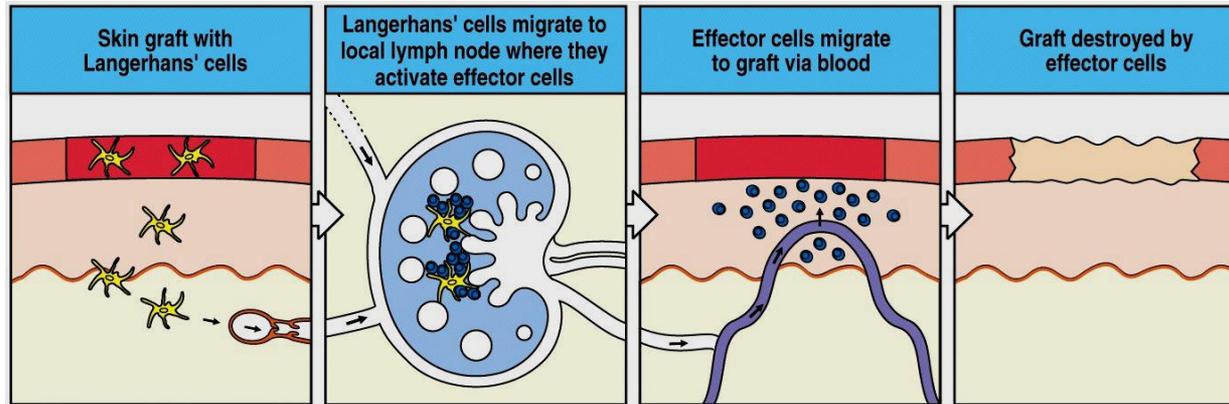


Reazione infiammatoria cronica nella parete del vaso, proliferazione cellule muscolari lisce dell'intima, occlusione vascolare

Rigetto cronico

- mesi-anni
- reazioni cellulo-mediate

Rigetto Acuto



Il rigetto acuto è un processo con progressivo danno vascolare e parenchimale, che si evidenzia nell'arco di tempo necessario ad instaurare una risposta adattativa (grazie alle terapie, si può osservare a distanza anche di anni)

Le cause sono:

anticorpi

linfociti T alloreattivi

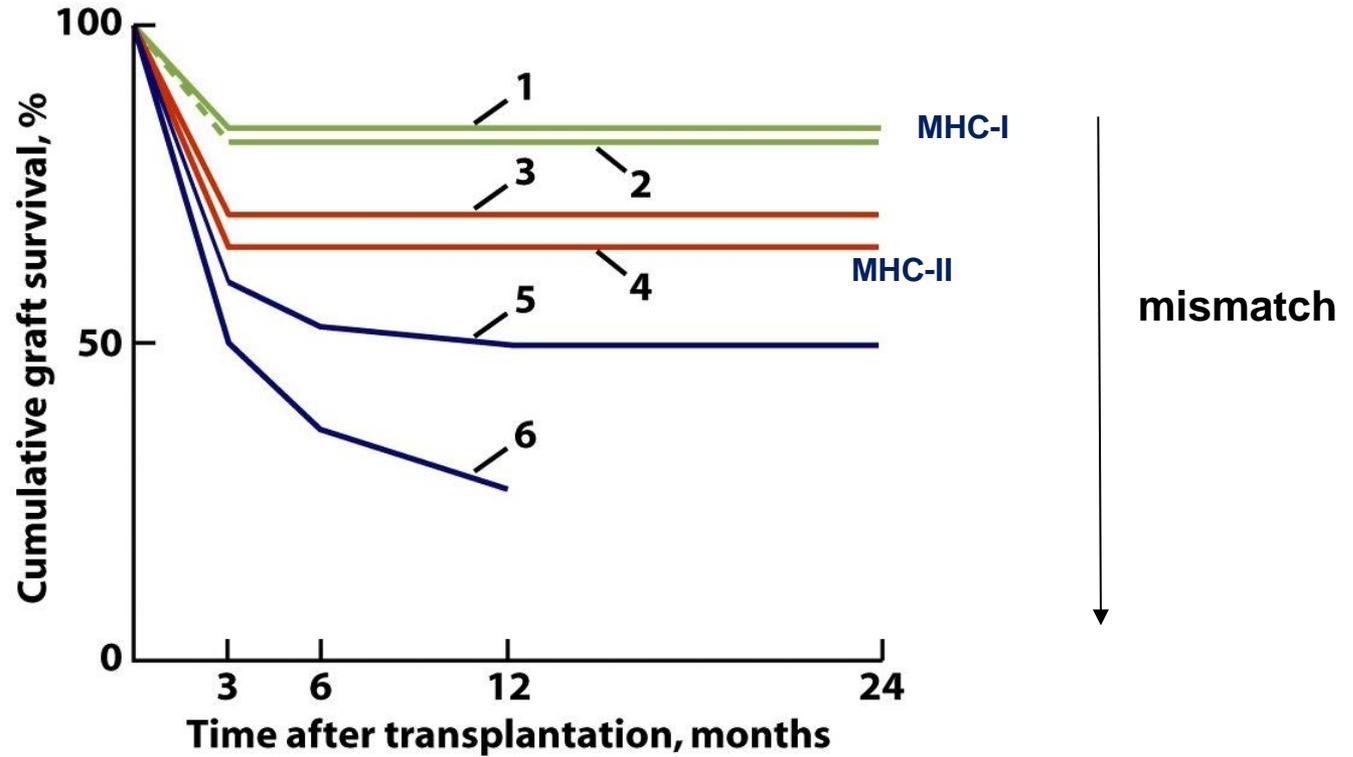
IL RIGETTO ACUTO DEL TRAPIANTO E' DOVUTO A DIFFERENZE ANTIGENICHE FRA DONATORE E RICEVENTE

Le differenze più importanti sono a carico dei geni dell'HLA.

Oltre al complesso maggiore di istocompatibilità esistono antigeni minori di istocompatibilità, polimorfici e contro i quali si può attivare una risposta immunitaria nel ricevente .

Il meccanismo principale del rigetto acuto è associato a **citotossicità** verso le cellule endoteliali e del parenchima del trapianto mediata dai **linfociti citotossici** e all'**infiammazione** causata dalle citochine prodotte dai **linfociti T helper**.

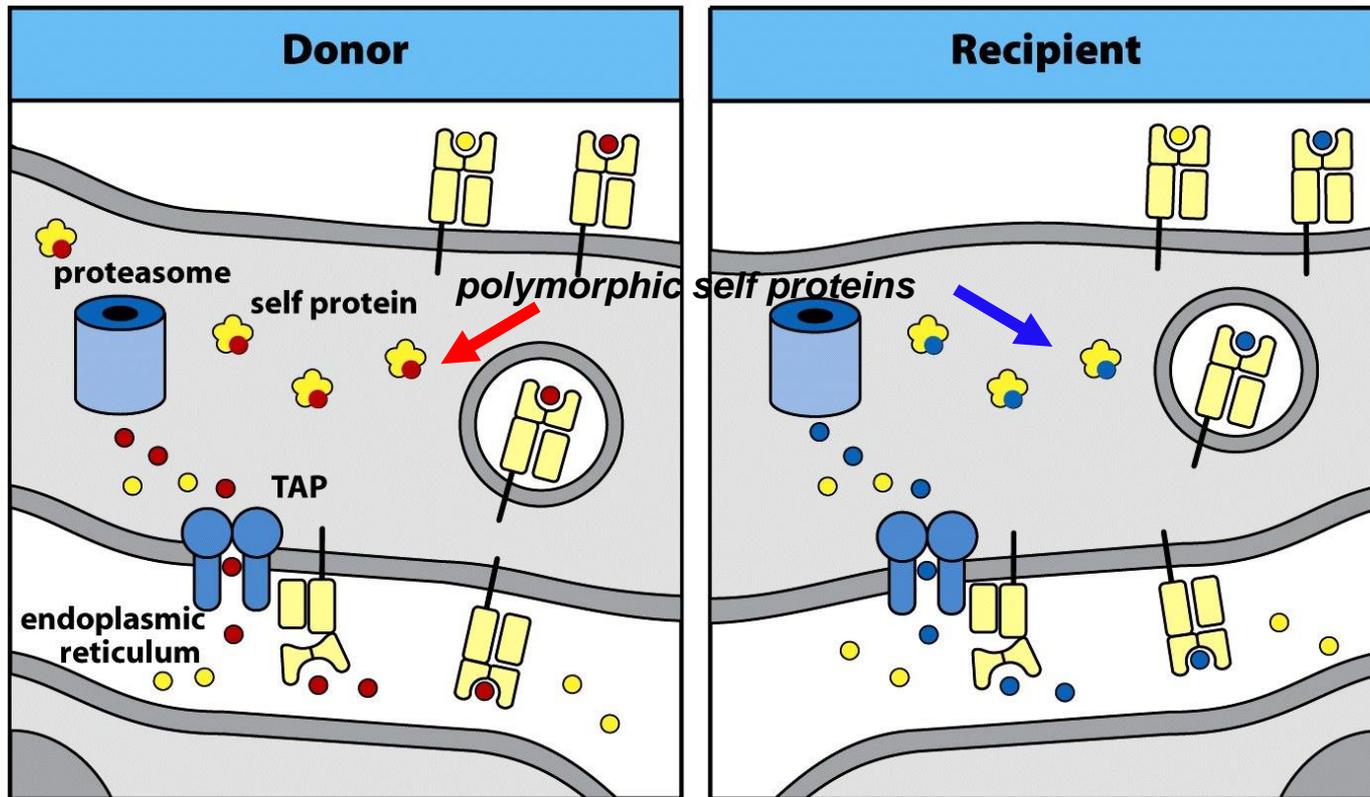
Il rigetto del trapianto è determinato dal grado di incompatibilità (n. di alleli MHC diversi) e dalla classe (I vs. II) delle molecole MHC



Curve no.	HLA mismatches (no.)	
	Class I	Class II
1	0	0
2	1 or 2	0
3	3 or 4	0
4	0	1 or 2
5	1 or 2	1 or 2
6	3 or 4	1 or 2

In particular:
 HLA-A
 HLA-B
 HLA-DR

Allograft rejection also depends on minor histocompatibility antigens

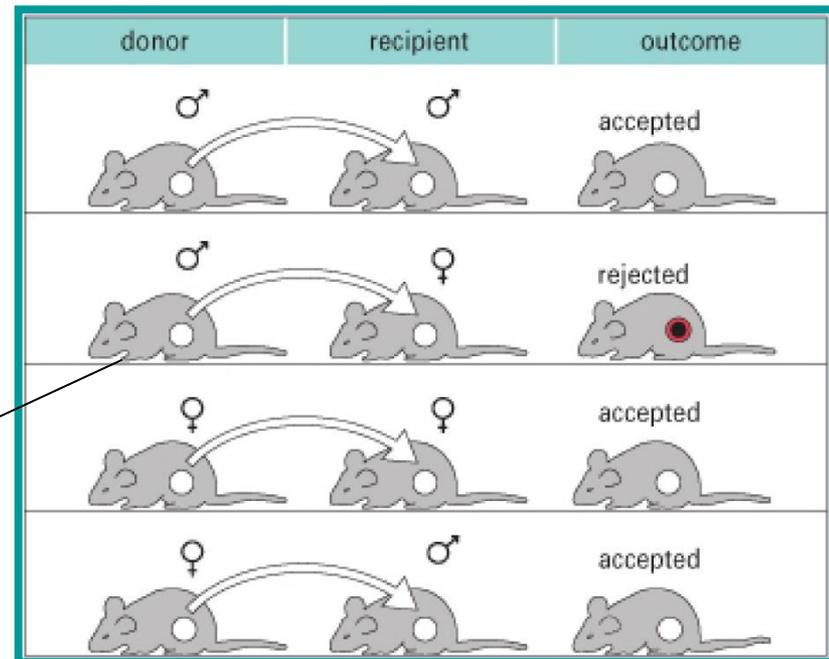


Gli antigeni minori di istocompatibilità (antigeni H) sono peptidi derivanti da proteine cellulari **polimorfiche** e legati a molecole MHC di classe I

Es. TNF, molecole di adesione, MICA/B...

Allograft rejection also depends on minor histocompatibility antigens

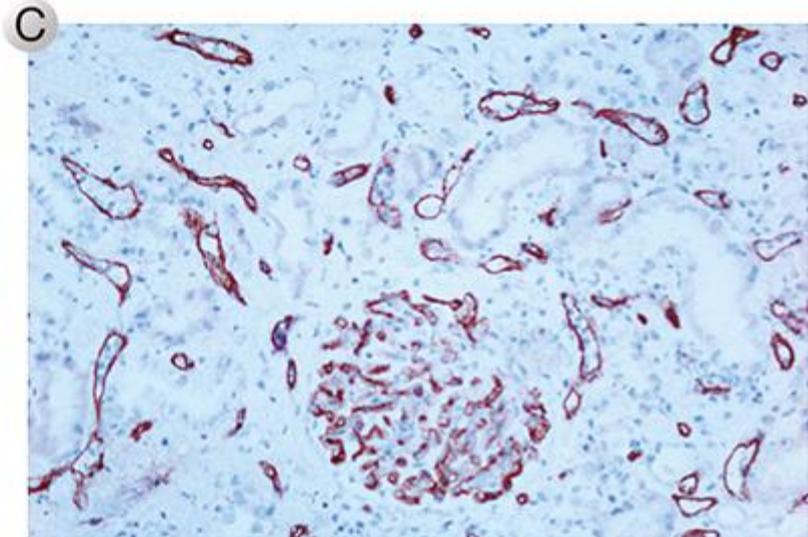
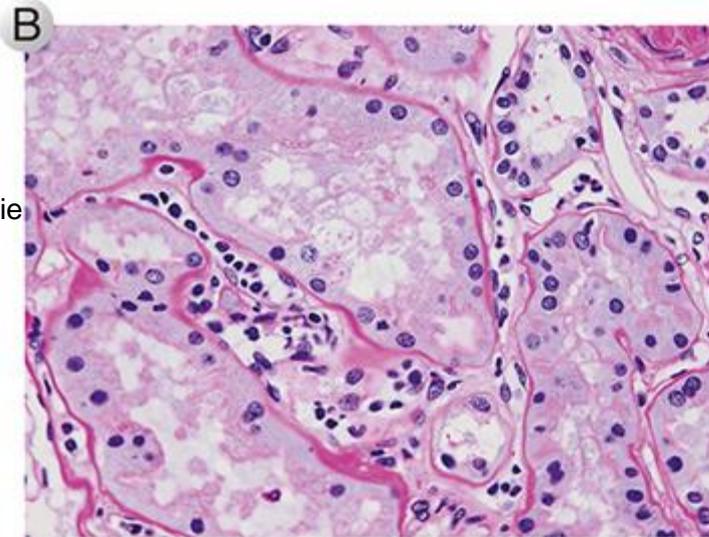
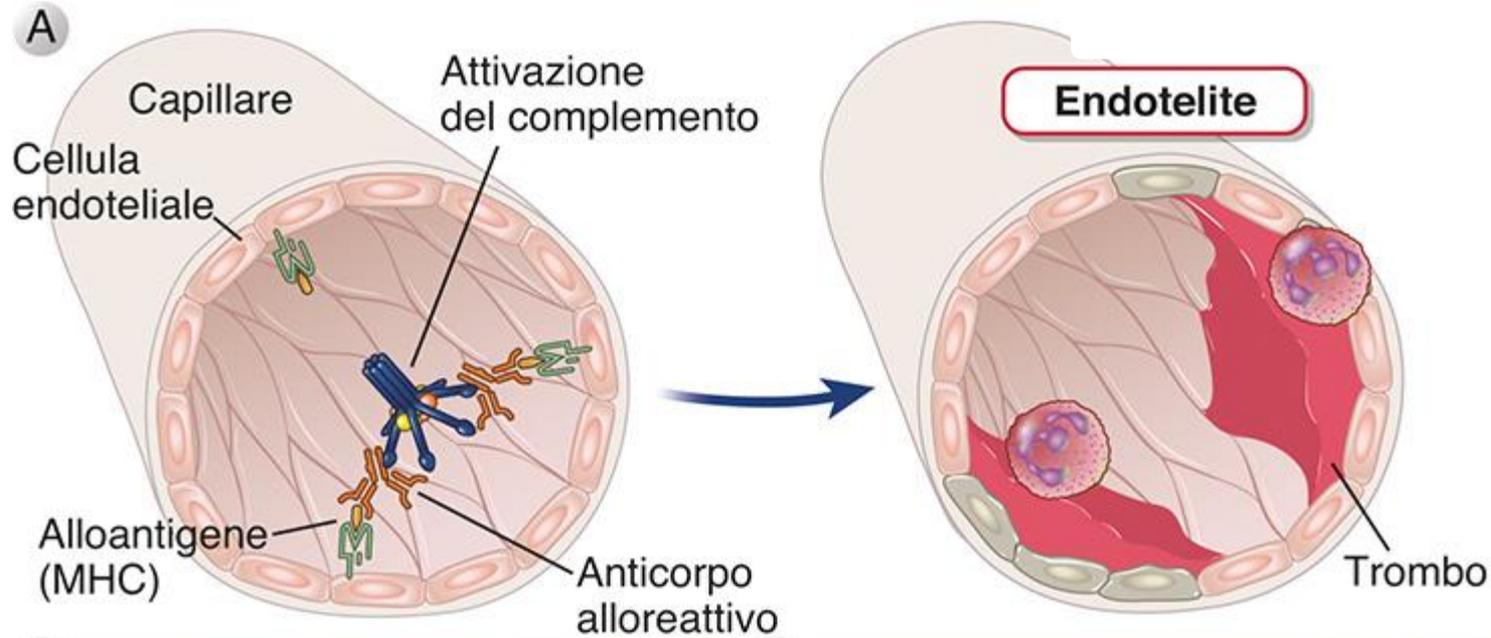
i.e: H-Y antigen, on Y chromosome, expressed in male and not in female mice



