



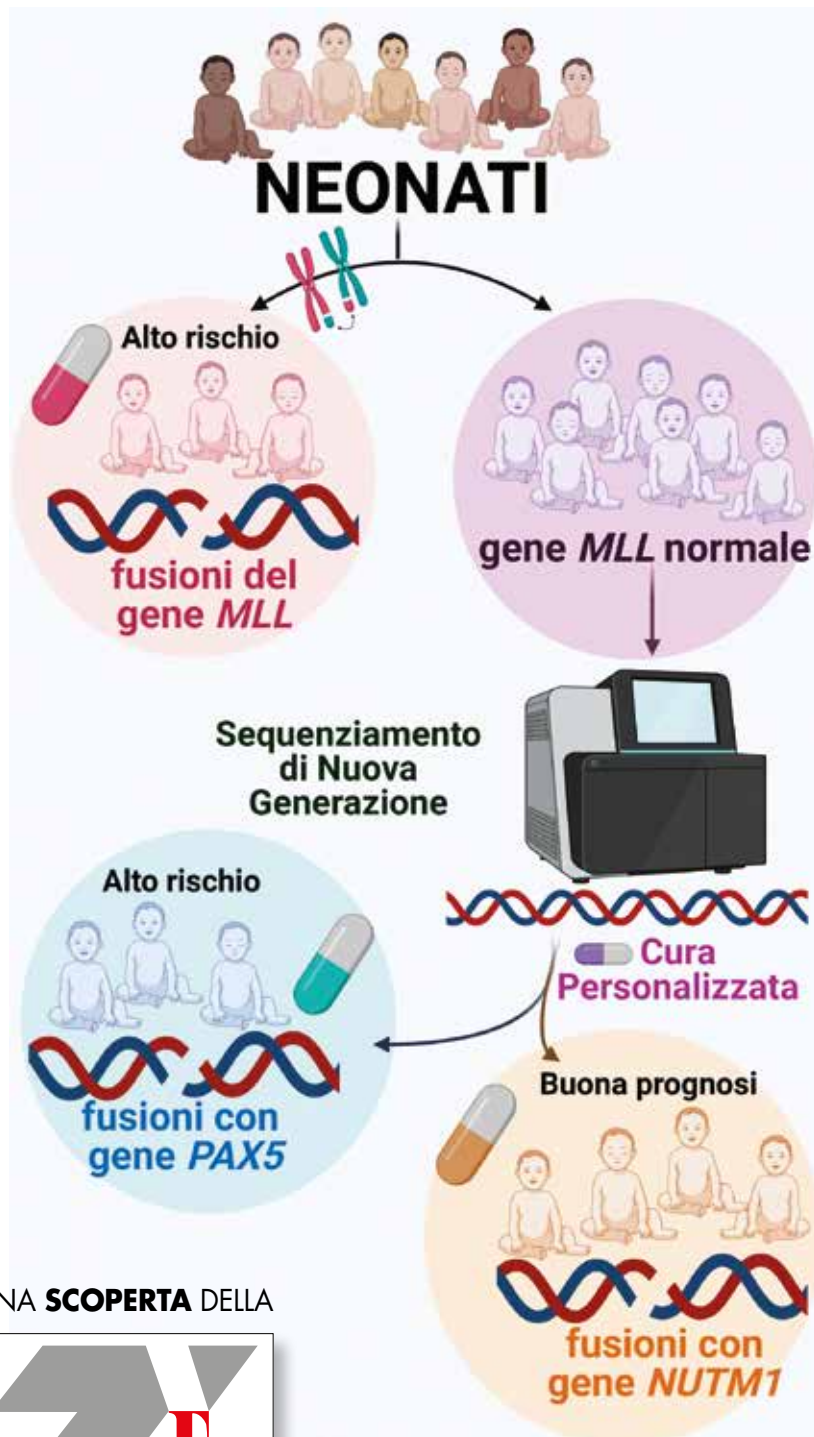
il giornale del *... le cellule funzionano!* COMITATO STEFANO VERRI

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 XV - MARZO 2021 - n. 28

COPIA OMAGGIO



UNA **SCOPERTA** DELLA



NUTM1 e PAX5

I due geni importanti della leucemia nei bambini di età inferiore a un anno

Editoriale

NON CI SIAMO FERMATI MAI

di Giovanni Verga

Presidente del Comitato M. L. Verga

Guardandoci indietro a sette anni fa quando abbiamo deciso di costruire un ospedale tutto dedicato ai nostri bambini, più che mai siamo certi di avere fatto la scelta giusta.

Così abbiamo potuto vivere la pandemia da Covid-19, anche nei suoi momenti più acuti, isolati da tutto, nel nostro centro Maria Letizia Verga dedicato solo alla Ricerca, Cura e Assistenza dei bambini e ragazzi malati di leucemia.

La Cura e l'Assistenza

Questo ci ha permesso di proteggerli e, nello stesso tempo, di mettere al sicuro le loro famiglie, grazie ai protocolli esistenti ed alla riorganizzazione indispensabile messa in atto, con la passione e l'impegno di sempre. Nessuno ha sofferto un dolore aggiunto causa il covid-19. Proprio come una grande famiglia dove tutti si dedicano a tutti.

La Ricerca

Più che mai importante. Questa è una delle nostre certezze per il 2021: investimenti sempre più consistenti per i nostri Laboratori impegnati con ottimi risultati nella ricerca di base e clinica e apprezzati a livello internazionale.

La ricerca è l'unico elemento che ci pone sulle soglie del sapere. Avere al nostro interno un prestigioso Centro di Ricerca ed un Laboratorio di Terapia Cellulare e Genica fa sì che i nostri piccoli pazienti siano i primi a poterne godere al meglio, per realizzare una cura su misura: **per guarire un bambino in più.**

Leucemia linfoblastica acuta nel primo anno di età

UNA SCOPERTA DEL CENTRO DI RICERCA

Le alterazioni dei due geni NUTM1 e PAX5 possono aiutare la cura



Due geni, chiamati **NUTM1** e **PAX5**, possono aiutare a prevedere la gravità di una particolare forma di leucemia linfoblastica

acuta che insorge nei bambini con meno di un anno di età.

Lo studio è stato sviluppato nei laboratori del Centro di Ricerca della Fondazione Matilde Tettamanti di Monza in collaborazione con l'Università di Milano Bicocca ed altri Centri Clinici italiani.

I risultati dello studio, sviluppato analizzando retrospettivamente i dati di pazienti di centri dell'Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica (AIEOP), sono stati pubblicati sulla prestigiosa **rivista scientifica internazionale Blood** nel mese di gennaio 2021.



Lo studio

La leucemia linfoblastica acuta (LLA) può essere di tipo B o di tipo T a seconda del tipo di cellule del sistema immunitario che si ammalano. Una forma rara di leucemia linfoblastica acuta insorge nei bambini **prima del compimento di un anno di vita**. Questa forma è tradizionalmente suddivisa in **due sottotipi**. Il primo è quello con un riarrangiamento del gene MLL (cioè il gene è 'rotto' e posizionato in un punto "errato" del cromosoma), il secondo è quello privo di tale alterazione (MLL-germline). Ad oggi i bambini con la forma MLL-germline sono tutti curati con la stessa terapia, non particolarmente intensiva.

Lo studio si è concentrato su questa ultima forma poiché sino ad oggi le conoscenze dei meccanismi biologici e delle alterazioni genetiche alla base della malattia sono abbastanza approfondite nei pazienti più grandi ma praticamente assenti in questa fascia di età.

Un ulteriore spunto per questa ricerca è stata la recente scoperta che il gene NUTM1 è presente in forma alterata in casi di questa malattia con prognosi particolarmente positiva. Partendo da questa informazione, **i ricercatori hanno voluto analizzare completamente il patrimonio genico delle cellule malate** per scoprire se vi fossero altre situazioni di questo tipo.

Sono stati quindi analizzati 30 casi seguiti in centri AIOEP tra il 2006 e il 2019. Dalle analisi genetiche è emerso che nella forma MLL-germline di leucemia linfoblastica acuta è frequente la presenza di geni fusi con altri, cioè l'unione accidentale del loro DNA che può verificarsi durante la loro traslocazione da un punto all'altro del genoma.

In 22 su 30 casi erano presenti fusioni di geni. Le fusioni del gene NUTM1 erano le più frequenti con 9 casi (30%) e avevano come partner di fusione i geni ACIN1 (5 casi),

CUX1 (2), BRD9 (1) and ZNF618 (1).

In questi casi si è registrata una sopravvivenza libera da malattia a tre anni del 100%. Anche le fusioni del gene PAX5 erano ricorrenti con 6 casi (20%) e avevano come partner i geni DNAJAI (3 casi), FBRSL1 (1), MBNL1 (1) and GRHPR (1). In questi bambini invece la sopravvivenza libera da malattia a tre anni era solo del 25%.

