



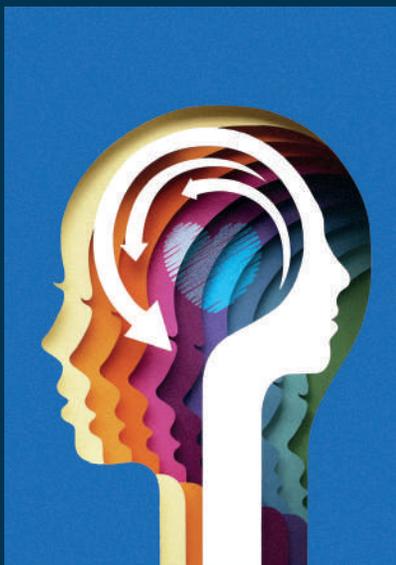
RIVISTA DELL'ASSOCIAZIONE EMOFILICI E TALASSEMICI DI RAVENNA

ANNO L N. 1 - MARZO/APRILE 2024



In caso di mancato recapito, rinviare all'Uff.
Postale di Ravenna CPO, detentore del
conto, per la restituzione al mittente, che si
impegna a pagare la relativa tariffa.

Taxe Perçue - Tassa pagata
SPED. IN ABB. POST. COMMA 20/C LEGGE 662/96
FILIALE DI RAVENNA



IN QUESTO NUMERO

Pagine 4/7

Intervista al Prof.
VINCENZO LA MURA

Pagine 8/11

Intervista al Prof.
CONSALVO MATTIA

Pagina 11

Ernesto Borrelli
RACCONTI DI VIAGGI

Pagina 12

VULNERABILI

Pagina 13

FONDAZIONE TELETHON
ANNUNCIA L'IMPEGNO A
RENDERE DISPONIBILE
AI PAZIENTI LA TERAPIA
GENICA PER LA SINDROME
DI WISKOTT-ALDRICH

Pagina 14

IL LUNGO VIAGGIO
SCIENTIFICO DEL
SIROLIMUS

Pagina 22

MALATTIE RARE
von WILLEBRAND
(vWD)



Caro amico ti scrivo...

a cura di Maria Serena Russo

Caro amico, ti scrivo perché so che da qualche parte un atomo di te sta osservando, tra lo stupito e lo smarrito, quello che succede qui. Avrai notato che come una pallina da golf impazzita, si fa fatica ad entrare in buca, ci mancava pure l'incendio, ma come ci dicevamo spesso "procediamo per aspera ad astra".

Lo sappiamo, io e te, aspettavamo questo momento e lo affrontavamo, tra il serio e il faceto per esorcizzare la paura del dopo, ma ora che ci sono dentro, penso che dovevi dirmi più cose, tu tipografo innamorato del profumo della carta e del suono delle parole.

Tutto quello che abbiamo condiviso in questi 30'anni, da quando Vincenzo fece quell'improvviso viaggio e ti lasciò unico erede della sua creatura e ti convinse a coinvolgermi nell'avventura di continuare la pubblicazione di EX, rimarrà cosa mia, anzi nostra.

La narrazione annoierebbe il lettore.

Alla tua richiesta di aiuto, risposi: "Presente", come si fa quando sai di non poter fare diversamente.

Ora è toccato a me, tu mi avevi preparato, è vero, ma non si è mai pronti del tutto e ora c'è già chi mi cammina accanto per affrontare la salita e siine certo che ce la metteremo tutta.

Fino a quando? Finché avrà "senso".

Dobbiamo prenderci cura di questa parola e renderla viva, attuabile, in divenire.

Fino a che avremo qualcosa da raccontare, da evidenziare, monitorare, cercando di farlo con cura e attenzione, senza presunzione.

Tu ce l'hai messa tutta a dare senso eri davvero instancabile, la tua ragione di vita quasi, un obbligo morale nei confronti di un amico-fratello unito alla passione per il tuo lavoro, che hanno reso Ex una pagina attesa anche in un'epoca in cui tutto è facilmente rintracciabile in rete.

Ex un appuntamento e un'abitudine per molti, per altri, carta da cestinare ma questo è sempre stato nel conto.

Tu ci mettevi il cuore e il tuo tempo e anche le tue impennate.

Avevi anche l'abitudine di sbattermi giù il telefono, io ridevo della cosa, perché sapevo che mi avresti richiamato subito per dire:

"E' colpa mia, scusa".

Non lo facevi solo con me, era il tuo modo di gestire situazioni che cercavi di blindare, non accettando intromissioni, ma non hai mai saputo portare rancore.

Eccoci ancora qui, sei partito e penso che magari torni all'improvviso in un sogno e allora vorrei che tu trovassi un po' della tua passione nel lavoro che porteremo avanti.

Fai buon viaggio tu e la tua borraccia.

Brunello Mazzoli

Ho sentito parlare di Brunello per la prima volta nel 2008, quando insieme ad altri genitori della regione Puglia decidemmo di fondare l'ABCE. A quel tempo mi venne introdotto quale cofondatore della rivista EX e come colui che avrebbe saputo adeguatamente comprendere e raccontare le esigenze che ci avevano spinto ad associarci.

Da quel momento in poi ho avuto modo di interagire con lui in numerose occasioni all'interno della vita associativa, approfondendo la conoscenza della sua bella personalità e del suo spirito romagnolo, schietto ma sempre garbato.

La conferma diretta della sua grande empatia nei confronti degli altri l'ho personalmente avuta in occasione dell'esperienza della vacanza in Romagna, quando ho potuto apprezzare la sua umanità e la sincera comprensione per le mie preoccupazioni e le mie ansie di mamma.

L'ho sempre considerato un importante riferimento per tutti noi, per la sua capacità di osservare, narrare e comprendere le vicende che hanno segnato la nostra comunità e ho sempre tenuto in grande considerazione le sue opinioni e i suoi consigli, anche nelle rare situazioni in cui abbiamo avuto punti di vista differenti.

Se dovessi raccontare quello che sento in questo momento, prenderei ispirazione dalla copertina di EX dello scorso mese di giugno, quella in cui l'immagine simbolo della rivista, l'iconica finestra aperta sul mondo, viene raffigurata con i vetri infranti. Con il grande vuoto che Brunello ha lasciato in tutti noi, avverto oggi forte la preoccupazione che possa essersi infranto il vetro di quella finestra che per lunghi anni, attraverso il suo sguardo, ci ha permesso di osservare il nostro mondo in maniera sempre attenta, trasparente e sincera.

Grazie di tutto Brunello, ci mancherai!



Cristina Cassone
Presidente FEDEMO

contaci

**XX Giornata Mondiale
dell'Emofilia**

**15 aprile 2024
ore 10:30**

**Centro Congressi
Palazzo Rospigliosi
Sala delle Statue**

**Roma
Via Ventiquattro Maggio, 43**



Sette domande al Prof. VINCENZO LA MURA, Professore Associato Medicina Interna, Dipartimento di Fisiopatologia Medico Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano e consulente epatologo del Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

QUAL È LA SITUAZIONE DELLA MALATTIA DI FEGATO NEI PAZIENTI CON COAGULOPATIE CONGENITE

Servizio a cura del Prof. Alessandro Gringeri

• Prof. La Mura, possiamo fare il punto sull'infezione con il virus dell'epatite C nelle persone affette da coagulopatie congenite in Italia?

L'infezione con il virus dell'epatite C (HCV) ha rappresentato una vera e propria epidemia nei pazienti trattati con prodotti della coagulazione fino agli anni 1986-1988, quando questi prodotti sono stati sottoposti ad efficaci metodiche di inattivazione del virus. Nel Rapporto 2018 del Registro Nazionale delle Coagu-

lopatie Congenite dell'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con L'associazione Italiana dei Centri Emofilia i pazienti HCV positivi affetti da emofilia A, emofilia B e malattia di von Willebrand sono 1.449 su 8236 pazienti, cioè il 17,6%.

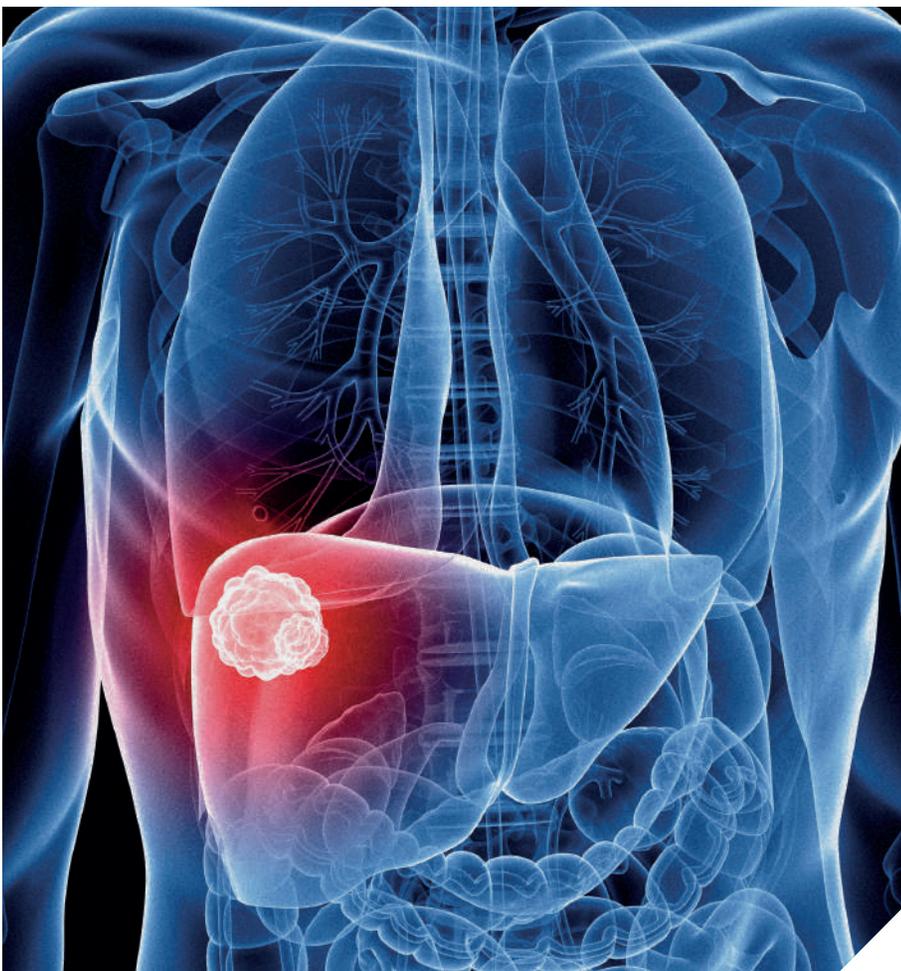
Fra i 1005 emofilici A il 24,4% erano HCV positivi, coloro con difetto grave di FVIII rappresentavano il 59,3% di tutti gli emofilici A con HCV. Fra gli 882 emofilici B gravi il 15,5% erano HCV positivi, coloro con difetto grave rappresentavano il 54,6% di tutti gli

emofilici B con HCV. Solo 108 dei 3245 pazienti con malattia di von Willebrand erano HCV positivi (3,3%), ma prevalentemente avevano il tipo 3 di questa malattia (20%). Non sono disponibili dati successivi.

• Come è cambiata la cura dell'infezione HCV con l'introduzione dei nuovi farmaci ad azione antivirale diretta di ultima generazione (DAAs)?

