



Prevention and Research in Medicine

Director Prof. Francesco Tomei

Anno 4, Trimestre 1

13.03.2014

**PROCEDURE E NORMATIVA ATTUALE CONCERNENTE LA CLINICA DEI CONCENTRATI PIASTRINICI  
AUTOLOGHI E DEI RELATIVI FATTORI DI CRESCITA**

Autori [Indice]

Salducci M<sup>1</sup>, Garzzone F<sup>2</sup> et al

1 Dirigente Ambulatorio di Oftalmologia Legale dell’ “Università La Sapienza” di Roma

2 Ospedale San Carlo di Nancy di Roma – Divisione Oculistica

Citation: Salducci M, Garzzone F, et al. Procedure e normativa attuale concernente la clinica dei concentrati piastrinici autologhi e dei relativi fattori di crescita. Prevent Res, published on line 13 Mar. 2014, P&R Public 66.

Available from: <http://www.preventionandresearch.com/>

doi: 10.7362/2240-2594.155.2014

Parole chiave: medicina rigenerativa, fattore di crescita piastrinico, consenso informato

**Abstract**

In questo lavoro viene presentata una review sulla Medicina Rigenerativa e sull’utilizzo dei fattori di crescita piastrinici nell’ambito della pratica clinica. Vengono esaminati i diversi aspetti medico legali

sull'uso degli emocomponenti prodotti, sugli esami preliminari, sul consenso informato e sui criteri di esclusione.

Si allega un modello di consenso informato.

Testo

## INTRODUZIONE

Si può far risalire la nascita del termine “Medicina Rigenerativa” a quando il governo federale americano approvò, con la risoluzione 71 del 2 novembre 2004, il finanziamento del California Institute of Regenerative Medicine attribuendogli fondi statali per 3 miliardi di dollari in 10 anni, praticamente lo stesso budget utilizzato per lo Human Genoma Project.

Fino ad allora lo scopo della medicina e della chirurgia in generale era stato quello ripristinare tessuti ed organi attraverso una riparazione dei tessuti lesionati o mediante una loro completa sostituzione con il trapianto.

Lo scopo della Medicina e della Chirurgia Rigenerativa non è quello di rimpiazzare ciò che nel corpo umano non è più in grado di funzionare, ma quello di fornire all’organismo umano gli elementi necessari per una sua riparazione in vivo, di inventare sostituti e presidii in grado di fondersi con il corpo umano e di stimolare e sostenere le capacità intrinseche del nostro corpo a rigenerarsi ed a guarire autonomamente (Greenwood, 2006).

Secondo Haseltine (2003) la chiave di questa svolta è stata la considerazione che ogni essere umano si sviluppa in fondo da una sola cellula in grado di trasformarsi prima in un bambino e poi in un adulto pienamente formato.

Oggi sono tutti concordi nel definire la Medicina e la Chirurgia Rigenerativa come un settore interdisciplinare di ricerche ed applicazioni cliniche focalizzate prevalentemente sul tentativo di riparare sostituire e/o rigenerare cellule, tessuti e/o organi al fine di ripristinare alcune funzioni perdute per cause diverse come difetti congeniti, malattie, traumi ed invecchiamento (1).

Questa nuova disciplina impiega una combinazione di numerosi approcci tecnologici, spesso convergenti, sia già esistenti che messi a punto di recente. Tutto questo pone la Medicina e la Chirurgia Rigenerativa un passo più avanti dei tradizionali trapianti d’organo o delle tradizionali terapie mediante organi artificiali.

Questo nuovo approccio terapeutico molto spesso si limita a stimolare e sostenere le capacità proprie di guarigione dell’organismo umano. Queste nuove modalità terapeutiche possono includere, senza limitazioni, l’uso di molecole solubili come i fattori di crescita cellulare, terapie geniche, terapie basate sull’uso di cellule staminali e/o progenitrici, ingegneria tissutale e riprogrammazione cellulare e/o tissutale.