Lo studio ha rilevato, infatti, che:

1- se nelle cellule malate il gene NUTM1 è fuso con altri geni la prognosi della malattia è migliore

2- se è il gene PAX5 ad essere fuso con altri, l'esito della patologia è più grave.

3- lo studio ha evidenziato che la presenza di queste alterazioni geniche può essere utile per scegliere i farmaci più efficaci contro la malattia.

Aver individuato la presenza del gene PAX5 fuso con altri nei casi con prognosi più difficile ci **indica una nuova strada terapeutica**: esistono infatti nuovi farmaci sperimentali che agiscono proprio su di esso. Tra questi, in particolare, vi è un inibitore delle chinasi che ha già dimostrato il suo effetto antitumorale e antiangiogenico in numerose forme tumorali.

Inoltre, abbiamo uno strumento in

Leucemia linfoblastica acuta (LLA)

È un tumore del sangue che origina da un tipo particolare di globuli bianchi, chiamati linfociti, ed è definita "acuta" perché caratterizzata da un'elevata aggressività.

In questa patologia un linfocita B o T immaturo va incontro a una trasformazione tumorale: i processi di maturazione che portano al linfocita "adulto" si bloccano e la cellula comincia a riprodursi più velocemente invadendo il sangue e raggiungendo anche i linfonodi, la milza, il fegato e il sistema nervoso centrale.

La leucemia linfoblastica acuta è il tumore più frequente in età pediatrica, costituendo in questa fascia di età l'80% delle leucemie e circa il 25% di tutti i tumori diagnosticati tra 0 e 14 anni. La massima incidenza si registra tra i due e i cinque anni e per poi calare con l'aumentare dell'età.

MATILDE TETTAMANTI



Grazia Fazio



Michela Bardini

più che ci aiuta a capire quando utilizzare le terapie più avanzate, come ad esempio l'immunoterapia, impiegandole per i casi più difficili, cioè quelli in cui non è presente il gene NUTM1 fuso con altri.

Questa scoperta ci dice inoltre **quanto sia importante identificare e riconoscere diversi sottotipi genetici** che permettono di modificare le terapie in funzione del diverso rischio di ricaduta di malattia. Per ora si tratta di un importante risultato di laboratorio e non ancora di uno strumento disponibile nella pratica clinica. **Necessita ancora tanto lavoro e tanto studio. Questi sono i tempi della ricerca.**

febbraio 2021

dr. Giovanni Cazzaniga
Responsabile Laboratorio di diagnostica emato-oncologica
Capo Unità Genetica delle leucemie
Centro Ricerca Fondazione Tettamanti
Ricercatore di genetica medica
Università di Milano Bicocca
Fondazione MBBM
Ospedale S. Gerardo - Monza

Glossario

riarrangiamento: posizionamento in un punto errato di un gene rotto

inibitore della chinasi: farmaco chemioterapico di nuova generazione

antiangiogenico: strategia terapeutica da affiancare alla chemioterapia che contrasta lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni

immunoterapia: che sfrutta e potenzia le capacità del sistema immunitario di eliminare le cellule tumorali

STUDIO PUBBLICATO SU **blood**

Recurrent genetic fusions redefine MLL-germline acute lymphoblastic leukemia in infants

Grazia Fazio (1,*), **Michela Bardini** (1,*), Paola De Lorenzo (2), Andrea Grioni (1,3) Manuel Quadri (1), Lucia Pedace (4), Lilia Corral (1), Sonia Palamini (1), Chiara Palmi (1), Barbara Buldini (4), Luciana Vinti (5), Rossanna Parasole (6), Elena Barisone (7), Marco Zecca (8), Claudio Favre (9), Franco Locatelli (5), Valentino Conter (10), Carmelo Rizzari (10), Maria Grazia Valsecchi (2,11), Andrea Biondi (10,°) e Giovanni Cazzaniga (1,12,°).

* questi autori hanno contribuito egualmente al lavoro

° autori senior

dr.ssa Grazia Fazio

Ricercatrice post-doc dell'Unità di Genetica Molecolare. Nel 2001 si laurea in Biotecnologie Farmaceutiche all'Università degli Studi di Milano. Dal 2002 è al Centro Ricerca Tettamanti. Dal 2004 al 2008 ha conseguito il Phd (dottorato di Ricerca) nel programma di Dottorato Internazionale in Medicina Molecolare (UNIHSR), durante il quale ha anche trascorso un periodo presso l'Università di Basilea, migliorando la propria competenza nel campo delle cellule B. Recentemente, presso il Centro Ricerca Tettamanti, ha contribuito alla messa a punto della piattaforma di Sequenziamento di Nuova Generazione (o Next Generation Sequencing) che consente di identificare i geni di fusione in tutti i pazienti pediatrici italiani con LLA, nell'ambito del progetto Passaporto Genetico.

dr.ssa Michela Bardini

Ricercatrice post-doc dell'Unità di Genetica Molecolare. Nel 2004 si laurea in Biotecnologie Mediche all'Università di Modena e Reggio Emilia. Dal 2006 è al Centro Ricerca Tettamanti, dopo un periodo di 18 mesi alla Thomas Jefferson, Philadelphia (USA). Ha conseguito il Phd nel programma di Dottorato Internazionale in Medicina Molecolare (UNIHSR). Nel 2008 ha trascorso un periodo all'estero presso lo Stem Cell Center, University of Lund (Sweden) Nel 2014-2015 ha lavorato presso l'Erasmus Medical Center di Rotterdam (The Netherlands) dove ha potuto approfondire la messa a punto di modelli murini per lo studio della leucemia. Studia i geni e i meccanismi molecolari implicati nella patogenesi della LLA infant, e il potenziale effetto terapeutico di nuovi farmaci.



il giornale del
COMITATO STEFANO VERRI
 per lo studio e la cura della leucemia ONLUS
 Anno 15 - marzo 2021 - n. 28
 Chiuso in tipografia il 26 febbraio 2021
 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. 3.000 copie
 Copyright © 2021 - 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 0306902601 0000 0003 564
 Codice fiscale: 95044910123

In copertina: immagine di Manuel Quadri
 Il glossario è curato da Emilio Verri

INDICE

Editoriale di Giovanni Verga	1
Una scoperta del Centro di Ricerca Matilde Tettamanti di Giovanni Cazzaniga	2-3
CAR T: un percorso rivoluzionario di Andrea Biondi	4-5
CAR T: una sfida alla vita di A. Balduzzi	6
La nicchia leucemica e il microambiente midollare di Erica Dander e Alessandra Fallati	7
Gli anticorpi monoclonali di Carmelo Rizzari e Erica Brivio	8-9
Come il mollusco fa con la madreperla di Momcilo Jankovic	10
Sospese tutte le attività di volontariato di Francesca Nichelli	11
Ecco perchè il vaccino covid-19 è stato preparato in tempi così rapidi di Giuseppe Dastoli	12-13
La letteratura è meglio della TV di Giovanni Dacò	14-15
Uova di Pasqua	16
5x1000	16

Una bella storia del Centro di Ricerca Matilde Tettamanti

CAR T: UN PERCORSO RIVOLU A CAMBIARE LA STORIA DELLA

Sempre nuove conferme di cura

I CAR di Monza della Fondazione Tettamanti

Ne abbiamo parlato tante volte, sulle pagine di questo giornale, fin dal n. 1 del 2007; ma già nel 2004 un articolo del prof. Andrea Biondi ne parlava sul nostro notiziario. E vi abbiamo dedicato un numero intero nel 2018: il n. 23.

Una storia di venti anni con tanti protagonisti: donne e uomini che dedicano la loro vita alla Ricerca.

I CAR T di Monza si chiamano **CARCIK CD 19**.



I CAR T sono molecole create artificialmente in laboratorio e funzionano come "radar" diretti contro il bersaglio della cellula leucemica e con cui

vengono armati i linfociti T, le cellule di difesa del nostro organismo.

Era il 2007 ed insieme ad **Ettore Biagi** e **Giovanna D'Amico**, scrivemmo una review sul tema CAR T per la rivista "Haematologica" (allora organo della Società Europea di Ematologia - EHA). Il titolo era significativo: "CAR T, nuove sfide ed opportunità per il trattamento delle neoplasie ematologiche."

Ettore era rientrato a Monza nel dicembre 2004 dopo aver trascorso oltre tre anni di lavoro al *Baylor College di Houston*. Insieme ad un gruppo di ricercatori europei, aveva iniziato a muovere i primi passi nel mondo dei CAR T sotto la guida del dr. M. Brenner, uno dei pionieri dell'immunoterapia dei tumori.

Ma, a Monza, ancora prima, **Virna Marin** e **Giovanna D'Amico** avevano esplorato la possibile rilevanza dei CAR T in collaborazione con il dr. Dario Campana del *St. Jude Research Center di Memphis*, a cui si deve proprio l'identificazione di quel primo CAR T diretto contro la leucemia linfoblastica acuta (CD19) del bambino.

