

## Doppio trapianto pediatrico: Midollo e poi Microbiota. È il bambino più piccolo in Europa mai trattato con questa procedura

Focus

05 Febbraio 2024



Il piccolo è stato curato per la GvHD, grave complicanza dopo trapianto di midollo. È il bambino più piccolo in Europa mai trattato con trapianto di microbiota per questa patologia, secondo caso al mondo per età in letteratura. Dopo la pubblicazione dello studio su "Blood", l'IRCCS continua a fare passi avanti nello studio del microbiota nei pazienti onco-ematologici pediatrici.

**Bologna, 5 febbraio** - Effettuato all'IRCCS un trapianto di **microbiota pediatrico** in un bambino di 3 anni e otto mesi, il più piccolo mai trattato in Europa per questa patologia, ovvero GvHD, la complicanza post trapianto di midollo **"da rigetto contro l'ospite"**. È una delle più temute e spesso, purtroppo, fatale. **Secondo la letteratura è il secondo caso per età al mondo.** È guarito ed è stato dimesso.

Affetto da leucemia mieloide, il piccolo è arrivato dalla Bosnia al Sant'Orsola con la sua famiglia grazie al supporto dell'**Associazione Ageop-Ricerca**. All'IRCCS è stato eseguito il trapianto di cellule staminali emopoietiche donate dalla madre dai professionisti **dell'Oncoematologia Pediatrica guidata da Arcangelo Prete**. Dopo il trapianto si è presentata la GvHD intestinale, la temuta complicanza da malattia del "rigetto contro l'ospite", per la quale è stato ricoverato per due mesi e sottoposto a cinque linee di terapia immunosoppressiva, tra cui anche un farmaco sperimentale, senza nessuna risposta.

"Il piccolo presentava sintomi severi e preoccupanti e abbiamo deciso di confrontarci con i professionisti dell'IRCCS in ambito di trapianto di microbiota – **spiega Riccardo Masetti, Oncologia Pediatrica dell'IRCCS** - Studiamo da tempo gli effetti benefici della composizione del microbiota nei bambini prima del trapianto, ora abbiamo voluto metterli in campo per questo caso difficile di complicanza post-trapianto".

Ad oggi, infatti, il trapianto di microbiota è autorizzato solo per l'infezione da Clostridium difficile ricorrente o refrattario al trattamento antibiotico standard, e applicarlo per la cura di patologie differenti, come in questo caso, richiede un **particolare procedimento autorizzativo con il Centro Nazionale Trapianti**.

"Siamo stati d'accordo nel trattare il piccolo con un trapianto di microbiota potendo contare sui numerosi studi internazionali, compresi quelli sviluppati all'IRCCS che confermano l'enorme potenziale di questa procedura su patologie complesse – spiega il **prof. Giovanni Barbara, Dir. Gastroenterologia e Responsabile del Centro Trapianto di Microbiota dell'IRCCS**. – abbiamo creduto di avere la conferma della sua validità anche in questa procedura, effettuata in pochissimi altri casi al mondo".

"Già dopo la prima infusione di microbiota la situazione è subito migliorata, - **continua Masetti** - abbiamo deciso quindi di procedere con una seconda per consolidare il risultato. La sintomatologia è del tutto regredita adesso e la restante terapia immunosoppressiva è stata gradualmente ridotta. Oggi il piccolo è tornato a casa con la sua famiglia".

Solo pochi mesi fa, infatti, era stato pubblicato su Blood, prestigiosa rivista internazionale in materia, uno studio **dell'Oncoematologia Pediatrica dell'IRCCS** che prova il collegamento tra il buon esito del trapianto e la salute del microbiota nei pazienti pediatrici. Si tratta del più grande studio al mondo per numero di casi studiati.

### Come si sceglie un microbiota perfetto per il trapianto

Il microbiota si ottiene dopo una lunga selezione di potenziali donatori e attraverso l'analisi dettagliata e approfondita del loro microbiota. Queste procedure prevedono una valutazione microbiologica per escludere la presenza di microbi patogeni nel campione del donatore, quindi il prodotto viene trattato e conservato nella **banca del donatore di microbiota** fino al momento del trapianto. L'arruolamento di potenziali donatori all'IRCCS procede bene, nonostante il processo sia molto selettivo: risultano idonei solo il 10% dei donatori. In questo caso il donatore è un soggetto sano di 42 anni.

### Le prossime frontiere: "i super donatori"

Il successo del trattamento in questo paziente così piccolo rimette al centro il ruolo sempre più determinante che avranno i progetti sul trapianto di microbiota intestinale dell'IRCCS. Lo studio della composizione del microbiota prima e dopo il trapianto, infatti, permetteranno di comprendere meglio i meccanismi di efficacia della procedura e di agire preventivamente e in modo mirato su ogni singolo paziente per prepararlo ad affrontare al meglio l'intervento.

Sarà possibile, inoltre, identificare specifici profili del microbiota del donatore associati a una migliore risposta del ricevente. Questo si tradurrà nella **selezione di "super-donatori"** per consentire il trapianto di microbiota sempre più personalizzato, tenendo conto del profilo specifico dell'esigenza presentata dal paziente.

Sempre guardando al futuro, l'IRCCS, inoltre, è risultato vincitore di un bando di ricerca finalizzata da 500 mila euro e di un **bando di ricerca** corrente finalizzato allo studio del trapianto di microbiota nei pazienti trapiantati di fegato. Sempre sul microbiota, l'IRCCS è vincitore di un bando di ricerca corrente per la caratterizzazione multinomica dei pazienti pediatrici e adulti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche e terapie cellulari avanzate.

