

Incontro di aggiornamento

A.L.T. "Rino Vullo"

11 Novembre 2016



L'assemblea dei soci ALT "Rino Vullo" si apre alle 15: sala gremita presenti circa 70 persone, con circa 20 persone in piedi.

Introduce Valentino Orlandi, Presidente di Alt Rino Vullo Ferrara e Presidente United (Federazione Nazionale della Associazioni talassemia e drepanocitosi), ringrazia tutti i presenti e annuncia che sperava durante questo incontro di dare buone notizie in merito alla problematica sangue, purtroppo però le notizie non sono delle più rosee.

Viene data la parola alla dr.ssa Monica Fortini che relaziona su alcuni argomenti presentati al congresso della SITE a Catania e all'evento del Thalamoss.

Al primo punto è stato riportato l'intervento del prof. Piga che ha parlando in particolare di un prodotto (Givinostat). Conosciuto anche come Gavinostat. (ITF2357), in realtà una molecola con potere anti-infiammatorio e antineoplastico (usato, infatti, in molti studi di fase II per le leucemie, linfomi e mielomi). E' stato designato dall'UE come farmaco orfano per il trattamento delle artriti giovanili e la policitemia vera. TF2357 è stato scoperto e prodotto da Italfarmaco (MI) nel 1997, ma descritto in letteratura scientifica solo nel 2005. La dott.ssa Fortini ha descritto come questo farmaco sia in grado di indurre la formazione di Hb fetale, mediante un meccanismo aspecifico di sbloccaggio dell'effetto di silenziamento genetico delle catene alfa-globiniche.

Altro tema riferito nell'intervento del prof Piga a Catania è stato quello relativo al "costo energetico per l'eritropoiesi", come fattore importante nella classificazione del tipo di talassemia (stratificazione). Quindi, la dott.ssa Fortini ha mostrato come la produzione di cellule del sangue a livello del midollo osseo (eritropoiesi) è modulata da vari prodotti, sia riguardo al grado di proliferazione che riguardo al grado di maturazione dei globuli rossi. I prodotti che ha citato sono i seguenti:

1. Epcidina (proteina che mostra un effetto potente e prolungato solo dopo una sola somministrazione)
2. Eritropoietina (EPO) che agisce scatenando dei processi intracellulari finalizzati alla proliferazione dei globuli rossi
3. GDF11 e GDF15 (fattori di crescita)
4. Macrofagi SEMA (stress erythropoiesis macrophage-supporting activity, cioè attività di supporto eritropoietico) permettendo ai progenitori dei globuli rossi di ricevere supporto dai macrofagi (cellule della linea bianca). L'effetto è di inviare dei segnali di sopravvivenza, proliferazione e differenziazione negli stadi precoci dell'eritropoiesi
5. ACE-536. E' la molecola tuttora in corso di studio sperimentale (fase III), che sembra avere un effetto di stimolo sugli eritroblasti (precursori midollari dei globuli rossi) a completare la loro maturazione e rilasciare nel circolo sanguigno globuli rossi maturi ed efficienti (contenenti HbA funzionale). quindi, potrebbe avere un effetto di riduzione della necessità di trasfondere, riflettendosi anche su benefici a lungo termine relativi ad evitare o ritardare le complicanze che possono sopraggiungere nel corso della vita nel paziente con talassemia.

Il secondo intervento che la dott.ssa Fortini ha riportato è stato quello del dott. Di Marco, il quale ha riportato una nuova associazione di farmaci contro l'epatite C: Sofosbuvir e Velpatasvir (Eclusa di Gilead Science), definiti pan genetici in quanto in grado di essere attivi indistintamente su tutti i genotipi del virus HCV. Il regime a base di velpatasvir e sofosbuvir sarà sicuramente la svolta per trattare il genotipo 3: essendo un regime pangenotipico consentirà infatti di trattare i pazienti immediatamente dopo il primo inquadramento e non sarà più necessario andare nel dettaglio della valutazione del genotipo pre-trattamento. Stiamo parlando di un regime che raggiunge percentuali di successo del 99% nei genotipi 1 e 4 e del 95% nei genotipi 3; il successo nel genotipo 2 è praticamente universale. In alcuni casi potrà essere associato a Ribavirina per pazienti con cirrosi scompensata o con quadro epatico grave.

Il terzo intervento che la dott.ssa Fortini ha riportato dal congresso SITE è stato quello della prof.ssa Ferrari sul trial clinico di fase I/II di terapia genica per la Beta talassemia. Si tratta di uno studio di fase I/II per la

valutazione della sicurezza e dell'efficacia di cellule ematopoietiche staminali autologhe geneticamente modificate con il vettore lentivirale GLOBE codificante per il gene β -globinico, nel trattamento di pazienti affetti da β -talassemia trasfusione-dipendente (3 adulti, 3 pediatriche tra gli 8 e 17 anni e 4 bambini dai 3 ai 7 anni). Il vettore utilizzato è della sottoclasse di Retrovirus chiamata Lentivirus (cui appartiene anche l'HIV) è usata per la terapia genica grazie alla abilità di questi virus di integrarsi nel genoma delle cellule.

