



... le cellule funzionano!
il giornale del
COMITATO STEFANO VERRI

PER LO STUDIO E LA CURA DELLA LEUCEMIA ONLUS

Organizzazione iscritta al Registro Generale Regionale al n. VA-14, come da D.D. n. 3650 del 18-12-2001
Spedizione in abbonamento postale D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004, n. 46) art.1, comma 2, DCB Varese

ANNO XIV - NOVEMBRE 2020 - n. 27

COPIA OMAGGIO

TEMPO DI COVID-19



Editoriale

MOMENTI DIFFICILI

di Giovanni Dacò

L'esperienza di medici e infermiere della pediatria impegnati in un reparto covid-19 adulti. La ricerca che non si ferma davanti alla pandemia. Le cellule della immunoterapia chiamate a sostegno. L'iter per la realizzazione di un vaccino. Sono solo alcuni degli argomenti trattati in questo numero del Giornale, inevitabilmente coinvolto dalle tematiche legate al coronavirus. Fra le testimonianze più toccanti spicca quella della dr.ssa Marta Verna pediatra, ematologa del reparto trapianti del Centro M.L. Verga ma prestata al reparto covid. Un'esperienza forte, sia a livello fisico sia psicologico, che si riassume in queste sue parole "Mi sono accorta che tutto ciò che avevo imparato del mio mestiere non esisteva più". L'articolo del dr. Dastoli che si concentra sulle quattro fasi di sperimentazione necessarie per la creazione di un vaccino, con riferimenti specifici riguardo le tempistiche e le regole da seguire anche per la realizzazione di quello contro il covid. Non di secondo piano il testo inviatoci da Carla Mari, a dieci anni dal trapianto di entrambe le mani, che ci parla con molta umanità di un'esperienza che le ha non solo "salvato" ma "cambiato" la vita. Dopo la cancellazione di tutti gli eventi dell'anno è giusto segnalare che sono annullate anche le manifestazioni natalizie. Mai come quest'anno è importante contribuire acquistando i presepi di cioccolato: è possibile prenotarli online, via email o per telefono ai contatti del Comitato Stefano Verri. Buon Natale.



il giornale del
COMITATO STEFANO VERRI

per lo studio e la cura della leucemia ONLUS

Anno 14 - novembre 2020 - n. 27

Chiuso in tipografia il 20 ottobre 2020

Semestrale d'informazione

Comitato Stefano Verri
via Chiesa, 61 - 21045 Gazzada Schianno
tel. 0332-463545 - cell. 328 2158274
e.mail: comitato.stefanoverri@tin.it

Iscritto nel Registro Stampa
del Tribunale di Varese in data
19 luglio 2007 al n. 916

Editore: Comitato Stefano Verri

Direttore responsabile: Giovanni Dacò

Redazione: Aldo Rossi, Emilio Verri,
Giovanni Dacò

Art Director: Jon Coda

Impaginazione e stampa:
Artestampa srl, Galliate Lombardo

Tiratura: n. 2.000 copie

Copyright © 2020 - Comitato Stefano Verri

Inviato chi ricevesse più di una copia dello stesso numero a comunicarlo tempestivamente alla segreteria del Comitato. Con riferimento alla legge sulla tutela della privacy si informa che l'utilizzo dei dati personali ha come unico scopo quello di promuovere le iniziative del Comitato. Chi lo desiderasse può richiedere la cancellazione dei suoi dati comunicandolo alla segreteria del Comitato.

Per chi ci vuole aiutare:

Intesa Sanpaolo c/c n. 3564
IBAN: IT23 03069026100000003564
Codice fiscale: 95044910123

In copertina: pensieri...

Il glossario è curato da Emilio Verri

INDICE

Editoriale di Giovanni Dacò	1
Tanti motivi per essere orgogliosi di Andrea Biondi	2-3
Ecco come proteggiamo i nostri bambini di Adriana Balduzzi	4-5
Il trapianto di midollo osseo al tempo del covid di Attilio Rovelli	6-15
Appunti da un reparto covid di M. Verna	7
La sperimentazione dei nuovi farmaci di Giuseppe Dastoli	8-9-15
Il vaccino per il covid-19 deve seguire le stesse regole di G. Dastoli	9
I laboratori non si sono fermati di Giovanni Cazzaniga	10
Il doppio trapianto di mani dieci anni dopo di Massimo Del Bene	12
Le cellule funzionano!? di Andrea Biondi	12-13
Vivo da dieci anni con le mani di un'altra di Carla Mari	13
Eventi di Redazione	14
I presepi di cioccolato	16
Bilancio 2019	16

Molti hanno dato una mano

TANTI MOTIVI PER ESSERE

Una grande esempio di etica e umanità



Il tema Covid-19 è ogni giorno l'informazione più importante di televisioni e giornali. Pensavamo di avere risolto il problema. Non è

così e conviveremo con questo virus per molto tempo ancora.

L'ospedale San Gerardo di Monza, il nostro Ospedale, nei mesi drammatici di marzo e aprile 2020 non è andato alla ribalta delle cronache. Ma è stato uno degli ospedali della Lombardia con **il maggior numero di ricoveri**: fino ad un massimo di 450 malati Covid-19 (su 710 totali attivi) con oltre 95 malati assistiti in terapia intensiva.

Ho vissuto l'esperienza, dal 23 febbraio, di essere chiamato dal Direttore Generale dell'ospedale a **far parte dell'Unità di Crisi**.

Riunioni due volte al giorno, sabato e domenica incluso, necessità di "mettere a terra" soluzioni rapide, dover far fronte alle criticità di reperibilità dei presidi di protezione, trovare fisicamente i letti per i malati. Era importante dare precedenza all'accoglienza dei malati che, con la coda delle ambulanze al Pronto Soccorso, specie nei giorni in cui il coordinamento territoriale dei ricoveri per la rete di emergenze urgenza è venuto meno, era diventata essenziale.

Non abbiamo avuto molto tempo per riorganizzare il servizio ai nostri bambini e adolescenti ma **non abbiamo interrotto** alcuna della attività che fanno del Centro Maria Letizia Verga, uno dei centri più importanti e di riferimento, in Italia ed Europa, per la cura e ricerca sulle leucemie del bambino.

Condividevo con il team di Direzione (prof.ssa Balduzzi, dr. Rovelli, prof. Rizzari) ogni scelta che potesse garantire sicurezza pur in assenza di dati del rischio nei bambini immunodepressi. Grazie al loro impegno, a quello dei Medici, delle Infermiere e di tutto il personale ausiliario, **non abbiamo ritardato** il trapianto di midollo osseo (vedi pag. 6 il bell'articolo del dr. Rovelli) a chi ne aveva bisogno. **Abbiamo arruolato** bambini a terapie sperimentali (CAR T e nuovi farmaci) e "inventato" i controlli per via telematica per tutti i bambini a cui potevamo evitare di venire in ospedale. Il Reparto di Pediatria ed il suo team diretto dalla dr.ssa Melzi, trasferito nel nuovo settore (proprio nei giorni più critici!!) è stato essenziale per gestire il **problema screening** dei ricoverati per il Covid-19.

"**Santi ed eroi**"? No, semplicemente persone che, indipendentemente dal ruolo, considerano ancora un valore il **servizio al malato** per la sua condizione unica di sofferenza, fragilità e dipendenza.

Abbiamo dovuto sospendere tutte le presenze nei reparti di attività non strettamente sanitarie ma legate al mondo del volontariato (sono tante) e, purtroppo, ad oggi non ancora riprese perché incompatibili con le indicazioni governative.

Mi sono assunto la responsabilità di **mantenere attivo** il programma di "*Sport Therapy*" (vedi n. 25-26 di

"Riunioni due volte al giorno, sabato e domenica incluso, necessità di "mettere a terra" soluzioni rapide, dover far fronte alle criticità di reperibilità dei presidi di protezione..."

“Santi ed eroi? No, semplicemente persone che, indipendente dal ruolo, considerano ancora un valore il servizio al malato per la sua condizione unica di sofferenza, fragilità e dipendenza.”

questo giornale) ovviamente con tutti i controlli richiesti dalle norme. È stata una scelta coraggiosa ma giusta perché ha mantenuto quella “normalità possibile” di alcune attività che rende il nostro Centro davvero speciale!

Abbiamo condiviso tutta l'esperienza, soprattutto all'inizio della pandemia, **con i Colleghi di tutto il mondo** descrivendo le misure adottate attraverso numerose pubblicazioni e *skype conference* a cui la prof. ssa Balduzzi si è dedicata anche di notte! Ancora adesso ricevo ringraziamenti dall'estero da chi, avendo avuto più tempo e le nostre indicazioni, ha gestito l'emergenza con maggiore tranquillità di quanto abbiamo potuto fare noi.

I “nostri” Medici e le “nostre” Infermiere, hanno accettato volontariamente di **entrare nei team** che hanno gestito il Covid-19. Si sono spostati dai loro reparti ed hanno aiutato i colleghi. Sono stati straordinariamente bravi anche trovandosi a gestire pazienti adulti (vedi il toccante articolo della dr.ssa Marta Verna di pag. 7). Ancora oggi ricevo apprezzamenti per le capacità dimostrate di saper interagire e accogliere le fragilità della malattia ed essere vicini, anche e soprattutto, nella sofferenza e nella morte.