L'introduzione dei DAA ha costituito un cambio epocale nella gestione della infezione da HCV. Sin dai primi studi di efficacia è stato chiaro per la comunità scientifica che avevamo finalmente una classe di farmaci antivirali di nuova generazione in grado di ottenere risposte di abolizione della viremia, ossia la presenza del virus circolante, che oscillano tra l'80 e il 100% dei casi, percentuali ben superiori rispetto al 40-60% dei precedenti regimi di cura, soprattutto, gli interferoni pegilati e la ribavirina.

Questo dato ha giustamente generato un tale ottimismo per cui oggi, nonostante per l'infezione da HCV non esista un vaccino, l'organizzazione mondiale della sanità nel 2016 ha stabilito gli obiettivi di una campagna di eliminazione della epatite C, ossia uno sforzo sanitario globale con l'obiettivo di un abbattimento del 65% della mortalità da HCV, una riduzione dell'80% della incidenza di nuovi casi di infezione, una proporzione di almeno un 90% di nuove diagnosi e di almeno un 80% di pazienti HCV di nuova diagnosi trattati en-



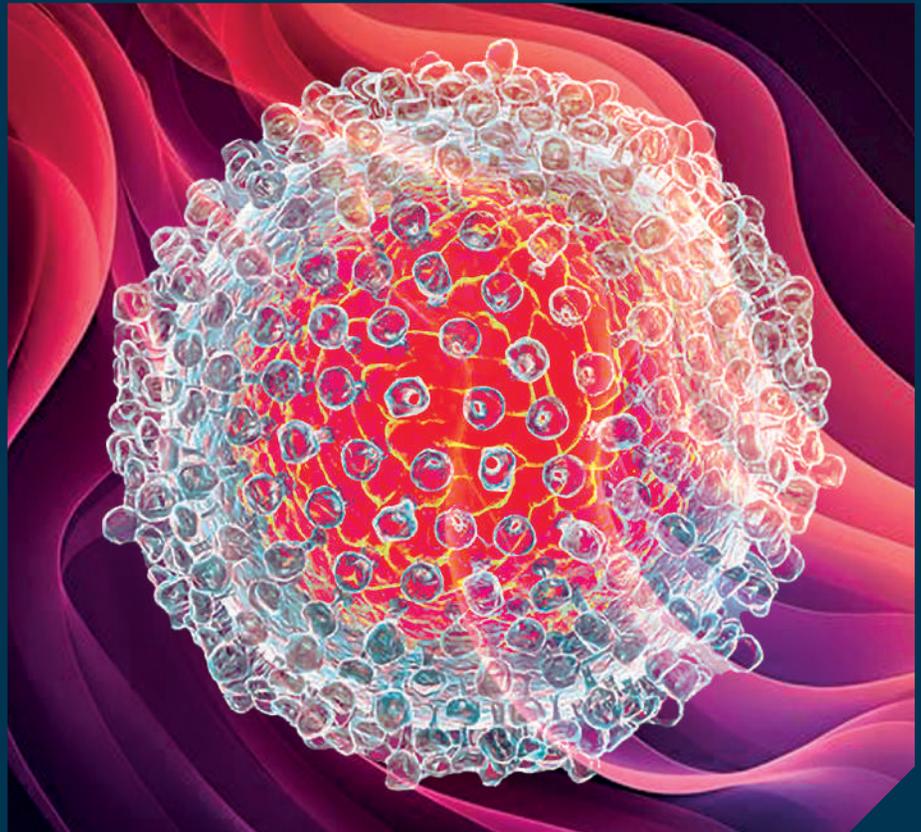
tro il 2030. I soggetti con disturbi emorragici congeniti non fanno eccezione condividendo con la popolazione generale le stesse percentuali di successo di eliminazione della viremia da HCV, dato di successo terapeutico non influenzato dalla infezione da HIV che spesso si può accompagnare alla diagnosi di epatite C nei soggetti sottoposti a prodotti emoderivati.

- **Come si riconoscono i pazienti con pregressa infezione da epatite C che hanno eliminato il virus?**

La risposta è semplice: sono soggetti che hanno una positività per gli anticorpi anti-HCV, che sono HCV-RNA negativi, ossia non hanno più tracce dimostrabili, ossia non hanno più tracce dimostrabili, secondo gli strumenti di laboratorio a nostra disposizione, del virus in circolo e per questo non sono più né infetti né infettanti.

- **Come è cambiata la situazione clinica dei pazienti con l'introduzione dei DAAs?**

L'introduzione dei DAAs ha cambiato decisamente l'aspettativa di vita dei soggetti infetti. Oggi sappiamo che ottenere una guarigione della infezione da HCV significa eliminare il rischio di sviluppo di cirrosi HCV correlata, la forma avanzata di malattia cronica di fegato. Un discorso particolare meritano i soggetti che eliminano il virus quando già hanno una malattia di fegato avanzata, ossia un alto stadio di fibrosi o una vera e propria cirrosi. Sappiamo infatti che in questi soggetti l'eliminazione dell'infezione è quasi simile ai soggetti con malattia di fegato meno avanzata. Tuttavia lo stadio di malattia prima del trattamento antivirale può influenzare il reale beneficio clinico ottenuto dal superamento della infe-



zione cronica da HCV. Mi spiego meglio portando l'esempio della cirrosi. Questa è la forma più avanzata di danno cronico al fegato stimato, nei soggetti non HIV positivi, intorno a 20-25 anni di esposizione prolungata a un qualsiasi agente eziologico, incluso l'HCV. Tale forma di danno strutturale al fegato, la cirrosi, appunto, può distinguersi in due importanti stadi clinici, intendendo cioè condizioni cliniche diverse in termini di sintomi e complicanze. Tali stadi sono la cirrosi compensata, in genere asintomatica, e la cirrosi scompensata, per intenderci, quella sintomatica, per esempio, per lo sviluppo di sanguinamento gastro intestinale da rottura di varici esofagee, ascite, encefalopatia epatica. La risoluzione della infezione da HCV permette di ridurre notevolmente il rischio di passaggio da una cirrosi compensata a una scompensata, abbattendo cioè notevolmente il rischio di sviluppo di una malattia di fega-

to avanzata sintomatica.

Tuttavia, in una maniera oggi solo in parte prevedibile, tale rischio non viene totalmente abolito in tutti i soggetti che eliminano l'infezione HCV quando sono già cirrotici.

In maniera simile un paziente che risolve l'infezione quando ha già una storia clinica di scompenso potrebbe continuare ad avere un rischio di complicanze legate alla cirrosi fino a mantenere la necessità di un trapianto epatico. Queste osservazioni sono poi particolarmente vere per quei soggetti che dopo la terapia di successo infettivologico con DAA, hanno comuni fattori di rischio di progressione di danno epatico cronico indipendentemente dalla infezione HCV e questi sono l'esposizione all'alcol, il diabete mellito, una vera e propria malattia metabolica.

In altre parole, un danno di fegato avanzato che causa una cirro-

segue da pagina 5

si è scatenato e sostenuto da un virus attivo come l'HCV ma, nelle forme più avanzate di malattia, eliminare il virus non basta, quindi i soggetti devono comunque ritornare dal loro epatologo per stabilire qual è la necessità di vigilanza periodica per le tipiche complicanze della malattia avanzata di fegato.

• **Pertanto, i pazienti con malattia epatica, anche se, grazie a queste terapie hanno eliminato il virus, non possono stare tranquilli rispetto alla progressione della loro malattia di fegato?**

Come dettagliato prima, la risposta è no, ma dobbiamo aggiungere, non totalmente, dipende infatti dalla situazione del fegato prima della terapia antivirale. Direi che, per essere pratici, i pazienti devono essere sicuri di aver ottenuto un grande beneficio dalla terapia antivirale che rimane il primo passo necessario per gestire il rischio di sviluppo di cirrosi e delle sue complicanze. Tuttavia, soggetti che erano già cirrotici, anche asintomatici, al tempo della terapia antivirale e soggetti che hanno fattori comuni di danno epatico come diabete, obesità, sindrome metabolica, esposizione all'alcol, devono concordare con il loro curante la strategia migliore di vigilanza. Questo è vero per complicanze come quelle citate di ascite, rischio di sanguinamento gastro intestinale, encefalopatia epatica, che sono le più comuni ed è poi particolarmente vero per il rischio di sviluppo di carcinoma epatocellulare, comunemente noto con la sigla HCC, che, informo, può insorgere anche prima di una cirrosi nei pazienti che hanno una malattia metabolica con storia di 'steatosi epatica', ossia grasso al fegato, in genere sospettato con una ecografia addominale e una buona anamnesi.

Un nostro recente report clinico sui primi 119 soggetti emofilici sottoposti a screening epatologico che hanno superato una infezione da HCV, molti dopo DAA, ha chiaramente mostrato una prevalenza di casi con steatosi epatica e malattia metabolica, la cosiddetta MASLD, del 39% e un 18 % di pazienti che avevano una fibrosi avanzata/cirrosi, tre de i quali con necessità di trapianto a causa di un HCC insorto nonostante il superamento della infezione HCV.



In questa esperienza la prevalenza di una assunzione alcolica a rischio di danno cronico al fegato è stata del 12%.

• **Quali sono i controlli che i pazienti devono continuare ad eseguire?**

Innanzitutto bisogna distinguere tra soggetti che avevano o meno una storia di fibrosi avanzata/cirrosi al momento della terapia con DAA. Tutti devono ricevere una buona anamnesi finalizzata a individuare l'esposizione ai più comuni fattori di rischio di danno cronico di fegato nonché la presenza o assenza di fibrosi avanzata/cirrosi al momento della terapia antivirale con DAA.

In caso di positività anamnesticca, sarà il medico di medicina generale e/o lo specialista epatologo che ha somministrato la terapia antivirale a decidere se è il caso di avviare un controllo periodico che consisterà nel monitoraggio di eventuali segni di avanzamento di malattia e di gestione dei rischi ad esso relativi. Per i soggetti senza storia di fibrosi avanzata/cirrosi al momento della eliminazione del virus, sarebbe consigliato un controllo periodico mediante biochimica degli enzimi epatici e degli indici di funzionalità di organo, una ecografia addominale e una misurazione della durezza del fegato mediante elastografia transiente per quantificare indirettamente il danno di fibrosi derivante dalla esposizione cronica al fattore di rischio residuo di malattia di fegato.

Tale monitoraggio è da concordare a mio avviso con lo specialista e, a meno di altre ragioni cliniche, dovrebbe essere una volta all'anno o anche in tempi ragionevolmente più dilatati decisi caso per caso.

Per i soggetti che al momento della terapia con DAA presentavano già una fibrosi avanzata/cirrosi, innanzitutto va avviata sorveglianza dell'HCC con eco-addome ogni sei mesi e misurazione della alfa-fetoproteina sierica.



Il monitoraggio poi di rischi di una cirrosi sintomatica possono prevedere elastografia transiente mediante fibroscan da combinare con la conta piastrinica, controlli biochimici, endoscopia digestiva alta, o esami radiologici di secondo livello quali TC e/o risonanza magnetica con mezzo di contrasto che vanno variamente combinati dipendendo dallo stadio di cirrosi, dalla storia di scompensi pregressi, presenza di complicanze come le varici esofagee e/o dalla individuazione di lesioni focali epatiche meritevoli di approfondimento per escludere l'HCC.

Raramente potrebbe essere indicata una biopsia epatica. Questa potrebbe essere indicata qualora l'epatologo considerasse l'esame determinante per un cambio terapeutico.

Qualora si optasse per questo tipo di approccio diagnostico, la decisione dovrebbe essere presa in ambienti di terzo livello con l'ematologo di riferimento la ottimizzazione della gestione del rischio emorragico di tale procedura.