Mi sembra importante ricordare l'inizio della storia dei CAR T di Monza, che si chiamano **CARCIK CD 19**, perché **la ricerca è legata alle storie e all'impegno delle persone.**

Greta Attianese, Silvia Arcangeli, Chiara Magnani e Sarah Tettamanti sono solo alcune delle tante ricercatrici che si sono cimentate nel corso degli anni e alcune, attualmente, ancora impegnate al Centro di Ricerca Matilde Tettamanti di Monza, all'interno dell'ospedale San Gerardo.

Ma la storia ha una data, recente, importante: anno 2015.

I CAR T erano già una realtà di cui parlavano tutti i giornali e non solo quelli scientifici. Le più grandi aziende farmaceutiche erano già coinvolte dopo il successo dei primi CAR T sviluppati dai Colleghi di diverse Istituzioni USA dal 2013 e successivamente, nel 2017, divenuti prodotti farmaceutici e approvati dalle Agenzie Regolatorie in USA (FDA) e Europa (EMA).

Come era possibile che il Centro Tettamanti, **una piccola realtà accademica** di ricerca (in termini di risorse e numero di ricercatori), potesse cimentarsi nel mondo dei CAR T con l'ambizione di portare in clinica (dal laboratorio al letto del malato) un nuovo CAR?

Questi sono i tempi della ricerca

ZIONARIO DESTINATO MEDICINA



E. Biagi



G. D'Amico



V. Marin



G. Attianese



S. Arcangeli



C. Magnani



S. Tettamanti



G. Dastoli



A. Rambaldi



G. Gaipa

La ricerca del team di Ettore Biagi (Chiara Magnani e Sarah Tettamanti) aveva già esplorato in laboratorio **la possibilità di produrre un CAR T innovativo** per la leucemia linfoblastica acuta (CD19) del bambino. Ma dovevamo decidere se sarebbe stato realistico poterlo portare in clinica.

Decisione non facile: significava preparare il *dossier* del nuovo prodotto, sottometterlo all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), come una qualsiasi azienda farmaceutica strutturata, trattandosi di un prodotto "nuovo". Nel 2015 arriva **Giuseppe Dastoli**, la cui esperienza nel mondo farmaceutico è stata determinante, come l'impegno di Chiara Magnani e la collaborazione con i Medici dell'Ematologia dell'Ospedale Papa Giovanni XXXIII di Bergamo, diretti da **Alessandro Rambaldi**, nel preparare il protocollo. Ma non era finito!

Era necessario **adeguare** il nostro **Laboratorio di Terapia Cellulare e Genica Stefano Verri** a quanto richiesto per la manipolazione di cellule con prodotti genici, non virali (il CAR T deve essere introdotto

dentro le cellule T). Ancora una volta il "magic team" del Verri, diretto da **Giuseppe Gaipa** ha fatto la differenza. Ed era sempre il 2015.

Quante volte ho avuto l'impressione che non ci saremmo mai riusciti! E credo di essere un infaticabile ottimista.

Ma nel dicembre 2018, riceviamo le approvazioni da AIFA e siamo pronti a partire.

Ma ancora: i nostri CART funzioneranno?

Non si possono sapere in anticipo i risultati della ricerca. Prima di tutto non dovevano avere effetti collaterali.

Ma poi, però, dovevano funzionare. Non si può immaginare quando abbiamo visto i nostri CAR T espandersi in vivo e riuscivano a mandare in remissione un paziente con LLA, ricaduto dopo trapianto e molte linee terapeutiche di trattamento. E così la storia continua.

Si completano le infusioni dei primi 13 pazienti (9 adulti e 4 bambini). I nostri dati suscitano molto interesse nel mondo scientifico perché **innovativi**, sia per il tipo di cellule

usate che per il **metodo non virale** per introdurre il CAR T.

Nel 2020 pubblichiamo i risultati su un'importante rivista scientifica USA.

Uno dei revisori scrive che **il nostro lavoro rappresenta il primo contributo originale sull'argomento.**

Questa è la fatica della ricerca. Non si hanno certezze. Si deve rischiare, avere ambizioni, guardare oltre l'ostacolo che, dopo tanti anni, continua ad essere la domanda del bambino che non riusciamo ancora a guarire.

Non ci si può fermare ed è per questo che abbiamo bisogno di tanti amici che ci aiutino!

febbraio, 2021

Andrea Biondi
Ricercatore

Glossario

linfociti T: cellule del sangue specializzate nella difesa immunitaria (globuli bianchi)

review: revisione relativa ad un argomento scientifico

dossier: documentazione complessa preparata in ottemperanza a disposizioni di legge

remissione: sintomatologia non più evidente

ricaduto dopo trapianto: ritorno di malattia

linea terapeutica di trattamento: scelta della terapia dipendente da una serie di fattori

revisori: scienziati che leggono e revisionano gli studi proposti per la pubblicazione

Nel periodo del *lockdown*

UNA SFIDA ALLA VITA: LA TERAPIA CON CELLULE CAR-T

Oltre il covid-19 nel Centro Maria Letizia Verga



CAR-t: che cosa sono?

Le cellule CAR, da Chimeric Antigen Receptor, sono dei **linfociti "armati"** di un recettore chimerico, che le trasforma in cellule "killer", in grado di distruggere i blasti linfoidi, cioè le cellule tumorali che esprimono il recettore CD19.

Sono stati trattati:

- 4 pazienti con cellule CARCIK CD 19
- 16 pazienti con cellule CAR-t di Novartis

Le cellule CAR-t di Novartis vengono manipolate in un Laboratorio di Terapia Cellulare (*Cell Factory*) americana e sono chiare a tutti le difficoltà relative ai trasporti durante il *lockdown*, con la cancellazione della maggior parte dei voli.

Le cellule CARCIK CD 19 vengono prodotte a Monza nel nostro laboratorio di Terapia Cellulare Genica Stefano Verri.

Terapia con CAR-t: quali i problemi

La Sindrome da Rilascio Citochinico (CRS) è un'**infiammazione generalizzata** del corpo che deriva dal rilascio nel circolo ematico delle citochine, cioè fattori pro-infiammatori, che sono contenute nelle cellule leucemiche, che a loro volta vengono letteralmente distrutte quando attaccate dai CAR-t. La CRS può manifestarsi con vari gradi di severità, fino a condizionare il trasferimento in terapia intensiva.

CAR-t: per chi?

Nei protocolli adottati finora, i bambini ed i ragazzi candidati alla terapia con CAR-t sono **pazienti non responsivi** ad altre linee di terapia. Si tratta pertanto dei casi più complessi, refrattari o con recidive di malattia multiple e/o post-trapianto.

La storia di malattia non lascia intravedere concrete possibilità di

Nella prima parte del lungo articolo della prof.ssa Adriana Balduzzi, pubblicato sul numero precedente di questa rivista, si parlava di come sono protetti dal covid-19 i bambini malati di leucemia presso il Centro M.L. Verga. Questa seconda parte descrive le terapie con CAR-t eseguite anche nel periodo di *lockdown*.

guarigione con strategie terapeutiche alternative, che talvolta sono rese impossibili dalla criticità delle condizioni cliniche.

Si tratta di una vera e propria sfida alla vita!

CAR-t: con chi?

La terapia con CAR-t è un **lavoro di squadra** composto dalla fatica non solo di paziente-famiglia e medici-infermieri ma anche dagli specialisti del Servizio dell'Aferesi del Centro Trasfusionale e del Reparto di Rianimazione. Che dopo il COVID ci hanno detto: *"dopo tutto questo, che cosa ci può spaventare? Tratta i tuoi pazienti, vi supporteremo."*

Grazie a tutti, il vostro supporto è impagabile.

CAR-t: dove?

La terapia con cellule CAR-t deve essere effettuata solo in **Centri specializzati**. In particolare il personale medico ed infermieristico deve essere specificatamente formato per gestire le fasi di raccolta, trattamento, complicanze e monitoraggio. Analoga formazione specifica deve riguardare anche i reparti e i servizi coinvolti (Centro Trasfusionale e Rianimazione).

Siamo stati il primo centro Pediatrico in Italia ad iniziare la terapia con CAR-t, siamo stati poi affiancati dal

centro di Roma, indi a oggi solo quattro centri pediatrici hanno completato l'iter per l'accreditamento.

Chi sono i bambini e i ragazzi trattati a Monza?

Ognuno ha la sua storia. Storie private, di una intera famiglia. Caratterizzate talora da lunghi percorsi di malattia, talaltra dall'evoluzione rapida di una malattia che "non risponde a niente". Ciascuna di queste storie è scolpita nei nostri cuori e nelle nostre menti.

Noi della squadra CAR-t e del Centro Trapianti ne abbiamo imparato ogni sfumatura, per non trascurare nessun aspetto.

Per qualcuno di loro l'avventura ha avuto un lieto fine. Per qualcun altro non è evoluta positivamente. Altri hanno dovuto aggiungere un altro elemento di terapia, in particolare il trapianto di midollo osseo.