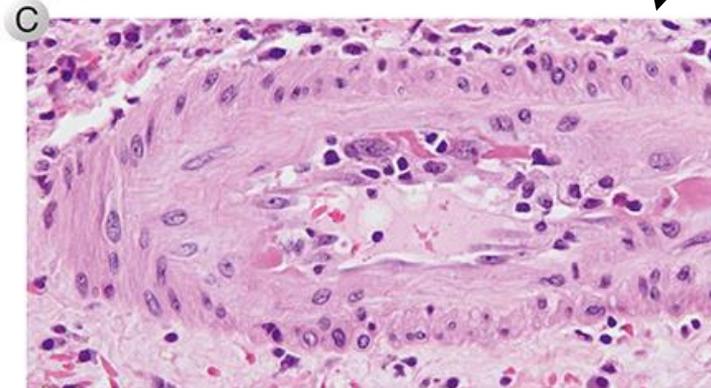
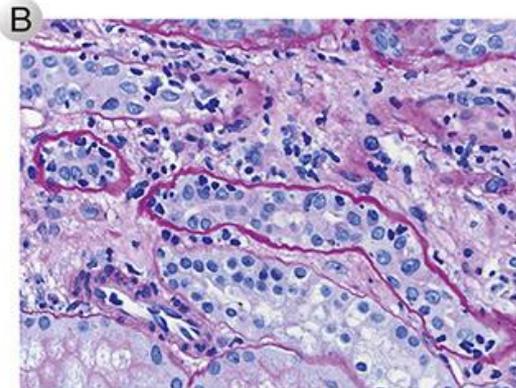
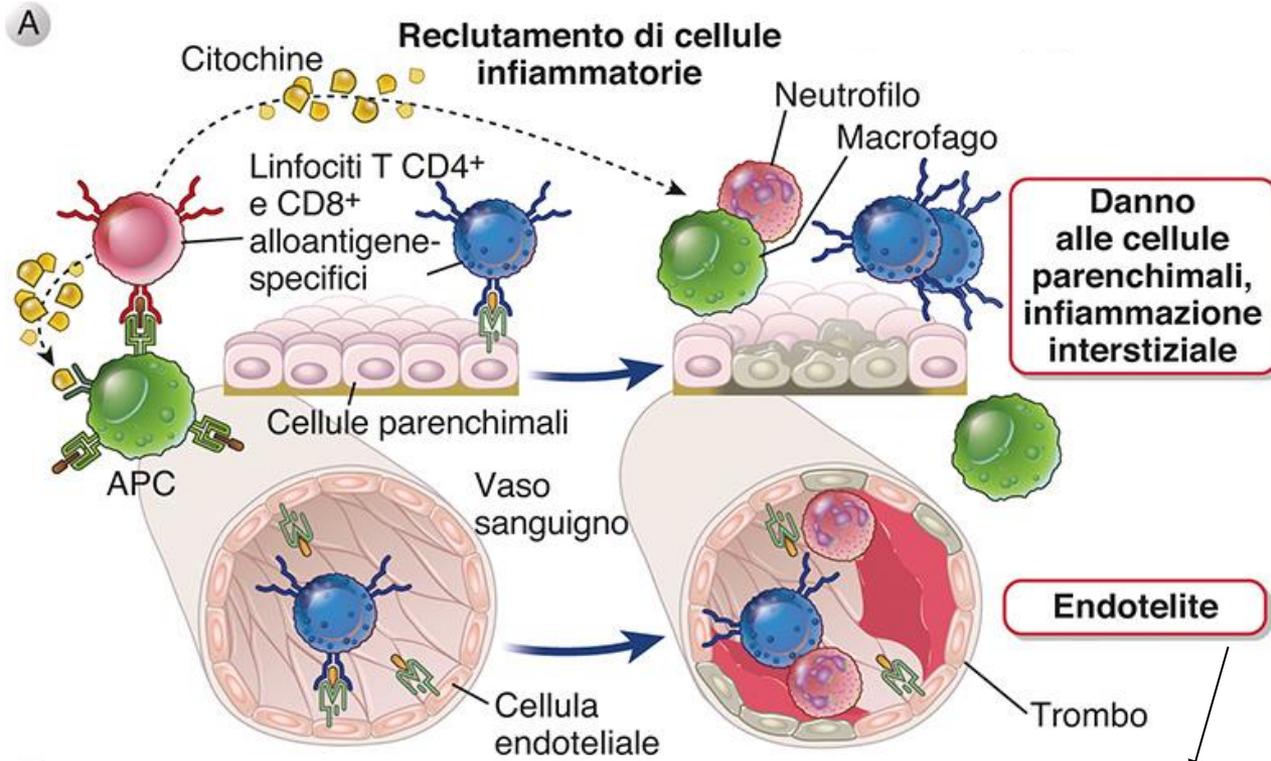
In humans, slightly higher % of rejection of heart transplants if the donor is a male and the recipient a female (but so few hearts...)

Examples of H-Y antigens: AMH gene (testis), KDM5D, MEA1,...

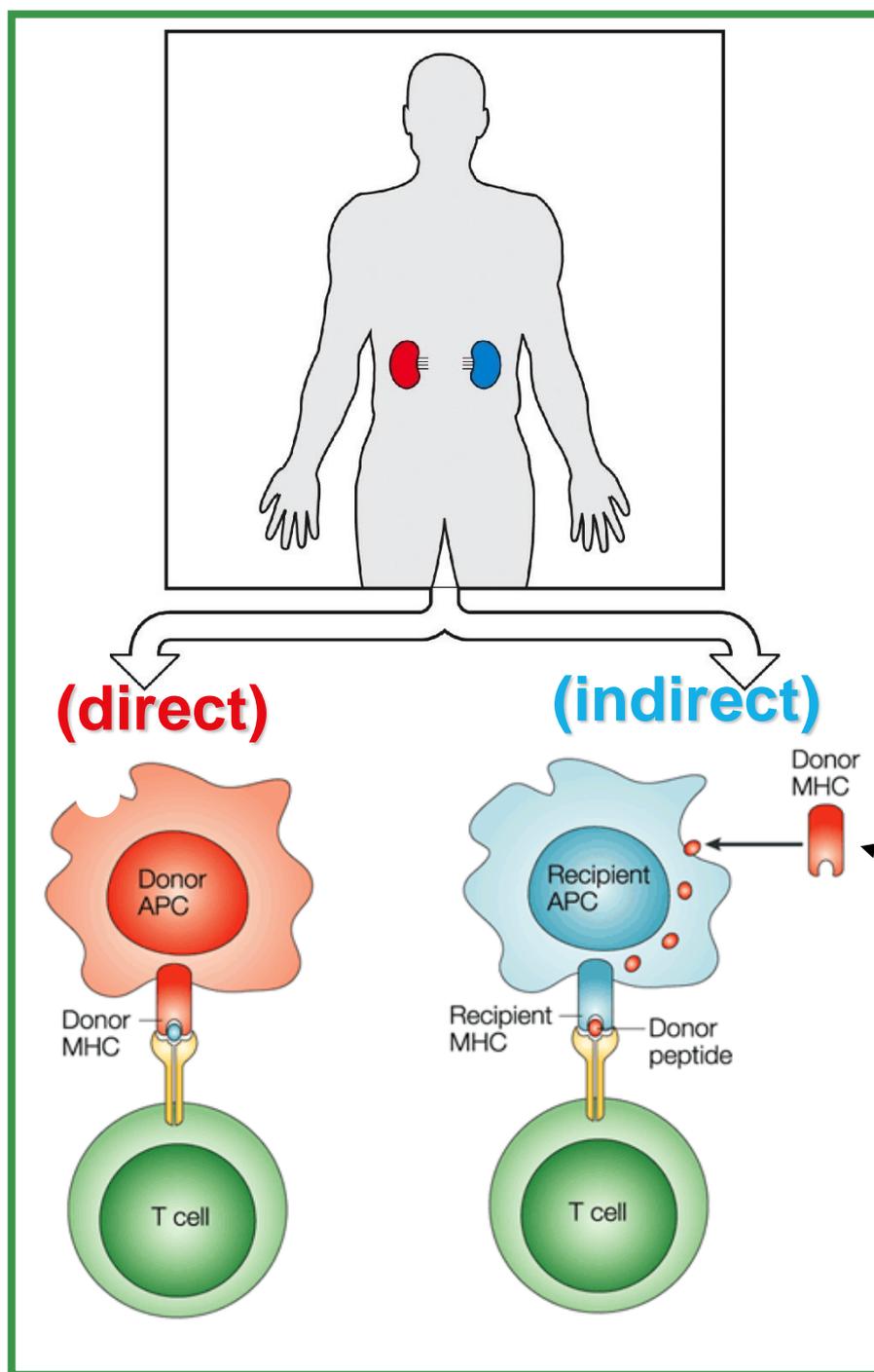
Rigetto acuto dovuto all'immunità **umorale** (anticorpi alloreattivi)



Rigetto acuto dovuto all'immunità **cellulare**

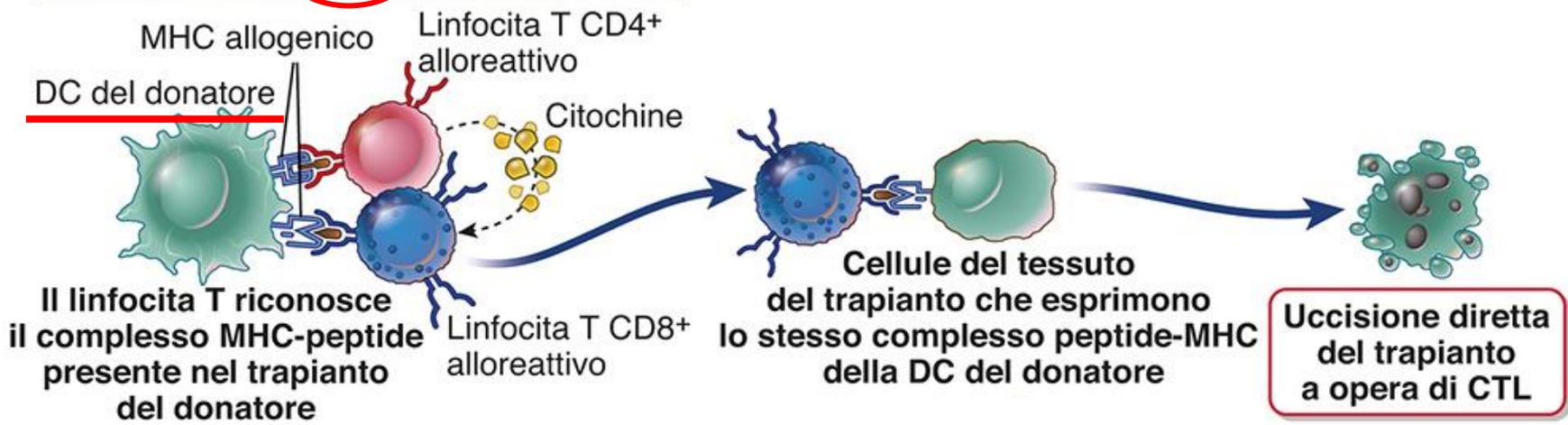


Two mechanisms for alloantigen recognition



fase iniziale

A Riconoscimento diretto degli alloantigeni

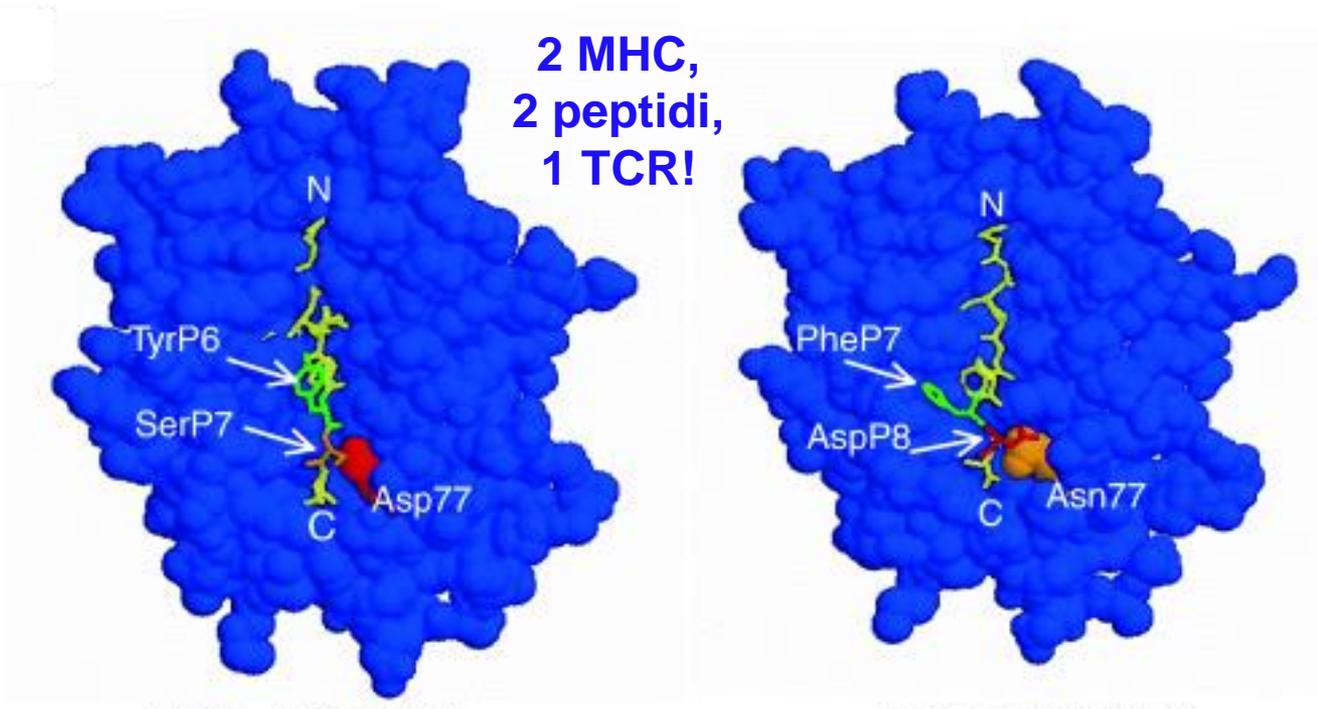


Il linfocita T riconosce il complesso MHC-peptide presente nel trapianto del donatore

Cellule del tessuto del trapianto che esprimono lo stesso complesso peptide-MHC della DC del donatore

Uccisione diretta del trapianto a opera di CTL

Riconoscimento diretto: basi molecolari



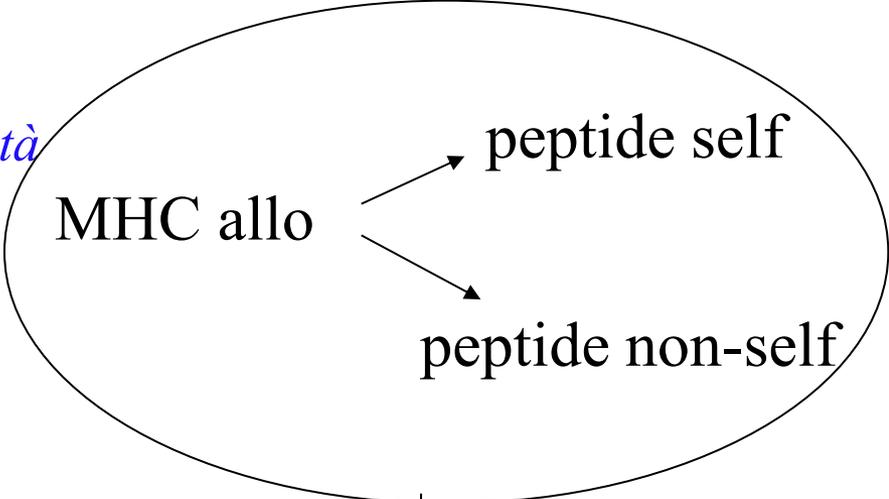
Frequenza elevata di cellule T alloreattive!

1/10-100 (1-10%)

- Su una APC di un donatore allogenico, tutte le molecole MHC sono non-self e possono essere riconosciute dai linfociti T alloreattivi.
- Invece, durante una infezione, su una APC le molecole MHC associate ad un peptide non-self sono meno dello 0,1-1%.

Linfocita T specifico per
MHC self + peptide non-self

cross-reattività



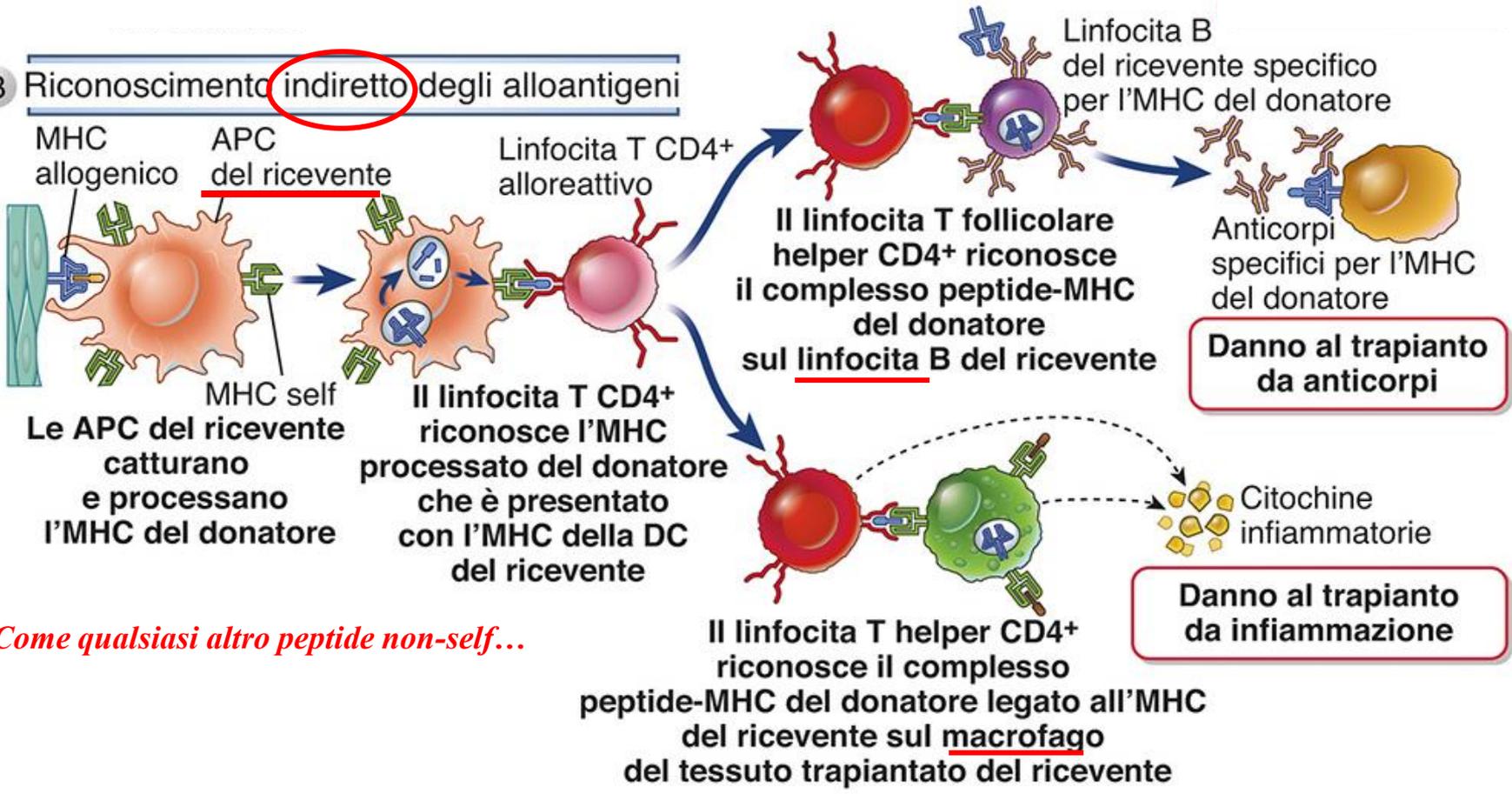
comunque diversi da
MHC self + peptide self