La **ricerca** del Centro Tettamanti non è stata da meno. Abbiamo promosso come Ospedale San Gerardo

uno studio osservazionale sui pazienti ricoverati di covid provvedendo alla raccolta del materiale biologico residuo dopo l'esecuzione dell'emocromo. **Abbiamo raccolto plasma e cellule in oltre 700 pazienti.** Un lavoro a cui si sono dedicate con impegno straordinario la dr.ssa Bettini e la dr.ssa D'Angiò. Grazie a questo lavoro siamo riusciti a contribuire a studi internazionali i cui risultati sono già stati oggetto di pubblicazioni sulle riviste più prestigiose in campo biomedico (*New Engl J Med e Science*).

Ma tutti i Ricercatori del Tettamanti lavorando a distanza e riaprendo rapidamente, a termine *lock down*, i laboratori di ricerca (quelli diagnostici e del protocollo non sono mai stati chiusi per il servizio offerto a tutti i 450 bambini e adolescenti di tutta Italia con Leucemia Linfoblastica Acuta- LLA dei centri AIEOP – vedi art. dr. Cazzaniga di pag. 10), hanno continuato il loro lavoro con ancora più determinazione.

È conferma di tutto ciò il **numero di pubblicazioni** scientifiche che sono state accettate in questo anno. Il progetto dei “nostri” **CARCIK, unico esempio** in Italia di un prodotto interamente sviluppato all'interno di una struttura accademica, ha visto coronato proprio nei mesi del Covid-19 l'accettazione dello studio clinico sui primi 13 pazienti (4 bambini e 9 adulti) su una delle più prestigiose riviste scientifiche americane. Il progetto CARCIK di Monza è stato ritenuto il primo da finanziare

“Abbiamo condiviso tutta l'esperienza, soprattutto all'inizio della pandemia, con i Colleghi di tutto il mondo descrivendo le misure adottate...”

“Si sono spostati dai loro reparti ed hanno aiutato i colleghi.”

nel bando della ricerca indipendente dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del 2018 (ma la notizia è degli ultimi mesi!!).

Ma forse una dell'esperienze più belle e di cui essere tutti orgogliosi è la risposta di chi vive un isolamento forzato non dalla pandemia ma dal percorso di cura di malattie curabili come le leucemie. E i nostri bambini a adolescenti non ci hanno fatto mancare un'ennesima lezione di vita in un *social* che è diventato virale **invitando tutti ad avere coraggio.**

Sono sempre i bambini, anche quelli più piccoli, che continuano a darmi la forza di credere dopo tanti anni, che è solo nella curiosità di porsi domande e di provare a cercare soluzioni che si potrà continuare a scrutare **“le cose che in cielo e in terra sono più di quanto tu - Orazio - possa sognare nella tua filosofia”.**

3 ottobre, 2020

Andrea Biondi
Direttore Clinica Pediatrica
e Centro Ricerca M. Tettamanti
Fondazione MBBM
Ospedale S. Gerardo
Monza

Glossario

team: gruppo di lavoro

screening: esami diagnostici condotti su una fascia ampia di popolazione

sport therapy: cura con lo sport

skype conference: conferenza telematica via skype

AIEOP: Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica

lock down: isolamento, separato dall'esterno al fine di essere protetto

ECCO COME PROTEGGIAMO I NOSTRI BAMBINI

“SARS-CoV-2” che causa la malattia COVID-19 non ci fa paura



Le priorità

Fin da metà febbraio le nostre priorità, all'interno del Centro Maria Letizia Verga, ci sono state ben chiare:

- **garantire le cure**, quindi assistere i nostri bambini e ragazzi con leucemia, linfoma, ma anche talassemie, drepanocitosi e altre malattie rare

- **proteggere** i pazienti, le loro famiglie e gli operatori

Così come ci è stato chiaro che non potevamo permetterci il rischio di avere la nostra usuale affluenza di **250 persone che quotidianamente varcavano la soglia del day hospital**.

Il distanziamento

Per favorire il distanziamento, le visite sono state ridotte a quelle essenziali e si è limitato l'accesso a un



I reparti Degenza e Trapianto Midollo Osseo del Centro Maria Letizia Verga di Monza sono già protetti sistematicamente. Per la loro stessa natura, con diversi livelli di protezione, sono isolati con regole e procedure che fanno parte della “normalità di cura”. I piccoli pazienti sono abituati ad essere oggetto di protezioni e attenzioni che non esistono in altri reparti. Ai loro genitori vengono insegnate, fin dal primo giorno di ingresso in ospedale, regole di comportamento e procedure ferree affinché non portino con se, in reparto, batteri e virus. Mascherine, camici, soprascarpe, guanti, lavaggi, ecc. sono, da sempre, “normali” in quei reparti.

E.V.

solo genitore per ogni bambino, con l'eccezione di colloqui o procedure, così come si è evitato l'accesso di altri visitatori. E sono state rinviate le visite dei pazienti non oncologici.

Ma le **terapie sono proseguite regolarmente**: chemioterapia, trapianti e persino CAR-t!

Ma ben presto abbiamo realizzato che le visite differibili, con il passare del tempo, diventavano urgenti!

E quindi la dr.ssa Corti ha organizzato il servizio di “telemedicina”, per consentire alcuni controlli in videochiamata, ove possibile.

Misure di prevenzione e controllo

Abbiamo potenziato le misure di protezione ed igiene, insegnato a tutti gli utenti a indossare “correttamente” la mascherina, fin dalla metà di febbraio, vigilato su lavaggio mani, non contatti mani-viso, fazzoletti monouso, ecc., intensificato la sanificazione di superfici e locali.

Sono stati individuati percorsi dedicati in caso di pazienti (e accompagnatori!) con sintomi compatibili con COVID-19.

All'ingresso il filtro include la rilevazione della temperatura e la somministrazione della *check-list*, che verifica eventuali sintomi o contatti con casi sospetti.

Abbiamo potenziato il monitoraggio attivo di utenti e operatori. Le procedure di monitoraggio ci consentono di rilevare anche alcuni pazienti positivi asintomatici, per circoscrivere ulteriormente i rischi di trasmissione

I tamponi negli asintomatici

L'ASST (l'Azienda Socio Sanitaria di Monza) ha stabilito l'esecuzione di tamponi pre-ricovero e pre-sedazione. Così come gli operatori sono stati sottoposti a controlli tampone che sono diventati seriatì.

Il nostro assetto prudenziale ci ha ripagato: **nessun operatore** dei reparti Day Hospital, Ematologia e Trapianto Midollo Osseo e solo **quattro pazienti** COVID-19 (quadro clinico modesto o assente) in tutto il Centro Maria Letizia Verga. Quindi, **ad oggi, il virus non ha “circolato” al nostro interno**.

Oltre la medicina

Un grazie alle insegnanti della Scuola in Ospedale, che si sono inventate un modo nuovo di insegnare! Non abbiamo mai visto bambini e ragazzi così concentrati a svolgere equazioni di II grado così come i contadini della scuola elementare, all'ascolto nelle loro cuffiette.

E grazie alla *sport-therapy* che, pur concentrandosi sui pazienti già presenti in struttura, in degenza o in *day-hospital*, ha consentito a tutti i casi in

AL CENTRO MARIA LETIZIA VERGA



Una tenda della Protezione Civile

cura e i nuovi casi di effettuare esercizi fisici di precisione, calibrati con precisione sulle loro risorse.

I dati

A oggi l'impatto COVID-19 in pediatria è contenuto: bambini e ragazzi sono protetti dall'età e hanno presentato un quadro clinico generalmente sfumato

Peraltro i nostri bambini e ragazzi sono protetti anche dal distanziamento/isolamento già precedentemente in atto. Ed anche i genitori sono già abituati.

Analogo fenomeno si conferma nel resto della Lombardia ed in Italia.

12 casi positivi su 212 asintomatici, 9 casi positivi su 74 indagati per sintomi.

Nei pochi pazienti positivi l'atteggiamento è stato prudenziale con brevi rinvii ed aggiustamenti della terapia.

Una fotografia

Nella tabella è rappresentata l'epidemiologia COVID nel gruppo dei pazienti pediatrici sintomatici e asintomatici tra i pazienti Oncoematologici ed i pazienti della Pediatria Generale.

Si è osservata una prevalenza del virus del 10% nei pazienti con sintomi respiratori o diarroici, siano essi di provenienza Pediatria Generale o OncoEmatologia. Mentre il 5% dei pazienti asintomatici pediatrici è risultato positivo al tampone asintomatici, nessuno dei pazienti asinto-

matici onco-ematologici è risultato positivo.

L'aspetto più importante è che il quadro clinico nei nostri pazienti è stato sfumato, in generale. L'unico caso di COVID-19 grave si è presentato in un ragazzino che non aveva patologie di fondo.

Oltre il COVID...