Per le nostre considerazioni prenderemo in esame l’impiego dei fattori di crescita piastrinici in rapporto alla normativa e alle regole che ne governano l’impiego clinico (2-4).

L’utilizzo clinico dei fattori di crescita piastrinici autologhi è infatti anch’esso gravato da oneri di carattere regolatorio e medico-legale ma presentano il vantaggio di essere più facilmente disponibili delle cellule staminali adulte e non comportano la necessità di disporre di complicati sistemi di separazione e preparazione.

I fattori di crescita piastrinici sono costituite da insiemi proteici in grado di stimolare e regolare la crescita cellulare e di conseguenza la proliferazione delle cellule stesse.

Le tecniche di isolamento e clonazione dei geni hanno permesso grandi passi in avanti in questo campo ma anche con metodiche più semplici ed economiche si riescono ad ottenere in tutta sicurezza dal corpo

umano fattori di crescita cellulari. Questi fattori sono in grado di controllare la sopravvivenza cellulare, la proliferazione o l'arresto del ciclo cellulare, la riorganizzazione del citoscheletro, la regolazione genica, la migrazione e l'adesione cellulare (5).

I fattori possono agire sia sulle cellule che li hanno prodotti (meccanismo autocrino) che su cellule di tipo diverso vicine o distanti che siano (meccanismo paracrino).

La formazione del nuovo complesso Fattore di crescita-Recettore cellulare conduce alla genesi di una cascata biochimica in grado di regolare enzimi e meccanismi di trascrizione.

E' chiaro che non sempre questa cascata permette di centrare gli obiettivi prefissati con risultati clinici evidenti e su questo punto si stanno concentrando gli sforzi dei ricercatori.

La specificità della risposta cellulare ad un determinato fattore di crescita è frutto della combinazione di segnali attivati dai secondi messaggeri (6).

#### PROCEDURE PER LA PREPARAZIONE DEI FATTORI DI CRESCITA CELLULARE

Il metodo più semplice, sicuro ed economico per ottenere fattori di crescita consiste nella centrifugazione di un campione di sangue. La centrifuga consiste in una apparecchiatura in grado di generare la separazione tra corpi aventi differente densità mediante l'uso dell'accelerazione centrifuga.

E' noto il fenomeno della sedimentazione di un corpo solido ad alta densità miscelato ad un fluido a densità più bassa. Questo fenomeno è basato sul principio di Archimede e sulle leggi di Stokes che governano il moto dei solidi in mezzi viscosi.

Facendo quindi ruotare velocemente una provetta contenente sangue si ottiene una stratificazione con separazione totale o quasi fra le componenti solida e liquida. Le centrifughe ci permettono di raggiungere questo obiettivo in 2 modi :

- tramite la separazione per "sfioro";
- tramite la separazione per "filtrazione".

La separazione per filtrazione differisce dallo sfioro in quanto le apparecchiature che lo utilizzano dispongono di un cestello permeabile al liquido ma non al solido che si comporta come un vero e proprio filtro.

Dalla centrifugazione del sangue si ottiene del plasma autologo contenente un alto numero di piastrine che sono uno dei principali costituenti cellulari del sangue e vengono prodotte dal midollo osseo. Aderendo fra loro favoriscono i processi di coagulazione (7).

Artefici di questi processi riparativi e rigenerativi sono i cosiddetti "fattori di crescita piastrinici" che comprendono:

1. PDGF (Platelet Derived Growth Factor) che ha azione, mitogena e ed angiogenetica, coordinando inoltre l'azione degli altri fattori di crescita;
2. TGF-beta (Trasforming Growth Factor-beta) capace di stimolare osteoblasti e fibroblasti ma anche di inibire gli stessi fibroblasti;
3. IGF 1 e 2 (Insulin - Like Growth Factor 1 e 2) in grado di indurre la deposizione della matrice ossea e di incrementare gli osteoblasti;

4. FGFb (Fibroblast Growth Factor Basic) in grado di stimolare i fibroblasti e la sintesi del collagene, molto studiato e utilizzato in medicina estetica;

5. EGF (Epidermal Growth Factor) stimolatore delle cellule mesenchimali ed epidermiche e della loro attività;

6. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) stimola la neoangiogenesi.