Le risposte sono molto forti perché la frequenza dei linfociti T che possono riconoscere molecole MHC allogeniche è molto alta:

- Un singolo MHC si può combinare con molti peptidi e questo può portare ad attivazione di diversi cloni di linfociti T con diversa specificità
- Ogni APC esprime migliaia di copie dello stesso MHC

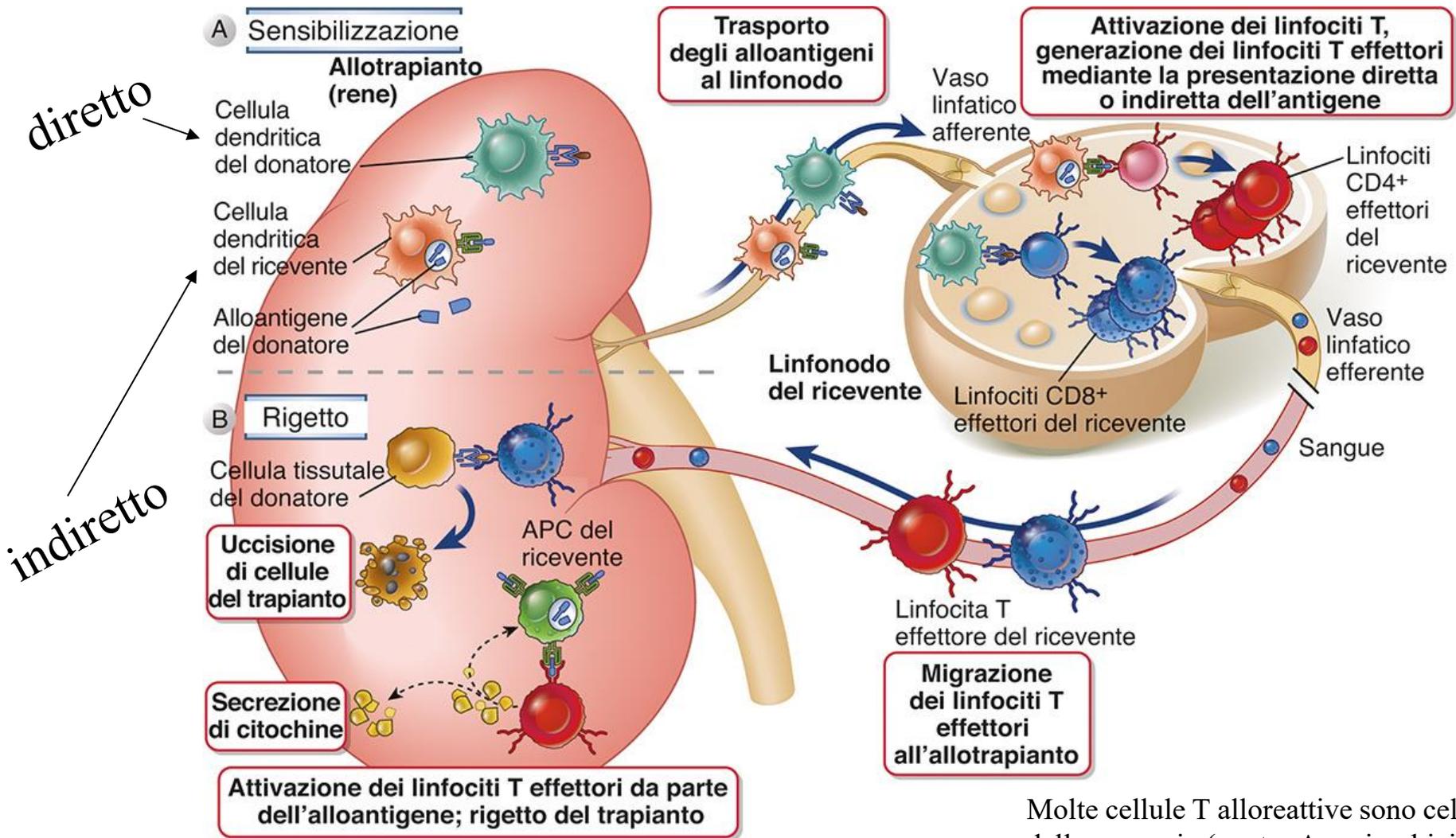
fase più tardiva

B Riconoscimento indiretto degli alloantigeni



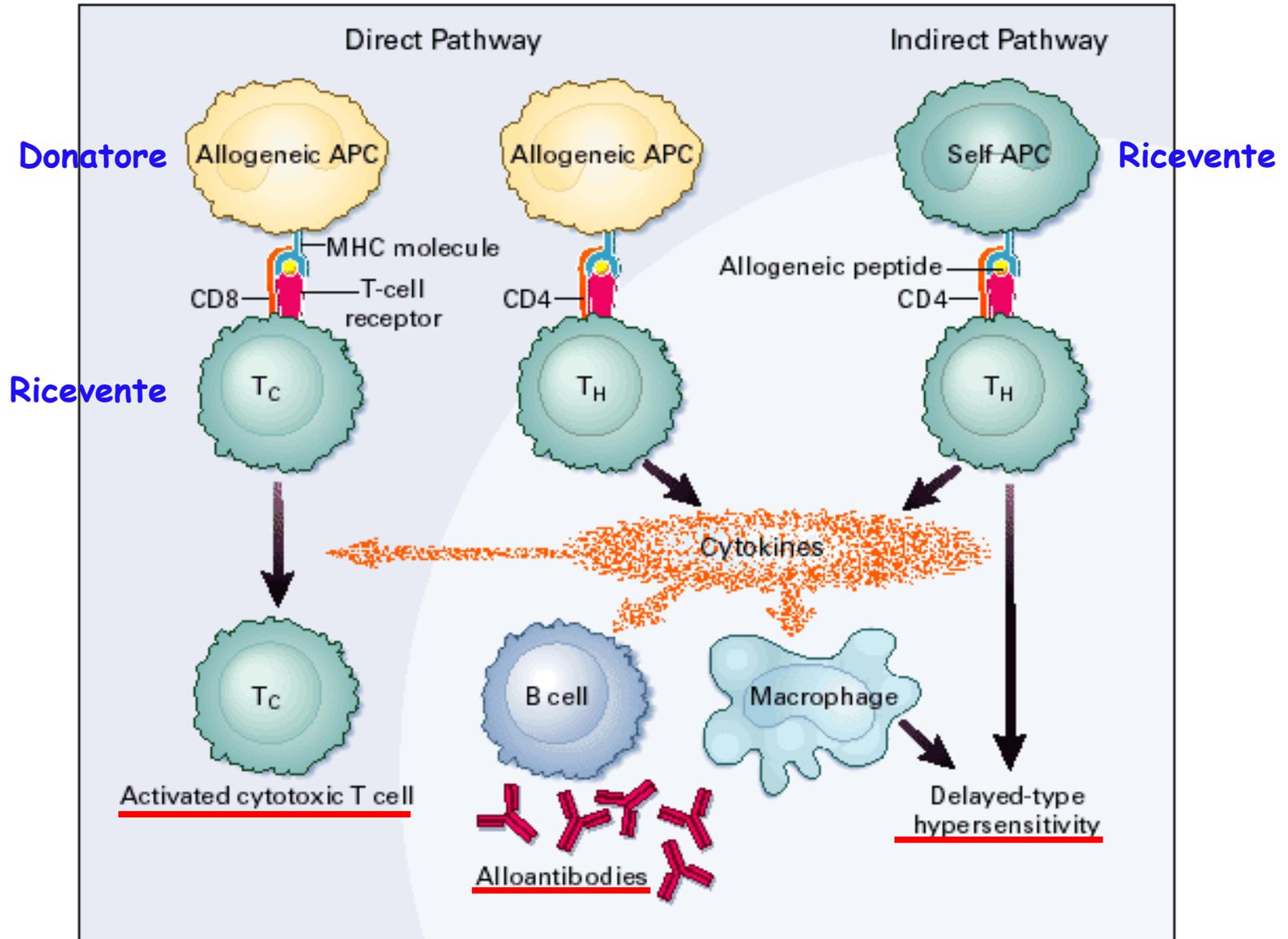
Come qualsiasi altro peptide non-self...

Attivazione dei linfociti T alloreattivi

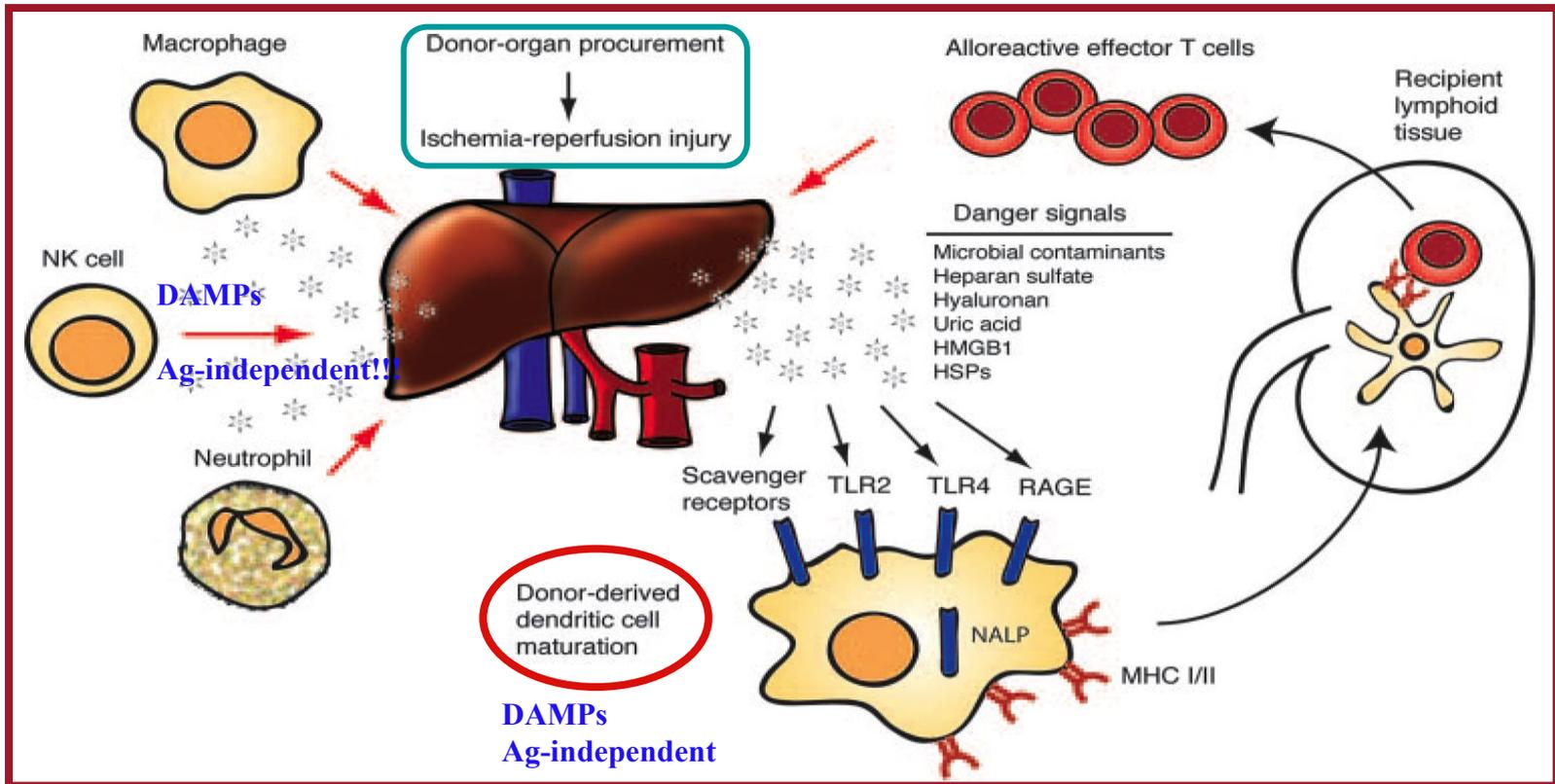


Molte cellule T alloreattive sono cellule della memoria (contro Ag microbici) che cross-reagiscono con molecole MHC allogene (più veloci, più potenti).

Riconoscimento allogenico di molecole MHC e meccanismi effettori del rigetto

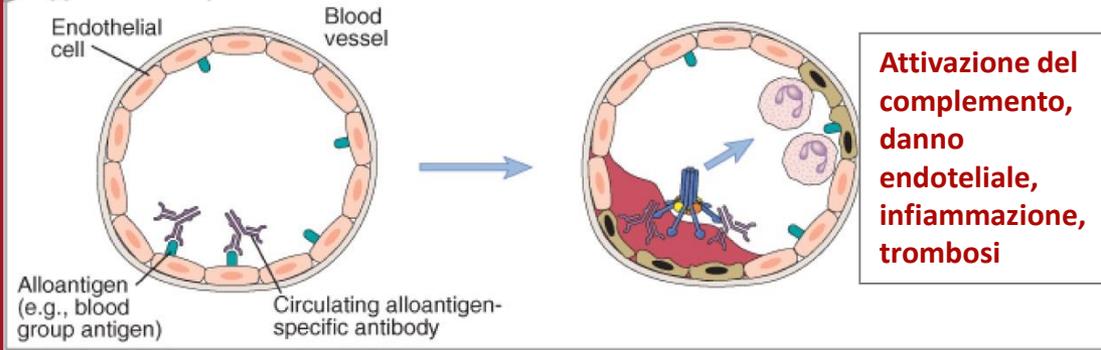


Innate immune responses in allotransplantation



Meccanismi immunologici del rigetto del trapianto

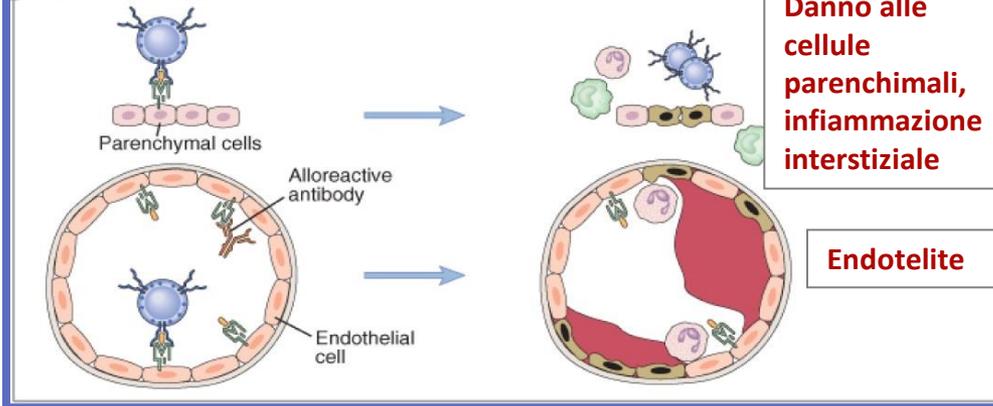
A) Hyperacute rejection



Rigetto iperacuto

- minuti-ore
- anticorpi preformati e complemento

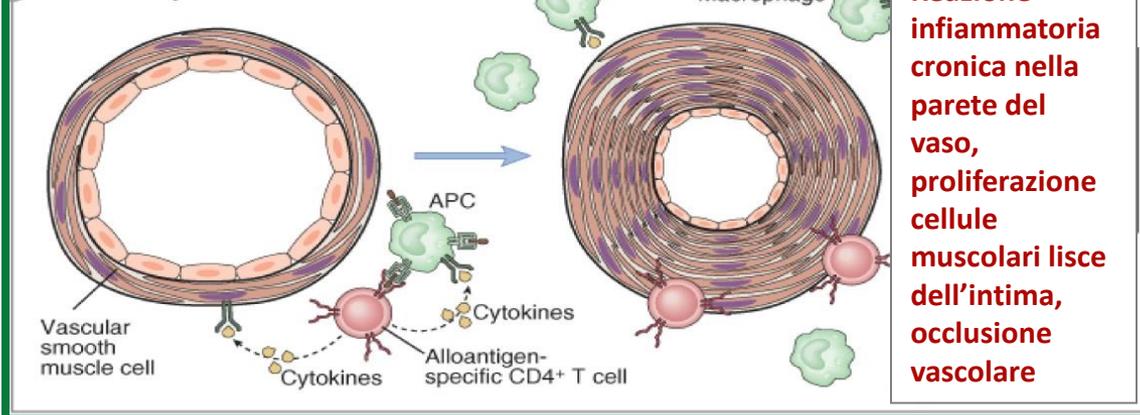
B) Acute rejection



Rigetto acuto

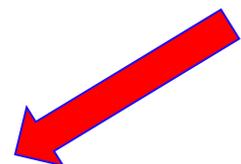
- giorni-settimane
- alloattivazione dei linfociti B e T (risposta umorale e cellulo-mediata)