Una sfida alla vita

- la terapia con cellule CAR-t -

- 4 pazienti trattati con cellule CAR-t a cavallo del lockdown -

#nonciamomaifermati

È la realtà. Non ci siamo mai fermati. Anzi, abbiamo corso con più energia che mai. La forza ci viene dai bambini e dai ragazzi, dalle loro mamme e dai loro papà. Che, sin dall'esordio della malattia, non mollano mai!

Ed è proprio questa alleanza che ci ha consentito di non fermarci, nonostante le difficoltà imposte dal COVID. Nel periodo del "lockdown" abbiamo trattato 4 bambini e ragazzi con le cellule CAR-t.

Ve ne parleremo sul prossimo numero del giornale.

13 ottobre 2020

Prof.ssa Adriana Balduzzi
Responsabile Day Hospital
Centro Maria Letizia Verga
Fondazione MBBM
Clinica Pediatrica dell'Università
Milano Bicocca
Ospedale San Gerardo
Monza

	Symptomatic patients			Asymptomatic patients			Total	
	Sars-Cov2 +	Tested	%	Sars-Cov2 +	Screened	%	Positive/tested	%
Onco-hematology	3	30	10	0	63	0	3/93	3.2
General pediatrics	6	58	10.3	4	82	4.8	10/140	7.1
Total	9	88	10.2	4	145	2.7	13/233	5.6

Nel Centro Trapianti di Monza la cura non si è mai interrotta

IL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO AL TEMPO DEL COVID-19

Le procedure nei mesi cruciali: professionalità, collaborazioni e iniziative



Pochi possono immaginare che cosa sia stato l'impatto della pandemia sul sistema trapianti. Già tra il 21 ed il 23 febbraio 2020,

giorno del lockdown, la rete trapianti nazionale era allerta. Avevamo le notizie dalla Cina, avevamo già previsto come gestire il flusso dei campioni di sangue midollare e avevamo già stabilito la necessità di monitorare i donatori anche con l'esecuzione del tampone.

Un esempio. Identificato un donatore che abita a Trieste ci deve essere inviata la provetta di sangue per eseguire il test di conferma della compatibilità, quello che noi chiamiamo "TC". Come far viaggiare la provetta? I corrieri sarebbero stati disponibili? Sarebbero stati numerosi come sempre o ridotti per malattia o difficoltà logistiche? Come potevano attraversare le zone rosse o venire in Lombardia? Come avrebbero raggiunto Monza?

Ecco che, rapidamente, il nostro sistema nazionale ha individuato una serie di laboratori, usualmente presso il centro donatori, non in zona rossa od arancione, possibilmente accreditati e con controlli di qualità dove far eseguire il test il cui referto ci sarebbe stato poi inviato.

La maggior parte dei trapianti di midollo osseo si effettuano da donato-

ri volontari sparsi nei vari paesi del mondo. Le domande erano: **i donatori avrebbero ancora potuto donare? I donatori sarebbero stati ancora disponibili a donare? E come trasportare il midollo?**

Dal centro donatori, ad esempio negli Stati Uniti, il midollo solitamente, viene trasportato da personale specializzato (corrieri) che provvede al ritiro delle unità al centro di raccolta e che, utilizzando la rete di trasporto internazionale (voli di linea) lo consegnano al Centro Trapianti di destinazione. Quando a fine febbraio tutti i paesi stavano adottando misure di contenimento per il COVID-19, il corriere che arrivava poteva essere messo in quarantena o fatto oggetto di divieto d'uscita dall'aeroporto. Già al 3 marzo tutti i corrieri di nazionalità italiana avevano divieto di ingresso in molti paesi e numerosi voli iniziavano ad essere cancellati. Con i Centri Donatori si è organizzato che il trasporto del midollo all'aeroporto avvenisse con un loro mezzo. Il corriere, arrivato in volo, non deve uscire dall'aeroporto, lo riceve e riprende il volo di rientro. In un caso è successo che il corriere, da un centro donatori italiano per un midollo verso l'estero, impossibilitato purtroppo a fare diversamente nel Paese d'arrivo, varcasse l'uscita dell'aeroporto, consegnasse il midollo al Centro Trapianti e accettasse di restare bloccato in quel Paese in quarantena.

Nell'arco dei giorni successivi la chiusura, la situazione relativa ai trasporti si complica ulteriormente in conseguenza della cancellazione della maggior parte dei voli da e per l'Italia. L'Inghilterra sospende le sale operatorie per donazioni, Israele chiude l'esportazione di donazioni, la Svizzera chiude le frontiere per l'esportazione di farmaci (siamo dovuti andare a comprarne alcuni ben più

lontano: Turchia, India). In breve il traffico aereo crolla del 95% e l'unico aeroporto italiano con sufficienti connessioni sulle vie dei midolli resta Roma Fiumicino. Ecco allora che un midollo, da Colonia in Germania, viene trasportato dal centro donatori all'aeroporto di Dusseldorf, il corriere lo prende atterra a Zurigo, da Zurigo lo porta a Roma Fiumicino da dove, grazie ad una staffetta della Protezione Civile con cambio a Firenze, arriva a Monza.

I tempi di trasporto si fanno troppo, rischiosamente, lunghi. Tra l'espianto al donatore e la fine dell'infusione di un prodotto fresco non devono passare più di 48 ore non solo perchè aumenta il rischio di contaminazione batterica del prodotto, ma soprattutto può iniziare la perdita di vitalità delle cellule e ciò può influenzare la buona riuscita del trapianto. **Ma con la criopreservazione è fattibile ridurre pressoché a zero i rischi per il successo del trapianto ma ci vogliono alcuni accorgimenti e un'elevata competenza.** E noi, a Monza, l'abbiamo.

In accordo e col supporto delle nostre autorità nazionali decidiamo allora di chiedere al donatore la donazione in anticipo. Così il prodotto arriva a Monza, lo criopreserviamo e solo quando siamo sicuri di avere il prodotto in casa e sicuri della sua qualità inizia il condizionamento del piccolo paziente.

Certo i costi associati ai singoli trasporti si sono quasi triplicati, ma tant'è, ce l'abbiamo fatta. Addirittura, nonostante tutte le difficoltà, abbiamo effettuato quasi il 30% per cento in più di trapianti rispetto *prosegue a pagina 15*

Glossario

smart working: lavoro agile (da casa, con pc, tablet, smartphone, ecc.)

outdoor: fuori casa



Una pediatra prestata ad un reparto adulti

APPUNTI DA UN REPARTO COVID

“Eccolo, il senso della collettività”



Tutti abbiamo un ricordo indelebile dei primi mesi di questo anno così difficile, causa la pandemia da Coronavirus. Ciascuno attraverso la propria personale finestra sul mondo.

Quando a fine febbraio abbiamo cominciato a vedere crescere esponenzialmente i contagi, e abbiamo capito che i bambini non erano le prime persone a rischio, come Pediatria abbiamo deciso di dare una mano ai reparti dell'adulto. Così alcuni di noi hanno cambiato lavoro, lasciando i piccoli pazienti in cura ai colleghi.

Nelle prime settimane trascorse in quei reparti Covid mi sono presto accorta che tutto ciò che avevo imparato del mio mestiere non esisteva più. I lunghi colloqui con le famiglie, il condividere insieme i passaggi più dolorosi, l'accudimento del malato insieme a loro. Nulla di tutto questo poteva esistere di fronte all'impatto numerico che abbiamo dovuto affrontare. Esistevano pazienti soli per necessità, che spesso non potevano nemmeno parlare al telefono, perché bloccati dentro al casco della C-PAP, o perché anziani e semplicemente il cellulare non avevano mai imparato a usarlo. E allora? Allora se la giornata non era troppo massacrante, se avanzavano quei due minuti preziosi, si andava al letto di quel malato, si componeva il numero del figlio o della moglie, e si sosteneva il telefonino

mentre nello schermo, salvifico e commovente, appariva finalmente il volto dell'amato. Ma per la maggior parte del tempo restavano purtroppo soli. E si tenevano le proprie paure, di finire in rianimazione, di morire. Stavano lì, dentro quel casco, tutto il mondo fuori. Anche i giovani, che spesso avevano bambini a casa che li aspettavano. Poi c'erano i coniugi che erano finiti entrambi in ospedale, in reparti diversi, e non avevano notizie l'uno dell'altra. Oppure scoprivano che il compagno non ce l'aveva fatta. E restavano lì, impossibilitati a muoversi, nel proprio letto, a fare i conti con una marea montante di dolore che forse non avrebbe mai trovato uno spazio dove posarsi. Ed io, e noi, che ci siamo ritrovati a telefonare alle famiglie a casa, e che mai, mai avremmo pensato, quando abbiamo prestato il nostro giuramento di Ippocrate, che avremmo dato certe notizie per telefono. Persino l'empatia era un lusso. E nemmeno si potevano onorare i nostri morti. Eppure. **Nel momento di massima solitudine che stavamo vivendo non siamo mai stati così poco soli.** Il senso di parole come collettività, responsabilità civile, sepolte da decenni di idiozia e superficialità, stavano tornando nelle nostre discussioni. Io lo vivevo nel mio ospedale, durante quei turni in cui non riuscivamo né a bere né a passarci una mano sulla fronte, gesti comuni che ci erano vietati. Eravamo tutti uguali, in quei giorni. Astronauti blu indistinguibili gli uni dagli altri. Così abbiamo preso a riconoscerci dagli zoccoli, a scrivere il nostro nome,

Alcuni medici e infermiere del reparto di Pediatria dell'ospedale San Gerardo di Monza si sono spostati, volontariamente, nei reparti covid adulti per aiutare i colleghi in difficoltà. Questo è il racconto di una di loro.

col pennarello, sulla tuta. Rischiavamo continuamente di dire ad un primario di andare a lavare un paziente o ad un assistente sanitario di visitare un malato. Perché nessuno di noi stava lavorando con i propri colleghi. Tutti lavoravano con tutti. Non esistevano più reparti di appartenenza, non più i nostri ambulatori, non più la nostra attività elettiva ridotta al minimo. Un esercito blu. Anche questo è stato un bell'insegnamento: **l'azzerramento delle differenze.** E magari solo alla fine del turno, quando finalmente ci svestivamo, scoprivamo il volto delle persone con cui per ore avevamo lavorato gomito a gomito, aiutandoci e sostenendoci.