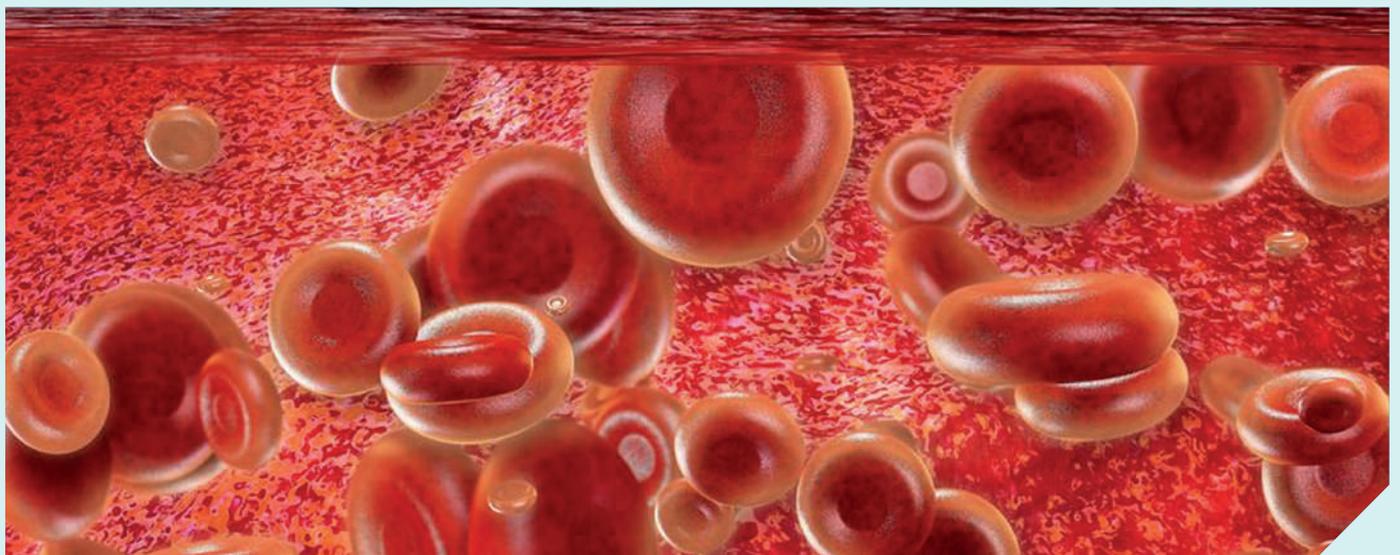
• **Quali sono le raccomandazioni che fa ai pazienti con malattia di fegato con o senza virus circolante?**

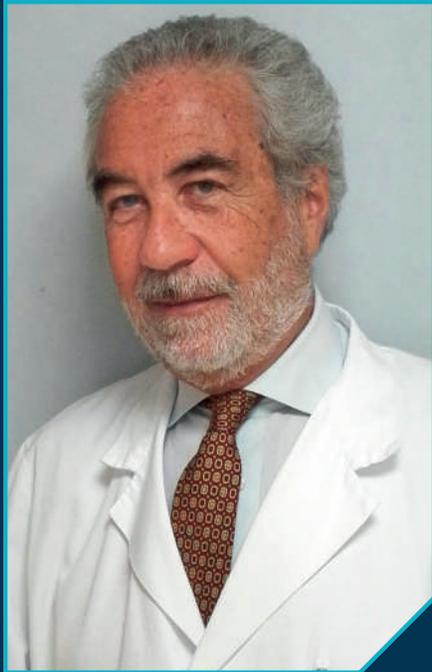
Ricordare innanzitutto che la salute del fegato è nelle nostre mani prima ancora che nelle mani della farmacologia. È forse questo un concetto

abusato dai media ma mai sufficientemente parte di quella che è la nostra formazione educativa: prevenire è meglio che curare. Insegnare ai giovani che l'alcol può far male, che mantenersi in forma, compatibilmente con le proprie capacità motorie e necessità dietetiche, oltre che di palato, è la prima raccomandazione in assoluto, evitare farmaci non necessari, attenzione a prodotti erboristici, integratori, anabolizzanti assunti senza sorveglianza medica per monitorare in tempo eventuali effetti epatotossici. Oggi poi abbiamo strategie farmacologico-comportamentali molto più efficaci rispetto al passato. Questa è una grande conquista, impariamo (esortativo!) a conoscere i benefici e i limiti dei risultati che possiamo raggiungere con un approccio specialistico o senza dimenticare il ruolo della medicina generale come prima sede di screening per il rischio di una malattia cronica di fegato.

E tale screening, sostengo non casualmente nel mio ruolo di docente di medicina interna, inizia soprattutto con una buona anamnesi.

Promuove ciò l'importante tradizione medica che portiamo avanti nelle nostre scuole che attribuiscono, proprio all'anamnesi l'avvio del rapporto di fiducia medico paziente.





INTERVISTA AL PROF. CONSALVO MATTIA

1. Che cos'è il dolore ?
2. Come si misura il dolore?
3. Quanti tipi di dolore conosciamo?
4. Quali strumenti abbiamo?
5. Bisogna aver paura degli analgesici?
6. Quali sono i rischi del FAI DA TE?
7. Per i pazienti affetti da MEC ?
8. Esistono linee guida?

Servizio a cura del Dott. Francesco Cucuzza

1. Prof Mattia, che cos'è il dolore?

Secondo la definizione dello IASP, "IL DOLORE È UNA SPIACEVOLE ESPERIENZA SENSORIALE ED EMOZIONALE, ASSOCIATA AD UN DANNO REALE O POTENZIALE DEI TESSUTI, O DESCRITTA IN TERMINI DI QUESTO DANNO"

Questa definizione racchiude la differenza tra "dolore" che è un'esperienza e "nocicezione", cioè la trasmissione dello stimolo doloroso dalla periferia al cervello.

La nocicezione è una risposta protettiva ed essenziale per il sistema nervoso, per riconoscere lo stimolo doloroso il più rapidamente possibile e per evitare l'esposizione ripetuta dei tessuti al danno.

Per permettere questo immediato allarme si attivano le terminazioni nervose libere (recettori) presenti nella cute, nel sottocute e nei visceri. Dopo l'arrivo dello stimolo doloroso, i centri cerebrali superiori lo elaborano e lo plasmano, trasformandolo alla fine in una sensazione assolutamente personale, il dolore, che terrà conto delle esperienze precedenti, delle aspettative e della situazione nella quale ci si trova in quel momento.

Per questo motivo una misurazione oggettiva del dolore è praticamente impossibile, ma si dovrà sempre affidarsi alla autovalutazione e della sua intensità da parte del paziente.

2. Come si misura il dolore? esiste uno strumento oggettivo di misurazione del dolore?

Tra tutti i sintomi possibili, il dolore è quello che presenta il maggior grado di soggettività:

- per la soglia molto diversa da individuo a individuo,
- per l'entità non strettamente correlata alla sede e alla causa,
- per la complessità di percezione ed espressione, molto diversa da persona a persona.

Quando si vuole misurare il dolore è necessario:

- stabilire la scala e la frequenza di valutazione;
- stabilire un riferimento temporale (nell'ultima settimana, nelle ultime 24 h) poiché la qualità e l'intensità del dolore cambiano nel tempo;
- utilizzare una rappresentazione corporea, perché il dolore spesso è presente in più sedi, con diversa eziopatogenesi, gravità e risposta al trattamento;
- riportare sulla cartella clinica la misurazione del dolore.

Le scale maggiormente utilizzate sono la VAS (Visual Analog Scale) cioè una linea retta di 10 cm. dove il paziente può indicare il punto tra 0 dolore e 10 il massimo dolore possibile, o più semplicemente una scala numerica NRS (numeric rating scale), in cui il paziente assegna un

numero da 0 a 10 all'intensità del proprio dolore.

Nella pratica clinica si deve considerare che la gravità del dolore di per sé può non essere sufficiente a giudicare l'efficacia del trattamento.

Infatti è importante valutare insieme al paziente

- quale è il livello di dolore che lui giudica tollerabile e con il quale si è abituato a convivere

- quale è il livello di sollievo dal dolore che il malato giudica soddisfacente da raggiungere

- se e quanto il dolore limita il paziente nelle proprie attività, se ha bisogno di aiuti esterni anche per piccoli gesti quotidiani

- quanto il dolore interferisce con la qualità di vita, se gioca, se lavora, se ha vita sociale

- come il paziente giudica il bilancio costo beneficio tra sollievo del dolore ed effetti collaterali imputati ai farmaci

- quanto ha seguito la terapia impostata, se ha ridotto autonomamente i dosaggi, se ha assunto altri farmaci analgesici

- ripetere alle visite successive lo stesso schema di valutazione, evidenziando insieme al paziente i punti di miglioramento o di peggioramento.

3. Quanti tipi di dolore conosciamo? Come facciamo a distiguerli?

La classificazione del dolore da un punto di vista patogenetico considera

- un dolore *nocicettivo* causato da stimoli a carico di strutture deputate a percepire il dolore (recettori del dolore o nocicettori) localizzati superficialmente nella pelle o in strutture dell'apparato locomotore (ossa, articolazioni e muscoli) o nei visceri. Nel primo caso parleremo di dolore somatico, nel secondo di dolore viscerale.

- Il dolore nocicettivo è determinato da un danno tissutale e scompare quando il danno stesso sia stato riparato

- Un dolore *neuropatico*, che è un dolore afinalistico conseguente a danno anatomico e/o disfunzione delle strutture destinate a trasmettere e percepire le informazioni dolorifiche (nervi periferici, radici nervose, midollo spinale ed altre strutture cerebrali).



- Il dolore neuropatico può persistere per mesi o anni dopo l'evento scatenante ed è quindi il risultato di un malfunzionamento del sistema e dei meccanismi di percezione delle informazioni dolorifiche del sistema nervoso. delle informazioni dolorifiche del sistema nervoso.

- Un dolore *nociplastico*, che è un dolore derivante dall'elaborazione anomala dei segnali del dolore, senza alcuna chiara evidenza di danno tissutale o

patologia che coinvolga il sistema somatosensoriale. sistema somatosensoriale. Vi rientrano stati dolorosi come fibromialgia, sindrome dell'intestino irritabile ed il mal di schiena aspecifico.

Dal punto di vista della durata classifichiamo il

DOLORE ACUTO

- Ad esordio improvviso.
- Si presenta pungente, localizzato, può irradiarsi.
- Esempi: fratture, dolore post partum, dolore post chirurgico.

DOLORE CRONICO

- Permane per almeno sei mesi.
- Sordo, dolente, persistente, diffuso.
- Il paziente può presentare segni di depressione.

4. Quali strumenti abbiamo per combattere il dolore?

Nella pratica clinica si deve considerare che la gravità del dolore di per sé può non essere sufficiente a giudicare l'efficacia del trattamento.

Infatti è importante valutare insieme al paziente

- ◆ quale è il livello di dolore che lui giudica tollerabile e con il quale si è abituato a convivere¹

- ◆ Quale è il livello di sollievo dal dolore che il malato giudica soddisfacente da raggiungere²

- ◆ se e quanto il dolore limita il paziente nelle proprie attività, se ha bisogno di aiuti esterni anche per piccoli gesti quotidiani²

- ◆ quanto il dolore interferisce con la qualità di vita, se gioca, se lavora, se ha vita sociale^{1,2}

- ◆ come il paziente giudica il bilancio costo beneficio tra sollievo del dolore ed effetti collaterali imputati ai farmaci²

- ◆ Quanto ha seguito la terapia impostata, se ha ridotto autonomamente i dosaggi, se ha assunto altri farmaci analgesici¹

- ◆ Ripetere alle visite successive lo stesso schema di valutazione, evidenziando insieme al paziente i punti di miglioramento o di peggioramento¹

5. Per i pazienti affetti da MEC le misure di contrasto al dolore sono diverse?

In PwH, la prima priorità è sempre quella di escludere il sanguinamento come causa di dolore.