C) Chronic rejection

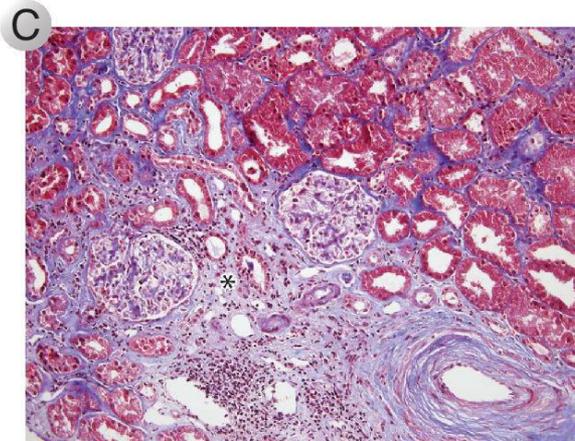
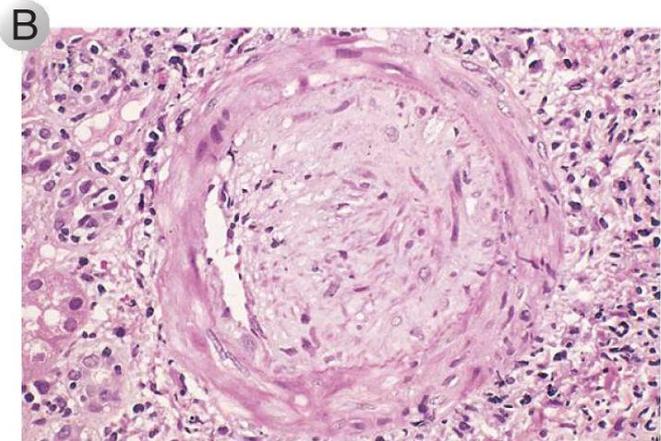
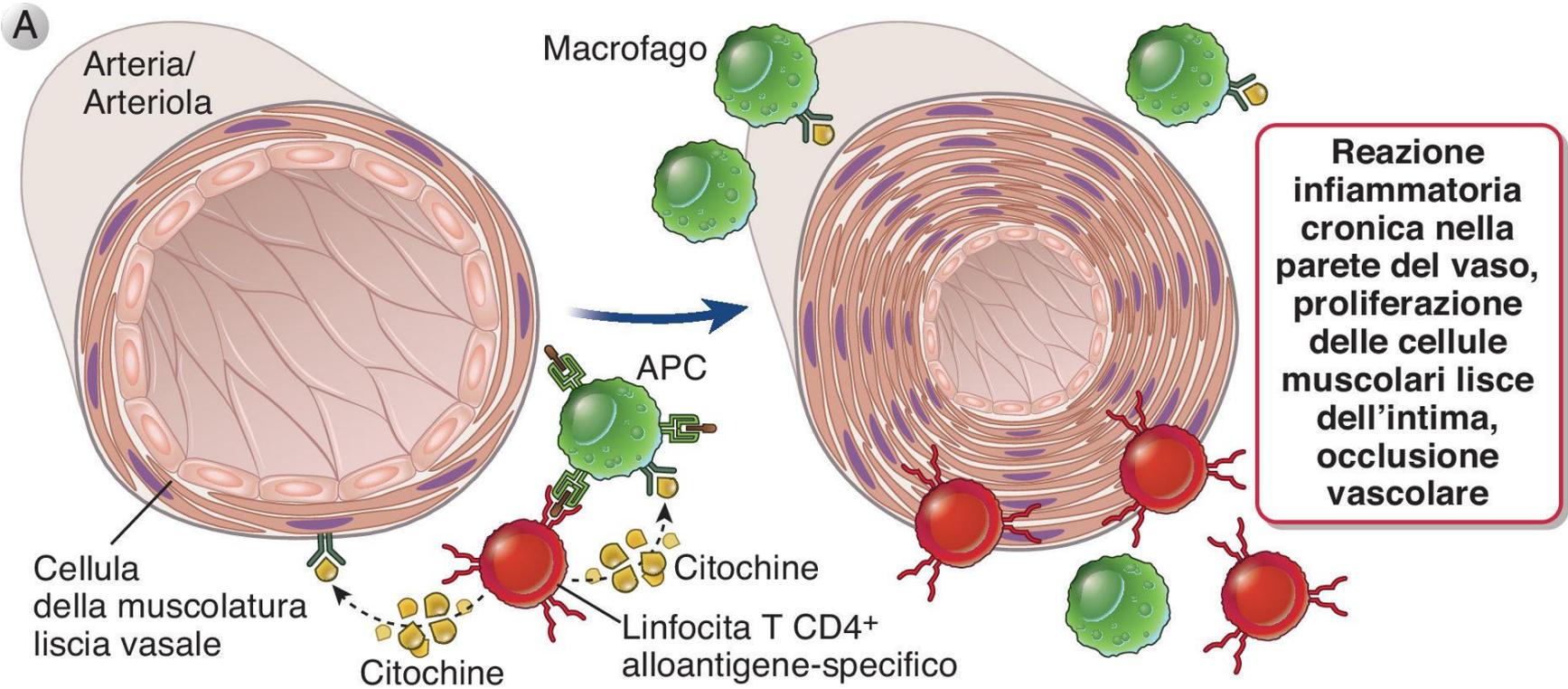


Rigetto cronico

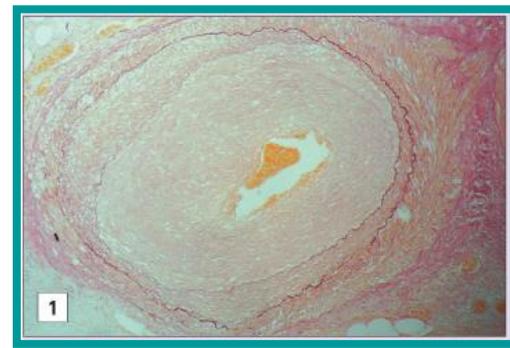
- mesi-anni
- reazioni cellulo-mediate



Rigetto cronico



Rigetto cronico



- 50% dei trapianti
- Sopravvivenza a 10 anni (rene): ~60%
- E' la causa principale del rigetto, e si può sviluppare dopo episodi clinicamente evidenti di rigetto acuto
- Associato ad alterazioni patologiche specifiche dell'organo coinvolto:

Rene: fibrosi interstiziale, inspessimento e occlusione dei vasi, arteriolosclerosi, glomerulosclerosi; insufficienza renale

Cuore: iperplasia intimale e fibrosi vascolare; scompenso cardiaco, aritmie.

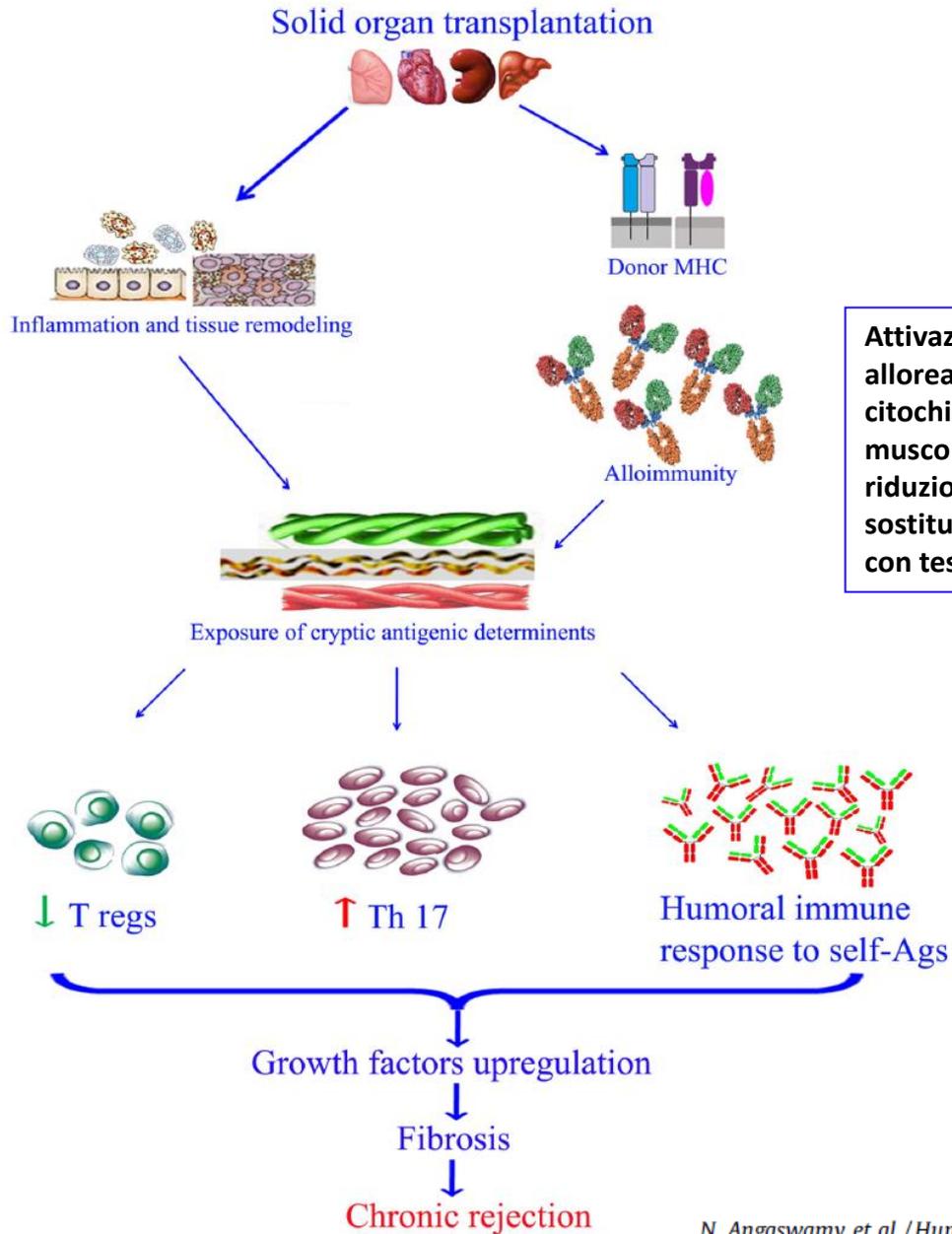
Polmoni: bronchiolite obliterante



OCCLUSIONE ARTERIE – DANNO ISCHEMICO – PERDITA FUNZIONALITA'

Fattori immunologici e non (denervazione, ischemia, iperlipemia, ipertensione, terapia immunosoppressiva)

Rigetto cronico



Risposta di riparazione al danno subito in seguito a rigetto acuto, linfociti e anticorpi, ischemia perioperatoria, effetti tossici farmaci immunosoppressori, infezioni

Attivazione linfociti T alloreattivi, produzione di citochine, proliferazione muscolatura liscia dei vasi, riduzione apporto di sangue, sostituzione del parenchima con tessuto fibrotico

Prevention

Graft survival after transplantation varies depending on the graft source:

- Related donors will share more alleles of polymorphic genes, including MHC genes, than unrelated donors.
- Survival of grafts from deceased donors is on average lower than from either related or unrelated living donors because there is more ischemic damage to organs removed after death of the donor.

Minimize allo-antigenic differences between donor and recipient:

- ABO group compatibility.
- The larger the number of MHC alleles that are matched between the donor and recipient, the better the graft survival.
- Screenings for the presence of preformed antibodies against donor MHC molecules or other cell surface antigens.

Cross-matching test:

The serum of the recipient is challenged with cells from the donor, complement is added and cell death is evaluated

Trattamento

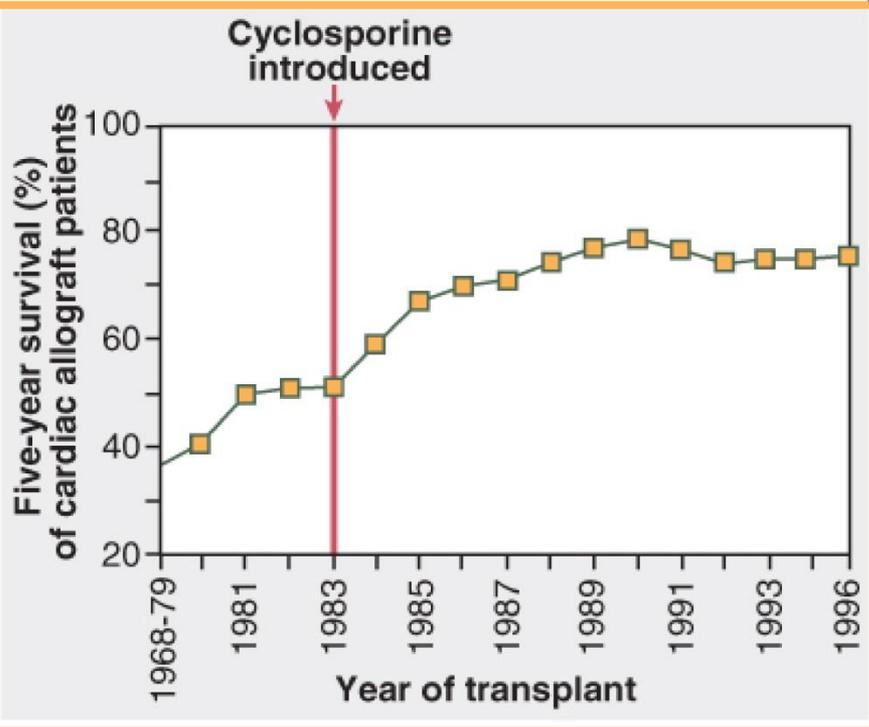
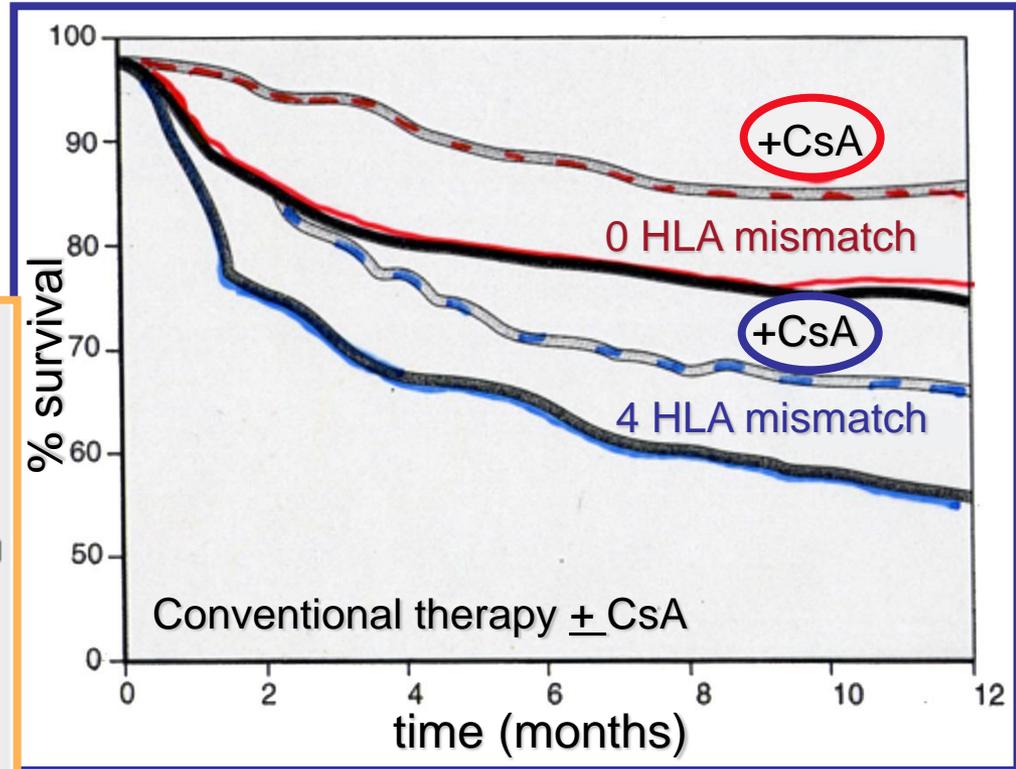
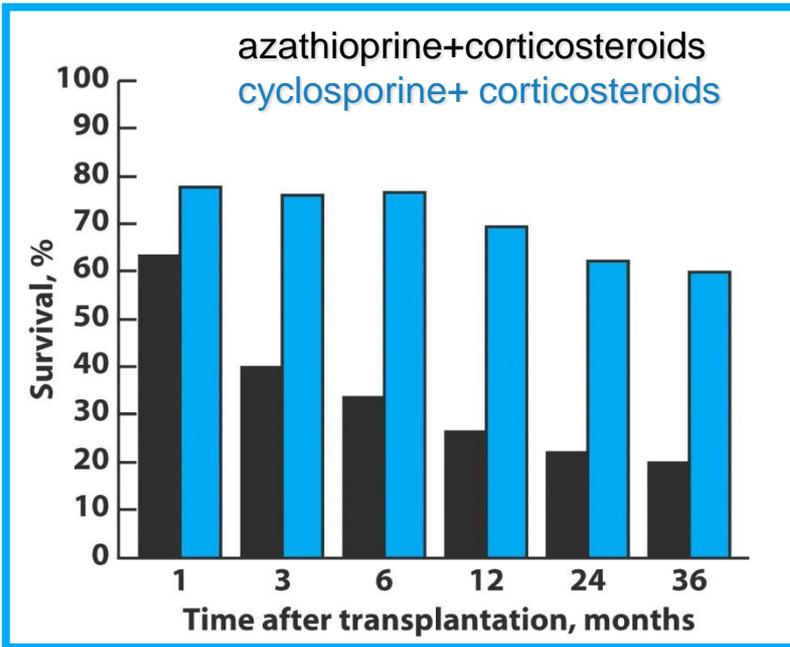
Nella prevenzione e nel trattamento del rigetto sono usati diversi tipi di **farmaci immunosoppressori** che inibiscono o uccidono i linfociti:

1. Agenti anti-proliferativi
2. Steroidi
3. Modulazione/deplezione linfociti T
4. Blocco citochine

Convenzionali: inibiscono sia le risposte aberranti che quelle normali (non specifici)

Di nuova generazione: non agiscono sulle risposte normali (maggiore specificità)

La ciclosporina A...