Attualmente si sta valutando l'impatto della strategia CAR-t alle fasi più precoci della terapia.

febbraio 2021

prof.ssa Adriana Balduzzi
Responsabile D.H. - Centro M.L. Verga

Fondazione MBBM

Clinica Pediatrica Università

Milano Bicocca

Ospedale San Gerardo - Monza

#nonciamomaifermati

È la realtà. Non ci siamo mai fermati (vedi n. 27, pag. 6, 15 del novembre 2020 n.d.r.). 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.

LA NICCHIA LEUCEMICA E IL MICROAMBIENTE MIDOLLARE

Riconosciuta la validità di nuove scoperte



Erica Dander



Alessandra Fallati

Come descritto sulle pagine di questa rivista a partire dal n. 16 del 2015, nella Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA), le cellule malate riescono a generare a livello del midollo osseo una vera e propria **nicchia leucemica ad esse favorevole**. La nicchia leucemica è una “casa” in cui le cellule malate si nascondono e vengono protette dalla chemioterapia.

Le cellule leucemiche però, non sono le uniche abitanti di questa casa; vi sono diversi elementi, ognuno dei quali svolge una diversa funzione. Vi sono le **cellule staminali mesenchimali** (MSC) che rappresentano i **mattoni** del midollo osseo e danno sostegno alle cellule del sangue. Vi sono poi i **macrofagi** che sono considerati **gli spazzini** dell'organismo e sono delle cellule sentinella che hanno il compito di lancia-

re un segnale d'allarme quando c'è qualcosa che non va ed eliminare la minaccia.

Ad esempio, i macrofagi si attivano quando entra nell'organismo un virus o un batterio, oppure quando una cellula assume un comportamento anomalo. Recentemente però, **abbiamo scoperto** che quando nel midollo osseo sono presenti le cellule leucemiche, **la quantità di macrofagi aumenta fortemente** rispetto ad un midollo sano. Ci siamo dunque chiesti: questi macrofagi cercano di combattere la leucemia o sono dei suoi alleati? **Abbiamo così scoperto** che le cellule leucemiche **sono in grado di “corrompere”** i macrofagi, così che non diano più segnali di allarme ma, al contrario, essi danno dei segnali chiamati “immunosoppressivi”, cioè che spengono la risposta immunitaria. **Come conseguenza, le cellule del sistema immunitario, che normalmente uccidono le cellule malate, non vedono la minaccia** e non riescono a svolgere il loro compito.

Abbiamo inoltre scoperto che nel midollo dei nostri piccoli pazienti affetti da LLA di tipo B viene prodotta una quantità molto alta di **alcuni fattori** che sono importanti per atti-

Il cancro non è un criminale solitario, non agisce da solo ma con la complicità dell'ambiente che lo circonda. È la casa che gli permette di crescere e svilupparsi. È la nicchia leucemica. È il microambiente midollare, che ha un ruolo importantissimo

rare nella nicchia leucemica nuove cellule, normalmente presenti nel nostro sangue, che si potrebbero trasformare in **macrofagi protettori** dando così man forte alla leucemia. Questi dati, dopo essere stati sottoposti al controllo di altri gruppi di scienziati che ne hanno riconosciuto la validità, **sono stati accettati per la pubblicazione** in una rivista internazionale, il **British Journal of Hematology**.

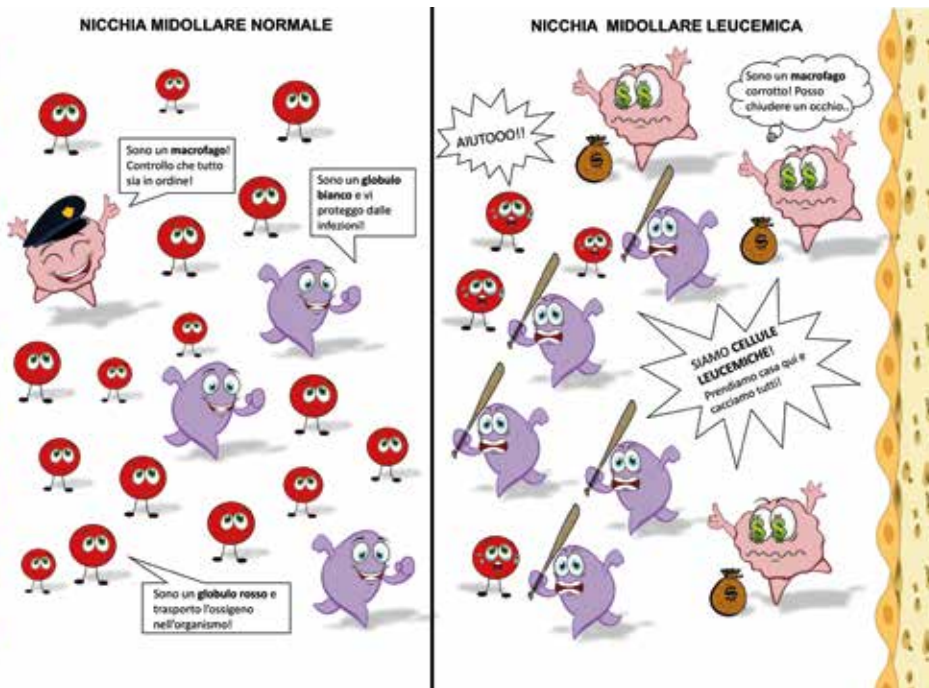


Questa scoperta rappresenta un importante punto di partenza per nuovi studi in cui valuteremo l'effetto di farmaci innovativi per colpire questi macrofagi corrotti e rendere il midollo una casa inospitale per la leucemia. Come dice il detto “l'unione fa la forza” pensiamo, infatti, che colpendo con i farmaci, sia direttamente la cellula leucemica, sia la sua “casa”, cioè il midollo osseo, potremo migliorare la cura di questa malattia!

febbraio 2021

dr.ssa Erica Dander
dr.ssa Alessandra Fallati

Unità di Immunologia e Immunoterapia
Centro di Ricerca M. Tettamanti



Anche farmaci biologici contro la leucemia

GLI ANTICORPI MONOCLONALI: UNA

Hanno nomi difficili anche solo da pronunciare



Inotuzumab ozogamicin - InO

L'inotuzumab ozogamicin è un anticorpo monoclonale (cioè un farmaco biologico capace di diriger-

si selettivamente contro determinate cellule che lui riconosce grazie ad una proteina posta sulla superficie della cellula contro cui è diretto, in questo caso la proteina si chiama antigene CD22) che è legato ad una potente sostanza chemioterapica, la calicheamicina).

La proteina **CD22** è presente sulla superficie della maggioranza delle cellule leucemiche (nella leucemia linfoblastica acuta) e agisce come recettore, permettendo ad InO di penetrare nei blasti.

All'interno delle cellule leucemiche, la calicheamicina viene sottoposta ad un processo di attivazione. La calicheamicina è significativamente più potente degli agenti chemioterapici convenzionali e test in vitro hanno dimostrato che i linfoblasti sono estremamente sensibili a questo agente. L'anticorpo monoclonale permette che questo agente citotossico venga liberato solo all'interno delle cellule che esprimono il CD22,

Glossario

recettore: in grado di reagire

blasti: cellule ammalate

linfoblasti: globuli bianchi immaturi

citotossico: che provoca la morte della cellula

piastrinopenia: che provoca la morte della cellula

neutropenia: diminuzione del numero dei granulociti neutrofili, uno dei 5 tipi di globuli bianchi (o leucociti) che circolano nel sangue periferico

epatopatia: qualunque patologia che comprometta la funzionalità del fegato

In tempo di covid

Gli anticorpi monoclonali, in un periodo di covid-19 come l'attuale, per le forme recidivate refrattarie, rappresentano una valida alternativa alla chemioterapia convenzionale ad alte dosi, molto più problematica dal punto di vista degli effetti collaterali.

limitando di fatto gli effetti collaterali e massimalizzando l'efficacia della calicheamicina.

InO ha dimostrato dei risultati significativamente migliori rispetto a chemioterapia standard in un im-

**InO ha dimostrato
dei risultati
significativamente
migliori rispetto a
chemioterapia standard**

portante studio di fase 3 ("INOVATE") su 326 pazienti adulti con LLA recidivante/refrattaria. Il tasso di risposta è stato del 73% con InO rispetto a 30,9% con terapia standard. Dato questo risultato, InO è stato rapidamente approvato dalla Federal Drug Administration (FDA) americana e dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) per l'uso negli adulti.

Uno studio di fase 1-2 sul ruolo di InO nei bambini con LLA è attualmente in corso in Europa nei centri ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer) sotto la direzione dei ricercatori del Princess Máxima Center, per permettere l'approvazione dell'uso del farmaco anche in età pediatrica.

Uno dei centri di eccellenza, in Europa, autorizzato ad effettuare questa sperimentazione è il Centro Maria Letizia Verga presso la Clinica Pediatrica dell'Università Milano Bicocca nell'ospedale S. Gerardo di Monza.