Le emorragie articolari colpiscono direttamente la cartilagine, così come infiammazione sinoviale. Oltre alle strutture intraarticolari, tutti i tessuti che circondano le articolazioni, i tendini o i muscoli stessi, sono fonti possibili di dolore.

La profilassi per prevenire l'emorragia articolare rimane lo standard di cura, e l'aderenza a un regime è la chiave per ridurre gli episodi di sanguinamento.

Il monitoraggio della salute delle articolazioni è essenziale per identificare i primi segni di artropatia e consentire una regolazione tempestiva del trattamento. Strumenti di valutazione come l'ecografia muscoloscheletrica possono aiutare a migliorare la salute delle articolazioni, e un approccio multidisciplinare del team per ottimizzare l'assistenza nei pazienti con emofilia è fondamentale per migliorare la salute delle articolazioni.

Vi possono essere periodi di esacerbazione del dolore, che possono durare un paio d'ore o giorni. Con un andamento che assomiglia ad un "Flare", un bengala da illuminazione che sale in cielo e lentamente scende, continuando però a fare luce e illuminando la scena, il dolore caratteristicamente aumenta più o meno gradualmente e diminuisce altrettanto lentamente.

Questo aumento del livello del dolore, causato dalla condizione artrosica dell'articolazione, può essere indagato con l'ecografia e va gestito con un incremento momentaneo della terapia analgesica piuttosto che con la terapia sostitutiva.

6. Bisogna aver paura ad usare gli analgesici?

Per il trattamento del dolore dei pazienti Emofilici il farmaco di base è il Paracetamolo, che non interferisce con la coagulazione, utilizzato al suo dosaggio analgesico, che nell'adulto di circa 70 kg è 1 grammo, con intervalli di 8 ore. Si rientra così ampiamente nella dose massima giornaliera, che per l'adulto è di 4 gr/die.

Il Paracetamolo non è un antinfiammatorio ma è un analgesico centrale, poichè supera la barriera ematoencefalica ed esplica la sua azione farmacologica, mediante più meccanismi, a diversi livelli del SNC. In caso di mancato controllo del dolore si possono utilizzare, soprattutto se è presente una situazione di infiammazione, i FANS o i COXIBs, ben tenendo a mente i loro possibili effetti collaterali nella popolazione generale e quelli specifici nei pazienti emofilici. Per quanto riguarda i FANS, gli effetti dannosi si ripercuotono su apparato gastroenterico e rene e l'aspirina può avere effetti avversi sulla funzione piastrinica.

I COXIBs, sempre al più basso dosaggio possibile e per il minor tempo possibile, appaiono un'opzione ragionevole per controllare il dolore artrosico negli emofilici. Se si utilizza un trattamento con Coxibs sono richiesti un controllo

regolare della pressione arteriosa e della funzione renale. Questo permette di controllare in maniera efficace il dolore e migliorare la qualità della vita, minimizzando i rischi e gli eventi avversi associati a questi farmaci.

Oppioidi

L'utilizzo degli oppioidi per trattare il dolore moderato severo non deve essere demonizzato, anche nei pazienti emofilici. I vantaggi sono un buon controllo dolore severo, la tollerabilità gastrica, non rischio cardiovascolare.

Tra gli oppioidi, sempre in base ad una prescrizione medica, è possibile utilizzare la codeina in associazione con il paracetamolo, oppure oppioidi che agiscono anche sulle vie discendenti di modulazione del dolore, come il tramadolo o il tapentadolo, o buprenorfina cerotto a basso dosaggio, per il suo ridotto rischio di abuso.

Quando si decide di utilizzare un oppioide, è opportuno sempre rispettare la regola aurea: *Start, Low, Go Slow*, cioè partire con un dosaggio basso e salire lentamente. Si ridurranno così gli effetti collaterali tipici in un paziente naïve (sonnolenza, confusione, nausea) e si potrà ottenere l'adesione del paziente alla terapia.

7. Esistono linee guida o raccomandazioni per quanto riguarda la terapia del dolore nei pazienti affetti da malattie emorragiche congenite?

Secondo le raccomandazioni internazionali, la terapia sostitutiva è il primo approccio per migliorare il sintomo dolore somministrando la dose appropriata di concentrato per aumentare adeguatamente il livello del fattore del paziente.

Il Protocollo R.I.C.E. prevede:

- il riposo,
- il ghiaccio,
- l'elevazione
- la compressione dell'arto e il rilassamento, oltre a numerosi e disparati rimedi fisici, psicologici e naturali.

Questa gestione però è criticabile e presenta alcuni problemi, come ad esempio l'utilizzo del ghiaccio: infatti, anche se la sensazione di dolore viene alleviata, i potenziali effetti avversi dell'utilizzo del ghiaccio nell'emartrosi emofilica acuta (come le alterazioni della aggregazione piastrinica) non dovrebbero essere sottovalutati.

Il trattamento farmacologico del dolore è già stato accennato prima e va inserito in un protocollo



di salute articolare da seguire costantemente. Strumenti di valutazione come l'ecografia muscoloscheletrica possono aiutare a migliorare la salute delle articolazioni e un approccio multidisciplinare del team (Ematologo, Ortopedico, Fisiatra, FKT, Terapista del Dolore, Chirurgo) è fondamentale per migliorare la salute delle articolazioni e per ottimizzare l'assistenza nei pazienti con emofilia.

8. Quali sono i rischi del FAI DA TE, nel caso di terapia del dolore?

Nelle patologie croniche, che impongono trattamenti di lunga durata, l'aderenza alle terapie si riduce più di frequente, perché il paziente non assume i farmaci nei modi e tempi prescritti, oppure interrompe la terapia per l'insorgenza di effetti collaterali che non tollera.

Per quanto attiene il trattamento del dolore i pazienti emofilici adulti, soprattutto i più anziani, sono talmente abituati al dolore che spesso non affrontano questo aspetto con il medico.

Accade così che i medici non sono sempre consapevoli di cosa assume il proprio paziente per alleviare il dolore, perché l'automedicazione è una pratica molto diffusa in questi pazienti.

Poiché l'incidenza di questo dolore persistente incrementa con l'età, sarà necessario scegliere farmaci analgesici che non interferiscano con la funzione renale, epatica o che abbiano un impatto negativo sulla coagulazione o sulla pressione arteriosa, spesso i pazienti anziani già politrattati per altre patologie.

Utilizzare farmaci analgesici senza informare il medico curante può rivelarsi rischioso, soprattutto per gli effetti collaterali di queste sostanze su vari organi ed apparati, o per l'interazione con altri farmaci prescritti per malattie concomitanti, come l'ipertensione.

RACCONTI DI VIAGGI



Ernesto Borrelli Presidente A.E.L. - Associazione Emofilici Lazio

Attualmente consulente e docente per diverse istituzioni pubbliche e private, sia in Italia che all'estero, ha operato per l'Istituto Centrale per il Restauro (ICR) e come funzionario dell'International Centre for the Study of the Preservation and Restoration of Cultural Property (ICCROM). Esperto del Comitato Tecnico "Cultural Heritage" (CEN), fa parte della Commissione UNI-Beni Culturali ed è membro ICOM (commissione tematica Conservazione). Ha svolto attività di Consulente per l'UNESCO, per l'Agenzia Italiana per la Cooperazione allo sviluppo, per l'UNOPS (United Nations Office for Project Services). Docente presso l'ICR (Scuola di Alta Formazione-SAF) ed è frequente relatore in corsi e convegni internazionali. Autore di numerosi articoli scientifici in tema di conservazione del Patrimonio Culturale.

Le descrizioni, le osservazioni e i ricordi riportati nel libro "Racconti di viaggio" si riferiscono alle esperienze di chi per anni, per motivi di lavoro, è venuto in contatto con il patrimonio culturale in Italia e



nel resto del mondo. Il vero protagonista di questi racconti sono luoghi descritti, le emozioni che essi hanno suscitato agli occhi di un addetto ai lavori, l'umanità incontrata, la passione, l'entusiasmo che ho cercato di trasmettere ad altri, l'attenzione e l'interesse suscitato anche sui miei cari. Il testo percorre un considerevole numero di siti del patrimonio culturale mondiale descritti ed interpretati attraverso una serie di racconti di viaggi che vanno dall'America latina all'Asia, incluso il Medio Oriente, l'Africa, il Caucaso e ovviamente l'Europa.

I racconti sono articolati in un continuo susseguirsi di una componente in chiave saggistica alternata ad una componente narrativa anche autobiografica.

VULNERABILI

Maria Russo - Ricercatrice in Filosofia Morale, Università Vita Salute San Raffaele



Quando il primo numero di EX vide la luce nel 1974 non esitò a dichiarare la sua posizione politica (nel senso più alto del termine): coloro che soffrono di una qualche malattia sociale non devono accettare di restare ai margini del corpo collettivo, ma devono rivendicare i loro diritti di cittadinanza, primo tra tutti quello di avere una voce autonoma, capace di raccontare, arricchire, se serve denunciare. I soggetti più vulnerabili, infatti, lungi dal dover essere esclusivamente oggetto di ricerca e di discorsi altrui (scienziati, tecnici, politici) hanno anzitutto bisogno di accedere a una piattaforma in cui potersi rappresentare e narrare in prima persona, come soggetto testimone di quella particolare forma di vita, caratterizzata da limiti, difficoltà, ma anche risorse ed esperienze significative. Nel mito della crescita, dell'abbondanza e del progresso che ha attraversato la storia dell'Oc-

cidente c'era la promessa di non lasciare nessuno indietro. Eppure, d'agli anni Settanta il cammino verso la disintegrazione del Welfare State è stato intrapreso senza remore dalle politiche che godevano di una posizione di leadership; basti pensare alla condizione attuale del sistema sanitario statunitense, la cui forma privata sta sempre più fungendo da modello per la sanità di altri paesi che fino a poco tempo fa potevano vantare l'eccellenza nel settore pubblico.

A pagare il prezzo più alto sono stati, come sempre, i soggetti più vulnerabili, considerati implicitamente un peso per una società che nasconde il suo disinteresse dietro il pretesto della sopravvivenza economica.

Ovviamente i vulnerabili non sono esclusivamente cittadini affetti da qualche malattia genetica, ma anche gli immigrati, coloro che necessitano di supporto economico e non solo, tutti i *dannati della terra*, che spesso vengono presentati dagli storytelling più feroci e populistici come la causa di ogni problema, dalla stagnazione economica alla disoccupazione, dalla criminalità alla perdita di identità nazionale.

Il successo del populismo passa per la condanna dei più deboli, rei di contagiare con la loro debilitazione l'intero corpo sociale. E quando non vengono menzionati direttamente (come, per esempio, nella campagna contro l'immigrazione lanciata dal fronte *Leave di Brexit*), vengono dimenticati nell'indifferenza. Come se ognuno, in quella che Christopher Lasch aveva già definito come una cultura diffusa del narcisismo, dovesse anzitutto salvarsi la propria pelle.

Nel percorso di conquista di nuove libertà individuali e di consumo si è spesso dimenticato il grande altro, quello che sta ai margini, nei ghetti come negli ospedali, l'altro che è meglio non vedere e a cui è meglio non pensare, perché tanto "non c'è niente che si possa fare".

La temperatura del progresso, dovrebbe essere misurata proprio a partire dalla capacità che ha una società di prendersi cura dei suoi soggetti più deboli, al di là di qualsiasi facile e temporanea strumentalizzazione politica, o di qualche ipocrita interesse che maschera qualsiasi forma di aiuto in beneficenza supererogatoria.