Azathioprine: since 1959

...e il Tacrolimus



*John J. Fung, Thomas E. Starzl:
FK506 in solid organ transplantation.
Therapeutic Drug Monitoring, vol.
17:592 – 595 (1995).*

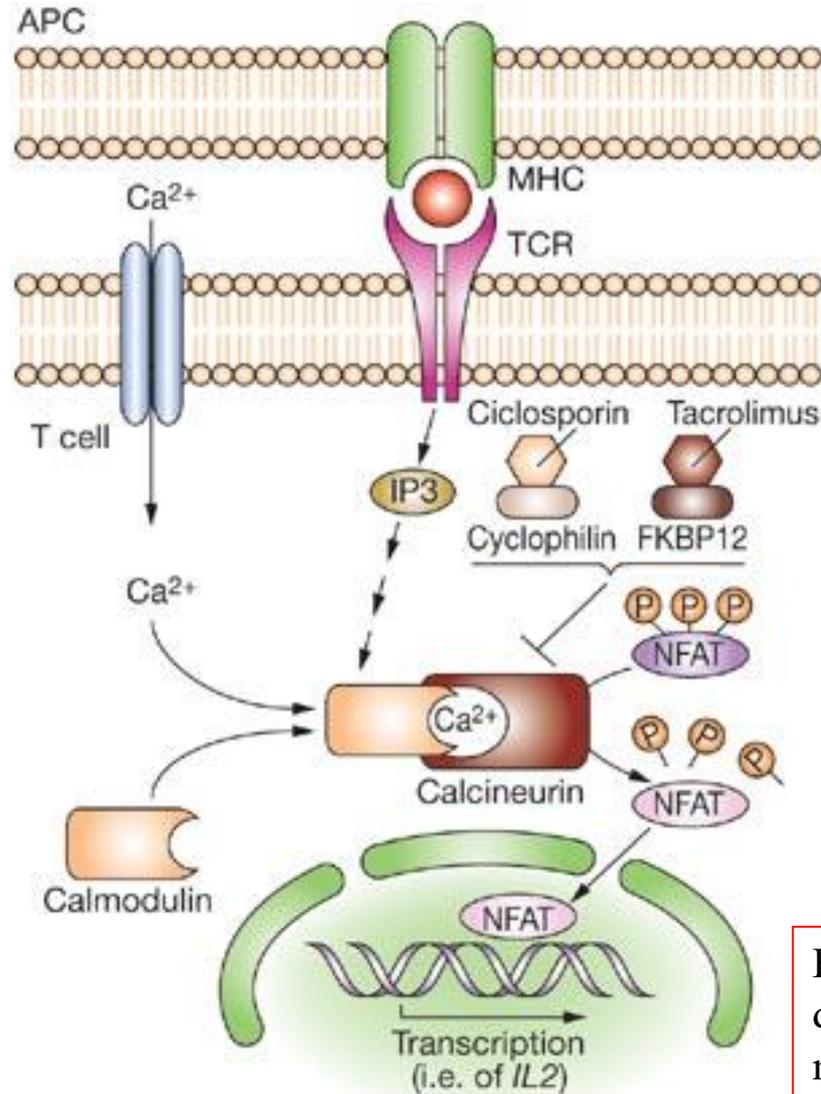
All'Università di Pittsburgh, il pioniere del trapianto di fegato Thomas Starzl introduce nella pratica clinica l'uso dell'FK506 nella terapia di profilassi del rigetto acuto nei trapianti di organi solidi (1987).

Il nome della molecola FK506 diventerà poi Tacrolimus.

Questa sua scelta modificherà gradualmente tutti i protocolli di terapia antirigetto nel mondo, sostituendo in maniera irreversibile l'uso della ciclosporina.

Approvato da FDA nel 1994, da EMA nel 2007-2009

Ciclosporina A (CsA) e Tacrolimus (FK506) interferiscono con l'attivazione del TCR



Blocco proliferazione e differenziazione linfociti T, ma non solo...

ma anche...

Immunological effects of cyclosporin A and tacrolimus	
Cell type	Effects
T lymphocyte	Reduced expression of IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, TNF- α Reduced proliferation following decreased IL-2 production Reduced Ca ²⁺ -dependent exocytosis of granule-associated serine esterases Inhibition of antigen-driven apoptosis
B lymphocyte	Inhibition of proliferation secondary to reduced cytokine production by T lymphocytes Inhibition of proliferation following ligation of surface immunoglobulin Induction of apoptosis following B-cell activation
Granulocyte	Reduced Ca ²⁺ -dependent exocytosis of granule-associated serine esterases

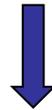
Unspecific immunosuppression...

Corticosteroid therapy	
Effect on	Physiological effects
↓ IL-1, TNF- α , GM-CSF ↓ IL-3, IL-4, IL-5, CXCL8	↓ Inflammation caused by cytokines
↓ NOS	↓ NO
↓ Phospholipase A ₂ ↓ Cyclooxygenase type 2 ↑ Lipocortin-1	↓ Prostaglandins and Leukotrienes
↓ Adhesion molecules	Reduced emigration of leukocytes from vessels
↑ Endonucleases	Induction of apoptosis in lymphocytes and eosinophils

Unspecific immunosuppression...

Metodi per indurre una tolleranza specifica: perché sono auspicabili?

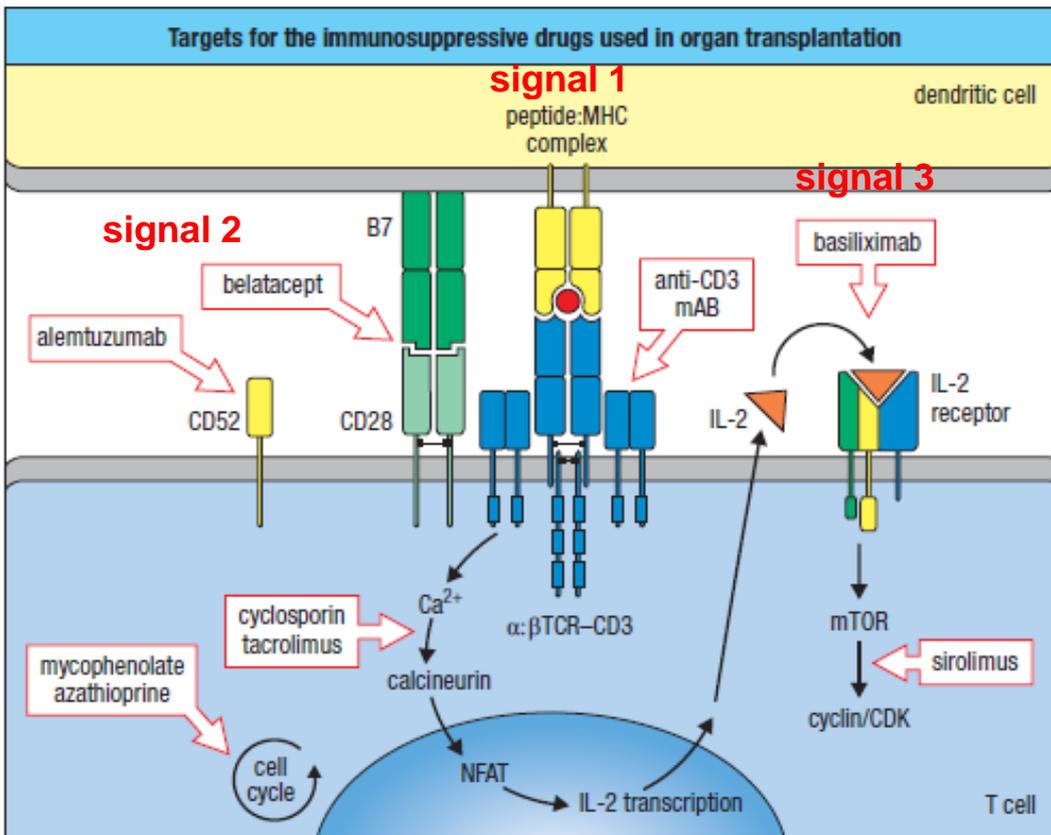
1. La tolleranza al trapianto è specifica per gli alloantigeni.
2. Evita i problemi legati all'immunosoppressione aspecifica:
 - aumentata suscettibilità alle infezioni;
 - sviluppo di tumori;
 - tossicità legata ai farmaci.
3. Riduce le possibilità di insorgenza del rigetto cronico.



Possibili approcci:

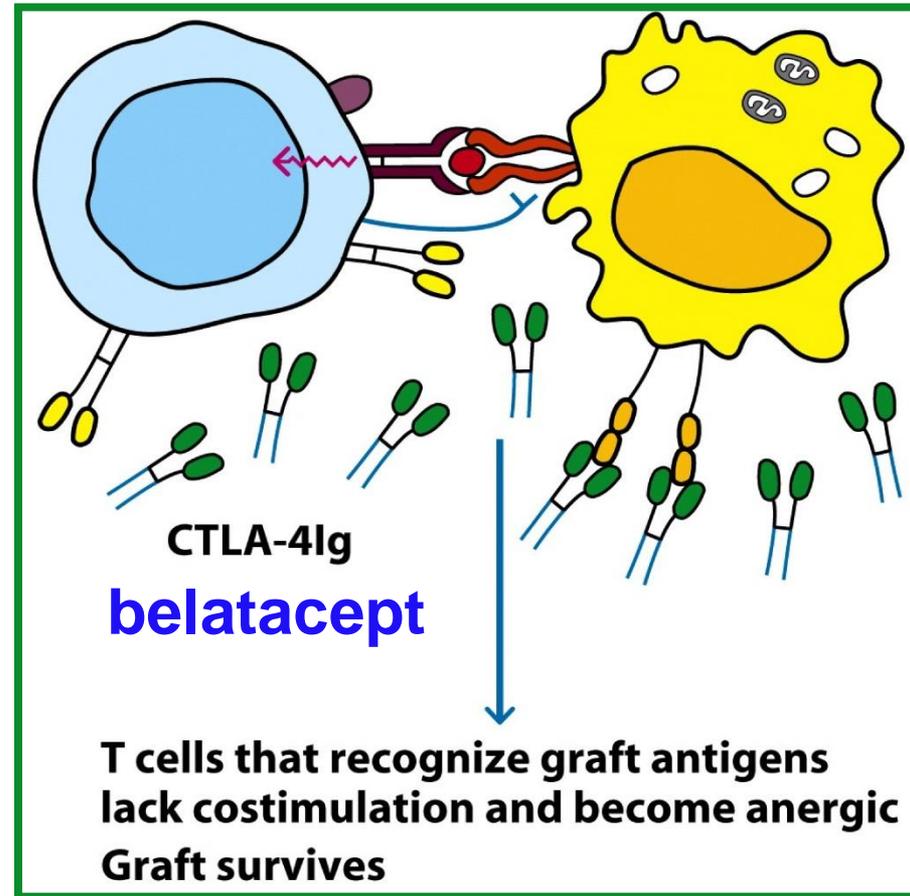
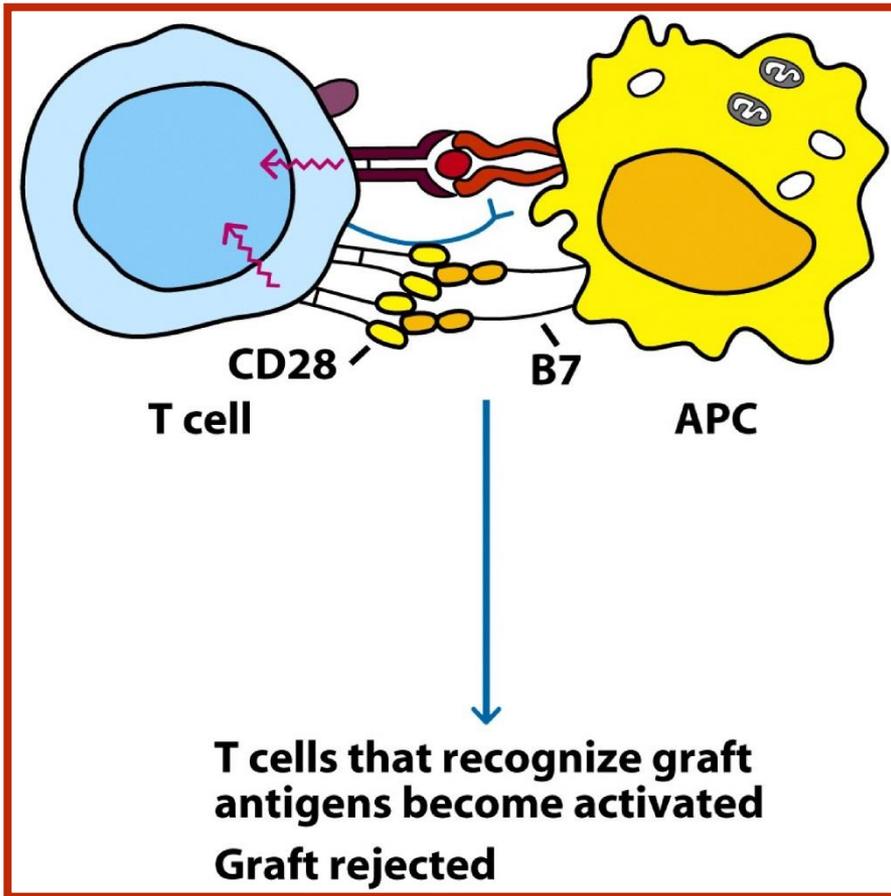
blocco molecole di costimolazione, deplezione di sottopopolazioni linfocitarie, cellule Treg

Farmaci immunosoppressori agiscono a diversi stadi dell'attivazione di linfociti T alloreattivi

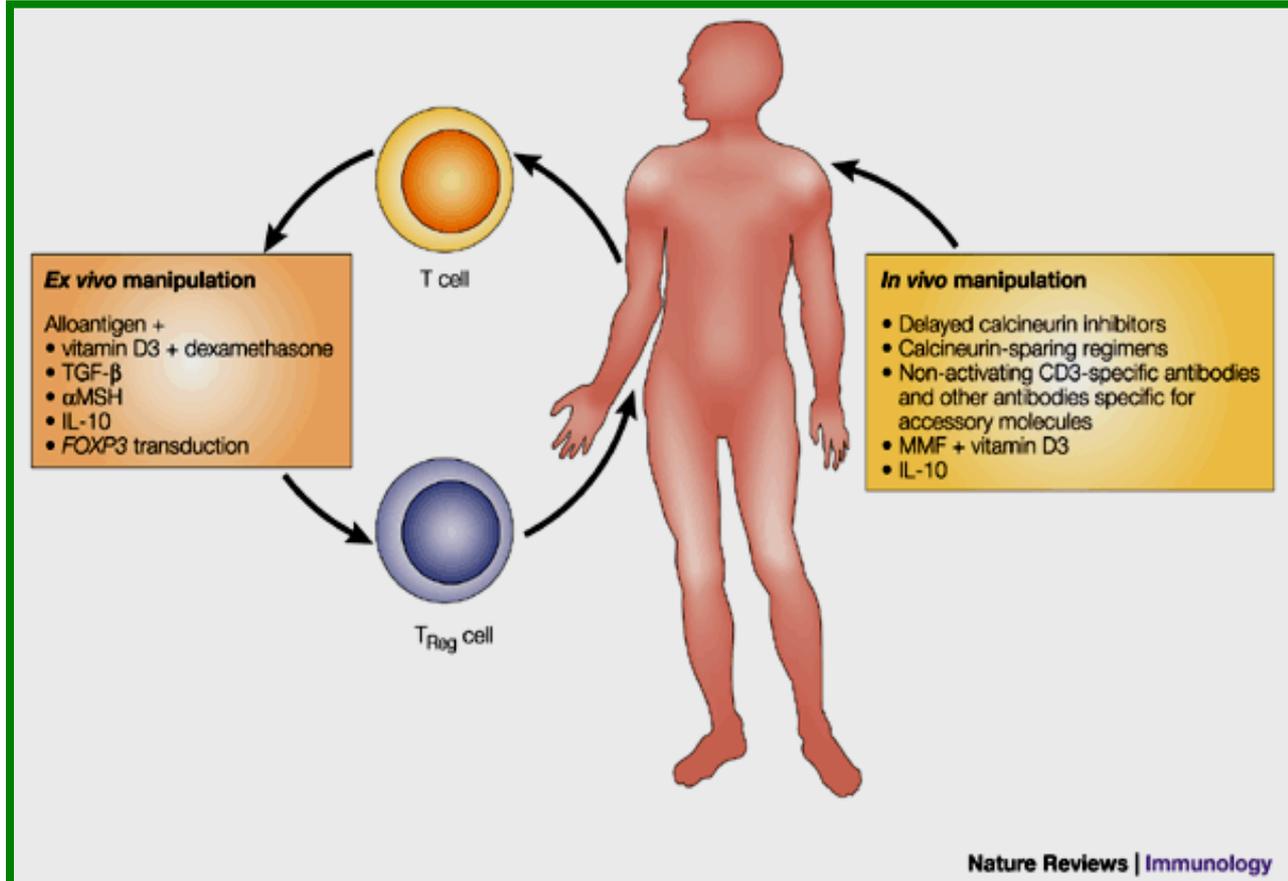
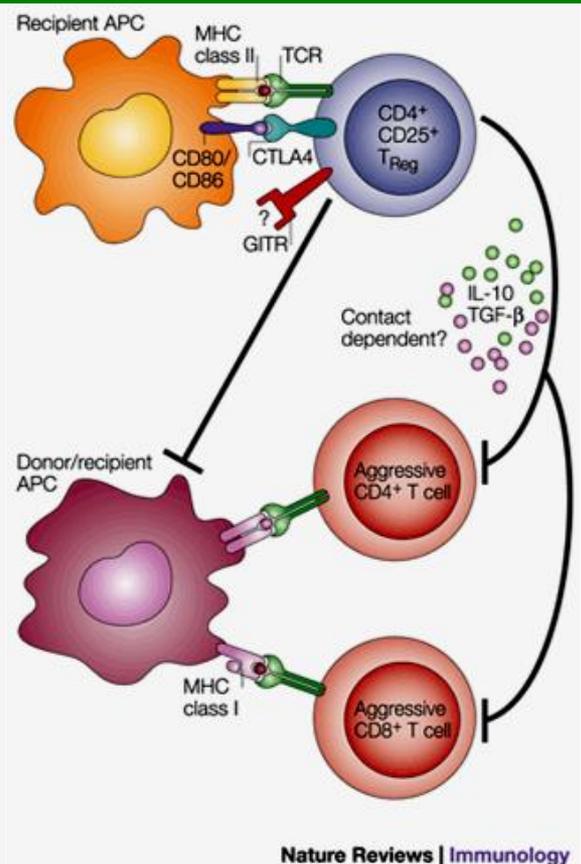


1. Inibitori dell'**attivazione** dei linfociti T (CsA, FK506)
2. Inibitori della **proliferazione** (rapamicina/sirolimus, via IL-2R)
3. **Antimetaboliti** (azatioprina, mofetil micofenolato/MMF, MTX)
4. Anticorpi monoclonali (anti-CD3; anti-IL2R/CD25; anti-CD20)
5. Blocco **costimolo** (anti-CD80/CD86; CTLA-4Ig; anti-CD40L)
6. Inibizione **infiammazione** (anti-TNF; anti-IL-1)
7. Inibitori della **migrazione** (anti-S1P/FTY720; anti-integrine)
8. Induzione **Treg**

5. Blocco del **costimolo** (anti-CD80/CD86; **CTLA-4Ig**; anti-CD40L)



8. Induzione Treg



Le cellule T regolatorie come strumento per l'induzione della tolleranza dei trapianti

ALTRI TIPI DI TRAPIANTO:

- **IL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO**
- **IL TRAPIANTO DI MICROBIOTA FECALE (FMT) (sperimentale)**

What to Know About Hematopoietic Stem Cell Transplantation



Treats some blood cancers and immune disorders

A conditioning regimen is required (which can include radiation and/or chemotherapy medications)

Donors can be the recipient themselves or a donor with a matching HLA type may volunteer

Infusion may take several hours

I POTENZIALI DONATORI



GLI ISCRITTI AL REGISTRO
DONATORI DI MIDOLLO OSSEO
IBMDR AL 31/12/2023:

496.754



I NUOVI ISCRITTI:

29.086

I FUORIUSCITI DAL REGISTRO:

15.738

I DONATORI



NEL 2022:

329



NEL 2023:

399

+21%

IDENTIKIT DEL DONATORE:

30
ANNI

65.2%
MASCHIO

89%
HA DONATO
IL SANGUE
PERIFERICO



UN SISTEMA MONDIALE INTERCONNESSO:

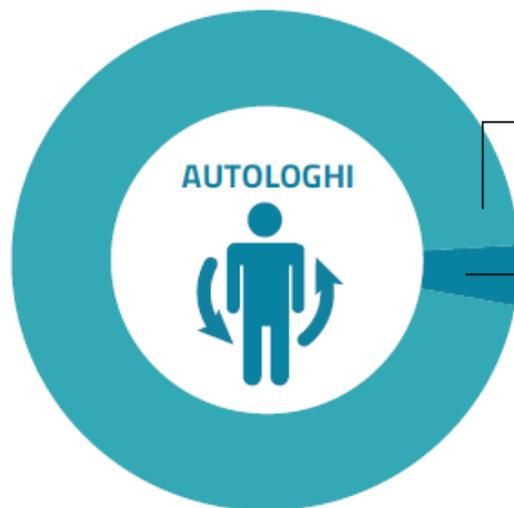


239 DONAZIONI
IN FAVORE DI PAZIENTI ITALIANI



160 DONAZIONI
PER PAZIENTI INTERNAZIONALI





88.315
al 31/12/2023

3.366
nel 2023

VOLANO I TRAPIANTI DA DONATORE VOLONTARIO

Per la prima volta, nel 2023, è stata superata **quota mille** nei trapianti eseguiti grazie ad un donatore volontario (1.023 gli interventi). Di questi, il 90% è stato realizzato con **staminali da sangue periferico**, mentre solo il 9% con cellule da sangue midollare.