Come con tutti i nuovi farmaci, gli effetti collaterali non sono ancora completamente noti in età pediatrica. Dalle esperienze negli adulti è noto che gli effetti collaterali più comuni siano piastrinopenia e neutropenia (sebbene questi siano effetti collaterali noti anche della chemioterapia standard) ed epatopatia. La sperimentazione a Monza ha già visto l'arruolamento di alcuni bambini e, in tutta Europa, si spera di raggiungere presto il numero previsto per poter avere dati più corposi volti a validarne, **anche nell'età pediatrica**, gli assai buoni risultati ottenuti nell'età adulta.

febbraio 2021

dr.ssa Erica Brivio

*Clinical Trial Unit for pediatric
Hematology-Oncology, Princess Maxima
Center for pediatric oncological diseases,
Utrecht, Olanda*





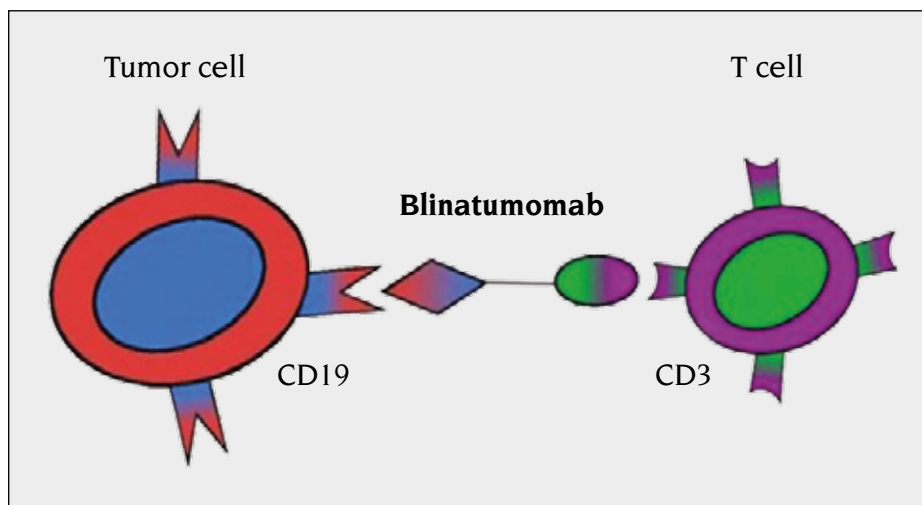
Blinatumomab

Un obiettivo chiave nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta (LLA) è prevenire la recidiva prima che si verifichi. Riduzione ed anche scomparsa della malattia a valori minimi (**Malattia Minima Residua - MRD**) è estremamente importante perché più basso è il valore della MRD migliore sarà la percentuale di guarigione da prospettare al paziente.

Al contrario, avere livelli di MRD rilevabili espone purtroppo i pazienti con LLA ad un maggior rischio di recidiva della malattia.

Un ponte per la vita

I dati riportati finora sull'uso del **blinatumomab** sono molto incoraggianti perché sembra essere capace di ridurre significativamente i livelli di MRD in un numero rilevante di pazienti con LLA già recidivata e ne sostengono il potenziale uso soprattutto in uno stadio avanzato di malattia. Al momento si stanno



effettuando valutazioni anche in pazienti con malattie ancora nelle prima fase di trattamento.

Questo farmaco agisce permettendo al sistema immunitario di attaccare e distruggere i globuli bianchi leucemici.

In particolar modo consente, a una categoria specifica di linfociti T, di attaccare le cellule leucemiche tramite particolari sistemi di "aggancio" tra due tipi di recettori. Il primo è la **proteina CD3**, che si trova sulla superficie delle cellule T, il secondo è la **proteina CD19** che si trova sulla superficie di tutte le cellule B, comprese le cellule della LLA. Una volta legati fra loro in una sorta di abbraccio biochimicamente mortale, la cellula leucemica viene distrutta e muore. Recenti studi randomizzati condotti in Europa e negli USA su pazienti con malattia recidivata o refrattaria hanno chiaramente dimostrato il vantaggio del Blinatumomab rispetto a terapie più convenzionali a base di chemioterapici.

Attualmente il blinatumomab è autorizzato all'uso in bambini con leucemia recidivata refrattaria ad almeno due linee di terapia convenzionale o a quelli recidivati dopo trapianto di midollo osseo. Il farmaco è anche stato sottoposto a sperimentazione

in prima recidiva (ad alto rischio) e lo è tuttora anche in uno studio randomizzato nei bambini in prima diagnosi (cioè la sua tossicità ed efficacia vengono comparate con quella del trattamento standard nell'ambito del protocollo internazionale AIEOP-BFM ALL 2017 di cui è centro coordinatore per l'Italia la Clinica Pediatrica di Monza) I risultati saranno disponibili però solo fra qualche anno.

Quel ponte biologico sembra essere abbastanza robusto da aiutarci a salvare delle vite in più.

febbraio 2021

prof. Carmelo Rizzari

Unità di Ematologia Pediatrica

Clinica Pediatrica

Università di Milano-Bicocca

Centro M.L. Verga - Fondazione MBBM

Ospedale S. Gerardo - Monza

Glossario

recidiva: ritorno di malattia

linfociti T: le cellule del sistema immunitario responsabili della difesa immunitaria e distruzione degli agenti patogeni delle cellule tumorali

studi randomizzati: studio sperimentale in cui i partecipanti vengono assegnati in modo casuale a due gruppi, il gruppo sperimentale che riceve il trattamento o il gruppo di controllo/confronto



Riflessioni di un grande esperto di comunicazione

COME IL MOLLUSCO FA CON LA MADREPERLA

La normalità di vita



Scoprire che il proprio figlio ha la leucemia, vuol dire capire che la vita non è nostra, è fragile e aleatoria.

E quando capiamo che la vita non è quello che credevamo, come cambia a quel punto il suo senso per noi? Solo chi vive nella frontiera fra vita e morte può rispondere.

Ho fatto dell'ascolto e della terapia medica la mia missione, nella convinzione che se la medicina non può guarire tutti, ha il dovere di offrire **una qualità di vita alta** a tutti.

Generosità ed empatia con ogni paziente mi hanno insegnato che la nostra vita non è mai solo nostra e mi hanno fatto capire che, nella resilienza alle difficoltà, viene prodotta tanta bellezza, come il **mollusco fa con la madreperla**; e che occorre aprire gli occhi sul peccato più insidioso, l'**abitudine alla vita**.

È questo calore umano il dono che vorrei trasmettere, quel calore che tutti riconosciamo, come la luce del sole negli occhi chiusi. È una forma di amore che ci spinge oltre noi stessi, e sa svelarci quanto la vita valga sempre la pena viverla.

Ecco quindi l'importanza di scoprire e dare un ruolo effettivo a quelle attività non strettamente tecnico-scientifiche o mediche in grado,

Tutti siamo alla ricerca della bellezza della vita, quella bellezza interiore che ci infiamma per tutto ciò che ci circonda, sinonimo di felicità. Ma che cos'è?

Credo che, molto semplicemente, sia un nuovo significato che dobbiamo saper dare alla vita, uno scopo chiaro, qualcosa di assolutamente personale come il Dna, che si traduce in un'energia perenne.

Penso sia questo **il segreto dei ragazzi resilienti**. M.J.

però, di aiutare chi è in difficoltà fisica e psicologica ad apprezzare quella **normalità di vita** non facile da raggiungere e a far sì che la **cicatrice della malattia** non provochi un dolore intrattabile.

Che cos'è in fondo una cicatrice? Che significato ha? Che futuro ha?

Alla prima domanda potrei dire: riparazione di un tessuto lesionato da qualcosa di esterno.

Alla seconda domanda: guarigione di un tessuto danneggiato.

Alla terza domanda: può far tornare il tessuto funzionante e bello ma può anche lasciarlo esuberante o sgradevole.

La malattia tumorale danneggia il tessuto di chi ne viene colpito e lo danneggia materialmente ma anche psicologicamente e, allora, come è corretto e vantaggioso, curarla?

Creando forza, reattività, resilienza... e attivando l'arte della distrazione.

Nulla però è scontato e gratuito. Gli eventi (compresa **la malattia**) vanno capiti, accettati non passivamente ma con il **disegno di ricostruire**

qualcosa; vanno rivalutati cogliendo il **significato di insegnamento** che possono avere e **valorizzati in maniera costruttiva**.

E allora tutto può diventare **arte** e dare colore e lucentezza a chi la realizza.

Le cicatrici non devono rimanere uno sterile tessuto riparativo ma un tessuto rigenerante e quindi ancora vivo... e questo è straordinario.

Le cicatrici quindi non devono essere un tessuto "morto" (privo di vita) ma il segno di un trascorso doloroso, brutto, difficile, pericoloso ma capace di ridare bellezza a chi l'ha subita. **L'arte intesa come distrazione, normalità** può esprimere tutto ciò con una visibilità significativa.