Troppo spesso il progresso è stato appiattito sull'evoluzione delle scoperte scientifiche e tecnologiche, di cui il nostro tempo fa grande vanto, anche quando, dietro alle promesse di maggiori opportunità per tutti, c'è invece il posizionamento di nuove forme di discriminazione e di esclusione. Servirebbe, allora, un progetto politico che con forza richiami un altro tipo di progresso, che non si conduce da solo, come una promessa di sviluppo determinista, bensì un progresso faticoso, che dipende solo ed esclusivamente dagli esseri umani, che è un progresso verso forme più inclusive ed eque di società.

Per fare questo, però, la vulnerabilità deve essere interpretata e raccontata come qualcosa di prezioso, non una debolezza, bensì una risorsa di valore per l'intera società.

Mai come oggi servirebbe un progetto di riscoperta del legame sociale, superando l'idea di relazione del "social contact", basata su dinamiche di approvazione e conformismo, per riscoprire che cosa significa confrontarsi con qualcuno che ha un'esperienza di vita totalmente diversa dalla propria.

EX vuole portare avanti una piccola parte di questo progetto, dando la possibilità di entrare in un mondo ricco di senso e di vita **di cui** troppo poco si parla, **con cui** troppo poco si parla.



A cura di Alessandra Camerini
 Responsabile delle Relazioni con i Pazienti
 e le Associazioni e del Servizio Info Rare

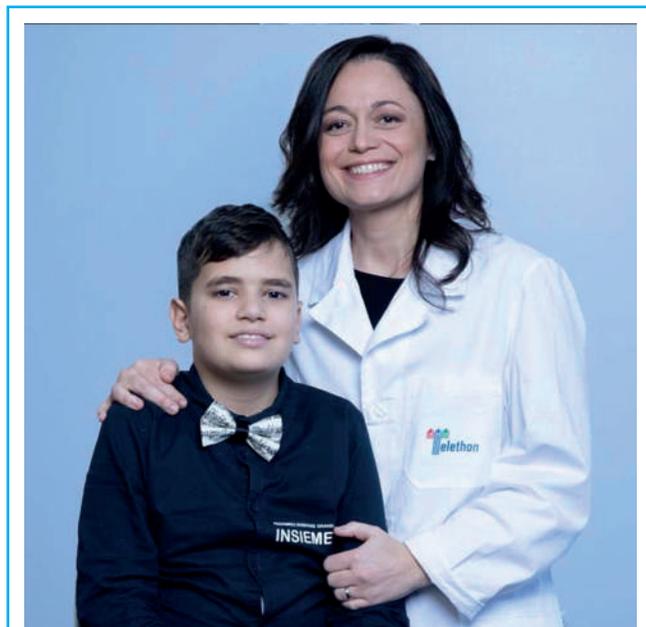
FONDAZIONE TELETHON ANNUNCIA L'IMPEGNO A RENDERE DISPONIBILE AI PAZIENTI LA TERAPIA GENICA PER LA SINDROME DI WISKOTT-ALDRICH

Alla vigilia della XXVI Giornata Mondiale delle Malattie Rare, siamo molto orgogliosi di condividere con voi questa notizia: l'impegno di Fondazione Telethon nel far sì che la **terapia genica per la sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)**, una malattia genetica rara del sistema immunitario, **possa essere presto disponibile**.

Il nostro Segretario Generale Francesca Pasinelli dichiara: "Non c'è occasione migliore della Giornata Mondiale delle Malattie Rare per annunciare il nostro impegno a rendere disponibile come trattamento anche la terapia genica per la sindrome di Wiskott-Aldrich.

Dopo la decisione presa per la terapia genica per l'ADA-SCID, **vogliamo garantire la disponibilità di un altro trattamento che altrimenti rischierebbe il mancato accesso al mercato.**

Essere stati selezionati dall'EMA per il suo programma europeo di sviluppo di terapie avanzate è un riconoscimento della nostra capacità di portare questa terapia all'approvazione in Europa, grazie alla nostra visione e alle competenze di cui disponiamo".



Fabian, paziente trattato con la terapia genica per la sindrome di Wiskott-Aldrich, e Francesca Ferrua, immunologa pediatrica

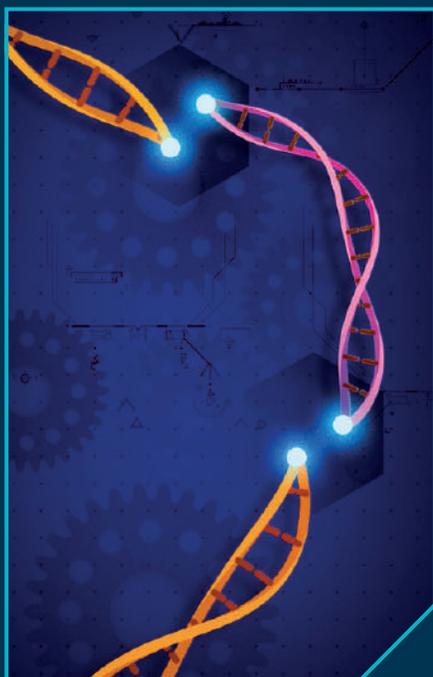
Questa decisione è la seconda tappa di un percorso assolutamente pionieristico tracciato da Telethon per evitare che terapie geniche, potenzialmente in grado di cambiare la storia naturale di malattie molto gravi, siano indisponibili ai pazienti. Già lo scorso settembre la Fondazione aveva annunciato di essersi assunta la responsabilità di produrre e distribuire la terapia genica per un'altra rara immunodeficienza, l'ADA-SCID, che, nonostante la conferma della sua efficacia e sicurezza rischiava di non essere più disponibile.

Oggi è la volta della **terapia genica per la sindrome di Wiskott-Aldrich**, anch'essa nata nei laboratori **dell'Istituto San Raffaele-Telethon di Milano** e successivamente oggetto di una partnership industriale. Tuttavia, nel 2022 l'azienda farmaceutica che l'aveva in licenza ha annunciato il proprio disinvestimento nel campo delle immunodeficienze, prima della richiesta dell'autorizzazione all'immissione in commercio all'EMA.

Fondazione Telethon ha quindi ottenuto la restituzione della licenza e si è lanciata in una nuova sfida: ottenere l'approvazione di questa terapia da parte degli enti regolatori. L'impegno di renderla quindi disponibile per i pazienti che ne hanno bisogno risponde alla missione della Fondazione, che è quella di far avanzare la ricerca scientifica verso la cura delle malattie rare, che nel mondo riguardano ben 300 milioni di persone.

Nel frattempo, **l'EMA ha selezionato Telethon e il programma di sviluppo di questa terapia per il suo progetto pilota di accelerazione**, che supporta realtà accademiche e organizzazioni non profit nello sviluppo di terapie avanzate. La Fondazione sarà affiancata attraverso un rigoroso processo di consulenza regolatoria e di verifiche pre-autorizzazione nella richiesta di immissione in commercio in Europa.

Siamo lieti di condividere questa notizia con voi, che siete la nostra comunità e che siete certamente consapevoli dell'enorme valore e innovazione di questo annuncio e del percorso che stiamo tracciando.



IL LUNGO VIAGGIO SCIENTIFICO DEL SIROLIMUS (RAPAMICINA): DAL SUOLO DELL'ISOLA DI PASQUA (RAPA NUI) ALLE SPERIMENTAZIONI CONDOTTE PRESSO IL CENTRO "CHIARA GEMMO ED ELIO ZAGO" PER LA RICERCA SULLA β -TALASSEMIA (UNIVERSITÀ DI FERRARA)

A cura di **Roberto Gambari, Cristina Zuccato, Alessia Finotti**: Centro "Chiara Gemmo ed Elio Zago" per la Ricerca sulla Talassemia, Università di Ferrara

1. Perché indurre emoglobina fetale (HbF) in pazienti con β -talassemia

Le β -talassemie sono tra le emoglobinopatie ereditarie più comuni al mondo, e sono dovute a mutazioni autosomiche nel gene che codifica per la β -globina, causando un'assenza o una bassa sintesi di questa proteina nelle cellule eritropoietiche [1]. I fenotipi vanno da quelli asintomatici (portatore β -talassemico), all'anemia clinicamente rilevante che è classificata come β -talassemia trasfusione-dipendente (TDT, inclusa la talassemia major) e β -talassemia non trasfusione-dipendente (NTDT, talassemia intermedia).

È ampiamente riconosciuto che un'elevata produzione di emoglobina fetale (HbF) in età adulta determina un miglioramento del quadro clinico in pazienti con β -talassemia [2]. Le prime osservazioni cliniche che suggeriscono l'importante ruolo dell'HbF provengono da pazienti con forme rare di β -talassemia, in particolare quelli con ampie delezioni responsabili della $\delta\beta$ -talassemia o persistenza ereditaria dell'emoglobina fetale (HPFH), con assenza di produzione di β -globina associata ad un'elevata quantità di produzione di catene γ -globiniche e conseguenti alti livelli di HbF, che determinano un decorso clinico relativamente benigno. Studi clinici recenti hanno dimostrato

che la produzione più elevata di HbF in soggetti con fenotipo HPFH migliora il decorso clinico in una grande varietà di pazienti con β -talassemia.

In questo articolo, presenteremo la storia della rapamicina (sirolimus), dalla sua scoperta alla sua validazione, e l'attività dei ricercatori del Centro "Chiara Gemmo ed Elio Zago" per la Ricerca sulla Talassemia, finalizzata a caratterizzare la rapamicina come induttore di HbF e verificarne l'impiego in studi clinici pilota su pazienti con β -talassemia.

2. Dalla spedizione METEI alla scoperta della rapamicina

L'affascinante storia della scoperta della rapamicina è iniziata durante la spedizione canadese METEI (Medical Expedition to Easter Island) all'Isola di Pasqua (Rapa Nui). La spedizione METEI era composta da un team di circa 40 medici e scienziati [3-5] che si imbarcarono nel novembre del 1964 ad Halifax, Nuova Scozia. Essi erano diretti all'Isola di Pasqua, che nelle carte geografiche è rappresentata da un puntino a forma di triangolo nel Pacifico meridionale, situato a più di 2000 km dal più vicino centro abitato.

La spedizione aveva diversi obiettivi e attività, sia scientifiche che metodologiche e infrastrutturali: un'indagine medica integrata per l'identificazione e

la valutazione del ruolo dei fattori ambientali ed ereditari in una popolazione isolata, come la popolazione nativa dell'isola di Pasqua. Sono stati condotti studi su fattori ecologici, sociologici, antropologici, genetici, microbiologici ed epidemiologici, insieme allo sviluppo di metodi di procedure di campionamento, raccolta e trasporto di sangue e altro materiale biologico. Un altro obiettivo importante era anche quello di realizzare un centro sull'isola di Pasqua per l'assistenza sanitaria della popolazione, fornendo infrastrutture e strutture per studi di follow-up. L'isola di Pasqua era apparsa agli organizzatori (tra i quali il Dr. Stanley C. Skoryna, Direttore del Laboratorio di Ricerca Gastro-Intestinale e professore associato alla McGill University, Montreal) un ottimo sito per raggiungere gli obiettivi del METEI, poiché Rapa Nui, come è noto, si trova nel sud-est del Pacifico a 2300 miglia (3700 km) al largo della costa del Cile ed è l'isola abitata più isolata del mondo, con una popolazione indigena (nel dicembre 1964) di 949 abitanti. L'unico contatto esterno regolare degli isolani con la terraferma era una nave di rifornimento annuale. Un ulteriore obiettivo era identificare e purificare nuovi agenti antimicrobici. In particolare, i microbiologi della spedizione erano profondamente interessati a capire perché la po-

polazione indigena dell'Isola di Pasqua, nonostante andasse in giro a piedi nudi, non si ammalasse di tetano.