Eccolo, il senso della collettività. Non, come qualcuno ha detto, una egoistica lotta per la sopravvivenza. Esattamente il contrario. La dimostrazione che la collettività ha un senso, che la rinuncia ad una parte della nostra libertà personale porta ad un bene superiore. Anche per noi. Perché abbiamo avuto l'occasione drammatica e spero irripetibile di comprendere ciò che per secoli filosofi e pensatori hanno tentato di farci capire. **La semplice verità che ognuno di noi starà bene solo se staranno bene anche gli altri.**

settembre 2020

dr.ssa Marta Verna
Centro M.L. Verga - Fondazione MBBM
Reparto Trapianto Midollo Osseo
Clinica Pediatrica dell'Università
Milano Bicocca
Ospedale San Gerardo - Monza

Glossario
C-PAP: ventilazione meccanica a pressione continua

“Il senso di parole come collettività, responsabilità civile, sepolte da decenni di idiozia e superficialità, stavano tornando nelle nostre discussioni.”

... tempo di covid-19 dal Centro M.L. Verga...

Glossario

C-PAP: ventilazione meccanica a pressione continua

Studi clinici: un percorso lungo, difficile e virtuoso

LA SPERIMENTAZIONE DEI NUOVI FARMACI

Le fasi della sperimentazione clinica sono quattro



La strada per arrivare alla realizzazione di un nuovo farmaco è lunga, ha costi molto elevati ed è disseminata di ostacoli nelle

varie fasi di sperimentazione, che rendono l'impresa di sviluppare un nuovo prodotto ad elevato rischio di insuccesso. Rendere disponibile una nuova medicina pertanto richiede, oltre ad indispensabili conoscenze e capacità di tipo scientifico e tecnologico, anche un'attenta programmazione e gestione operativa delle attività ed una corretta pianificazione delle risorse necessarie. Indispensabile inoltre il dialogo e l'interazione con le Autorità Regolatorie, che in Italia sono il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e i Comitati Etici locali, che rilasciano le autorizzazioni necessarie alle sperimentazioni **pre-cliniche** (negli animali di laboratorio) e **cliniche** (nell'uomo), oltre all'interazione con gli organi Europei ed in particolare l'EMA (*European Medicines Agency*) in Europa e l'*FDA (Food and Drug Administration)* negli USA, soprattutto per coloro, come le aziende farmaceutiche, sono interessate a registrare e mettere in commercio un nuovo farmaco.

Solitamente l'idea di un nuovo farmaco nasce negli ambienti scientifici della ricerca che approfondiscono continuamente le loro conoscenze sugli intimi meccanismi che causano le patologie e sulle molecole che possono avere un ruolo nel favorire la guarigione.

Ogni laboratorio di ricerca può essere specializzato nello studio di specifiche patologie e nella sperimentazione di molecole diverse,

Dopo la ricerca in laboratorio (di base e pre-clinica) necessita la sperimentazione controllata sull'uomo, malato, in ospedale.

che possono essere piccole molecole di natura chimica, oppure molecole più grandi a struttura proteica come gli anticorpi monoclonali, così come in altri casi si utilizzano delle cellule intere, come nel caso dei linfociti T geneticamente modificati per la produzione dei cosiddetti CAR-T, che sono studiati presso il nostro Centro di Ricerca Tettamanti di Monza per combattere le leucemie del bambino.

Le molecole o le cellule che hanno dimostrato negli iniziali studi di laboratorio di essere più promettenti, vengono successivamente "candidate" ad un ulteriore approfondimento e sottoposte alla sperimentazione preclinica nei topolini da laboratorio, previa autorizzazione da parte dell'organo competente che è il Ministero della Salute.

Questi studi consentono di comprendere meglio "in vivo", la potenziale **efficacia** e soprattutto la **sicurezza** dei prodotti precedentemente identificati, consentendo di fare un'ulteriore selezione tra le molecole che si dimostrano più sicure e attive, andando anche a ottimizzarne la struttura e l'interazione con il bersaglio che deve essere colpito per inibire la malattia.

"Al termine delle sperimentazioni precliniche, che possono durare molti mesi o anni, il potenziale farmaco dovrà iniziare un percorso molto impegnativo e selettivo di sperimentazione clinica negli esseri umani."

Al termine delle **sperimentazioni precliniche**, che possono **durare molti mesi o anni**, il potenziale farmaco dovrà iniziare un percorso molto impegnativo e selettivo di sperimentazione clinica negli esseri umani. Per poter fare questo è indispensabile che durante la fase preclinica, venga messa a punto anche la **produzione** del potenziale farmaco secondo i criteri e le Norme di Buona Fabbricazione (in inglese *Good Manufacturing Practice o GMP*) come succede per i farmaci cellulari che produciamo nel nostro Laboratorio Stefano Verri di Monza.

Per quanto riguarda le terapie cellulari sviluppate nel nostro Centro di Ricerca Tettamanti, la produzione in GMP viene effettuata presso il nostro Laboratorio Stefano Verri, all'interno dell'Ospedale San Gerardo, uno dei pochi Laboratori in Italia accreditati anche per la produzione in GMP di terapia cellulare genica.

Tutta la documentazione raccolta in fase preclinica che contiene le informazioni scientifiche sulla sicurezza, l'efficacia e la qualità della produzione di un nuovo potenziale farmaco, insieme al protocollo clinico, viene sottoposta all'AIFA/Istituto Superiore di Sanità per essere autorizzate le 4 fasi di sperimentazione. Solo dopo, se approvata, viene autorizzata l'inizio della sperimentazione clinica.

La Sperimentazione Clinica di fase I ha come obiettivo principale quello di **identificare la sicurezza cioè il livello di dose del nuovo prodotto che può essere somministrata in relazione ai possibili effetti collaterali ed alla mancanza**

di tossicità; inoltre vengono acquisite informazioni su come viene assorbito, metabolizzato ed eliminato. Vengono arruolati pochissimi volontari: n. 10/15 unità selezionate.

Gli studi cosiddetti di **fase 1-2**, oltre alla ricerca della dose e alla sicurezza, cercano di **identificare anche i segni iniziali dell'efficacia** del prodotto in modo da porre le basi per una successiva e più approfondita valutazione dell'attività, che verrà effettuata in fase **2 e 3** di sperimentazione clinica.

La sperimentazione di fase 1 o 1-2, può essere effettuata solo presso centri clinici specializzati, come la nostra Clinica Pediatrica presso Ospedale San Gerardo/Fondazione MBBM, centri che sono soggetti ad una specifica normativa che dal 2015 regola le sperimentazioni di fase 1. Tali centri sono riportati in un elenco disponibile presso il sito dell'AIFA.

Una volta identificata la dose del farmaco ritenuta sicura, ma nello stesso tempo potenzialmente efficace, lo sviluppo del farmaco prosegue.

La Sperimentazione Clinica di fase 2 serve a indagare **l'attività terapeutica del farmaco**, a capire

cioè se la sostanza, oltre a non produrre effetti indesiderati come appurato nella fase 1, **sia in grado di produrre effetti curativi**.

Vengono arruolate alcune decine (3-4) di volontari selezionati.

Solo un terzo dei farmaci sperimentati completano con successo gli studi di fase 1 e 2.

Con **la Sperimentazione Clinica di fase 3** ci si interroga sull'**effettiva efficacia del farmaco sperimentale** rispetto ad altri farmaci già esistenti, utilizzati per la stessa malattia. La sperimentazione clinica viene effettuata, in questo caso, su un numero elevato di pazienti.

Vengono arruolate alcune centinaia o poche migliaia di ammalati selezionati.

Ai pazienti viene assegnato, con un criterio casuale che viene definito randomizzazione, il nuovo principio oppure un farmaco di controllo (in genere il trattamento standard per quella specifica patologia oggetto della ricerca), in modo da poter capire quale sia il vantaggio di utilizzare il nuovo farmaco quando viene messo a confronto ad un trattamento standard.