Un corpo nudo, una scultura fredda, un disegno spento possono riacquistare vita e magia e riassumere i contorni di una luce momentaneamente spenta.

Ci vuole volontà, creatività, impegno e quel pizzico di sana follia che superano le barriere del silenzio.

Gli attori e gli artisti sono i bambini/ragazzi costretti nel tunnel della malattia, la musa ispiratrice è la luce in fondo al tunnel, luce che vogliono raggiungere a tutti i costi e che è in grado di ridare loro quella vita momentaneamente persa.

Arte-cicatrici-bambini/ragazzi-malattia... qualità e normalità di vita e guarigione.

Un puzzle? Sì, ma dove i pezzi del mosaico possono riavere la loro giusta collocazione e scrivere la parola **Vita**. Sport-terapia, musicoterapia, teatro, yoga, partecipazione a concerti,

Il significato di resilienza

Ho imparato il significato della parola resilienza appena ho iniziato a frequentare Monza nell'anno 2000. Già venti anni fa il prof. Giuseppe Masera, maestro di medicina nella cura delle leucemie dei bambini, particolarmente sensibile agli aspetti psicosociali, con i suoi discepoli Andrea Biondi e Moncilo Jankovic, avevano definito questo termine (ora diventato di moda). Lo usavano per definire e spiegare le nuove e più forti, diverse dai coetanei, capacità di affrontare e superare le difficoltà della vita dopo una importante fase di malattia. Avevano constatato che i bambini/ragazzi guariti avevano, poi, una marcia in più. E.V.

Come una meteora

È stata come una meteora, con un passaggio rapido nel nostro Reparto: la leucemia lo ha portato via ancor prima che lo potessimo conoscere un po' bene. Ci sono rimasti impressi i suoi occhi, il suo sguardo pieno di attenzione di quanto gli stava accadendo, di coraggio, di amore e di forte empatia. Traspariva in lui quella sua fede in Dio che aveva già voluto, e voleva ancora, trasmettere agli altri, a un suo prossimo incolpevole ma attonito di fronte alla battaglia a che stava perdendo. D'altra parte una civiltà senza religione, con una religione senza cultura, perde inevitabilmente la propria coesione interna, in balia di un egoismo molto prossimo al cinismo e alla disperazione. Il suo sguardo dolce, pur nel dramma, ci ha insegnato molto: la vita, breve o lunga che sia, va vissuta fino in fondo intensamente per se stessa, ma anche soprattutto per gli altri. Grazie caro Carlo... grazie! La tua fede, basata sull'amore e sullo sguardo sulla libertà e la giustizia, ci ha aperto la strada sulla vita.

*Andrea Biondi e Momcilo Jankovic, i tuoi medici per un soffio.
Clinica Pediatrica e Centro di Ematologia Pediatrica – Monza*

Carlo Acutis è stato proclamato Beato dalla Chiesa il 10 ottobre 2020.

partecipazione ad eventi sportivi, musical, gite fuori porta, viaggi, merende, radio wai, gruppo adolescenti... Ma chi c'è dietro le "quinte" di tutte queste iniziative?

Il Comitato Maria Letizia Verga, la Magica Cleme, la Fondazione Grande Ale onlus, I B.Livers, l'ABIO, il Comitato Stefano Verri, la Fondazione Camerani e Pintaldi, la Fondazio-

ne Thun, il Dynamo Camp, la Scuola in Ospedale, la Fondazione Theodora (Clownterapia), le decine e decine di Aziende e Sostenitori privati che interpretano al meglio il ruolo di **volontari**... un puzzle meraviglioso e complesso coordinato dal nostro Servizio Psicosociale.

I protagonisti restano i nostri pic-

coli o grandi ragazzi e le loro famiglie eroiche e i conduttori gli operatori sanitari (e con questo intendo tutte le categorie) con un importante obiettivo vincente per il successo finale: ridare a loro una **normalità di vita**.

febbraio 2021

*dr. Momcilo Jankovic
Pediatra ematologo*

SOSPESE TUTTE LE ATTIVITÀ DI VOLONTARIATO

Le Associazioni hanno dovuto interrompere



24 febbraio 2020: in linea con le misure adottate dal Governo per emergenza epidemiologica da covid-19, la Clinica Pediatrica

ha sospeso ogni attività, non strettamente sanitaria, a protezione dei pazienti.

Figure professionali quali l'anima-trice di reparto, il musicoterapeuta, l'educatrice del nido BancaIntesa, l'arteterapeuta e **tutte le Associazioni** afferenti al mondo del volontariato (Abio, Fondazione Theodora, Gli altri Clown, Dynamo Camp, Fondazione Lene Thun, Magica Cleme) hanno dovuto interrompere la loro presenza.

Ma, allo scopo di raggiungere i nostri piccoli pazienti e sostenere le famiglie in un tempo così difficile di isolamento e restrizioni, molte delle Associazioni che collaborano con

noi hanno ripensato, in un modo tutto nuovo, le loro attività. Si sono inventati momenti di svago *online* permettendo di **garantire ai bambini/ragazzi** proposte ludiche e ricreative nel periodo di degenza.

Anche la Scuola in Ospedale è stata sospesa in presenza ma si è rivelata assolutamente attiva ed efficiente a distanza. Le insegnanti hanno mantenuto vive le lezioni, i percorsi scolastici e i contatti con bambini/ragazzi già seguiti, così come hanno potuto prendere in carico i nuovi arrivi al Centro M.L. Verga, grazie alla continuità del lavoro di equipe con il Servizio Psicosociale.

Da giugno 2020, gradualmente, sono state reintegrate alcune delle figure professionali che, con la loro presenza in reparto, consentono oggi, ai bambini di poter avere momenti di gioco. Stimoli fondamentali per affrontare le fatiche del percorso di cura, oltre che creare un clima di relazione caldo e accogliente. Ciò

permette ai genitori di sentirsi accompagnati durante il cammino impegnativo verso la guarigione

febbraio 2021

*dr.ssa Francesca Nichelli
Psicologa psicoterapeuta*

*Centro M.L. Verga - Fondazione MBBM
Clinica Pediatrica - Ospedale S. Gerardo*

dr.ssa Francesca Nichelli

Psicologa psicoterapeuta, si occupa di disagio minorile e disabilità. Dal 2008 è referente del sostegno psicologico alle famiglie e ai bambini del Servizio Psicologico della Clinica Pediatrica dell'Università Milano Bicocca - Centro M.L. Verga - Fondazione MBBM presso l'ospedale S. Gerardo di Monza.

Mobilizzazione delle industrie farmaceutiche e risorse enormi

ECCO PERCHÈ IL VACCINO COVID-19 È STATO PREPARATO IN TEMPI COSÌ RAPIDI

Gruppi di ricerca in tutto il mondo e procedure più rapide per le approvazioni



A distanza di un anno dalla comunicazione dell'OMS che ha dichiarato l'epidemia da coronavirus Sars-CoV-2, individuata in Cina

nel 2019, un'emergenza sanitaria pubblica di interesse internazionale e dalla proclamazione dello stato di emergenza in Italia per la pandemia da Covid-19, era difficile pensare che saremmo riusciti ad avere, in tempi così rapidi, la disponibilità di vaccini per combattere un virus che negli ultimi 12 mesi ha sconvolto il mondo intero.

Grazie alla consapevolezza di questo nuovo grave rischio per la popolazione mondiale, in così breve tempo **si sono mobilitate risorse enormi** sul piano economico, **sono state attivate collaborazioni scientifiche in tutto il mondo** con immediata disponibilità di conoscenze e coinvolgimento del network internazionale, utilizzando anche dati già acquisiti nell'ambito di precedenti sperimentazioni di vaccini in altre aree terapeutiche, ad esempio quello antitumorale. Si sono, inoltre, **mobilitate le industrie farmaceutiche convertendo i loro programmi verso la ricerca di un vaccino anti-COVID accelerando i loro programmi di sviluppo**. Anche le **Autorità Regolatorie sono state infine indotte ad attivare procedure nuove**, quali ad esempio la valutazione dei dati che emergono dalle sperimentazioni mano a mano che questi vengono prodotti, anziché attenderne la conclusione e procedere solo alla fine alla valutazione del dossier completo, con notevole risparmio dei tempi.

Avevamo scritto sul numero precedente (novembre 2020) di questa rivista le modalità e i tempi necessari per ottenere un nuovo vaccino: tempi di ricerca e di sperimentazione sull'uomo che normalmente richiedono anni.

Questo articolo spiega le ragioni che hanno consentito di accorciare i tempi di realizzazione del vaccino per covid-19

Tutto questo ha fatto sì che si **realizzasse il miracolo di ottenere e rendere disponibile, in così breve tempo, dei vaccini sicuri ed efficaci**, così come devono essere considerati quando enti regolatori come EMA in Europa, FDA negli Stati Uniti e AIFA in Italia, arrivano a garantire l'approvazione per l'uso.