Ulteriori informazioni sulla spedizione METEI possono essere trovate nell'articolo di James A. Boutillier (Rapa Nui Journal 1992) [4] e in un libro recentemente pubblicato da Jacalyn Duffin (Stanley's Dream: The Medical Expedition to Easter Island) [5]. La descrizione della scoperta della rapamicina e delle sue applicazioni in biomedicina (incluso anche gli studi pre-clinici e clinici sulla talassemia) è riportata in dettaglio nell'articolo "The Long Scientific Journey of Sirolimus (Rapamycin): From the Soil of Easter Island (Rapa Nui) to Applied Research and Clinical Trials on β -Thalassemia and Other Hemoglobinopathies" [6].

Durante la spedizione del 1964, il microbiologo Georges N \acute{o} gr \acute{a} dy raccolse campioni di suolo da diverse parti dell'isola per vedere se poteva riportare materiale utile per identificare gli agenti antimicrobici responsabili della resistenza degli abitanti dell'isola di Pasqua al tetano [5,6]. Nei campioni che aveva raccolto non furono trovate spore di tetano come ci si aspettava. Tuttavia, invece di buttare il terreno, i campioni furono dati agli scienziati che studiavano i composti medicinali prodotti dai batteri, presso Ayerst Pharmaceuticals [6]. All'interno di un campione di suolo ottenuto dalla spedizione METEI nell'Isola di Pasqua, fu identificato un microrganismo produttore di antibiotici: lo *Streptomyces hygroscopicus*. Il principio attivo (un macrolide lipofilo) fu estratto con solvente organico dal micelio, isolato in forma cristallina e denominato rapamicina.

In studi successivi, la rapamicina risultò attiva contro *Candida albicans*, *Microsporum gypseum* e *Trichophyton granulosum*. Il programma terapeutico per lo sviluppo del National Cancer Institute (NCI) dimostrò inoltre che la rapamicina era in grado di inibire la proliferazione cellulare in linee cellulari tumorali. Queste osservazioni hanno incrementato gli studi per capire meglio il meccanismo alla base dell'attività antitumorale. Questi studi, insieme ad altri che hanno

evidenziato le bioattività della rapamicina, hanno aumentato l'interesse anche economico nei confronti di questo composto e reso possibile la ricerca biomedica in un importante campo di indagine.

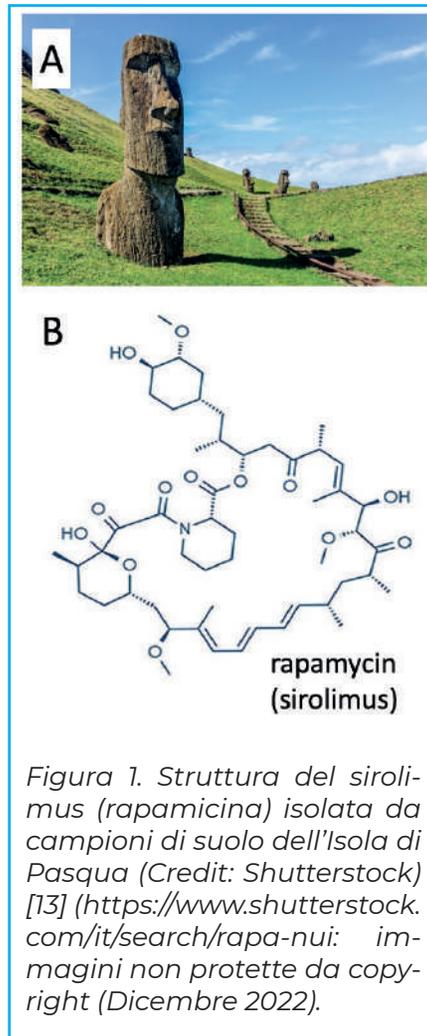


Figura 1. Struttura del sirolimus (rapamicina) isolata da campioni di suolo dell'Isola di Pasqua (Credit: Shutterstock) [13] (<https://www.shutterstock.com/it/search/rapa-nui>: immagini non protette da copyright (Dicembre 2022).

3. La Rapamicina: applicazioni biomediche

Il meccanismo d'azione della rapamicina (Figura 1 per la struttura chimica) prevede l'interazione con il recettore citoplasmatico FK506-binding protein-12 (FKBP12); questa interazione genera un complesso FKBP12-rapamicina che si lega e inibisce l'attivazione di mTOR [6] che è una proteina che regola numerosi processi biologici, tra i quali la proliferazione e la motilità cellulare. L'inibizione di mTOR porta alla soppressione della proliferazione delle cellule T, e l'inibizione della progressione delle cellule dalla fase G1 alla fase S del ciclo cellulare.

Gli inibitori di mTOR sono utiliz-

zati come agenti immunomodulatori, in particolare nell'ambito della prevenzione del rigetto del trapianto; va inoltre sottolineato che mTOR è un modulatore centrale delle risposte cellulari ai cambiamenti ambientali, ai nutrienti e allo stato dell'ossigeno ed è stato implicato nella regolazione della crescita cellulare, traduzione, autofagia, riarrangiamenti citoscheletrici e sopravvivenza cellulare.

La disregolazione della via mTOR è implicata in numerose malattie (in particolare nei disordini neoplastici). Pertanto, gli inibitori di mTOR (come il sirolimus e tutti gli analoghi strutturali della rapamicina), mostrano una serie di effetti utili dal punto di vista clinico. Ad esempio, il sirolimus e molti tra gli analoghi della rapamicina sono stati impiegati per il trattamento del trapianto di rene, cuore e fegato, per il trattamento del lupus eritematoso sistemico (LES), della linfangioleiomiomatosi (LAM), della sclerosi tuberosa complessa, del meningioma ricorrente, di tumori neuroendocrini pancreatici, di tumori tiroidei, del carcinoma mammario avanzato, di linfomi a cellule B, del carcinoma metastatico del rene [6].

Inoltre, la rapamicina mostra effetti interessanti sulla longevità. I primi dati che suggeriscono che la rapamicina potrebbe influenzare la longevità provengono da studi con invertebrati. È stato ad esempio dimostrato che mutazioni di TOR aumentavano la durata della vita di *Caenorhabditis elegans*. Inoltre, è stato dimostrato che mutazioni di TOR aumentavano la durata della vita della *Drosophila*. Sulla base di queste evidenze sperimentali, è stato proposto un programma di ricerca per studiare l'effetto della somministrazione di rapamicina ai topi.

I primi dati di questo studio hanno dimostrato che la somministrazione di rapamicina era efficace nell'aumentare la durata della vita dei topi. A partire dai primi studi del 2009, ne sono stati condotti ulteriori approfondimenti che hanno confermato che la rapamicina aumenta la durata della vita dei topi maschi e femmine.

segue da pagina 15

L'effetto della rapamicina sulla durata della vita va considerato anche perché è stato replicato in molti laboratori da parte di diversi gruppi di ricerca, utilizzando diversi ceppi di topi da laboratorio trattati con e con diversi regimi di dosaggio della rapamicina [6].

Infine, occorre ricordare che molti studi hanno dimostrato che inibitori di mTOR sono in grado di migliorare le risposte ai vaccini, specialmente negli anziani. Ad esempio, è stato segnalato un impatto del trattamento con rapamicina sull'efficacia del vaccino antinfluenzale. I risultati in questo campo della ricerca preclinica dimostrano che gli inibitori di mTOR e altri farmaci geroprotettivi potrebbe essere considerati per migliorare la capacità di affrontare le malattie che caratterizzano la popolazione anziana [6].

In generale, gli studi effettuati hanno concordemente dimostrato che gli inibitori di mTOR potrebbero svolgere un ruolo importante nel potenziamento della vaccinazione delle persone anziane e fragili, nonché della funzione delle cellule T memoria in generale [6].

4. Breve storia del Centro "Chiara Gemmo ed Elio Zago per la Ricerca sulla β -talassemia.

Due iniziative hanno rappresentato la base per la costituzione del Centro "Chiara Gemmo ed Elio Zago per la Ricerca sulla β -talassemia.

La prima iniziativa è la costituzione e l'attività del "Thal-Lab" (Laboratorio di ricerca sulla terapia farmacologica e farmacogenomica della talassemia), grazie all'instancabile attività di Elio Zago, allora presidente dell'Associazione Veneta per la Lotta alla Talassemia (AVLT, Rovigo). Il Thal-Lab nasce il 1° luglio 2000 a seguito di un Accordo di Collaborazione tra il Centro di Biotecnologie dell'Università di Ferrara (CBF) e l'AVLT. Gli obiettivi erano molteplici: dare respiro internazionale alla ricerca mediante collaborazioni tra centri di ricerca di vari Paesi, tutelare i risultati della ricerca con brevetti

internazionali, cercare l'interesse dell'industria farmaceutica per lo sviluppo dei prodotti del Laboratorio (<https://www.avlt.it/thal-lab/>). Per quanto riguarda il primo punto le collaborazioni più fruttuose sono state quella con Eitan Fibach (Hebrew University, Hadassah School of Medicine di Gerusalemme, Israele) e quella con il Prof. Stefano Rivella (Laboratorio di ricerca sulla terapia genica della talassemia della Cornell University, New York, U.S.A.) Queste collaborazioni sono state decisive per la formulazione, presentazione e conduzione del progetto europeo THALAMOSS (THALAssaemia MODular Stratification System for personalized therapy of β -talassemia). Questo progetto europeo aveva come obiettivo principale lo sviluppo di set universali di marcatori e tecniche per la stratificazione dei pazienti con β -talassemia in sottogruppi di trattamento per (a) insorgenza e frequenza delle trasfusioni di sangue, (b) scelta dei protocolli per la chelazione del ferro, (c) induzione dell'emoglobina fetale (HbF), (d) efficacia di nuovi protocolli della terapia genica. Al momento della proposta e dell'attuazione del Progetto THALAMOSS non esisteva un quadro affidabile che potesse guidare le decisioni terapeutiche e il trattamento personalizzato della β -talassemia. L'impatto di THALAMOSS era costituito dalla fornitura di

nuovi biomarcatori per distinti sottogruppi di trattamento nella β -talassemia, identificati mediante analisi combinate di genomica, proteomica, trascrittomica e colture tissutali, e la creazione di tecniche di routine per il rilevamento di questi marcatori. Gli strumenti e le tecnologie sviluppate dai ricercatori del progetto THALAMOSS avrebbero facilitato l'identificazione di nuovi test diagnostici, farmaci e trattamenti specifici per sottogruppi di pazienti, e avrebbero guidato approcci terapeutici per la β -talassemia, compresi trattamenti medici personalizzati.

I principali ricercatori di THALAMOSS sono stati R.Gambari (Università di Ferrara, Italia), M. Kleanthous (The Cyprus Foundation for Muscular Dystrophy Research, Cipro), S.Philipsen (Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam, Paesi Bassi), E.Katsantoni (Ricerca biomedica Foundation, Accademia di Atene, Grecia), S.Rivella (Cornell University, NY, e The Children's Hospital of Philadelphia, USA), P.Holub (Masaryk University, Repubblica Ceca), P. Moi (Università di Cagliari), S. Menzel e SL.Thein (King's College Hospital, Regno Unito), E.Voskaridou (Laiko General Hospital, Grecia). Le piccole/media imprese (PMI) partecipanti sono state Biocep (Israele), NovaMechanics Ltd. (Cipro) e IRBM (Italia).