Crescono anche le ricerche attivate per individuare un donatore compatibile sia in favore di pazienti nazionali (2.197 nel 2023, +8.2% rispetto all'anno precedente) che per pazienti internazionali (1.600 nel 2023, +18.4% sul 2022); segnale, quest'ultimo, di una sempre maggiore **affidabilità del nostro Registro anche a livello mondiale**.

Buone notizie: grazie al **miglioramento delle tecniche trapiantologiche** e delle **terapie di supporto**, le richieste per identificare un donatore volontario compatibile per i pazienti over 60 sono **aumentate del 54.8%** nel 2023 rispetto al 2019.



45.936
al 31/12/2023

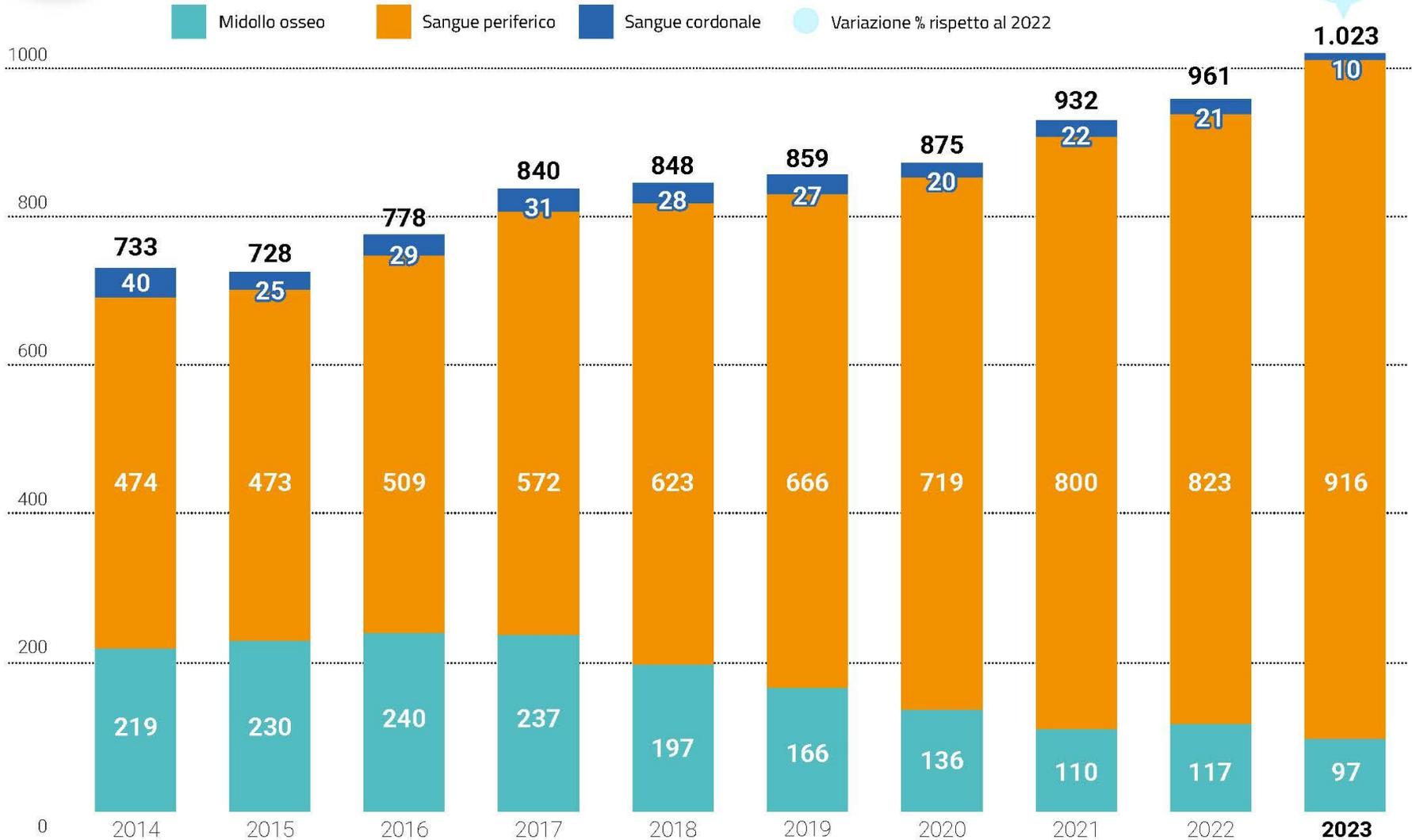
1.991
nel 2023



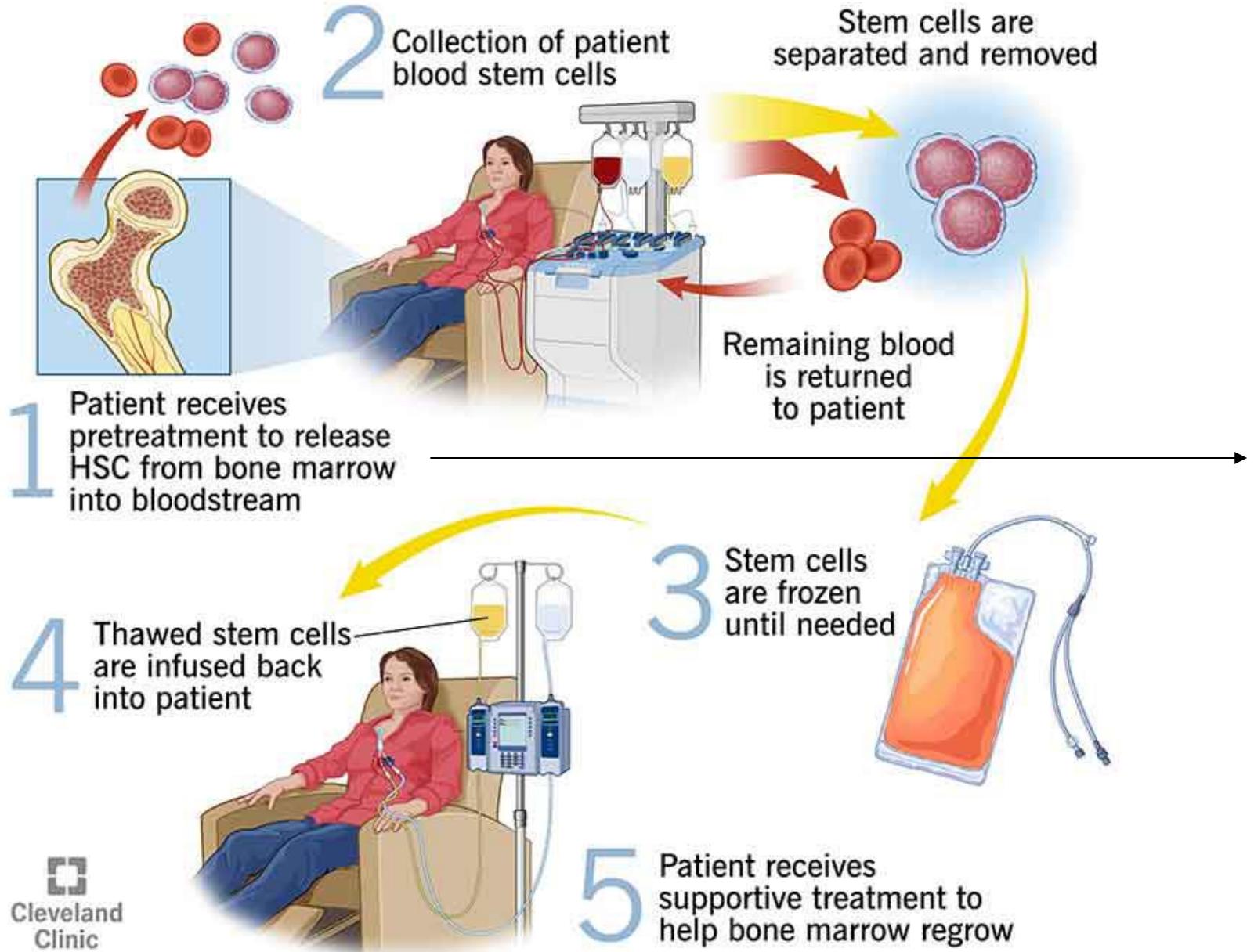
TRAPIANTI DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE



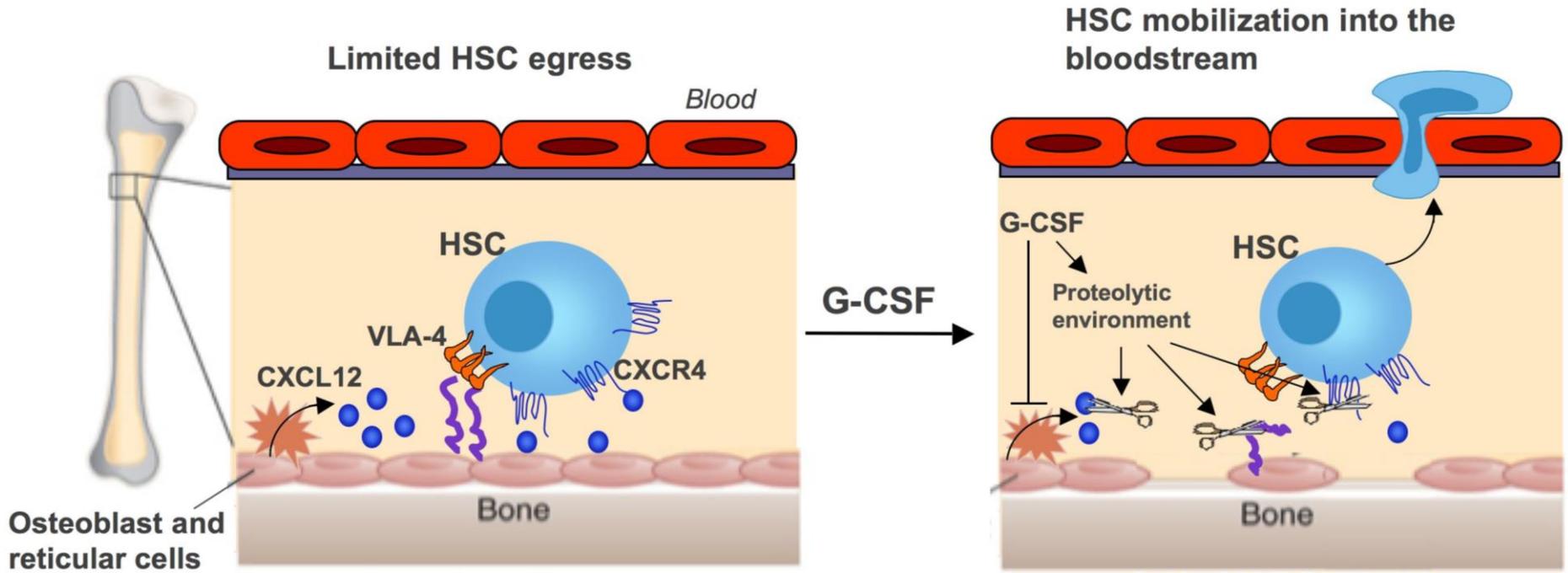
Andamento annuale - dettaglio per sorgente



Stem cell transplant



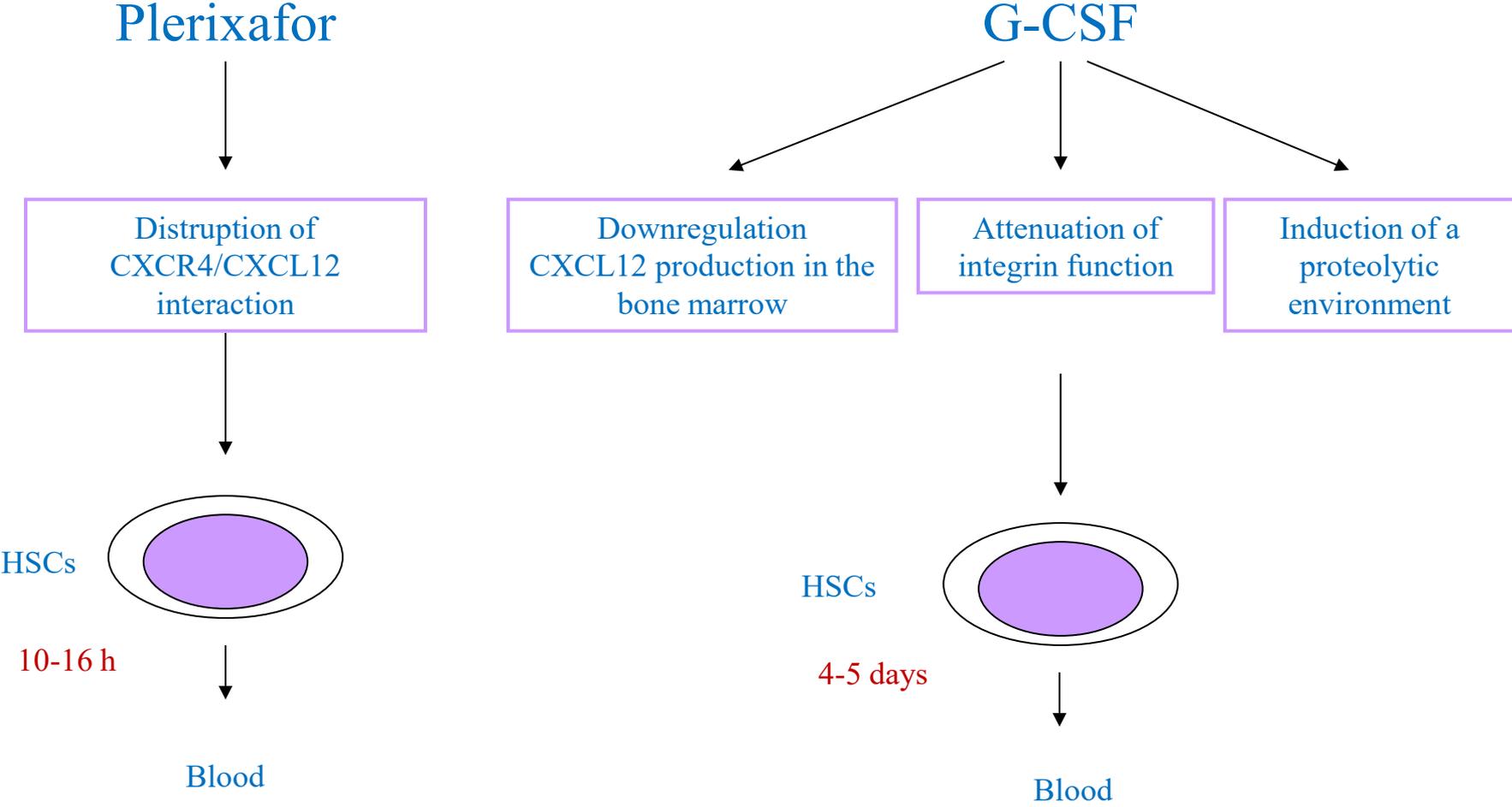
G-CSF-induced HSC mobilization



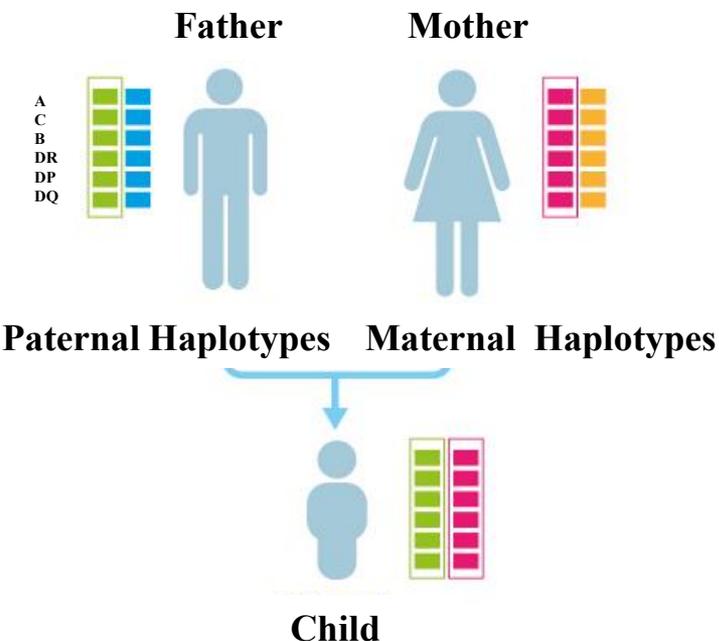
G-CSF promotes mobilization of committed myeloid cells by inducing the expression of the transcriptional repressor GFI-1 which acts directly on the gene of the chemokine receptor CXCR4, attenuating the responsiveness to the ligand CXCL12/SDF-1.