Negli ultimi anni i campi di utilizzazione dei fattori di crescita sono diventati molto più ampi e si vanno sempre più estendendo.

Attualmente i fattori di crescita piastrinici vengono impiegati con vari modalità e diverse procedure in moltissime branche della medicina e chirurgia: ortopedia, oculistica, cardiochirurgia, chirurgia plastica, medicina sportiva, odontoiatria, chirurgia maxillofacciale, etc.

Si utilizzano i fattori di crescita piastrinici autologhi anche in diabetologia e nella terapia delle ferite del piede diabetico con gravi ritardi di cicatrizzazione (8, 9).

## ATTIVITÀ CLINICA

Negli ultimi tempi abbiamo verificato i risultati nella nostra esperienza clinica da circa 5 anni (2008-2013) nell'ambito della Clinica Oculistica dell'Università di Roma "La Sapienza" e della Chirurgia Oftalmoplastica.

Attualmente si curano infatti mediante i fattori di crescita autologhi cicatrici perioculari post-traumatiche e post-chirurgiche, pterigi semplici e recidivanti ed ulcere corneali refrattarie alle classiche terapie e spesso in sostituzione o in associazione della membrana amniotica. Il campo di applicazione delle malattie della superficie oculare (ustioni corneali e danni chimici) ha trovato un ulteriore e valido supporto terapeutico per malattie altrimenti intrattabili. Abbiamo inoltre verificato la stabilizzazione degli interventi di lipofilling orbitario e perioculare. Attualmente sono in corso studi per utilizzare i fattori di crescita piastrinici come presidio terapeutico nella cura delle forme più gravi di iposecrezione lacrimale. Infine l'applicazione più avveniristica e su cui si stanno concentrando gli sforzi di clinici e ricercatori è data dalla cura dei fori maculari.

Se l'ematoctrito e l'emocromo del paziente lo consentono si può utilizzare un concentrato piastrinico autologo, in caso contrario si può optare per quello omologo.

In generale i diversi prodotti vengono consegnati congelati, salvo diversi accordi con i centri trasfusionali di raccolta e preparazione. Tutti i prodotti vengono inoltre sottoposti a controlli di qualità che prevedono il conteggio del contenuto piastrinico e l'esecuzione dei test di sterilità.

La facile disponibilità dei fattori di crescita e la loro sempre più ampia utilizzazione pongono all'operatore sanitario una domanda di carattere medico-legale semplice e precisa: quando la loro preparazione viene eseguita, sempre nel massimo rispetto della assoluta sterilità, presso lo studio o l'ambulatorio medico si tratta di una pratica legale? (1, 10, 11).

Per rispondere bisogna prima di tutto chiedersi quale attività compie il medico "di fatto" e quali sono le caratteristiche specifiche dell'azione.

E' opportuno al riguardo sottolineare che la preparazione del concentrato piastrinico non si configura come produzione di emoderivati bensì come semplice frazionamento del sangue ottenuto attraverso l'impiego di materiale autorizzato e di apparecchiature semplici, sicure e dotate di marcatura CE. Sia il concentrato piastrinico che il concentrato di fibrina ottenuti con l'impiego di materiali sterili ed affidabili si sono

dimostrati sicuri, non veicolano infezioni, non interagiscono con farmaci e si ottengono in modo rapido ed economico (2).

## LA NORMATIVA DEL SISTEMA REGOLATORIO VIGENTE

L'attuale quadro normativo italiano sul trattamento del sangue (L. 219/2005 e D.Lgs 261 /2007) riserva ai Servizi Trasfusionali Territoriali le attività di manipolazione del sangue a prescindere dal suo impiego finale e senza tenere conto delle quantità impiegate.