L'obiettivo ambizioso adesso è cercare di raggiungere nel minor tempo possibile **un'ampia copertura vaccinale della popolazione**, utile a proteggere dall'infezione sia i soggetti vaccinati, sia coloro che per malattie causa di uno stato immunosoppressivo, non possono beneficiare delle vaccinazioni.

Fondamentale sarà anche **la capacità delle aziende di garantire un livello adeguato di produzione**, sfida questa non semplice, vista l'enorme richiesta di vaccini anti-Covid che sta emergendo in tutto il mondo.

Breve aggiornamento sui vaccini anti-Covid

Il primo vaccino ad essere stato approvato da FDA e EMA è quello di **Pfizer/ BioNTech** (Comirnaty) e subito a seguire quello di Moderna. Sono due vaccini a **RNA-messaggero** (mRNA), che contengono una sequenza genetica sintetizzata in laboratorio e trasportata in nanoparticelle lipidiche fin dentro la cellula, fornendo l'informazione necessaria alla **sintesi della proteina Spike** che stimola il sistema immunitario a combattere il Coronavirus.

Il Vaccino di **Oxford-AstraZeneca**, autorizzato all'uso in emergenza nel Regno Unito e altri Paesi, e il 29 gennaio 2021 anche da EMA, utilizza un virus degli scimpanzé reso innocuo per l'uomo, per recapitare alla cellula il codice necessario alla produzione della proteina Spike.

I vaccini italiani

I - ReiThera. Il vaccino prodotto dall'azienda bio-tecnologica italiana **ReiThera**, approvata in agosto 2020, è in sperimentazione di fase I da sei mesi. Il progetto di sviluppo del vaccino è sostenuto dal Ministero della Ricerca con il CNR e dalla Regione Lazio.

Il vaccino ReiThera si basa su un cosiddetto vettore adenovirale non in grado di replicarsi, la stessa tecnologia che AstraZeneca e Johnson & Johnson hanno utilizzato nei loro vaccini.

Glossario

OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità – Agenzia delle Nazioni Unite per le questioni sanitarie

EMA: European Medicines Agency – Agenzia europea per la valutazione dei medicinali

FDA: Food and Drug Administration – Agenzia per gli Alimenti e i Medicinali - Ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

CNR: Consiglio Nazionale delle Ricerche italiano

La tabella con le caratteristiche principali dei tre vaccini finora approvati da EMA

Vaccino	Company	Tipo di vaccino	Tipo di conservazione	Stato Approvazione
Comirnaty	Pfizer / BioNTech	Vaccino a mRNA, trasportato in nanoparticelle lipidiche all'interno della cellula per la sintesi della proteina Spike.	tra -90°C e -60°C . Resiste tra 2°C e 8°C fino a 5 giorni. Ogni fiala contiene 5-6 dosi da 0,3 millilitri, da scongelare e diluire. Regime: due iniezioni intramuscolari ad almeno 21 giorni di distanza a soggetti over 16.	Approvato da EMA e FDA (oltre altri Paesi). Efficacia: 95%; la protezione comparirebbe a una decina di giorni dalla prima somministrazione ma la completa dopo 7 giorni dalla seconda somministrazione
mRNA-1273	Moderna	Vaccino a mRNA	Tra i -25° C e -15° C fino a 6 mesi; tra 2° C e 8° C per 30 giorni al riparo dalla luce e tra 8° C e 25° C per 12 ore. Ogni flaconcino contiene dieci dosi già pronte per l'uso, senza bisogno di diluizione.	Approvato da EMA e FDA (oltre altri Paesi). Efficacia: 94,1%; l'immunità si considera acquisita dopo 14 giorni dalla seconda somministrazione.
AZD1222	AstraZeneca Oxford	Vaccino a DNA, con vettore virale (Adenovirus) non in grado di replicarsi, per produrre la proteina Spike.	Tra 2 e 8 gradi. Il Dna è più stabile dell'Rna e il materiale genetico è ben protetto dall'adenovirus, quindi non si richiedono le basse temperature dei vaccini a mRNA.	Approvato da EMA (oltre altri Paesi). Efficacia: dal 62% al 90% a seconda del dosaggio; genera una risposta già dopo la prima dose, la seconda va somministrata a 28 giorni.

La tabella di altri vaccini, alcuni approvati da altre Autorità Regolatorie, ma non ancora da EMA e FDA

Vaccino	Company	Tipo di vaccino	Tipo di conservazione	Stato Approvazione
AD26.COV2-S	Johnson & Johnson	Vaccino costituito da Adenovirus (Ad26), versione indebolita del virus del raffreddore, che non si replica nelle cellule umane, ma induce la produzione della proteina Spike	da 2°C a 8°C per tre mesi. Vaccino monodose	È in fase 3 di sperimentazione, i risultati preliminari di gennaio 2021, indicano un'efficacia del 66%, 28 giorni dopo la vaccinazione.
Sputnik	Centro nazionale russo di ricerca epidemiologica e microbiologica N. F. Gamaleja	È basato su due tipi di adenovirus umano inattivati, incapaci di replicarsi e di causare malattia: Ad26 per la prima dose e Ad25 per la seconda, a 21 giorni dalla prima.	Tra 2 e 8 gradi	Il vaccino è approvato e somministrato in Russia, ma anche in altri paesi, come l'Argentina e la Bielorussia. L'efficacia annunciata è del 91,4%
NVX-CoV2373	Novavax Maryland (USA)	È composto da nanoparticelle proteiche spike ricombinanti SARS-CoV-2 con un'adiuvante (Matrix-M1™, a base di saponina) per potenziare la risposta immunitaria. Non contiene sequenze genetiche	Tra 2 e 8 gradi	Il vaccino è in fase 3 di sperimentazione e prevede due dosi a 21 giorni di distanza
BBIBP-CorV	Sinopharm Azienda statale cinese (Beijing Institute of Biological Products)	Vaccino a base di una versione chimicamente inattivata di coronavirus che non provoca malattia ma che stimola la produzione di anticorpi da parte del sistema immunitario	Può essere conservato a temperature di frigorifero.	Approvato in Cina per uso limitato e in uso negli Emirati, Bahrein ed Egitto. L'efficacia dichiarata dai produttori è del 79,34%; il regime è a due dosi a 21 giorni di distanza l'una dall'altra.
CoronaVac	Sinovach Biotech	Vaccino a base di versione inattivata di coronavirus.	Può essere conservato a temperature di frigorifero.	L'efficacia dichiarata dall'Istituto Butantan di San Paolo, relativa al ramo brasiliiano della sperimentazione, è del 78%. Il regime di somministrazione è a due dosi a 21 giorni di distanza
Covaxin	Bharat Biotech Indian Council of Medical Research (ICMR)	Virus inattivato e purificato	Tra 2 e 8 gradi	In fase 3 di sperimentazione. Autorizzato in India, il regime prevede due dosi iniettate a 4 settimane di distanza

Le dosi del vaccino possono essere conservate tra 2 e 8 gradi.

2 - Takis. Al via la sperimentazione del vaccino ideato da **Takis** in collaborazione con **Rottapharm Biotech**, sviluppato interamente in Italia. Si chiama **Covid-eVax** ed è a Dna che consente di evitare la catena del

freddo (si può conservare tra 2 e 8 gradi) e potrebbe funzionare bene con la prima dose. La sperimentazione di fase 1 è iniziata da pochi giorni. **Il primo volontario ha ricevuto la dose presso l'ospedale S. Gerardo di Monza.** Sono coinvolti nella sperimentazione di fase

1/2 l'Istituto Tumori Pascale di Napoli e l'Istituto Malattie Infettive Spallanzani di Roma.
26 febbraio 2021

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

2021: riprendiamo le attività con speranza

LA LETTERATURA È MEGLIO DELLA TV: CERC

Torniamo al lavoro per guarire un bambino in più



Lasciato finalmente alle spalle l'*annus horribilis* 2020, un po' tutti si sono trovati a fare i conti con i cocci sparsi in una quotidianità generalmente infranta. E un po' tutti hanno caricato di una speranza mai così tangibile il nuovo anno: quel 2021 che, forse un po' ingenuamente, sembra la panacea di tutti i mali, come se il semplice giro di calendario potesse riportare le cose alla normalità pre-covid.

Purtroppo però i danni che lascerà la pandemia vanno ben oltre gli aspetti sanitari, economici, sociali sui quali si concentrano televisione, giornali e web. E per capirlo ci si può affidare, spegnendo per un microsecondo gli schermi e disconnettendosi per un istante dall'onnipresente rete, a un grande della letteratura.

Marcel Proust, scrittore e saggista francese che ha consegnato alla storia il grandioso e monumentale romanzo *À la recherche du temps perdu*, scrisse l'emblematica frase "Quell'agente patogeno, mille volte più virulento di tutti i microbi, l'idea di essere malati".