Il periodo di monitoraggio del nuovo farmaco può **durare dai 3 ai 5**

“Si calcola che solo un nuovo farmaco su dieci che iniziano la sperimentazione di fase 1 riesca con successo a completare lo sviluppo e arrivare alla registrazione...”

anni e in questo lasso di tempo **si controlla soprattutto l'insorgenza e la frequenza degli effetti indesiderati**.

Al termine di questo iter di sperimentazione, si ritiene che il nuovo farmaco sia sicuro ed efficace.

Se l'obiettivo dello sviluppo del prodotto è la registrazione e la successiva commercializzazione la sperimentazione prosegue con la indispensabile collaborazione delle aziende farmaceutiche.

La documentazione scientifica è raccolta in un dossier che viene sottoposto alle Autorità Regolatorie (ad es. EMA e FDA) per la registrazione del nuovo farmaco.

Si calcola che solo un nuovo farmaco su dieci che iniziano la sperimentazione di fase 1 riesca con successo a completare lo sviluppo e arrivare *prosegue a pagina 15*

IL VACCINO PER IL COVID-19 DEVE SEGUIRE LE STESSA REGOLE

Anche lo sviluppo di un vaccino così come quello di un farmaco prevede un percorso lungo, che normalmente richiede anni e numerosi investimenti economici.

I trial clinici richiedono molti test su migliaia di persone che normalmente cominciano dopo circa 2-5 anni dalle iniziali ricerche sulla risposta immunitaria e, dopo altri circa 2 anni di prove precliniche, continuano con la sperimentazione animale. Se il vaccino risulta sicuro ed efficace, deve poi rispondere a tutti i requisiti regolatori e ottenere l'approvazione.

Nell'attuale emergenza causata dalla pandemia da SARS-Cov2 (COVID-19), è stato proposto un

periodo di tempo più ristretto compreso tra 12 e 18 mesi, con team di esperti di tutto il mondo che lavorano per ridurre i tempi per trovare un farmaco efficace.

In questo caso gioca un ruolo determinante l'enorme pressione da parte dell'opinione pubblica, delle Istituzioni mondiali e del mondo scientifico, oltre ad una disponibilità di risorse per la ricerca del vaccino senza precedenti.

Sicuramente tale situazione ha determinato una corsia preferenziale a tutti i livelli, compresa quella degli Enti Regolatori che rilasciano le autorizzazioni alla sperimentazione dei vaccini e sicuramente determi-

nerà un'accelerazione dell'iter di sviluppo e della messa in commercio dei vaccini anti-COVID. **Ma, al di sotto di certe tempistiche, non è comunque ragionevole pensare di poter ottenere un vaccino che garantisca la sicurezza e l'efficacia.**

settembre 2020

*dr. Giuseppe Dastoli
Centro M.L. Verga - Fondazione MBBM
Clinica Pediatrica dell'Università
Milano Bicocca
Ospedale San Gerardo - Monza*

Glossario

trial clinici: studi clinici farmacologici
team: gruppo di lavoro

Molti hanno lavorato da casa... ma non tutti

I LABORATORI NON SI SONO FERMATI

Il Centro di Ricerca Tettamanti al tempo del covid-19



Abbiamo imparato a conoscere e pronunciare il termine *lockdown* e a constatarne le conseguenze a tutti i livelli. Anche i laboratori del Centro Ricerca Matilde Tettamanti presso l'ospedale San Gerardo di Monza ne hanno risentito. Un periodo difficile che, in generale, ha richiesto **forme nuove di flessibilità organizzativa** ma che non ci ha fermato.

La modalità utilizzata è stata, di fatto, l'adeguamento alle norme che l'**unità di crisi** dell'Azienda Sanitaria (ASST Monza) ha indicato per i dipendenti dell'Ospedale S. Gerardo. Il nostro personale ha di volta in volta ricevuto tutte le indicazioni diramate dalla Direzione di Fondazione Tettamanti e Fondazione MBBM, adattate per il contesto **non clinico** dei laboratori.

Laboratori diagnostici
Importante dire e far sapere che i **laboratori che eseguono gli esami diagnostici** per i nostri bambini ammalati di leucemia e per la Malattia Residua Minima di tutti i bambini d'Italia, **non hanno mai interrotto** la loro attività.

È stato però necessario ricorrere ad alcune soluzioni che hanno previsto dei turni. La nuova organizzazione del lavoro è stata concordata con la Direzione: riduzione del personale presente e mantenimento delle distanze di sicurezza. Anche con personale parzialmente ridotto siamo riusciti a mantenere le consegne dei risultati degli esami nei tempi stretti richiesti dai medici di reparto senza rallentamenti della loro attività.

Anche se non direttamente a contatto con i pazienti covid, è necessario elogiare il nostro personale di laboratorio che, in un periodo di chiusura totale, ha mantenuto regolare la

capacità di fare diagnosi dimostrando ancora una volta grande professionalità!

Laboratori di ricerca

Certamente i **laboratori di ricerca** hanno risentito maggiormente delle norme restrittive anti-covid.

Il primo provvedimento è stata la concessione della modalità di lavoro agile (*smart working*), che ha significato il trasferimento di ogni attività in remoto, organizzata da ogni Responsabile di Unità di Ricerca nel contesto del proprio gruppo. Solo al personale più esperto è stata richiesta la disponibilità a rendersi reperibile in caso di urgenze, esperimenti non dilazionabili o campioni di pazienti da analizzare.

Insegnamento universitario

Il Centro di Ricerca Tettamanti ospita regolarmente studenti dell'Università Milano Bicocca ed è quindi abitualmente frequentato da universitari che preparano, da noi, tesi e dottorato.

Purtroppo ciò è stato interrotto perché tutte le attività legate alla preparazione degli studenti (tirocinio per la laurea di biotecnologie, laurea di medicina o tecnici di laboratori e dottorandi di ricerca), sono state sospese per tre mesi in conformità a quanto disposto dall'Università.

Possiamo dire che con l'emanazione delle diverse direttive nazionali, regionali e locali, anche il lavoro dei laboratori è stato soggetto ad una progressiva limitazione dei movimenti.

Ma abbiamo imparato nuove modalità!

Non ci sono più stati Congressi o Seminari in presenza e tutto è stato trasferito in modalità informatizzata. I responsabili delle diverse Unità di ricerca hanno assegnato compiti inerenti i diversi progetti da svolgersi da remoto e sono cresciuti i contatti attraverso le mille modalità di

connessione. Non è stato semplice perché mancava, in buona parte, **la componente umana** che conferisce maggiore sensibilità alla partecipazione e alla comprensione e consente l'empatia spesso alla base di ogni collaborazione. Ancora oggi, ai primi di ottobre, non siamo tornati alla normalità.

Anche se abbiamo incrementato le persone contemporaneamente presenti nei laboratori, vige ancora la limitazione del numero per ogni stanza di lavoro ed abbiamo stabilito **turni orari** per poter permettere a tutti l'accesso ai laboratori per condurre gli esperimenti.

Sono convinto che ognuno di noi abbia lavorato molto in questo periodo complesso per aggiornarsi e progettare; qualcuno per scrivere lavori scientifici; tutti per tornare più motivati di prima alle attività di ricerca con una maggiore consapevolezza di quanto **preziose siano la libertà e la voglia di conoscenza!**

Il personale del Laboratorio si è messo a disposizione per un nuovo progetto nato da una intuizione del prof. Biondi (vedi pag. 3) ed ha contribuito con entusiasmo ed in modo spontaneo e volontario, alla conservazione dei campioni biologici provenienti da pazienti colpiti da covid-19. Questi campioni sono e saranno oggetto di importanti studi e, nel tempo, permetteranno di contribuire a comprendere il contesto scientifico e medico di questa nuova malattia.

Mi sento di dire che non ci è mancato lo spirito che ci contraddistingue: **metterci a disposizione per guarire una persona in più.**

ottobre 2020

dr. Gianni Cazzaniga
Biologo, genetista
Responsabile Laboratorio di diagnostica emato-oncologica Tettamanti
Capo Unità di Genetica delle Leucemie,
Centro Ricerca Tettamanti - Monza

LA RICERCA ED IL CORONAVIRUS

Le cellule dell'immunoterapia possono dare una mano



L'emergenza coronavirus non ci ha messo in difficoltà: solo qualche disagio. Fino al 4 maggio abbiamo lavorato da casa, studian-

do e scrivendo lavori scientifici... non siamo riusciti a stare fermi!

Ma la cosa più importante è che **abbiamo messo a disposizione della comunità le nostre conoscenze e capacità scientifiche, sfruttando la lunga esperienza pluriennale acquisita nell'immunoterapia con cellule mesenchimali stromali (MSC).**

Nel dicembre 2019 una serie di casi di polmonite causata da un coronavirus è apparsa in Cina ed ha provocato uno sconvolgimento delle nostre vite a livello mondiale. Infatti la diffusione del nuovo coronavirus, denominato COVID-19, è "esplosa" diventando una pandemia. Come abbiamo sentito dai media questa infezione si manifesta con diverse forme di gravità e, nei casi più severi, l'infezione virale provoca insufficienza respiratoria, con un accumulo di liquido nei polmoni, facendo sì che i

pazienti vengano ricoverati in Terapia Intensiva per essere sottoposti a ventilazione meccanica. Inoltre, alcuni pazienti sviluppano un'ulteriore complicazione: il virus causa un'**eccessiva reazione immunitaria**, portando alla produzione di un'elevata quantità di molecole infiammatorie che causano la cosiddetta **tempesta citochinica** (ne abbiamo parlato varie volte su queste pagine *n.d.r.*).