Una distinzione importante che ci aiuta a rispondere alla domanda formulata in precedenza è contenuta nella normativa che recepisce la direttiva comunitaria (D.Lgs 261/2007) che distingue fra:

- 1-Utilizzo del sangue in via infusionale/trasfusionale la cui gestione è interamente di competenza del servizio trasfusionale;
- 2-Utilizzo non infusionale/trasfusionale (tra cui rientra quello topico effettuato per es. dall'oculista) per il quale al servizio trasfusionale sono riservate in esclusiva le attività relative alla raccolta ed al controllo sia del sangue che degli emocomponenti.

La nuova normativa sembrerebbe aprire alla possibilità che la lavorazione dell'emocomponente sia effettuabile al di fuori del servizio trasfusionale, limitatamente all'uso topico. Il condizionale tuttavia è d'obbligo: se infatti l'utilizzo della centrifuga in uno studio medico non infrange la legge, la fase preparatoria ( prelievo ematico, controllo del campione e tracciabilità) restano di competenza del servizio trasfusionale cui il medico dovrebbe rivolgersi (1).

Il mezzo per superare questo blocco potrebbe consistere in una "convenzione" che si dovrebbe stipulare fra il medico ed il servizio trasfusionale. Alcune Regioni hanno già approvato schemi di convenzionamento fra medici e la ASL presso cui afferisce il servizio trasfusionale competente per territorio. Sarebbe però opportuna una normativa nazionale in grado di uniformare queste nuove relazioni così da consentire ad ogni operatore sanitario di potersi convenzionare con il servizio trasfusionale in ogni regione con gli stessi diritti e doveri (3, 4).

Nel 2012 la Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI) ha emanato le cosiddette "raccomandazioni SIMTI sugli emocomponenti per uso non trasfusionale" in cui vengono definite le caratteristiche che deve avere il concentrato piastrinico e cioè:

1. preparazione con sangue non coaugulato;
2. normale contenuto piastrinico;
3. sterilità garantita da adeguata convalida del processo di produzione;
4. utilizzo a fresco e dopo congelamento.

Un punto fondamentale è quello concernente la corretta concentrazione piastrinica e va tenuto in seria considerazione: una scarsa quantità di piastrine rende inefficace il concentrato piastrinico mentre elevate concentrazioni provocano un effetto inibitorio.

## LA VALUTAZIONE EMATOLOGICA PRELIMINARE

A questo proposito nella nostra pratica clinica riteniamo fondamentale una valutazione preliminare dello stato quali-quantitativo delle piastrine con una specifica valutazione ematologica preventiva. Certamente

L'utilizzo dei fattori di crescita è controindicato in quei pazienti con ridotto numero di piastrine e/o con emopatologie che coinvolgono le piastrine. Sotto questo aspetto è estremamente utile una validazione sierologica preventiva dei componenti del sangue e della coagulazione. E' da vietare, inoltre, in soggetti che assumono farmaci che ne inibiscono l'attività (antiaggreganti, aspirina) ed in presenza di infezioni virali in atto.

Ricordiamo che le piastrine sono elementi del sangue, di forma tondeggiante, privi di nucleo, che derivano da cellule del midollo osseo (i megacariociti).

Sono costituite da una parte centrale più scura (cromomero) e da una parte più pallida (ialomero).

Svolgono funzioni di grande importanza per l'emostasi e per la coagulazione del sangue: si aggregano nei punti dove si verificano lesioni dei vasi e liberano fattori che partecipano alla coagulazione del sangue.

Le piastrine hanno una vita media di nove giorni, e il loro numero è di circa 200.000 - 300.000 per ml di sangue. La milza e il fegato sono gli organi principalmente in cui avviene la rimozione delle piastrine vecchie o alterate.