HSC: hematopoietic stem cells
G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor

Comparison of plerixafor and G-CSF induced mobilization



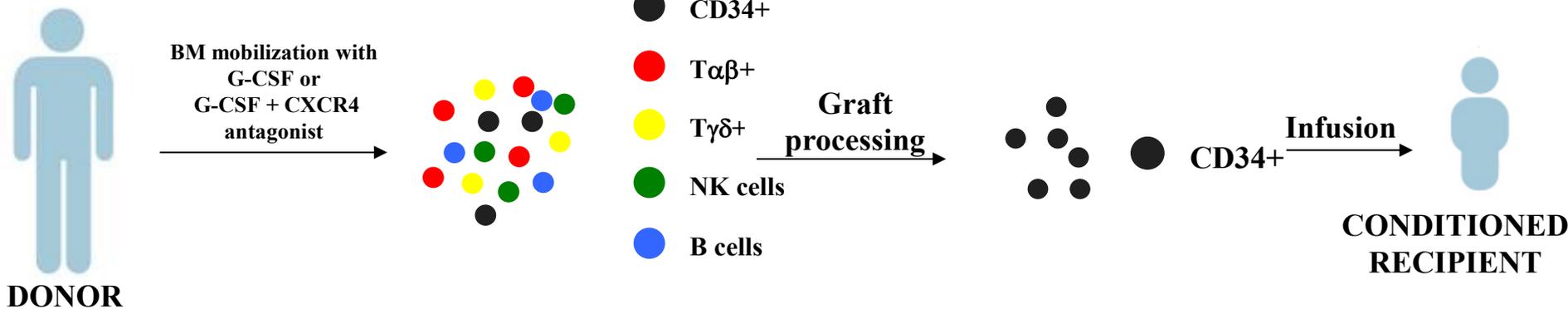
HAPLOIDENTICAL HEMATOPOIETIC STEM CELL (HSC) TRANSPLANTATION



The New England Journal of Medicine

TREATMENT OF HIGH-RISK ACUTE LEUKEMIA WITH T-CELL-DEPLETED STEM CELLS FROM RELATED DONORS WITH ONE FULLY MISMATCHED HLA HAPLOTYPE

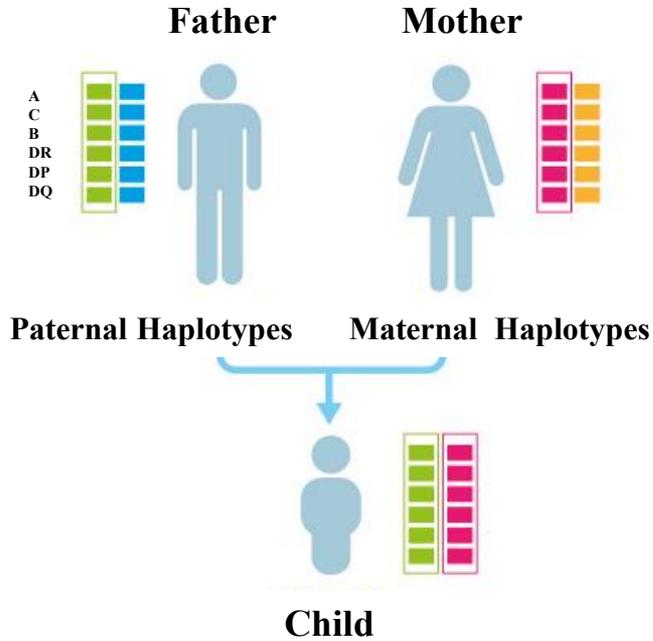
FRANCO AVERSA, M.D., ANTONIO TABILIO, M.D., ANDREA VELARDI, M.D., ISABEL CUNNINGHAM, M.D., ADELMO TARENZI, M.D., FRANCA FALZETTI, M.D., LOREDANA RUGGERI, M.D., GIULIANA BARBABIETOLA, M.D., CYNTHIA ARISTEI, M.D., PAOLO LATINI, M.D., YAIR REISNER, PH.D., AND MASSIMO F. MARTELLI, M.D.



THE CHALLENGE OF α/β T-CELL-DEPLETED HAPLO-HSCT:

**IMPROVING IMMUNE RECONSTITUTION,
REDUCING OPPORTUNISTIC INFECTIONS
WITHOUT CAUSING GVHD**

T-CELL DEPLETED HAPLOIDENTICAL HEMATOPOIETIC STEM CELL (HSC) TRANSPLANTATION



The New England Journal of Medicine

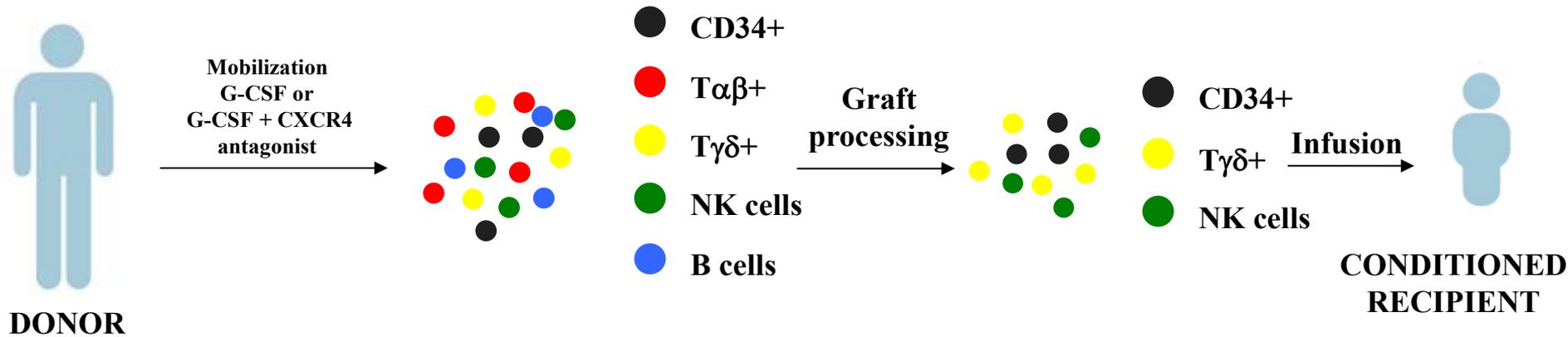
TREATMENT OF HIGH-RISK ACUTE LEUKEMIA WITH T-CELL-DEPLETED STEM CELLS FROM RELATED DONORS WITH ONE FULLY MISMATCHED HLA HAPLOTYPE

FRANCO AVERSA, M.D., ANTONIO TABILIO, M.D., ANDREA VELARDI, M.D., ISABEL CUNNINGHAM, M.D., ADELMO TERENCE, M.D., FRANCA FALZETTI, M.D., LOREDANA RUGGERI, M.D., GIULIANA BARBABIETOLA, M.D., CYNTHIA ARISTEI, M.D., PAOLO LATINI, M.D., YAIR REISNER, Ph.D., AND MASSIMO F. MARTELLI, M.D.

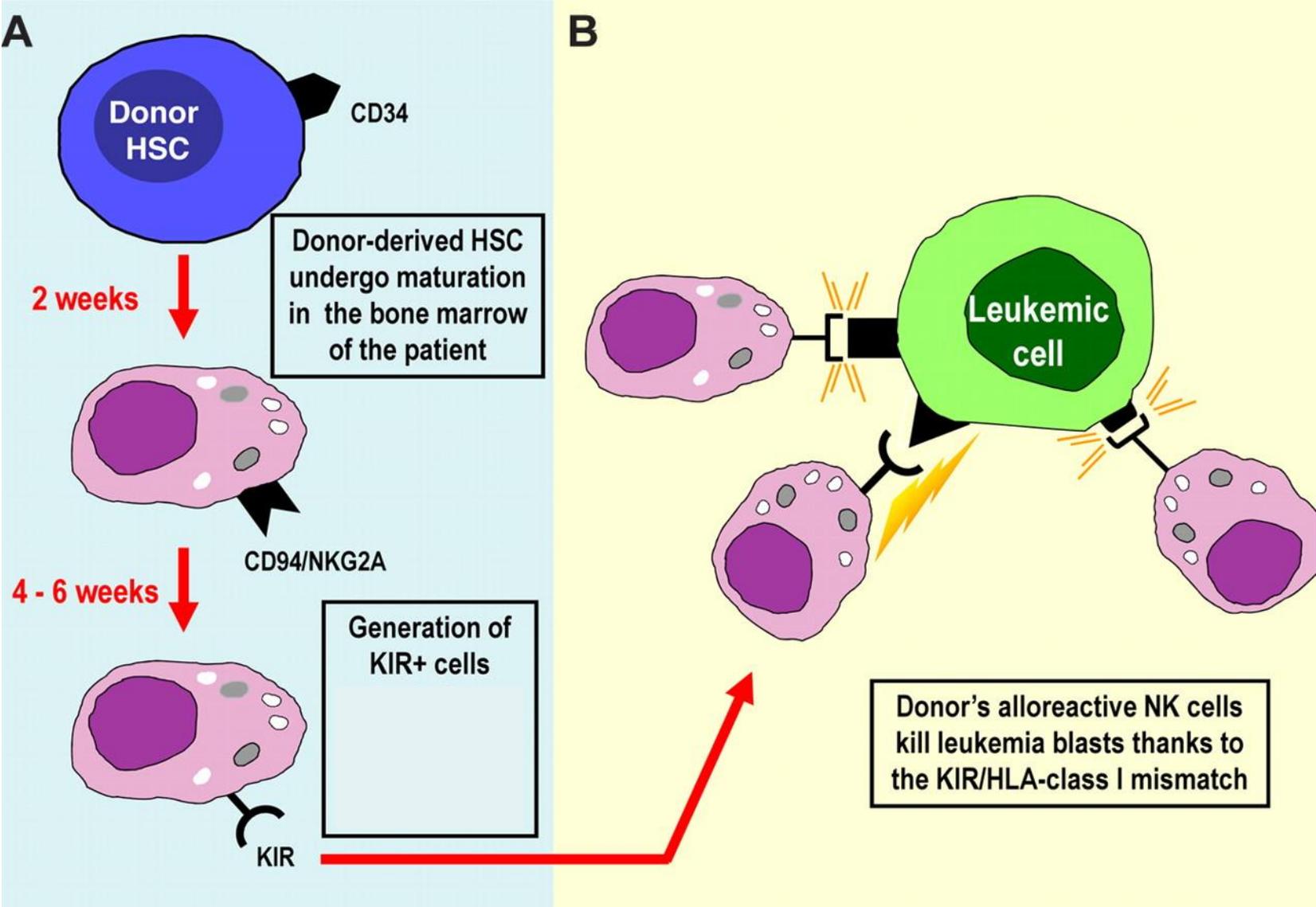
Science 2002

Effectiveness of Donor Natural Killer Cell Alloreactivity in Mismatched Hematopoietic Transplants

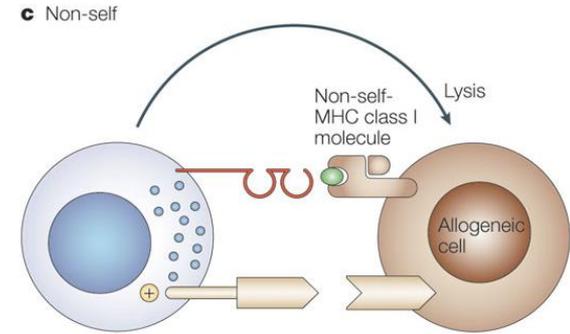
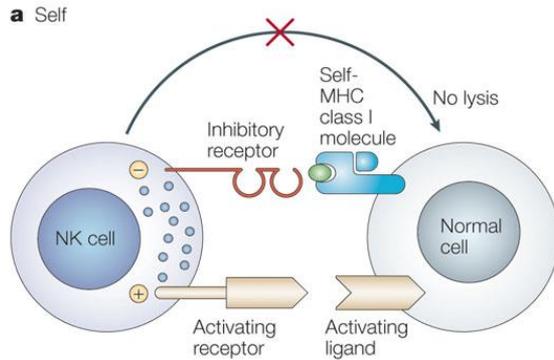
Loredana Ruggeri,¹ Marusca Capanni,¹ Elena Urbani,¹ Katia Perruccio,¹ Warren D. Shlomchik,² Antonella Tosti,¹ Sabrina Posati,¹ Daniela Rogaia,¹ Francesco Frassoni,³ Franco Aversa,¹ Massimo F. Martelli,¹ Andrea Velardi^{1*}



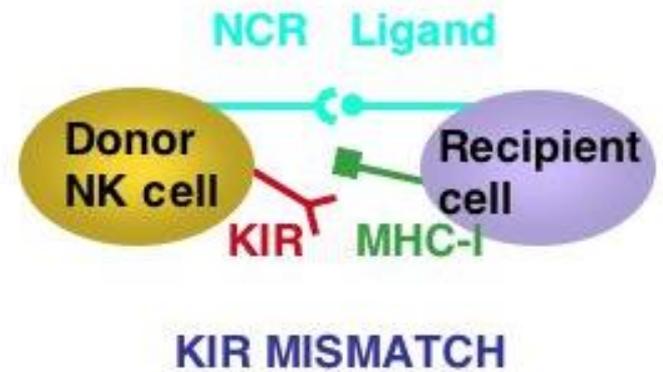
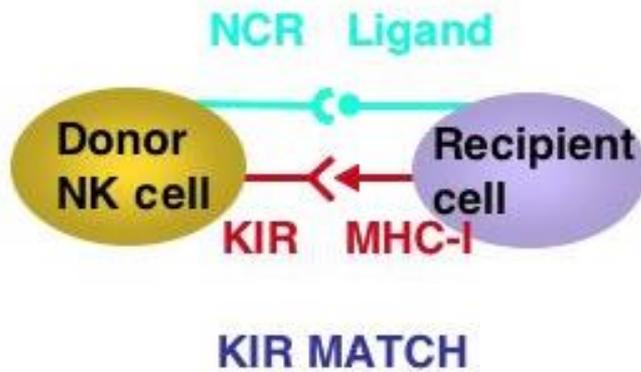
Origin and differentiation of KIR+ alloreactive NK cells in the haplo-HSCT setting



NK CELLS IN THE THERAPY OF LEUKEMIAS?



Nature Reviews | Immunology



KIR-ligand incompatibility affects the outcome of haplotype-mismatched BM transplant in leukaemic patients

Science

Effectiveness of Donor Natural Killer Cell Alloreactivity in Mismatched Hematopoietic Transplants

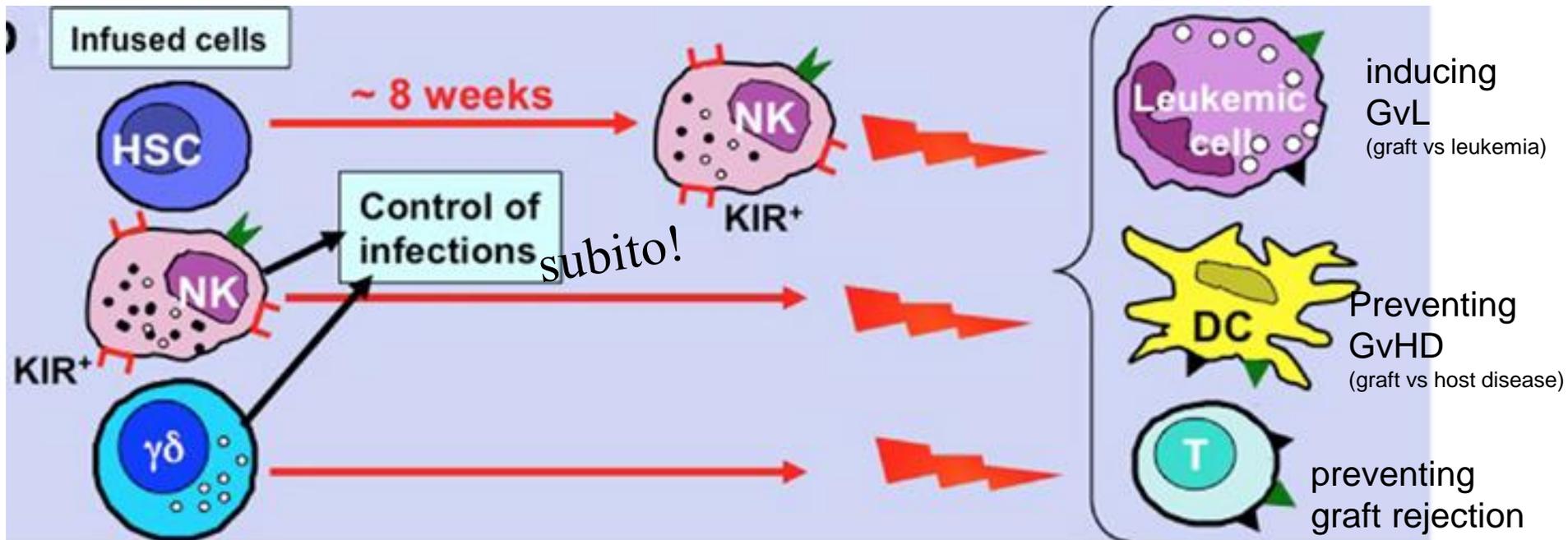
Loredana Ruggeri,¹ Marusca Capanni,¹ Elena Urbani,¹ Katia Perruccio,¹ Warren D. Shlomchik,² Antonella Tosti,¹ Sabrina Posati,¹ Daniela Rogaia,¹ Francesco Frassoni,³ Franco Aversa,¹ Massimo F. Martelli,¹ Andrea Velardi^{1*}

Science 15 Mar 2002;
Vol. 295, Issue 5562, pp. 2097-2100
DOI: 10.1126/science.1068440

KIR ligand incompatibility in GVH direction	No	Yes
Number of transplants	58	34
Donors displaying antirecipient NK clones	1/58	34/34*
Disease		
ALL	21	14
<u>AML</u>	37	20
Transplantation outcomes		
Rejection	15.5%	0%*
Acute GVHD, \geq grade II	<u>13.7%</u>	<u>0%*</u>
Probability of relapse at 5 years		
ALL	90%	85%
<u>AML</u>	<u>75%</u>	<u>0%**</u>

$P \leq 0.01$; ** $P < 0.0008$ (22).