Una risposta, che è fondamentale per le nostre difese immunitarie, ma che in alcuni pazienti può essere **così potente da danneggiare, oltre ai polmoni, anche altri organi**, provocando la cosiddetta sindrome da disfunzione multi organo, che spesso può essere fatale. **Controllare la tempesta citochina** potrebbe essere la via per impedire o ridurre la gravità dell'infezione da COVID-19 ed i conseguenti danni al paziente.

In questo quadro è approdata la nostra esperienza nell'utilizzare le cellule MSC nel campo della malattia del trapianto verso l'ospite (GVHD) (ne abbiamo parlato tante volte sulle pagine di questo giornale). In questo contesto abbiamo infatti dimostrato come **le MSC siano in grado di spegnere l'infiammazione** che 'ali-

menta' la GVHD, migliorando, se non guarendo, il paziente trapiantato.

Da questo dato importante, **confermato a livello mondiale, abbiamo pensato di poter utilizzare tali cellule nei pazienti con COVID-19.**

A dar conferma alla nostra ipotesi sono stati pubblicati alcuni lavori, che dimostrano che le MSC infuse, in un numero limitato di pazienti con COVID-19, riducono l'eccessiva infiammazione presente.

È stata quindi organizzata, a livello nazionale, una rete di *Cell Factory* (Firenze, Milano, Modena, Vicenza, oltre che la nostra *Cell Factory* 'Stefano Verri' di Monza) ed altrettanti centri clinici, tra cui l'ospedale San Gerardo, per la stesura di un protocollo clinico: "*Allogeneic Mesenchymal Stromal Cell (MSC) Therapy for SARS-CoV-2 Pneumonia: A Prospective Randomized Multicentre Phase I/IIa Open Label Study*", che è stato sottomesso 'in tempi record' durante il *lock down* all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Il lavoro è stato ritenuto meritevole di approfondimento con richiesta di verifica di alcuni aspetti del protocollo a cui stiamo rispondendo.

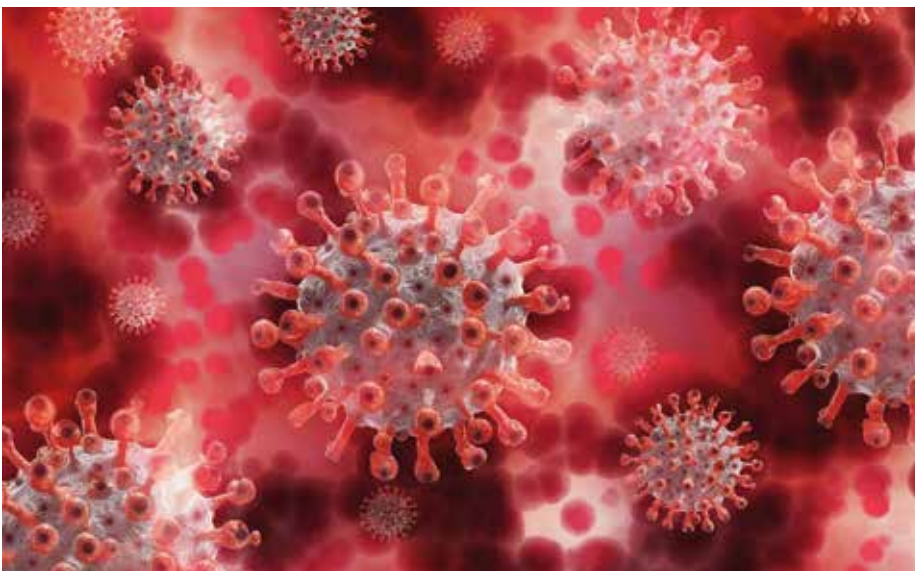
Siamo fiduciosi che l'immunoterapia con cellule mesenchimali (MSC) possano essere applicate anche in questo campo: **spegnendo l'infiammazione potrebbe aumentare l'aspettativa di vita del paziente.**

Le terapie cellulari possono, quindi, venire in aiuto alla virologia.

Ma questo è tutto da dimostrare. Necessitano ancora tanto lavoro e tanto studio!

settembre 2020

dr.ssa Giovanna D'Amico
Capo Unità di Immunoterapia
Centro di Ricerca M. Tettamanti
Fondazione MBBM
Ospedale San Gerardo - Monza



Il coronavirus "SARS-CoV-2" che causa la malattia COVID-19

Glossario

Cell Factory: laboratorio di produzione cellulare

Un caso unico al mondo

IL DOPPIO TRAPIANTO DI MANI DIECI ANNI DOPO

Un'eccellenza dell'ospedale San Gerardo



Sono passati dieci anni dal primo doppio trapianto di mani effettuato in Italia ed è rimasto ancora un unicum.

Nella notte del 12 ottobre 2010, Carla Mari ha riacquisito la configurazione anatomica delle sue mani, amputate con i piedi tre anni prima, per postumi di una sepsi generalizzata sistemica.

Passando dal buio di una condizione nella quale si era trovata improvvisamente (ricoverata in terapia intensiva ed in pericolo di vita fino all'amputazione necessaria per salvaguardare la sua vita), alla luce, alla speranza di poter riacquistare delle mani nuove dopo tre anni, grazie ad un trapianto da donatore.

Carla, allora neanche cinquantenne madre di due figli, con grande determinazione e coraggio aveva superato il percorso pre-operatorio di preparazione al trapianto durato due anni.

La voglia di vivere nell'indipendenza e nell'autonomia, l'aveva resa idonea al trapianto.

In questi dieci anni di controlli, decisioni, di riunioni di team, si è creato un rapporto che va molto al di là del rapporto medico-paziente.

Le visite di controllo, i quotidiani successi nel recupero della motilità delle mani, gli incontri **hanno evidenziato degli esseri umani che percorrevano, tutti insieme, una strada non conosciuta**, più che delle figure stereotipate, chirurgo, paziente, psicologo, immunologo, ecc. Questo percorso non si è ovviamente ancora concluso, stiamo ancora esplorando, monitorando tutti insieme.

Carla sta bene, non ha avuto episodi di rigetto del trapianto in questi anni, la terapia con un solo farmaco, il tacrolimus, è molto contenuta.

Prendendo in braccio i suoi nipotini dal momento della nascita, con le mani ha potuto sentire il loro calore, ha potuto allattarli con il biberon, accudirli come fanno tutte le nonne.

Impensabili questi gesti naturali con le protesi.

L'uso delle **cellule staminali** mesenchimali autologhe utilizzate nel trapianto, un'intuizione geniale del prof. Andrea Biondi, preparate nel Laboratorio di Terapia Cellulare e Genica Stefano Verrì di Monza e utilizzate in più occasioni nell'arco di questi anni, **sembrano aver dato il loro positivo apporto, non avendo avuto episodi di rigetto e con una terapia di mantenimento monofarmaco sotto la soglia terapeutica.**



Carla Mari con la nipotina

L'elenco dei professionisti da ringraziare per questo bellissimo risultato è lungo ma alcuni, per il loro costante e prezioso lavoro, devono essere menzionati.

continua a pagina 15

Glossario

sepsi generalizzata sistemica: infezione gravissima in tutto l'organismo

LE CELLULE FUNZIONANO!?

Ci possono essere degli incontri nella professione medica che lasciano un segno che il tempo non cancella. Quello con Carla Mari è uno di questi. Ho ancora vivissimo il primo incontro in cui sono stato coinvolto

per condividere il rischio della terapia immunosoppressiva che il trapianto bilaterale di mano avrebbe comportato. Il tema era particolarmente rilevante anche dal punto di vista etico: il beneficio dell'interven-

to (con tutte le incertezze del caso) ed il rischio di comparsa, a distanza di tempo, di malattie tumorali che la terapia immunosoppressiva prolungata nel tempo avrebbe potuto determinare.

VIVO DA DIECI ANNI CON LE MANI DI UN'ALTRA!

12 ottobre 2010... 2020

Non è facile condensare in poche righe, in poche parole, un sesto della propria vita così impegnato e impegnativo...

Fino ai quarantanove anni il mio era un percorso simile a tante altre donne, mogli, madri, lavoratrici, vita piena, vissuta "di corsa"...

E un giorno, **tredici anni fa**, in poche ore, all'improvviso tutto si ferma, tutto cambia, le circostanze ti impongono uno stop che sembra assurdo, a cui non è facile adeguarsi e hai l'impressione di non essere più tu...

Ci si pensa mai a cosa sono le tue mani per chi ti sta accanto, o cosa sono per te le loro, o le tue per te stessa?

CON le mani... due mani ti accolgono quando stai per nascere, un giorno per la prima volta un ragazzo ti prende per mano, due le mani che abbracciano, sollevano, accarezzano, accudiscono i tuoi figli, per mano li aiuti ad imparare a camminare, per mano li accompagni nei primi giorni di scuola...