Morfologicamente nelle piastrine sono rilevabili granuli, suddivisi in tre tipi:

Granuli α: poco opachi e molto numerosi, contenenti fattore quarto piastrinico, la trombospondina e i fattori di crescita piastrinici

Granuli densi (risultano maggiormente elettronodensi in microscopia elettronica): Serotonin, Ca+2, ADP e ATP.

Granuli lisosomiali: contengono idrolasi lisosomiali e perossisomi.

Valori aumentati possono essere conseguenza di diverse condizioni patologiche o non quali:

- Parto
- Traumi
- Uso di vitamina B12 e folati
- Carenza di ferro
- Esercizio fisico
- Uso di antibiotici
- Febbre reumatica
- Morbo di Hodgkin
- Osteomieliti
- Anemia drepanocitica
- Policitemia primitiva
- Tubercolosi
- Altre patologie

Valori diminuiti possono essere conseguenza di diverse condizioni patologiche o non quali:

- Deficit di vitamina B12 e folati
- Infezioni virali
- Trasfusioni
- Uremia
- Uso di farmaci quali barbiturici, diuretici, fenilbutazone, Ipoglicemizzanti, PAS, pyramidone, sulfamidici
- Porpora idiopatica
- Leptospirosi
- Linfomi
- Malaria
- Anemia aplastica
- Altre patologie

L'utilizzo dei fattori di crescita piastrinici nella pratica medica e chirurgica i molte specialità mediche ha avuto negli ultimi anni un notevole ma anche disordinato sviluppo per la mancanza allo stato di protocolli, procedure e linee guida definite e validate che pone non poche difficoltà nella interpretazione dei risultati nella programmazione dei trattamenti e nel riscontro medico-legale.

#### ADERENZA DELLE TERAPIE A PROTOCOLLI, PROCEDURE E LINEE GUIDA

Una giusta terapia è codificata da protocolli, procedure e linee guida molto precisi.

Il protocollo consiste in uno strumento informativo che definisce un modello formalizzato di

comportamento attraverso la descrizione di una successione di interventi volti al raggiungimento di un determinato obiettivo.

Le procedure sono strumenti di integrazione utili in situazioni complesse; descrivono sequenze dettagliate e logiche di atti al fine di uniformarli e garantire così la qualità degli effetti.

Le linee guida sono raccomandazioni di comportamenti clinici in grado di orientare il medico nella scelta delle modalità di intervento e assistenza più appropriati in specifiche circostanze cliniche.

Nonostante l'ampia diffusione dei fattori di crescita la carenza di precise linee guida e la difficoltà che talvolta si incontra nella valutazione dei risultati rendono ancora arduo il lavoro di sistematizzazione della materia.

#### CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI

Ricapitolando si possono suggerire 4 regole base cui fare riferimento prima di iniziare una terapia con concentrati piastrinici autologhi ed i relativi fattori di crescita:

1. seguire le comuni regole base della chirurgia,
2. informare adeguatamente il paziente per iscritto (consenso informato),
3. avvalersi dell'autorizzazione e del controllo del servizio trasfusionale di riferimento,

4. utilizzare apparecchiature d.i aziende che assicurino la qualità dei loro prodotti con la conformità alle disposizioni europee,

5. attenersi per quanto possibile a protocolli e linee guida validate,

Si allega infine un modello di consenso informato da noi elaborato per essere utilizzato prima delle procedure.

#### MODELLO DI CONSENSO INFORMATO

Dott. \_\_\_\_\_

Via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_ CITTÀ' \_\_\_\_\_

Tel. \_\_\_\_\_

Consenso Informato per l'utilizzo di Concentrato di Piastrine Autologhe e Fattori di Crescita Piastrinici Autolghi

Utilizzo di concentrato autologo di piastrine al fine di

\_\_\_\_\_ (descrizione dell'intervento principale e/o patologia e/o inestetismo)

Presso la seguente Struttura Sanitaria

Il/la sottoscritto/a \_\_\_\_\_ di anni \_\_\_\_\_

residente a \_\_\_\_\_ in via \_\_\_\_\_

tel. \_\_\_\_\_

In relazione all'atto medico terapeutico sopra indicato, dichiaro di essere stato/a esaurientemente informato/a sulla natura e sugli effetti conosciuti dell'intervento medico richiesto e di seguito descritto.