Il vettore utilizzato nel programma terapeutico "Lentiviral based HSC GT" (Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy) è chiamato Globe-LV.

Sia gli adulti che i pediatriche (8-17 anni) hanno ricevuto, quindi, cellule ematopoietiche staminali autologhe geneticamente modificate che sono state raccolte da prelievo del loro sangue periferico (eccetto i casi problematici di pazienti con età <8 anni per cui il prelievo è stato eseguito da midollo osseo) e successivamente trasdotte con il vettore GLOBE codificante per il gene umano della β -globina. I pazienti hanno subito una preparazione (condizionamento del midollo) prima della terapia genica (pre-trattamento) per far posto alle cellule staminali modificate con il vettore.

Nessuno dei tre adulti è risultato indipendente dalle trasfusioni anche se godono di buona salute e hanno allungato l'intervallo trasfusionale. Per i 3 adolescenti le aspettative sono migliori anche se è ancora presto per fare delle previsioni. In questo momento è in corso il trattamento del primo bambino con età inferiore ai 7 anni. Occorre anche tenere in grande considerazione che il midollo degli adulti con talassemia è un ambiente molto complesso da un punto di vista della produzione di emocomponenti: subisce delle variazioni di volume (alternando momenti di espansione a momenti di re-stringimento) in rapporto ai periodi trasfusionali/intertrasfusionali.

In ogni caso, la terapia genica offre molte speranze di successo. Occorrerà osservare i risultati degli studi ancora in corso per vedere se la strada intrapresa con questa tipologia di vettore porterà a dei risultati ancora più positivi.

Successivamente la dott.ssa Fortini è passata ad illustrare tre interventi di ricercatori che lavorano nel progetto Thalamoss diretto dal prof. Gambari.

Il primo intervento è stato quello della dott.ssa Breda che lavora a Filadelfia con il prof. Rivella, la quale ha illustrato la messa appunto di un vettore lentivirale LDB1-ZF che permette di silenziare il gene della beta globina in favore della gamma globina per incrementare o riattivare la produzione dell'Hb fetale, attualmente le cellule staminali dei pazienti sono state trattate con risultati ottimali che sono risultati anche migliori dei semplici induttori farmacologici; addirittura il vettore sarebbe oltre che più efficace anche più sicuro.

La dott.ssa Fortini ha inoltre illustrato come nuovi metodi di biologia molecolare siano in fase di studio per poter manipolare dall'esterno il DNA dei pazienti, come il sistema CRISPR-CAS. Attualmente si può agire non solo all'origine dell'espressione dell'emoglobina quindi nel DNA, ma in stadi successivi come la maturazione dell'RNA messaggero.

Il secondo intervento riportatoci è stato quello della dott.ssa Finotti che ha lavorato sul fattore trascrizionale BCL11A che ha il compito di silenziare l'Hb fetale. Il farmaco Mitramicina sarebbe in grado di bloccare questo fattore facendo aumentare l'Hb F.

Alcuni piccoli regolatori della espressione genica "microRNA" come il miR-210 sembra in grado di regolare BCL11A e potrebbe avere lo stesso effetto della Mitramicina.

Sembra che una buona strategia sia quella di combinare diverse terapie per massimizzare l'effetto e minimizzare gli effetti tossici, per i quali è necessaria sempre massima cautela, inoltre è importante valutare sempre anche i test in vitro sulle cellule dei pazienti poiché non tutte sono responsive ai vari trattamenti.

Il dott. Chiarini, del servizio informatico ospedaliero ci ha illustrato le potenzialità della nuova cartella informatizzata (eDHTE-SAP) che è in fase di preparazione per il DHTE; essa si baserà sul sistema SAP che è il software aziendale che viene utilizzato per la gestione ospedaliera: dalla amministrazione alla documentazione clinica. Esterni a questo sistema ma collegato e dialogante con esso sono il laboratorio analisi, la radiologia, l'anatomia patologica; allo stesso modo la Farmacia, il CUP, il sistema SOLE hanno un proprio sistema ma tutto integrato al SAP.

La scelta quindi di inserire la cartella in questo sistema è stata dettata dall'opportunità di poter raccogliere in essa quante più informazioni del paziente possibile dalla anagrafica già presente nel sistema informatico dell'ospedale alle varie diagnostiche effettuate. Inizialmente si è fatto uno studio di fattibilità in base alle

esigenze del medico del DHTE, si è fatto un primo modello che è stato valutato dal clinico e successivamente implementato.

La cartella prevede una prima parte di anagrafica e una scheda dedicata a ciascun organo, è prevista una pagina riepilogo della storia clinica presente, chiamata Dossier Organizer; sarà prevista anche una scheda di ricerca farmaci. La cartella permetterà di estrapolare dei report che potranno essere messi a disposizione del paziente anche a distanza.

La cartella dovrebbe essere in funzione speriamo con il nuovo anno.