E SENZA?... ci sono le protesi, benedette sante protesi, e benedetti i tecnici che le progettano, le migliorano, te le preparano su misura... ci si adegua, ci si adatta, ma...

E poi, non te lo aspetti eh, un altro giorno la vita ti può regalare qualcosa di nemmeno immaginabile, una proposta a cui non si può rispondere con un forse, con un no... è subito un **SI**, un'opportunità a cui non si può, non si deve rinunciare.

Sette anni fa, sul n. 12 del marzo 2013 scrissi:

Le cellule funzionano

Cos'altro possiamo dire, noi che crediamo fortemente nella terapia cellulare. La sig.ra Carla sta bene (lo dice lei), i medici sono ottimisti (lo dicono loro), i ricercatori sono ottimisti (lo dicono loro). Non a due mesi... non a sei mesi... non a un anno... non a due anni... ma a due anni e mezzo abbiamo preparato queste pagine. Nessuno del gruppo dei ricercatori, nessuno dello staff medico, nessuno dello staff del laboratorio afferma che, se non vi è stato rigetto, "il merito" è delle cellule ma, io sono sicuro, che in cuor loro... lo pensano.

Gazzada Schianno, febbraio 2013

Emilio Verri

... e oggi non lo dico solo io... E.V.

E la sera dell'11 ottobre 2010, **dieci anni fa**, la tua vita si ribalta di nuovo, il percorso fatto nei mesi precedenti ti scorre nella mente e vai verso questa grande incognita in silenzio, in un turbine di emozioni, ansie e contemporaneamente il vuoto nella testa... chissà come sarà il mio domani...

E il mio domani di allora è anche oggi, dieci anni dopo quel giorno.

Tutto è cambiato, tutto è diverso, mi piace sempre ricordare quel "... questo trapianto non è un salva-vita, ma un cambia-vita..." mi mancavano due mani, che significava non poter avere nessun "contatto"... e oggi questo immenso dono è qui, davanti agli occhi, i miei e quelli degli altri, le mani degli altri nelle mie, le mie nelle mani degli altri, le mie per me stessa... A volte qualcuno, vedendo le cicatrici, mi chiede se ho avuto un brutto incidente, rispondo di sì, solo sì... ma vorrei dire: "... sì, un **immenso, meraviglioso, incredibile, indescrivibile incidente**..." oggi posso abbracciare, posso stringere mani, posso accarezzare i miei nipotini...

"Cosa puoi fare con le mani, che non puoi con le protesi?" Posso sentire, toccare la vita...

E tutto l'impegno, la fatica, il dolore è solo un ricordo del passato, ogni azione quotidiana è diventata così normale che spesso anche i miei familiari "dimenticano"...

Ci sarà sempre da parte mia una riconoscenza infinita per la famiglia del donatore che ha fatto possibile la mia "rinascita" e per tutta l'equipe medica che prima, durante e oggi mi ha seguita non solo, anzi mai, come una paziente ma sempre in un modo così familiare e direi affettuoso, da farmi sempre sentire parte di un grande progetto, soprattutto umano.

"Grazie alla vita, che mi ha dato tanto, mi ha dato il sorriso e mi ha dato il pianto..."

Ma **oggi è solo il sorriso**... e ringrazio queste mani e le persone che ho incontrato...

Grazie a questa normalissima, ma nuova e incredibile Vita!

Gorla Minore, 12 ottobre 2020

Carla Mari

La seconda immagine ancora viva è quando abbiamo **proposto di utilizzare le cellule mesenchimali autologhe preparate dal suo sangue midollare come strumento per ridurre il peso, nel tempo, della terapia immunosoppressiva.**

La determinazione di Carla in ogni incontro era incredibile: "Biondi si

possono non avere le gambe, ma non disporre più delle proprie mani e delle sue funzioni significa dipendere dagli altri per ogni azione, dal risveglio a quando ci si corica".

Quando dopo il successo del trapianto ho avuto occasione di incontrarla e Carla mi ha detto "Biondi non ha idea di che cosa significhi

poter accarezzare i miei nipoti..." non ho resistito dallo stringerla in un abbraccio intenso che, meglio di ogni parola, potesse esprimere tutte le emozioni che anche un Medico vive sempre e di cui la presunzione della protezione del camice non deve mai far dimenticare!

12 ottobre 2020

Andrea Biondi

Stiamo vivendo un momento difficile, ma non possiamo fermarci. Il covid-19 non può fermarci anche se il nostro lavoro di Volontari è quasi tutto vanificato o annullato. Vedete, in questa pagina, che cosa è stato il 2020 per noi. Ciò vale per tutte le Associazioni che aiutano il Comitato Maria Letizia Verga. Speriamo che il 2021 sia migliore.

E.V.

Incontro con i piccoli

3 febbraio 2020: due classi della Scuola Media di Gazzada Schianno hanno incontrato il dr. Vincenzo Saturni, ematologo dell'Ospedale di Circolo di Varese. Si è parlato di argomenti difficili: leucemia, trapianto di midollo osseo, donazioni. Gli alunni, ben preparati dai loro insegnanti, sono stati attenti per quasi due ore. Ancora una volta hanno dimostrato che si può parlare ai più giovani anche di questi argomenti "difficili". Grazie ai ragazzi ed ai loro Docenti.

Il vino per la vita

1 marzo 2020: 11ª edizione de "Il vino per la vita", incanto di bottiglie d'antiquariato e da collezione con una sezione di vini pronti da bere o da invecchiare. Luogo della manifestazione: la seicentesca Cantina Bossi di Bodio Lomnago, con violini, cembalo e fortepiano, nella cantina. Pierre Ley, critico di vino e Luca Martini descrivono il vino, con competenza e semplicità, da provenienze da tutte le Regioni d'Italia. Piccoli lotti di bottiglie stati battuti a prezzi accessibili per tutte le tasche.

Abbiamo tentato di riproporre l'asta a novembre 2020 ma non ci siamo riusciti per le nuove restrizioni.

Corri con noi per la vita

5 aprile 2020: si terrà la 14ª edizione di una bella manifestazione che vede sempre una numerosa partecipazione di atleti. Organizzata dal Gruppo Podistico Gazzada Schianno, il calendario del Piede d'Oro tornerà attraverso il territorio comunale con percorso vario: prato, bosco e asfalto, con partenza da Villa De Strens, sede del Comune. Anche questa edizione vedrà il coinvolgimento dei bambini e dei ragazzi delle scuole elementari e medie. Il percorso più corto è indicato per tutti.

Le uova di cioccolato

aprile 2020 - S. Pasqua: le tradizionali uova di cioccolato con la bellis-

sima carta rossa del Comitato M. Letizia Verga, anche quest'anno verranno distribuite. I biglietti sulle strade e sui sagrati, partecipazione di Scuole e Aziende che ci hanno aperto le loro porte, permetteranno ai nostri volontari di raggiungere le tante famiglie che ci danno una mano e a tutti coloro che condividono i nostri obiettivi e... prendete tante uova!

Commedia comica

Maggio 2020: sarà con noi, nel teatro dell'Oratorio di Schianno, la Compagnia Teatrale "TUTTI IN SCENA" di Cantello. È composta da un gruppo di amici. Verrà proposta una nuova commedia comica originale dal titolo "el mago Angiolino, l'indovino e poc indovino" dove si raccontano le vicende di Angiolino Brighetti, cartomante, veggente, indovino e impostore. Tanti personaggi, tante storie che si intrecciano a generare equivoci e colpi di scena.

La regata dei Mazzarditi

20 giugno 2020: si terrà la XXXV edizione di una "classica" del Lago Maggiore. Una gara che porterà le barche a gareggiare lungo un percorso di 27,6 miglia fino ai Castelli di Cannero Riviera, organizzata dal Circolo Canottieri Ispra. Un percorso sicuramente bello che scorre su una parte del lago. Anche quest'anno il Circolo ha affiancato all'entusiasmante sport della vela, la solidarietà scegliendo, ancora una volta, la lotta contro la leucemia. Grazie al Circolo ed a tutti coloro che hanno partecipato.

Il parroco di Oggebbio

23 agosto 2020: la domenica dopo Ferragosto, don Pierino Lietta, parroco di Oggebbio, paese sulla costa piemontese del Lago Maggiore, mi ha consentito di parlare durante la S. Messa. Ho parlato nella chiesa, ad un pubblico debitamente distanziato, di come il covid-19 non abbia inter-

rotto assistenza, cura e ricerca presso il Centro M. L. Verga di Monza. Grazie al parroco ed alla Comunità che ha partecipato. E.V.

Il convegno di Milano sulle Terapie Avanzate

9 novembre 2020: si terrà, a Milano, il 10° convegno sulle Terapie Avanzate dal titolo "Terapie avanzate: progetti, alleanze e tecnologie al servizio della medicina moderna" a cura dell'Università Milano Bicocca, dell'Ospedale San Gerardo, della Fondazione MBBM, della Fondazione Tettamanti e del Laboratorio Stefano Verri in collaborazione con bioS KILLS. Un incontro annuale, ormai consolidato, che vedrà riuniti autorevoli relatori ed un folto pubblico di professionisti e studenti, per un aggiornamento sui progressi della medicina rigenerativa con le cellule staminali. Presenti anche rappresentanti dell'Autorità Regolatoria (AIFA).