NK cell-based approaches in the immunotherapy of leukemias



A novel approach of haplo-HSCT based on TCR α/β^- and B cell-depletion allows the infusion of donor-derived mature alloreactive NK cells and TCR γ/δ^+ cells together with HSC, thus allowing a better control of leukemia relapses, GvHD, graft rejection, and viral infection/reactivation.

ALLOREACTIVE NK CELLS PROMOTE GVL EFFECTS IN THE ABSENCE OF GVHD

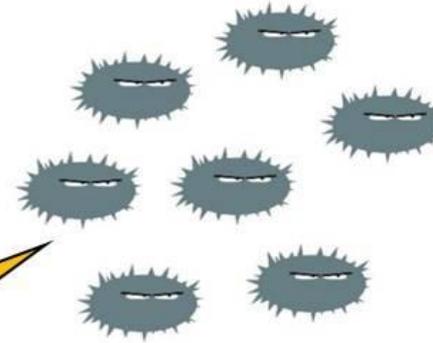
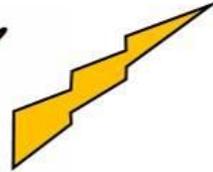
Donor

Patient

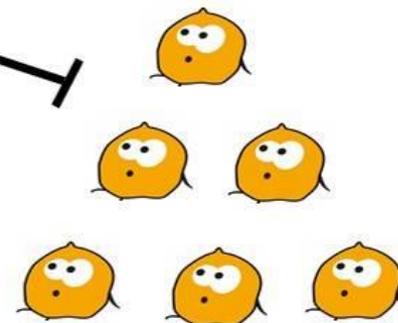
Stem cells

NK cells

Graft versus tumor effect



Killing of recipient DCs and T cells



No GVHD on Tissue cells

(lack the expression of the ligands for activating NK cell receptors)

Tumor-targeted antibody strategies to enhance NK cell activity against leukemia

- Interrupt NK cell inhibition
- Provide co-stimulation
- Enhance targeting through CD16

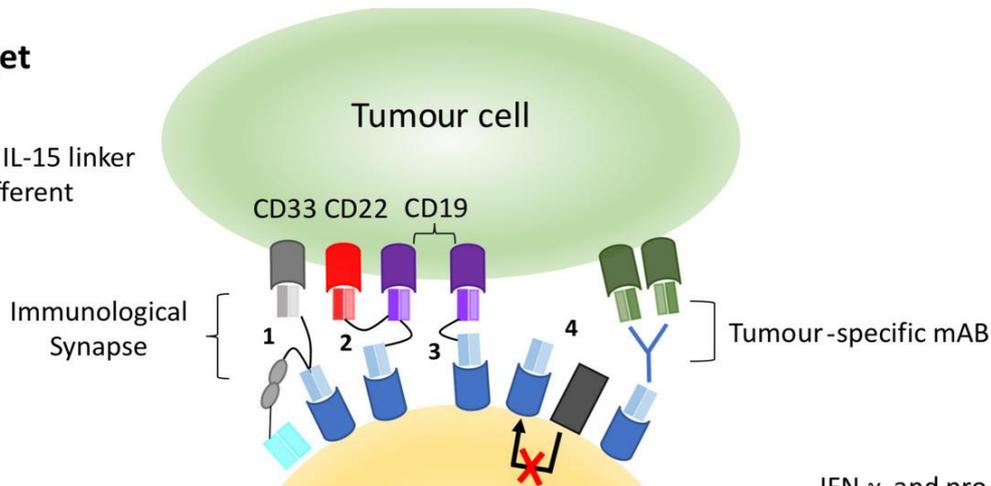
NK CELL IMMUNOTHERAPIES AFTER ALLO-HSCT

1 Design of CD16 target agents: ↑ Killing

1. TRiKE that incorporates IL-15 linker
2. TRiKE that binds two different tumor antigens
3. BiKE
4. ADAM17 inhibitor

Legend:

- CD16 
- IL-15R 
- ADAM17 

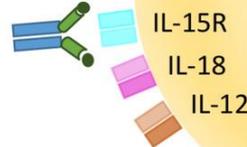


2 Cytokines: - Expand NK cells - ↑ Activation

ALT 803 components:

1. Fc-IgG1 
2. IL-15Rα-Sushi 
3. IL-15N72D mutant 

IL-15 superagonist (ALT 803)



NK Cell

NKG2A KIR

mAb to block NKG2A

mAb to block KIR (IPH2101)

HLA-E HLA-C
Tumour cell

IFN-γ and pro inflammatory cytokines

- Adaptive NK cells
- NK-cell expansion

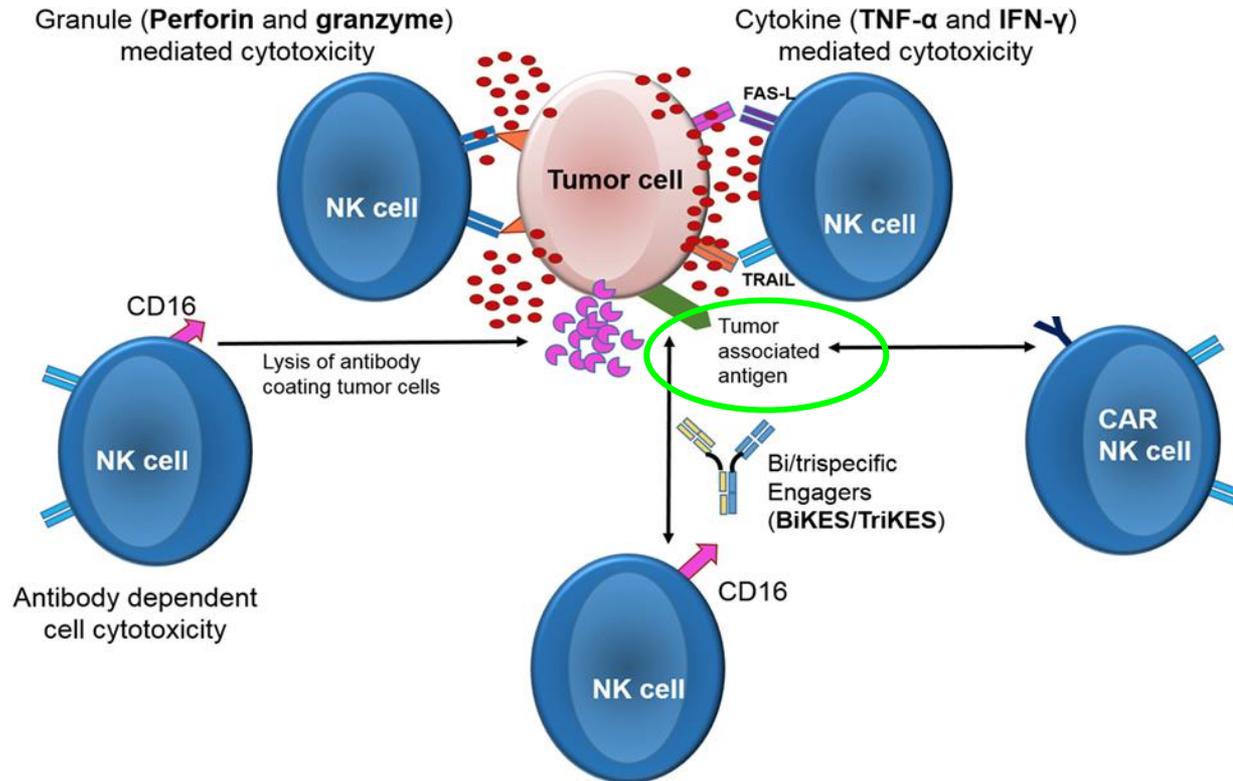
CMV infection

GSK3 inhibition

4 Induction of adaptive NK cells

3 Checkpoint inhibition

STRATEGIES TO ENHANCE ADCC FOR Ab-BASED NK CELL THERAPIES

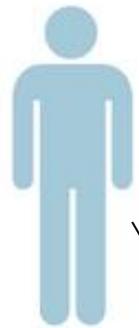


THE CHALLENGE OF α/β T-CELL-DEPLETED HAPLO-HSCT:

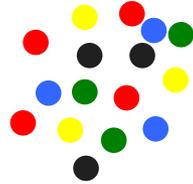
**IMPROVING IMMUNE RECONSTITUTION,
REDUCING OPPORTUNISTIC INFECTIONS
WITHOUT CAUSING GVHD**

iCasp9: A SUICIDE GENE-BASED NOVEL STRATEGY FOR ADOPTIVE IMMUNOTHERAPY

DONOR



Mobilization
G-CSF or
G-CSF + CXCR4
antagonist



- CD34+
- T $\alpha\beta$ +
- T $\gamma\delta$ +
- NK cells
- B cells

Graft
processing



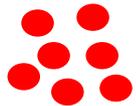
- CD34+
- T $\gamma\delta$ +
- NK cells

**CONDITIONED
RECIPIENT**

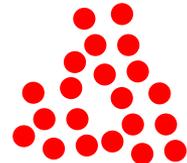


Infusion

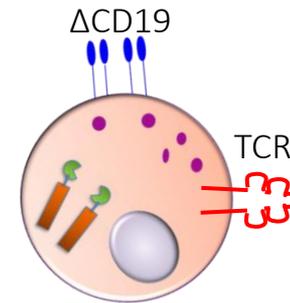
T cell
isolation



In vitro expansion



Transduction
iCasp9 Δ CD19
and selection



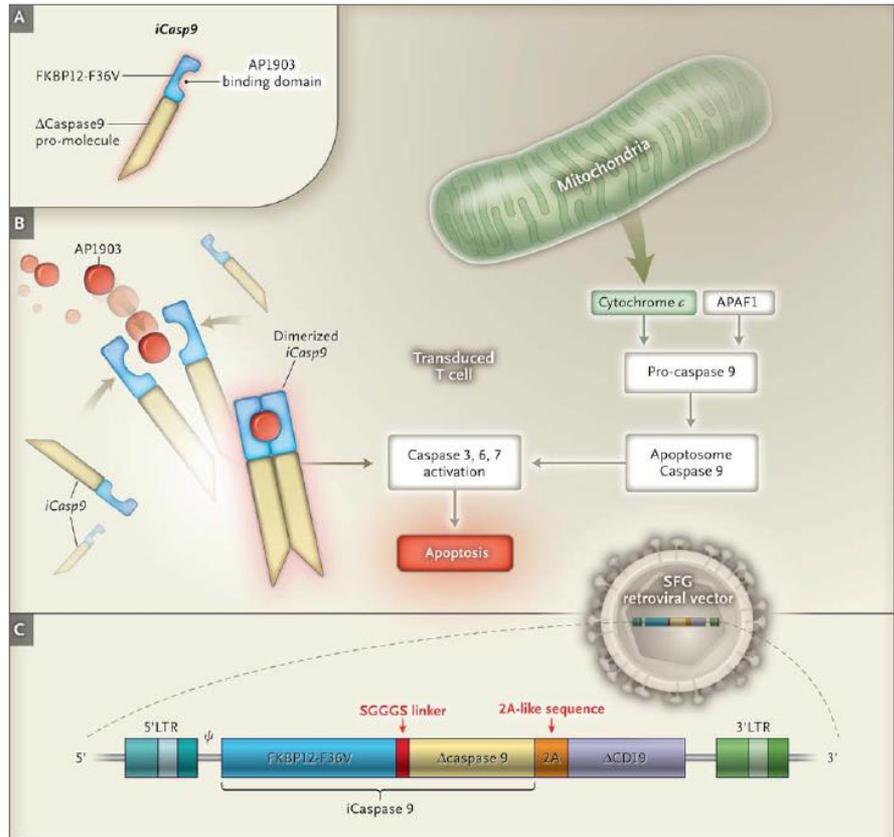
T cell infusion
10 days after
transplantation

N Engl J Med. 2011 Nov 3;365(18):1673-83. doi: 10.1056/NEJMoa1106152.

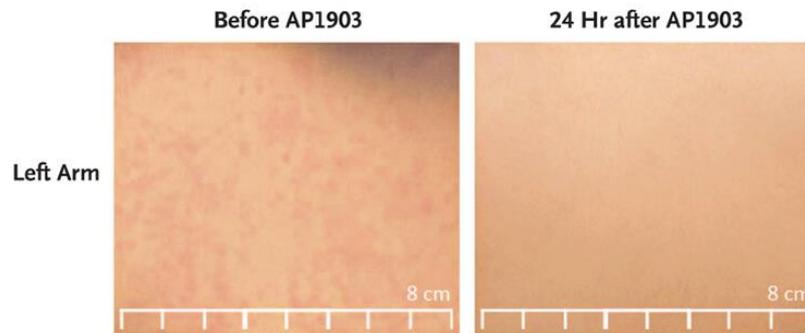
Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy.

Di Stasi A¹, Tey SK, Dotti G, Fujita Y, Kennedy-Nasser A, Martinez C, Straathof K, Liu E, Durett AG, Grilley B, Liu H, Cruz CR, Savoldo B, Gee AP, Schindler J, Krance RA, Heslop HE, Spencer DM, Rooney CM, Brenner MK.

Inducible Apoptosis as a Safety Switch for Adoptive Cell Therapy



B Rash in Patient 2



Rapid Reversal of GVHD after Treatment with AP1903

ALTRI TIPI DI TRAPIANTO:

➤ **IL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO**

➤ **IL TRAPIANTO DI MICROBIOTA FECALE (FMT) (sperimentale)**

Figura N6 - I trapianti sperimentali FMT approvati dal CNT nel 2023 con indicazione clinica diversa da infezioni CDI ricorrenti e refrattarie alla antibiotico terapia standard

1)

Infezione ricorrente da *C. difficile* con colite ulcerosa: singola infusione versus approccio sequenziale

2)

Diarrea indotta da nintedanib in pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica

3)

Eradicazione della colonizzazione intestinale da Enterobacteriaceae carbapenemasi-resistenti

4)

Colite ulcerosa lieve-moderata

5)

Infezione primaria da *C. difficile*

Figura N3 - Tipologia di infusioni FMT - Periodo 1 aprile 2020-31 dicembre 2023

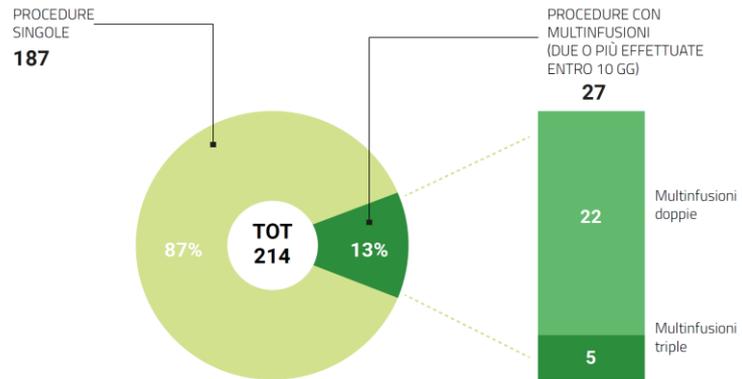


Figura N4 - Programma Nazionale FMT: caratteristiche trapianti al 31/12/2023

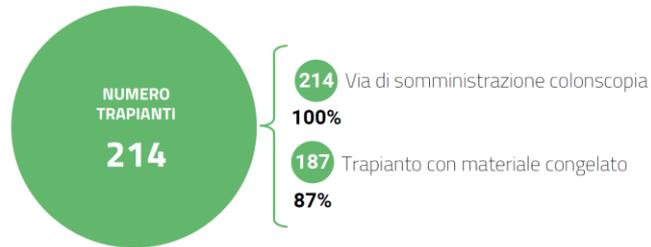
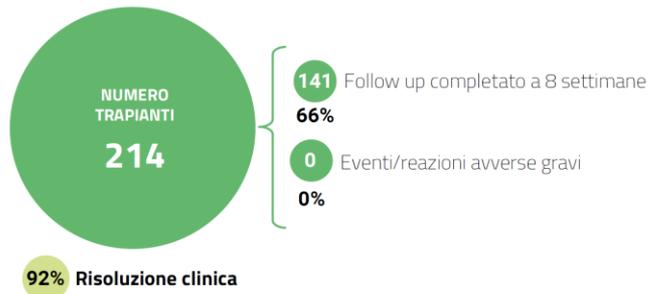
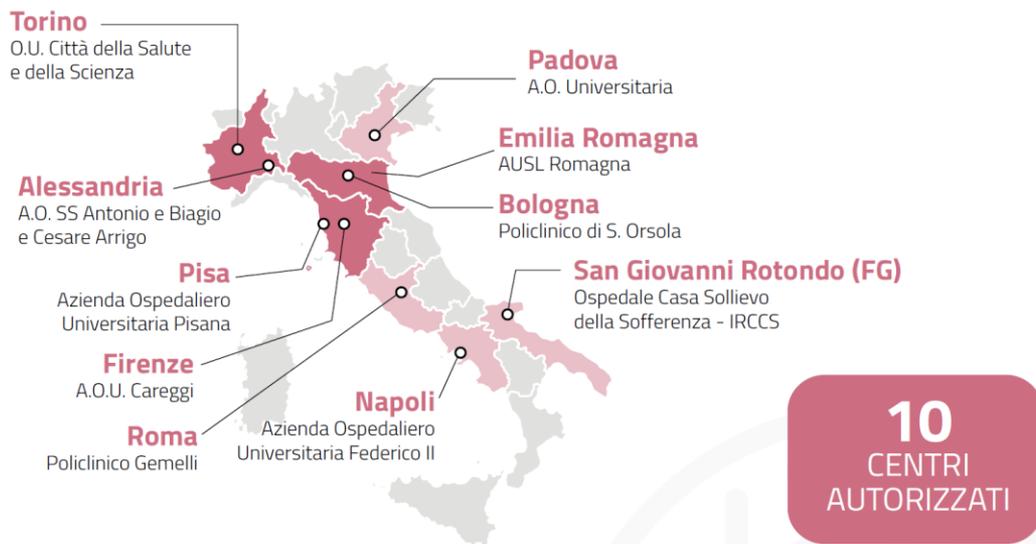


Figura N5 - Programma Nazionale FMT: outcome trapianti al 31/12/2023





..... I CENTRI AUTORIZZATI IN ITALIA



..... IDENTIKIT DEL RICEVENTE

