



## I profili citochinici nel perfusato durante EVLP: effetti sull'esito del ricondizionamento e del trapianto

Erika SIMONATO<sup>1</sup>, Massimo BOFFINI<sup>1</sup>, Davide RICCI<sup>1</sup>, Vito FANELLI<sup>2</sup>, Gennaro IZZO<sup>1</sup>, Paolo SOLIDORO<sup>3</sup>, Paolo LAUSI<sup>4</sup>, Fabrizio SCALINI<sup>1</sup>, Andrea COSTAMAGNA<sup>1</sup>, Luca BRAZZI<sup>2</sup>, Mauro RINALDI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SCDU di Cardiocirurgia, <sup>2</sup>SCDU di Anestesia e Rianimazione, <sup>3</sup>SCDU di Pneumologia, <sup>4</sup>SCDU di Chirurgia Toracica, Università degli Studi di Torino, Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Molinette, Torino, Italia

### OBBIETTIVO

L'EVLP si è rivelata essere una tecnica efficace per ampliare il *pool* di graft polmonari idonei al trapianto. L'efficacia dell'EVLP nel migliorare la funzione di organi non ottimali è dimostrata, ma non sono ancora del tutto noti alcuni meccanismi metabolici ed infiammatori che avvengono durante la perfusione. In tali meccanismi sono sicuramente coinvolte citochine e chemochine dell'infiammazione che sicuramente giocano un ruolo importante nello sviluppo del danno da ischemia-riperfusion. Scopo dello studio è valutare il profilo citochinico durante il ricondizionamento polmonare.

### METODI

Da Luglio 2011 a Giugno 2015, 29 blocchi bipolmonari giudicati inizialmente non idonei sono stati sottoposti ad EVLP secondo il protocollo di Toronto con un periodo medio di perfusione di  $293,7 \pm 55,3$  minuti. 19 di questi organi (65,5%) hanno avuto un ricondizionamento positivo e sono stati utilizzati per il trapianto mentre 10 non hanno raggiunto i criteri di trapiantabilità e dopo l'EVLP sono stati scartati. Campioni di perfusato sono stati prelevati ad un'ora dall'inizio (t0) e al termine (tf) del ricondizionamento. Sono stati dosati i livelli di IL-6, MCP1, GCSF e IL-10 tramite AlphaLisa. I livelli di citochine sono stati confrontati tra il gruppo di organi ricondizionati e trapiantati (Gruppo A) e il gruppo di organi ricondizionati e non trapiantati (Gruppo B). Inoltre sono stati correlati i livelli citochinici con l'incidenza e la severità della Primary Graft Dysfunction (PGD) sviluppata dopo il trapianto.

### RISULTATI

Durante l'EVLP i livelli di citochine risultano aumentati. Il confronto tra t0 e Tf è risultato essere statisticamente significativo per tutte le citochine (IL-6  $p=0.000001$ , GCSF  $p=0.000001$ , MCP1  $p=0,0034$ , IL-10  $p=0.000015$ ). Le concentrazioni di IL-6, GCSF e IL-10, sia al t0 che al tf, sono risultate inferiori nel Gruppo A rispetto al Gruppo B anche se non statisticamente significative. Nel Gruppo A, all'aumentare della severità della PGD, si è osservato un aumento dei livelli di IL-6, GCSF e MCP1 al tempo finale di perfusione. Di contro, la concentrazione di IL-10 è risultata essere inversamente correlata alla severità della PGD.

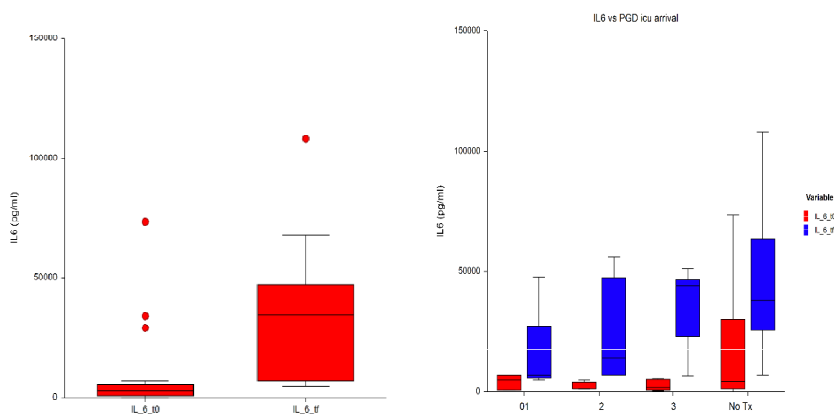


Figura 1. Concentrazioni di IL-6 al tempo iniziale e finale, a sinistra, e confronto con il valore di PGD all'arrivo in ICU, a destra.

### CONCLUSIONI

Durante il ricondizionamento si assiste ad un incremento dei livelli dei marcatori dell'infiammazione nel perfusato. Le concentrazioni delle citochine che si sviluppano durante EVLP sembrano essere correlate all'esito del ricondizionamento stesso in termini di trapiantabilità dell'organo e di severità della disfunzione dell'organo post-trapianto. La modulazione dei livelli delle citochine nel perfusato mediante l'impiego di filtri specifici può rappresentare una strategia terapeutica per aumentare la percentuale di organi con ricondizionamento positivo.

### BIBLIOGRAFIA

- Yeung JC, Cypel M, Massad E, et al. Ex vivo lung perfusion and reconditioning. *Multimedia Manual of Cardiothoracic Surgery* 2009
- Bharat A, Kuo E, Steward N, et al. Immunological link between primary graft dysfunction and chronic lung allograft rejection. *Ann Thorac Surg* 2008; 86(1):189-97
- Lutz J, Thümel K, Heemann U. Anti-inflammatory treatment strategies for ischemia/reperfusion injury in transplantation. *Journal of Inflammation* 2010;7:1-8
- Allen JG, Lee MT, Weiss ES, et al. Preoperative recipient cytokine levels are associated with early lung allograft dysfunction. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1843-9