Il convegno si terrà online.

Mercatino di Natale di Gazzada Schianno

novembre 2019: il tradizionale mercatino di Natale di Schianno dell'anno scorso, 2019, è stato annullato per la forte pioggia. Tanti prodotti, cose belle e buone, musiche, profumi, profumo di polenta e vino, sono stati rimandati alla prossima edizione.

novembre 2020: non a causa del cattivo tempo ma per le nuove restrizioni, l'edizione di quest'anno è stata annullata per covid-19. Appuntamento per l'edizione 2021.

I presepi di cioccolato

S. Natale 2020: i nostri tradizionali presepi di cioccolato saranno distribuiti con nuove modalità. Non faremo i banchetti. Le piazze, i sagrati, le Scuole e le Aziende non ci vedranno presenti come già accaduto, ad aprile, con le uova di cioccolato di Pasqua. Lavoreremo però su prenotazione! Sarà un'edizione ridotta affidata al passaparola: i presepi potranno essere consegnati anche direttamente a casa, da corriere. Basta un click! Scopri le idee regalo solidali sul sito www.comitatomarialetiziaverga.it Il Comitato Stefano Verri sarà a disposizione come sempre. Grazie a tutti coloro che vorranno darci una mano.

IL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO

continua da pagina 6

all'anno scorso nello stesso periodo. Solo in un caso abbiamo dovuto posticipare il trapianto di qualche settimana poiché i primi donatori individuati non se la sentivano di andare in ospedale a donare, durante l'epidemia.

Tutto questo è stato possibile grazie alla grande determinazione e collaborazione di tutti gli attori della rete di donazione e trapianto nazionale e internazionale, a partire dal nostro Ufficio Ricerca Donatori, allo sforzo organizzativo del personale IBMDR (il nostro registro nazionale donatori) in *smart working* da casa, ai laboratori per la tipizzazione, al personale sanitario degli aeroporti, ai corrieri ed alla Protezione Civile, ai colleghi del Centro Trasfusionale che quando arrivava un midollo alle 20 di sera rimanevano in ospedale, sino a notte fonda, per la criopreservazione, alle Associazioni dei donatori che nonostante il blocco del reclutamento "outdoor", hanno mantenuta l'attività di volontariato divulgando in maniera capillare le notizie per supportare sia i donatori che i pazienti in cerca di informazioni e rassicurazioni. Insomma, il COVID-19 non ci ha fermato.

settembre 2020

dr. Attilio Rovelli

Centro M.L. Verga - Fondazione MBBM
Responsabile Reparto Trapianto
Midollo Osseo
Clinica Pediatrica dell'Università
Milano Bicocca
Ospedale San Gerardo - Monza

Glossario

compatibilità: possibilità per un tessuto o organo di sopravvivere nell'organismo ricevente

condizionamento: immunosoppressione di un destinatario di trapianto per l'eliminazione di reazioni indesiderate

tipizzazione: identificazione delle caratteristiche antigeniche

sistema HLA: insieme di antigeni presenti in tutte le cellule dell'organismo. Se un tessuto trapiantato non è HLA compatibile si verifica la reazione di rigetto

crioconservazione: congelamento in azoto liquido a -196 °C

LA SPERIMENTAZIONE DEI NUOVI FARMACI

continua da pagina 9

alla registrazione e che i tempi medi per la registrazione di un farmaco sono di circa dieci anni.

Solo in casi particolari, quando ad esempio siamo di fronte ad una patologia rara e/o a grave rischio per la vita del paziente e in assenza di alternative terapeutiche, quindi in presenza di un elevato bisogno medico (il cosiddetto "medical need"), i tempi della registrazione si possono ridurre e possono essere ritenuti sufficienti dalle Autorità Regolatorie, dati di sperimentazione clinica di fase 1-2.

Questo è stato, ad esempio, il caso del primo CAR-T registrato in Europa che ha beneficiato del cosiddetto schema PRIME (PRiority MEDicines) che garantisce in Europa la possibilità di avere una corsia preferenziale nella valutazione del dossier registrativo, per fare in modo che queste medicine possano essere messe a disposizione dei pazienti il prima possibile.

La sperimentazione di fase 4 è, infine, quella che si esegue dopo l'immissione in commercio del farmaco e permette di saggiare il farmaco su una casistica di pazienti molto più ampia, centinaia di migliaia in tutto il mondo e non selezionata, a differenza delle precedenti fasi cliniche.

Grazie a tali studi si possono mettere in evidenza eventi avversi anche gravi, ma rari con una frequenza bassa (ad esempio 1 su 2000 o 10.000 pazienti) correlabili ad una reattività individuale, che non potrebbero essere messi in evidenza negli studi di fase 3 che sono comunque condotti in una popolazione di pazienti limitata.

In conclusione, **l'iter dello sviluppo di un nuovo farmaco è un percorso lungo e complesso** che richiede competenze, energie e risorse economiche elevate. La rigorosa applicazione delle regole di ricerca preclinica e clinica, è l'unica metodologia che garantisca il miglior livello di sicurezza per i pazienti che aderiscono volontariamente alla sperimentazione clinica per arrivare all'efficacia di un nuovo farmaco.

Tutto ciò spiega i tempi lunghi della Ricerca. **Ma è solo una ricerca rigorosa e controllata che può garantire la sicurezza dei pazienti.**

settembre 2020

dr. Giuseppe Dastoli

Centro M.L. Verga - Fondazione MBBM
Clinica Pediatrica dell'Università Milano Bicocca
Ospedale San Gerardo - Monza

IL DOPPIO TRAPIANTO DI MANI DIECI ANNI DOPO

continua da pagina 12

Il dr. Umberto Mazza e la dott.ssa Francesca Barile che grazie al loro studio psicologico preparatorio e post-operatorio, che continua ancor oggi con la Carla, hanno dato il benessere per il trapianto. La dott.ssa Maria Luisa Melzi con il dr. Pietro Enrico Pioltelli che hanno impostato e seguito i protocolli terapeutici diminuendo sempre più i farmaci fino ad arrivare ad oggi ad un solo farmaco ed **è l'unico caso, al momento, nel mondo, in un trapianto bilaterale di mani.**

Il dr. Giuseppe Gaipa e la dott.ssa Daniela Belotti per aver creduto nel progetto e aver preparato le cellule staminali autologhe ed infine Giovanni Verga ed Emilio Verri per aver costruito il laboratorio Stefano Verri, realtà così importante e necessaria senza la quale non avremmo raggiunto questo importante risultato.

12 ottobre 2020

dr. Massimo Del Bene

Direttore della Chirurgia della Mano
Ospedale San Gerardo - Monza

A Natale scegli di fare un dono speciale per guarire un bambino in più



Accanto al tradizionale **presepe** di cioccolato il **Babbo Natale**. Entrambi in elegante scatola trasparente. Possono essere richiesti in cambio di una donazione a partire da € 10 o essere consegnati direttamente a casa tua.

Scopri come, con un click, sul sito www.comitatomarialetiziaverga.it

RENDICONTO ECONOMICO

dal 01/01/2019 al 31/12/2019

ENTRATE	euro	%	USCITE	euro	%
Quote associative	220	0	Comitato Maria Letizia Verga	53.990
Raccolta pubblica fondi: manifestazioni natalizie e pasquali, corsa, regata, concerto ecc.	63.684	50	Fondazione Tettamanti	65.000
Donazioni	51.065	40	Laboratorio Stefano Verri		0
Rimborsi	0	0	Comunicazione (giornale)	6.536	3
Contributo 5 x 1000	13.134	10	Oneri finalizzati ai progetti	118.990	96
Proventi finanziari e diversi	3	0	Oneri finalizzati a raccolta fondi	1.832	0
			Rimborsi	0	0
			Accantonamenti	0	0
			Oneri finanziari e straordinari	46	0
			Oneri supporto generale	277	1
TOTALE ENTRATE	128.106	100	TOTALE USCITE	127.681	100
			Risultato gestionale	425	0
TOTALE GENERALE	128.106		TOTALE GENERALE	128.106	

La gestione del Comitato

Come si può notare le spese di gestione del Comitato sono irrilevanti così come gli oneri di supporto generale. Importante, nel nostro bilancio, le risorse destinate alla Fondazione Tettamanti per sostenere giovani ricercatori adottati e al Comitato Maria Letizia Verga per sostenerne gli scopi statutari. Inoltre le campagne di comunicazione e informazione tra cui i due numeri de "Il giornale del Comitato Stefano Verri" usciti in n. 10.000 copie.

Una gestione di questo tipo e la realizzazione degli obiettivi proposti sono stati possibili grazie al lavoro dei Volontari che hanno operato anche nel 2019, in modo assolutamente gratuito, organizzando occasioni di incontro ed eventi, garantendo le risorse economiche necessarie alla realizzazione dei progetti. Grazie a tutti!