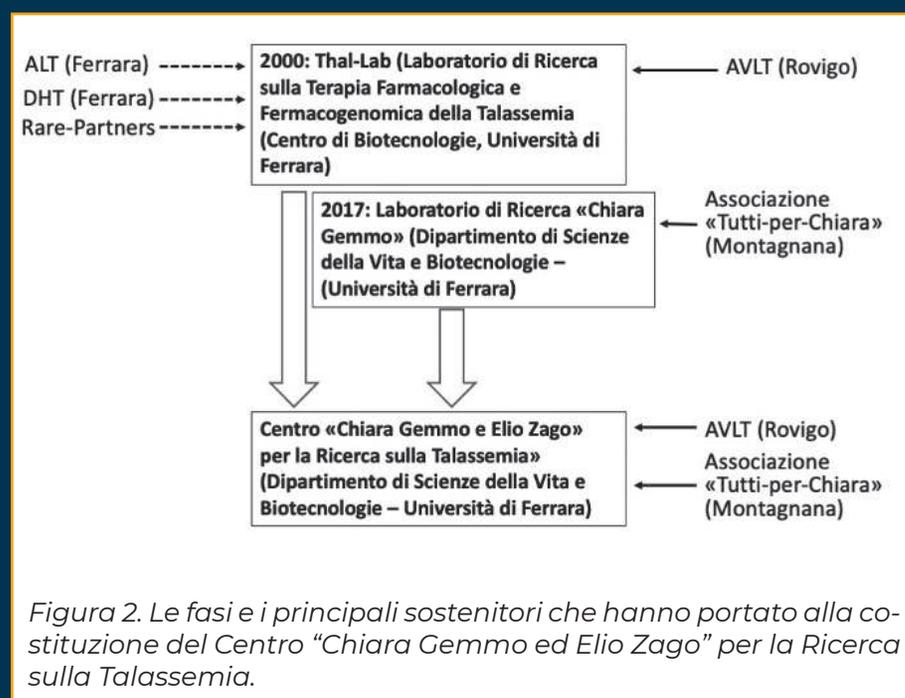


Figura 2. Le fasi e i principali sostenitori che hanno portato alla costituzione del Centro "Chiara Gemmo ed Elio Zago" per la Ricerca sulla Talassemia.

Attività industriali sono state fornite anche da Harbour Antibodies (Paesi Bassi).

Durante la partecipazione al progetto THALAMOSS, L'attività del Thal-Lab si è avvalsa della fruttifera collaborazione con ricercatori clinici. tra i quali la Dott.ssa Maria Rita Gamberini (Unità Operativa Interdipartimentale di Day Hospital della Talassemia e delle Emoglobinopatie, Arcispedale S. Anna di Ferrara), il Dott. Francesco Chiavilli (Department of Transfusional Medicine - ULSS 18, Rovigo), il Dott. Claudio Favre e il Dott. Francesco Massei (Unità Operativa Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa), la Dott.ssa Katia Paciaroni e il Dott. Lucarelli (International Centre for Transplantation in Thalassaemia and Sickle Cell Anaemia, Mediterranean Institute of Haematology, Policlinic of "Tor Vergata" University, Roma).

I risultati più rilevanti generati da queste collaborazioni è la costituzione di biobanche cellulari, la identificazione del sirolimus come induttore della produzione di HbF e la identificazione di un nuovo bersaglio molecolare per indurre HbF (il repressore LYAR). L'attività del Thal-Lab è stata anche potenziata da un Accordo di Collaborazione stilato nel gennaio 2004, tra il Centro Di Biotecnologie dell'Ateneo di Ferrara e l'AVLT e da due finanziamenti quinquennali da parte della Fondazione Cassa di Risparmio di Padova e Rovigo (2001-2005 e 2006-2010).

La seconda iniziativa alla base della costituzione del Centro "Chiara Gemmo ed Elio Zago" per la Ricerca sulla β -talassemia è nata dalla proposta di dedicare un Laboratorio del Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie alla memoria di Chiara Gemmo (una brillante giovane ricercatrice del Thal-Lab prematuramente scomparsa che aveva passato un periodo di ricerca molto produttivo presso il Laboratorio del Prof. Rivella alla Cornell University, N.Y.). La giovane ricercatrice si trovava in Bolivia, impegnata in un tour in Sudamerica per presentare un suo studio sul sangue.

Nel 2022 si è costituito il Centro "Chiara Gemmo ed Elio Zago"

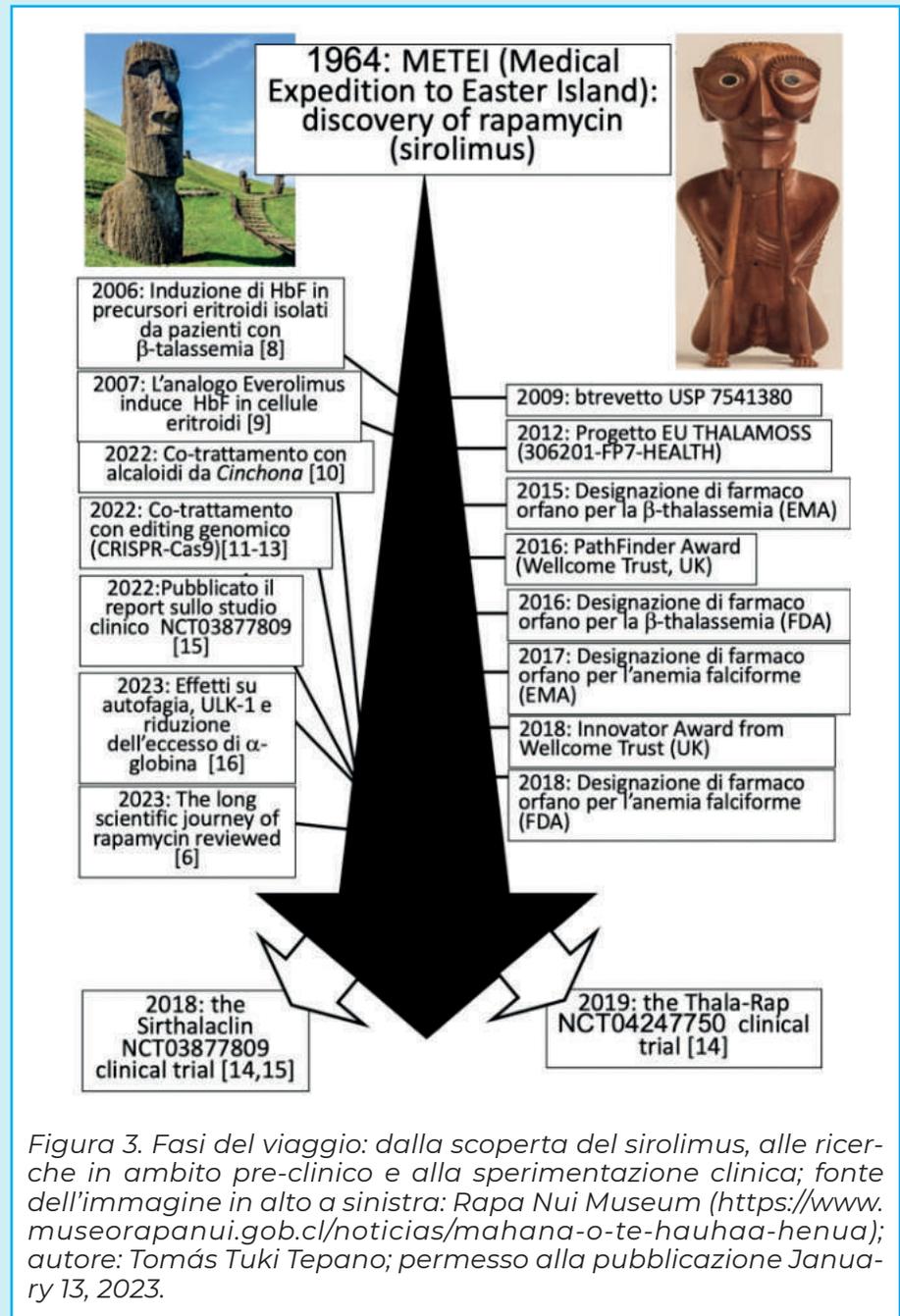


Figura 3. Fasi del viaggio: dalla scoperta del sirolimus, alle ricerche in ambito pre-clinico e alla sperimentazione clinica; fonte dell'immagine in alto a sinistra: Rapa Nui Museum (<https://www.museorapanui.gob.cl/noticias/mahana-o-te-hauhaa-henua>); autore: Tomás Tuki Tepano; permesso alla pubblicazione January 13, 2023.

per la Ricerca sulla Talassemia, costituito idealmente dal Thal-Lab e dal Laboratorio intitolato a Chiara Gemmo. I principali sostenitori del Centro sono stati l'Associazione Tutti per Chiara (Presidente Thomas Falamischia) e l'AVLT (Presidente Alberto Cattelan).

Le fasi che hanno condotto alla costituzione del Centro sono riassunte in Figura 2.

I ricercatori del Centro (Cristina Zuccato, Matteo Zurlo, Lucia Carmela Cosenza, Chiara Papi, Jessica Gasparello, Giulia Breviglieri, Monica Borgatti, Ilaria Lampronti) hanno partecipato attivamente alle ricerche pre-

cliniche che hanno permesso l'approvazione di due studi clinici basati sulla rapamicina nella β -talassemia.

La Figura 3 riassume gli studi principali dei ricercatori del Centro (a sinistra) e le attività di sviluppo tecnologico (a destra) che hanno portato all'esecuzione di due studi clinici, NCT03877809 e NCT04247750.

5. La rapamicina induce la produzione di emoglobina fetale (HbF) in cellule eritroidi.

segue a pagina 18

segue da pagina 17

Un passo importante sulla possibile applicazione della rapamicina nelle malattie ematologiche è stata la dimostrazione che questa molecola è in grado d'indurre il differenziamento eritroide in cellule K562 [7]. Questa linea cellulare, era stata ottenuta più di vent'anni fa da Lozzio e Lozzio dal versamento pleurico di un paziente con leucemia mieloide cronica (LMC) in crisi blastica terminale. Le ragioni per l'utilizzo di questa linea cellulare si basavano sul fatto che la linea cellulare K562 condivide proprietà in comuni con le cellule eritroidi.

Le cellule K562 sono state molto utilizzate per lo screening degli induttori di HbF, poiché queste cellule hanno la capacità di differenziare dopo trattamento con varie molecole, producendo grandi quantità di emoglobine, principalmente emoglobine embrio-fetali Hb Gower 1 ($\alpha 2\epsilon 2$), Hb Portland ($\zeta 2\gamma 2$) e in misura minore HbF ($\alpha 2\gamma 2$).

Di conseguenza, questa linea cellulare è stata utilizzata in diversi studi per un primo screening di potenziali induttori dell'espressione dei geni per la γ -globina e dell'accumulo di emoglobina fetale.

Per quanto riguarda la gestione clinica dei pazienti beta-talassemici, il sirolimus è stato considerato un farmaco potenzialmente utilizzabile quando è stata dimostrata la prima evidenza della sua capacità di indurre la produzione in vitro di HbF nei precursori eritroidi (ErPC) isolati da pazienti con β -talassemia [8]. L'importanza di questi studi era dovuta al fatto che non era stato approvato alcun trattamento riguardante gli induttori di HbF nella talassemia. Sebbene l'idrossiurea (HU) fosse usata frequentemente (nonostante la mancanza di approvazione formale), il suo uso era limitato dai potenziali effetti avversi e dal fatto che una buona efficacia era stata riportata solo in un sottogruppo di pazienti [2].