Alle ore 16.30 circa inizia la sessione dedicata alla vicenda terapia trasfusionale di Ferrara, Valentino il Presidente introduce l'argomento molto atteso dalla platea pazienti e genitori, dichiarando che la vicenda è costantemente monitorata e seguita e decisa nelle strategie di azione con i nostri referenti, dott.ssa Gamberini e dott. Reverberi.

Valentino descrive il contenuto delle note avviate in Regione ed a tutti gli attori coinvolti come il Centro Regionale Sangue, il tavolo tecnico delle emoglobinopatie; le note contenevano in sintesi una specifica richiesta di iniziare subito a trasfondere i pazienti, almeno inizialmente quelli che hanno mostrato le maggiori criticità, segnalati da un report tecnico-organizzativo-scientifico della dott.ssa Gamberini con il sangue preparato e lavorato dal Trasfusionale di Modena avente le caratteristiche evidenziate nella riunione del 13/10/2016 in Regione E/R. Nei giorni passati era emersa la necessità quasi obbligatoria di uno studio che avvalorasse lo studio osservazionale predisposto dalla dott.ssa Gamberini, dott.ssa Fortini e dott. Reverberi quale nostro consulente sulla tematica sangue.

Interviene la dott.ssa Gamberini che spiega le sue difficoltà nel far comprendere che non vi sarebbe bisogno di nessun studio visti i precedenti scientificamente provati dallo studio Bonomo e coautori e la dott.ssa Venturelli di Modena e nonostante ciò conferma di aver già preparato e consegnato a chi di dovere un documento che divida per classi di criticità i pazienti del DHT di Ferrara. La stessa si auspica che se dovrà essere fatto, si faccia in modo che poi i dati inconfutabili possano servire ai pazienti degli altri centri in Italia.

Il Dott. Reverberi, aggiunge nella sua relazione la situazione di un aumento delle reazioni decisamente inaspettate, mostra studi e grafici che spiegano i vari tipi di reazioni post-trasfusionali, approfondisce la sua opinione sul fatto dello studio da programmare e concretizzare, ma secondo il suo punto di vista, questo non obbliga ad ulteriori attese per ricevere e trasfondere il sangue proveniente da Modena. Il dott. Reverberi sottolinea gli sforzi fatti da tutti per far comprendere che il metodo di lavorazione non è in discussione, ma è certo che si è dimostrato, si dimostrerà e lui se lo aspettava, che l'attuale componente per la popolazione talassemica non è il miglior emocomponente; pertanto lo "sforzo" sarebbe quello di assicurare ai pazienti talassemici sacche di sangue con un valore di emoglobina maggiore così come ben chiarito dalle raccomandazioni SITE/SITE. Il dott. Reverberi ringrazia l'ALT Rino Vullo per la tenacia nel monitorare tali criticità e tale vicenda, perchè in condivisione si è potuto far prender atto la Regione che la vicenda sangue –trasfusioni al DHT di Ferrara, deve essere risolta. Accenna ad incontri da tenersi nei giorni successivi con l'ufficio qualità e Comitato Etico del S. Anna per decidere assieme i termini e le caratteristiche dello studio che si dovrà fare.

Prendono la parola alcuni genitori alcuni di questi attivissimi per l'aiuto fornito alla Associazione ALT Rino Vullo Ferrara ed ai medici coinvolti, questi sono la sig.ra Mangolini, la Prof.ssa Zago, la dr.ssa Lazzarini ed il sig. Bisan, soprattutto la sig.ra Mangolini specifica della loro azione di raccogliere testimonianze dirette del vissuto dei pazienti, del loro contatto stretto con il Presidente dell'Ordine dei Medici di Ferrara, delle note e segnalazioni avanzate all'Assessore Sanità Emilia Romagna, senza positivi riscontri, e dichiara che si è al limite della pazienza e sopportazione, e che tutti si è pronti ad azioni eclatanti; si mostra d'accordo di monitorare tutti insieme gli sviluppi a breve, e se non vi fossero aperture o risoluzioni si dovrà procedere in modo energico. I sig.ri Bisan evidenziano anche l'altra criticità che la direzione del S. Anna ancora nonostante le promesse non ha mantenuto: il garantire un secondo medico strutturato al DHT in aiuto alla dr.ssa Gamberini, e nemmeno si è pensato a svincolare maggiormente la dott.ssa Manfredini dalle presenze al Delta, per questo motivo propongono azioni ad alto livello governativo.

Valentino nel salutare TUTTI I PRESENTI, consegnando una targa a nome dei pazienti ai dottori Gamberini, Reverberi e Fortini per la tenacia ed il coraggio dimostrato nella vicenda e per condividere con Alt Rino Vullo, i pazienti e genitori, le corrette azioni e strategie, comunica che Onorevoli e Senatori, oltre che la

direzione del Ministero di Emovigilanza sangue e trapianti sono stati informati della vicenda e ci sono vicini oltre che attendere insieme a noi segnali di positiva risoluzione delle cose.
L'Assemblea si è chiusa alle ore 18.30

Valentino Orlandi & Alessandra dott.ssa Mangolini per Alt Rino Vullo Ferrara