## Lo studio e i progetti sul Microbiota all'IRCCS

L'IRCCS è stato riconosciuto dal Ministero della Salute centro di riferimento per il programma nazionale di Trapianto di Microbiota Intestinale. Uno dei 4 centri in Italia.

Dalla visione pionieristica del **prof. Vincenzo Stanghellini, direttore Unità Operativa di Medicina Interna e fisiopatologia digestiva**, nasce l'impegno per strutturare ambienti, processi, tecnologie e linee di ricerca per lo studio del microbiota e del trapianto di microbiota all'IRCCS.

Per incrementare le attività di ricerca e di applicazione è stata fin da subito necessaria la collaborazione tra strutture e professionisti con competenze diverse e altamente specialistiche.

Tra queste l'**Unità Operativa di Microbiologia diretta dalla prof.ssa Tiziana Lazzarotto**. Qui ha sede la banca del microbiota dell'IRCCS: viene analizzato e preparato il microbiota dei potenziali donatori, quando viene donato è sottoposto a esami microbiologici e virologici, raccolto, congelato, conservato e rilasciato rispetto alle diverse esigenze delle strutture dell'IRCCS. Gestisce inoltre tutti gli esami del donatore e del paziente trapiantato nella fase post-operatoria. Tutti gli esami vengono eseguiti anche con il supporto di **strumentazioni innovative** per potenziare l'accuratezza degli studi come la PCR digitale per la diagnostica molecolare e il nuovo sistema di microscopia avanzata per la diagnostica non molecolare.

Fondamentale anche il supporto del gruppo di ricerca dell'Alma Mater **guidato dalla prof. Patrizia Brigidi "Human Microbiomics Unit"**, l'anima scientifica e votata alla ricerca in ambito di microbiota. Qui vengono effettuati studi metagenomici della composizione del microbiota di piccoli pazienti sottoposti al trapianto di cellule staminali emopoietiche: risultati importanti da cui è possibile trarre risposte decisive per il futuro e per la definizione dei donatori con un profilo microbico più idoneo alla cura.

Per nulla scontato, inoltre, il percorso di accreditamento che ha portato l'IRCCS ad avere una struttura e dei processi specifici in questo ambito. Grazie al lavoro di coordinamento di **Rita La Cioppa, Governo Clinico e Qualità dell'IRCCS**, è stato possibile strutturare un programma secondo i requisiti autorizzativi dell'Istituto Superiore di Sanità. Costantemente, inoltre, la struttura supporta le diverse unità operative nelle attività di verifica e per la realizzazione di procedure innovative come quest'ultima, nonché nell'ottenimento di prestigiosi accreditamenti il JACIE, l'ultimo ottenuto dall'Oncoematologia Pediatrica dell'IRCCS.

## Il trapianto di microbiota per rispondere alla GvHD: un caso speciale

Oggi in Italia il trapianto di microbiota è autorizzato solo per l'infezione da *Clostridium difficile* ricorrente o refrattario al trattamento antibiotico standard. Per applicare questa procedura a un caso pediatrico e soprattutto per la patologia da GvHD è stato necessario un processo autorizzativo particolare. Dopo avere avuto il parere positivo del Comitato Etico dell'IRCCS, il **Centro riferimento trapianti diretto da Nicola Alvaro**, ha coordinato le relazioni con il Comitato Etico dell'**Istituto Superiore di Sanità** per ottenere l'autorizzazione alla procedura e all'uso compassionevole.

## Cosa è il microbiota

Il microbiota intestinale è l'insieme dei batteri che abitano il nostro intestino e presenta un materiale genetico cento volte superiore a quello umano. Possiamo quindi parlare di un vero e proprio 'partner' simbiotico che cresce insieme a noi. La sua stretta relazione con le cellule del sistema immunitario lo rende un elemento chiave nella storia naturale di moltissime malattie croniche, infiammatorie, autoimmuni e più in generale immuno-mediate. Oltre a questo, il microbiota svolge altre funzioni chiave come la protezione nei confronti di patogeni, la sintesi di alcuni metaboliti e vitamine fondamentali per il nostro organismo e la regolazione della motilità intestinale. Lo studio della diversità del microbiota è risultato fondamentale per comprendere la patogenesi di moltissime malattie. Attualmente, le strategie di modulazione del microbiota attraverso dieta, farmaci e procedure come il trapianto, rappresentano alcuni tra gli scenari scientifici più attrattivi della medicina moderna.

## Il trapianto di microbiota

Il trapianto di microbiota intestinale consiste nel trasferimento di microbiota da un donatore sano, certificato da una valutazione clinica e da uno screening microbiologico, svolti secondo la normativa prevista dal Centro Nazionale Trapianti. In questo modo una preparazione di feci prelevate dal donatore viene infusa nell'intestino di un paziente per eliminare i microrganismi patogeni e ristabilire una composizione 'sana' o eubiotica.

## Diventare donatori di microbiota

Diventare donatore di Microbiota, è facile, sicuro e oltre a far bene a sé stessi e agli altri, aiuta la ricerca. Per aiutare la ricerca in medicina con uno sforzo minimo. Inoltre il donatore deve essere una persona assolutamente sana e gli esami a cui si viene sottoposti per certificarlo sono di fatto uno screening accurato del proprio stato di salute. Possono diventare donatori uomini e donne di età compresa tra i 18 e i 45 in buone condizioni di salute che non abbiano assunto antibiotici negli ultimi 6 mesi. Tutte le informazioni e le modalità, compreso il modulo per diventare donatori, sono disponibili sul **sito del Policlinico di Sant'Orsola**.