L'idea di essere malati, ecco il punto: lo strascico psicologico lasciato dalla pandemia. Un fattore da non sottovalutare perché, sempre citando Proust "A forza di crederci malato, lo si diventa".

È un problema col quale ci si dovrà confrontare a più livelli. Di sicuro in ambito istituzionale, pur con la consapevolezza che la politica arriva sempre in ritardo rispetto alla realtà. Ma soprattutto nel quotidiano, cercando di non subire quel subdolo e difficilmente riconoscibile terrore che ha seminato il Covid 19.

Una paura sottile amplificata dalle troppe, alcune indegne, trasmissioni televisive, dalle infinite sciocchezze social mascherate da opinioni e dagli innumerevoli approfondimenti giornalistici a base di statistiche e regioni colorate che, più o meno consapevolmente, ci spinge a fare meno per non rischiare. Ci impone una sorta di *lockdown* della mente, ancorato all'atavico istinto di autoconservazione.

È chiaro che le precauzioni, la mascherina, il distanziamento, le attenzioni ai contatti di gruppo, sono oggi indispensabili e vanno accettati. Ma è altrettanto vero che è indispensabile non fermarsi e non cedere alla paura.

Questa lunga digressione – ma guardare ai grandi scrittori è un esercizio prezioso, che arricchisce più di un *like* su *Instagram* - è utile per introdurre una riflessione sul 2020 del Comitato Stefano Verri. Un anno ovviamente difficile su tutti i fronti.

A subire le conseguenze minori è stata l'attività del Laboratorio di Terapia Cellulare e Genica Stefano Verri, proseguita senza interruzioni. Il laboratorio infatti è già strutturato come "zona protetta", con misure decisamente più stringenti rispetto a quelle imposte dal Covid negli

ospedali (come abbiamo più volte spiegato sul Giornale).

Ma già al Centro di Ricerca Tetamanti la situazione è stata più complicata con l'attività, inevitabilmente, rallentata dalla necessità di lavorare da casa e dalle turnazioni imposte per condurre gli esperimenti di laboratorio.

Disagi ancora maggiori per il Centro Maria Letizia Verga (abbiamo pubblicato nello scorso numero la toccante testimonianza della dottoressa Marta Verna, pediatra ematologa del Centro M. L. Verga prestata al reparto Covid), dove è venuta a mancare tutta la parte del volontariato - ciò significa niente attività extra né giochi per i bambini - per via del **divieto di accesso a tutto il personale esterno**. Della sospensione di queste preziose attività parla, a pag. 11, la dottoressa in psicologia Francesca Nichelli.

Ma il settore che più ha risentito della pandemia è stato quello degli eventi e delle iniziative organizzate dal Comitato Stefano Verri, portate avanti "sul campo" dai volontari. Un lavoro consolidato nel corso degli anni, con manifestazioni divenute ormai tradizionali, rivolto alla raccolta pubblica di fondi.

Marcel Proust



HIAMO LA VERITÀ SUI LIBRI

Ebbene dell'ampio programma del 2020 è stato possibile realizzare solo l'incontro fra i piccoli della scuola media di Gazzada Schianno e il dottor Saturni dell'Ospedale di Circolo di Varese. La pandemia ha poi cancellato, solo per citare alcune delle iniziative più importanti, l'undicesima edizione dell'asta benefica "Il vino per la vita", la partecipazione a "Corri con noi per la vita" del Gruppo Podistico locale, l'appuntamento in teatro con la Commedia Comica della "Compagnia Tutti in scena" di Cantello, la partecipazione alla "Regata dei Mazzarditi" organizzata dal Circolo della Vela di Ispra, il tradizionale "Mercatino di Natale" di Gazzada Schianno. Sono state poi

ridotte significativamente le distribuzioni delle tradizionali uova di cioccolato per Pasqua e dei Presepi di cioccolato per Natale.

Queste attività, come testimonierà il rendiconto economico che regolarmente pubblichiamo sul numero di novembre, rappresentano una cospicua parte dei contributi poi conferiti ai progetti istituzionali.

Per questo motivo il **Comitato non può e non vuole fermarsi**: nel momento in cui prepariamo questo ventottesimo numero del Giornale la situazione è ancora critica, bloccata e non ci sono garanzie sulla possibilità di organizzare nuovamente eventi pubblici. Ciò nonostante si lavora già nella speranza di

poter proporre, a fine estate (quando magari si vedranno i primi risultati delle vaccinazioni), almeno l'asta "Il Vino per la vita". E magari poter partecipare, con l'autunno, a qualche altra manifestazione.

Probabilmente ci saranno nuove regolamentazioni per gli eventi pubblici, di sicuro una riduzione dei numeri dei partecipanti, ma la volontà è di riprendere il lavoro con rinnovato vigore.

In mezzo a tutti questi cambiamenti infatti, l'obiettivo principale è sempre: **guarire un bambino in più**.

Per tornare a Proust, scomodandolo un'ultima volta, è opportuno ricordare che "Disperare è il più grande dei nostri errori".

Giovanni Dacò

EDITORIALINO

Tornare a lavorare con passione e vigore

L'editoriale di Giovanni Verga apre questo numero del Giornale al fianco di un'immagine molto significativa.

In copertina compaiono i geni NUTM1 e PAX5 che influiscono sulla nascita della leucemia nei bambini di età inferiore a 1 anno.

I geni sono stati scoperti, dopo uno studio proseguito per anni, dall'Unità di Genetica del Centro di Ricerca M. Tettamanti di Monza, guidata dal dottor Gazzaniga, che ne parla personalmente a pag. 2-3. Anche la stampa nazionale ha dato risalto alla scoperta, dopo la pubblicazione dello studio su una importante rivista scientifica internazionale, che ha sancito l'accettazione del lavoro da parte della comunità scientifica.

Altre due pagine (4-5) sono invece firmate dal proff. Andrea Biondi e raccontano una bella storia di stu-

dio e ricerca: i CAR-T di Monza dal 2004 ai giorni nostri, con un approfondimento sul tema della proff.ssa Balduzzi a pag. 6.

Il dottor Dastoli continua invece l'ampio e attuale discorso sui vaccini anti-covid dopo aver approfondito, sul numero scorso, le quattro fasi obbligatorie necessarie alla creazione di un qualsiasi nuovo farmaco. A pag. 12-13 illustra le cause che hanno consentito di accorciare i tempi per la preparazione dei vaccini. Una chiara tabella esplicativa confronta i vaccini esistenti al mondo e una descrizione aggiorna sui vaccini italiani.

Fra gli altri argomenti trattati non mancano le riflessioni del dottor Jankovic, che si concentra sugli aspetti più psicologici della malattia e della cura a pag. 10.

Un articolo del dottor Rizzari, responsabile del reparto trapianto midollo osseo del San Gerardo, parla, insieme alla dr.ssa Brivio degli anticorpi monoclonali utilizzati contro la leucemia a pag. 8-9.

La dr.ssa Dander e la dr.ssa Fallati ci aggiornano a pag. 7 sulla nicchia leucemica e il microambiente midollare di cui abbiamo parlato altre volte su questo giornale.

Noterete infine, l'assenza della pagina dedicata agli eventi, tutti purtroppo annullati o sospesi a causa della pandemia.

Chi desidera sostenere il Comitato Stefano Verri può comunque farlo, ed è anzi più importante che mai, acquistando le tradizionali uova di Pasqua.

febbraio 2021

Giovanni Dacò

ANCHE QUESTA PASQUA AIUTA LA RICERCA

Un piccolo gesto di grande valore

Richiedile direttamente al Comitato in cambio di un contributo a partire da € 10.



ADOTTA UN RICERCATORE

Anche il 5x1000 può avere un ricercatore adottato!
Adottiamo un ricercatore con il 5x1000 dell'anno 2020!



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

ricordati del
5 x 1000

scrivi il numero di codice fiscale
95044910123

AGEVOLAZIONI FISCALI per chi dona al Comitato Stefano Verri

Il Comitato Stefano Verri Onlus è ente non commerciale ed è iscritto nel Registro Regionale delle Organizzazioni di volontariato tenuto dalla Regione Lombardia ai sensi della L. 266/91. Per le **Persone fisiche**, l'erogazione liberale è detraibile al 35% fino a 30.000 euro (art 83, c 1, D Lgs 117/17) o in alternativa è deducibile nel limite del 10% reddito complessivo dichiarato (art 83, c 2, D Lgs 117/17). Per le **Aziende**, l'erogazione liberale è deducibile nel limite del 10% reddito complessivo dichiarato (art 83, c 2, D Lgs 117/17). Le donazioni in denaro, per essere fiscalmente deducibili, non devono essere effettuate per contanti ma, invece, mediante assegno bancario non trasferibile, assegno circolare, bonifico bancario, bollettino di conto corrente postale o vaglia postale. Nell'anno 2018 il Comitato Stefano Verri ha ricevuto il contributo del 5x1000 di €€2.427,70