Responsabile della procedura è il Dott/Prof.

\_\_\_\_\_ Specializzazione di riferimento \_\_\_\_\_

(oculistica, ortopedia, odontoiatria, chirurgia plastica, generale etc.)

#### DESCRIZIONE DELL'INTERVENTO E DELLA TECNICA

Questa metodica viene eseguita mediante un prelievo di circa 20 ml del proprio sangue, che centrifugato, permetterà l'estrazione delle proprie piastrine che verranno attivate e iniettate a livello del sito di malattia sia preventivamente che nel corso di procedure chirurgiche. In altri casi il trattamento con fattori di crescita piastrinici viene utilizzato nel periodo postoperatorio sia dopo la chirurgia sia dopo trattamenti paracirurgici (laser, crioterapia, radiofrequenza, ultrasuoni etc.).

Viene utilizzato materiale autologo, quindi organismo del paziente, per cui non esiste alcuna possibilità di reazione allergica.

La procedura viene eseguita con tecnologia e materiale non riutilizzabile, marcato CE e tracciabile in ogni fase.

In letteratura sono state descritte rarissime reazioni infettive dovute a questo tipo di infiltrazioni.

Il meccanismo con cui agisce il concentrato piastrinico è legato alla liberazione di sostanze contenute all'interno delle piastrine: i cosiddetti fattori di crescita.

Queste molecole agiscono a livello locale favorendo la replicazione delle cellule, la produzione di nuovi vasi sanguigni e la formazione di nuovo tessuto extracellulare, contribuendo in questo modo alla rigenerazione ed alla riparazione del tessuto danneggiato. Praticamente viene stimolata la stessa reazione fisiologica che il nostro organismo innesca dopo una ferita. Successivamente all'iniezione, anche se raramente, è possibile che si verifichino piccoli gonfiori arrossamenti ed ematomi, che regrediscono spontaneamente dopo alcuni giorni.

È opportuno che nei primi giorni, venga evitata l'esposizione a temperature troppo calde o fredde.

I protocolli di utilizzo e gestione dei fattori di crescita piastrinici sono legati alla decisione clinica del medico che può programmare varie sedute di trattamento in tempi diversi in relazione alla malattia e al suo stadio di evoluzione. La risposta è legata alle condizioni dello stato di malattia o del grado di inestetismo trattato, possono essere necessarie più sedute ed il trattamento può essere ripetuto negli anni.

Le iniezioni non sono particolarmente dolorose ma è comunque possibile utilizzare una crema anestetica circa 30 minuti prima di iniziare il trattamento o in altri casi una terapia antidolorifica preliminare. Non è previsto il digiuno ne l'assistenza dell'anestesista.

Per la patologia in trattamento sono previsti n. \_\_\_\_\_ trattamenti per cui il presente consenso informato è riferito a tutte le sedute previste

Il Servizio Trasfusionale di riferimento è ASL \_\_\_\_\_

#### Rischi generici

La procedura comporta i rischi comuni a tutti gli interventi chirurgici, legati al tipo di anestesia, all'età del paziente e alle sue condizioni generali.

#### Rischi specifici

Sono in relazione all'intervento chirurgico cui viene abbinata la somministrazione di concentrato piastrinico.

L'utilizzo dei fattori di crescita piastrinici è controindicato in gravidanza, pazienti con malattie infettive, gotta, epatite B e C, pazienti affetti da patologie tumorali, malattie ematologiche in particolare delle piastrine, HIV.

In qualche caso il responsabile della procedura può valutare preventivamente l'esame del sangue in relazione alla qualità e quantità dei componenti ematici.

Le procedure ed i mezzi utilizzati, allo stato attuale, sono riconosciute come quelle più idonee da un punto di vista medico scientifico.

Dichiaro comunque di essere allergico/a alle seguenti sostanze:

e di aver già eseguito le seguenti terapie e procedure (mediche, chirurgiche, parachirurgiche, estetiche): \_\_\_\_\_

Dichiaro di non essere in gravidanza \_\_\_\_\_

Autorizzo la gestione dei miei dati per uso esclusivamente medico e scientifico

Preso atto di quanto sopra illustrato, accetto le procedure

mediche/chirurgiche/parachirurgiche proposte ed i relativi benefici, rischi e/o complicanze

Data \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Firma del paziente

\_\_\_\_\_ Firma del medico

Il presente consenso informato consta di n. \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_ pagine).

#### Bibliografia [Indice]

- 1) Salducci M, Gallenga PE, Ciampoli R, et al. Colliri Galenici : Normativa ed Opportunità. Abstract Italian Association for Research in Vision and Ophthalmology, Cannizzaro (CT), 6-7.02.2012.
- 2) Salducci M. Considerazioni medico legali sulla normativa attualmente vigente in Italia per il diritto all'indennità di accompagnamento con particolare riferimento agli ipovedenti. Prevent Res 2012; 2 (1): 10-18.
- 3) Salducci M. Nozioni di diritto e di medicina legale ad uso degli esercenti le professioni sanitarie. Edizioni CEDIS, Roma, 2003.
- 4) Salducci M, Mansi S. (2012). Considerazioni medico legali sulla chirurgia refrattiva. Available from: <http://www.preventionandresearch.com/considerazioni-medico-legali-sulla-chirurgia-refrattiva.html>
- 5) Marcin Majka, Anna Janowska-Wieczorek, Janina Ratajczak, et al. Numerous growth factors, cytokines, and chemokines are secreted by human CD34+cells, myeloblasts, erythroblasts, and megakaryoblasts and regulate normal hematopoiesis in an autocrine/paracrine manner. Presented at the 41st Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, LA, December 3-7, 1999. Published in abstract form in Blood 1999; 94(Suppl. 1): 465a.
- 6) Salducci M, Baldini E, Arlot-Bonnemains Y, et al. Dereglulation of Aurora kinases genes expression in human testicular germ cell tumors. Andrologia 2010; 42 (4): 260-7.
- 7) Collantes RS, Younossi ZM. The use of growth factors to manage the hematologic side effects of PEG-interferon alfa and ribavirin. J Clin Gastroenterol 2005; 39 (Suppl.1): S9-13.
- 8) Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. Aggiornamento delle raccomandazioni per l'uso di fattori di crescita delle cellule bianche del sangue: una linea guida di pratica clinica basata sulle evidenze. J Clin Oncol 2006; 24: 3187.

- 9) Alio JL, Arnalich-Montiel F, Rodriguez AE. The role of "eye platelet rich plasma" (E-PRP) for wound healing in ophthalmology. Curr Pharm Biotechnol 2012; 13 (7): 1257-65.
- 10) Salducci M. (2012). Considerazioni giuridiche nella cheratectomia fototerapeutica con trattamento laser ad eccimeri per cicatrici corneali. Available from:  
<http://www.preventionandresearch.com/considerazioni-giuridiche-nella-cheratectomia-fototerapeutica-con-trattamento-laser-ad-eccimeri-per-cicatrici-corneali.html>
- 11) Salducci M. (2012). Attualità terapeutiche per le gravi cheratiti da Acanthamoeba in portatori di lenti corneali a contatto. Available from: <http://www.preventionandresearch.com/attualita-terapeutiche-per-le-gravi-cheratiti-da-acanthamoeba-in-portatori-di-lenti-corneali-a-contatto.html>