Inoltre, alcuni pazienti diventano resistenti all'HU dopo un trattamento a lungo termine. In base a tutte queste considerazioni, la necessità di nuovi induttori di HbF era, ed è tuttora, molto alta [2].

La parte sinistra della Figura 3 riassume le pubblicazioni più importanti con le quali i ricercatori del "Centro Chiara Gemmo ed Elio Zago" hanno partecipato alla ricerca pre-clinica sull'uso della rapamicina per la β -talassemia [8-15].

6. Protezione della proprietà intellettuale e designazione di farmaco orfano: il contributo di Rare-Partners.

Quando il nostro gruppo ha iniziato a studiare la possibilità di utilizzare la rapamicina per trattare la β -talassemia [8,9], la conoscenza dell'azione del farmaco sulle cellule eritroidi era ancora in gran parte incompleta. D'altra parte, molte ricerche erano già state fatte al fine di identificare agenti in grado di aumentare i livelli di HbF nell'uomo.

Sulla base di questi studi il nostro gruppo ha scoperto molti composti, alcuni dei quali di origine naturale, che erano effettivamente in grado di esercitare tale azione in vitro.

La rapamicina è stata presto individuata come un prodotto molto interessante, consentendo diverse domande di brevetto. Citando i documenti più rilevanti, la protezione brevettuale è stata concessa da EP1521578B1 e da US2006154950A1.

La concessione dei brevetti è stata considerata un passaggio fondamentale di una collaborazione congiunta avviata formalmente nel 2011 e che vedeva coinvolte due associazioni di pazienti (AVLT e ALT), l'Università di Ferrara e la piccola impresa Rare-Partners (RP).

Durante questa collaborazione, ci si è resi conto che il riposizionamento per un farmaco (in questo caso rapamicina/sirolimus per la β -talassemia e l'anemia falciforme), uno step importante era ottenere dalle autorità di regolamentazione la designazione di farmaco orfano (ODD). Sulla base dei dati pubblicati dai ricercatori del Centro "Chiara Gemmo ed Elio Zago", nonché da altri scienziati, Rare Partners ha presentato domanda per ODD per β -talassemia e per anemia falciforme sia in Europa che negli Stati Uniti. Tali riconoscimenti sono stati concessi nel 2015 e nel 2016 per la β -talassemia e nel 2017 e nel 2018 per l'anemia falciforme.

Infine, è stato richiesto anche il parere scientifico di EMA per disegnare i trial clinici sulla β -talassemia recentemente conclusi o in fase di conclusione. Questa attività di "trasferimento tecnologico" è stata riassunta nella parte di destra della Figura 3.

7. Inibitori di mTOR e primi studi clinici: risultati degli effetti su pazienti affetti da SCD e β -talassemia

Gli effetti in vivo degli inibitori di mTOR sugli esseri umani sono stati indagati studiando gli effetti sulla produzione di HbF in pazienti trattati con analoghi della rapamicina sottoposti a trapianto di rene. In un primo studio Gaudre et al. riporta il caso di un ricevente di trapianto di rene con SCD che è stato trattato con everolimus [16].

A 10 mesi dall'inizio della terapia, il livello di HbF del paziente era notevolmente aumentato e vi era un'eccellente tolleranza al trattamento. Anche se questo dovrebbe essere considerato uno studio pilota, ha supportato l'ipotesi che gli analoghi della rapamicina potrebbero essere in grado di indurre un aumento della produzione di HbF in vivo [2,8,9].

Più recentemente, Al-Khatti, et al. ha osservato un aumento significativo del livello di HbF dopo il trattamento di pazienti con SCD con sirolimus. Inoltre, si è verificato un ulteriore incremento del livello di HbF quando sirolimus e idrossicarbamide sono stati combinati.

Questo è il primo lavoro che documenta un aumento di HbF dopo il trattamento con sirolimus in pazienti con anemia falciforme [17]. Questi studi confermano e ampliano gli ottimi risultati ottenuti in sistemi modello murini.

8. Gli studi clinici NCT03877809 e NCT04247750 sulla β -talassemia.

Recentemente sono stati condotti due studi clinici su pazienti con β -talassemia (NCT03877809, "A Personalized Medicine Approach for β -thalassemia Transfusion Dependent Patients: Testing sirolimus in a First Pilot Clinical Trial" e NCT04247750, "Treatment of β -thalassemia

Patients with Rapamycin (Siroliimus): From Pre-clinical Research to a Clinical Trial"). Questi due studi si basano sull'uso di bassi dosaggi di sirolimus (rapamicina) per un periodo di 12 mesi [14].

L'obiettivo principale di questi studi interventistici, pilota, in aperto di fase II con sirolimus in pazienti con β -TDT (talassemia trasfusione-dipendente) era verificare la sua efficacia come induttore di HbF in vivo con l'obiettivo di ridurre la necessità di trasfusioni con una buona tollerabilità.

Inoltre, la possibilità di conoscere genotipi e polimorfismi del DNA (compresi i polimorfismi associati all'HbF) dovrebbe portare informazioni importanti per un possibile approccio di medicina personalizzata e di precisione nella β -TDT.

Il primo protocollo (EudraCT n° 2018-001942-33, NCT 03877809) denominato SIRTHACLIN, è stato uno studio monocentrico condotto presso il Centro per la Talassemia dell'Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Anna (Ferrara, Italia).

In questo caso, i pazienti β -talassemici erano stati reclutati tra pazienti con genotipi β +/ β + e β +/ β O [14].

Il secondo protocollo (EudraCT n°2018-001469-18, NCT04247750) denominato THALA-RAP è uno studio multicentrico condotto a Ferrara (Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Anna, Ferrara, Italia), Firenze (Azienda Ospedaliera-Universitaria A. Meyer, Firenze, Italia) e Pisa (Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana, Pisa, Italia). In questo caso, i pazienti β -talassemici sono stati reclutati tra pazienti con genotipi β O/ β O e β +/ β O [14].

9. Rapamicina e applicazioni biomediche in ematologia: il viaggio non è ancora terminato.

I risultati dello studio clinico NCT03877809 basato sul sirolimus [15] dimostrano che l'espressione dell'mRNA della γ -globina aumenta nel sangue e nei precursori eritroidi isolati da pazienti con β -talassemia trattati con sirolimus a basso dosaggio.

Questo studio ha anche dimostrato che il sirolimus influenza l'eritropoiesi e riduce i marcatori biochimici associati all'eritropoiesi inefficace (catene α -globiniche libere in eccesso, bilirubina, recettore solubile della transferrina e ferritina).

Sono quindi auspicabili ulteriori studi clinici più ampi, possibil-

mente includendo la sperimentazione del farmaco in pazienti con forme meno gravi della malattia e lo studio di terapie combinate.

In questo contesto, Zuccato et al. [10] hanno scoperto che il sirolimus agisce in sinergia con gli alcaloidi della Cinchona (cinconidina e chinidina), con una buona induzione di HbF nei precursori eritroidi isolati da pazienti con β -talassemia.

I dati ottenuti indicano in modo evidente che il trattamento combinato dovrebbe essere preso in considerazione in futuri esperimenti, cercando di comprendere le basi molecolari di questi effetti sinergici.

I trattamenti combinati dovrebbero includere anche nuovi approcci genomici, tra cui la terapia genica e l'editing genomico.

Ad esempio, Cosenza et al., sono stati recentemente in grado di dimostrare che la produzione de novo di emoglobina adulta (HbA) utilizzando il metodo CRISPR-Cas9 [11] può essere combinata con l'induzione di HbF mediata dalla rapamicina [12,13].

Nel loro studio, l'editing genetico della mutazione β O39 è stato ottenuto utilizzando una strategia sperimentale basata su CRISPR-Cas9; la correzione della sequenza genica e la trascrizione del gene corretto sono state analizzate rispettivamente mediante allele-specifico droplet digital PCR e RT-qPCR; il contenuto relativo di HbA e HbF è stato studiato mediante cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) e Western blotting. Per l'induzione dell'HbF è stata utilizzata la rapamicina

I dati ottenuti dimostrano in modo inequivocabile che in precursori eritroidi isolati da pazienti con β O39-tallemia la produzione di HbA e HbF si ottiene mediante correzione della mutazione con il sistema del GE e l'induzione da parte della rapamicina [12].

Inoltre, nel viaggio del sirolimus si dovrebbe valutare la possibilità di verificarne gli effetti su pazienti affetti da anemia falciforme (SCD). Mentre i globuli rossi sono generalmente rotondi e flessibili, nella

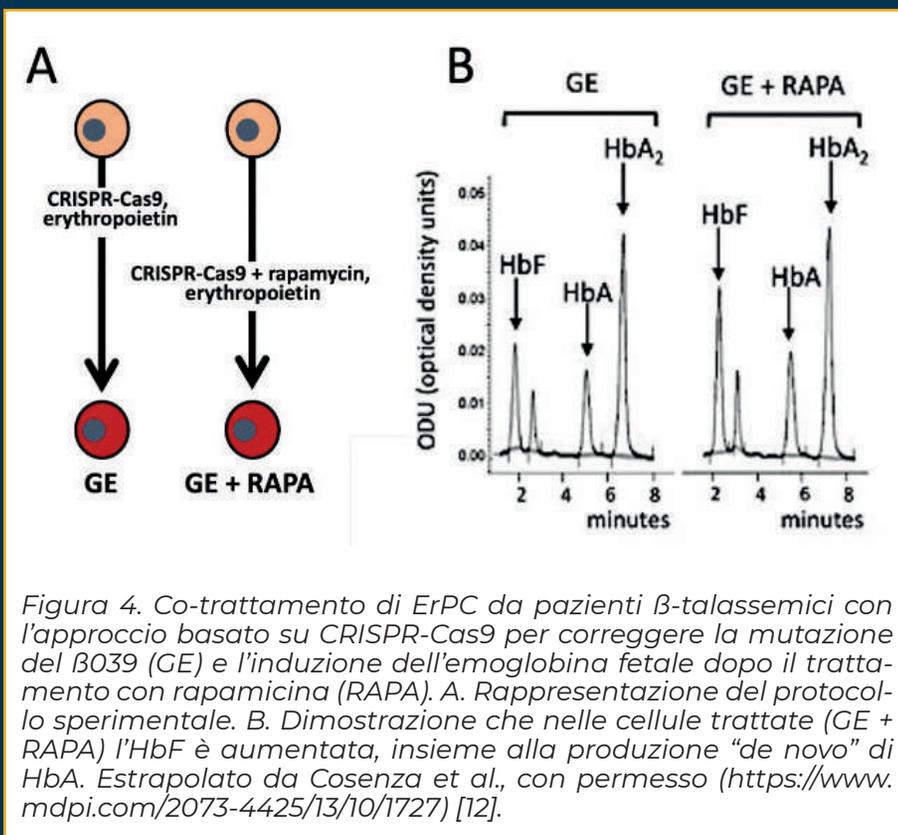


Figura 4. Co-trattamento di ErPC da pazienti β -talassemici con l'approccio basato su CRISPR-Cas9 per correggere la mutazione del β O39 (GE) e l'induzione dell'emoglobina fetale dopo il trattamento con rapamicina (RAPA). A. Rappresentazione del protocollo sperimentale. B. Dimostrazione che nelle cellule trattate (GE + RAPA) l'HbF è aumentata, insieme alla produzione "de novo" di HbA. Estrapolato da Cosenza et al., con permesso (<https://www.mdpi.com/2073-4425/13/10/1727>) [12].

segue da pagina 19

SCD, alcuni globuli rossi hanno la forma di falci o lune crescenti. Ciò è causato dalla produzione di emoglobina anomala con un'elevata tendenza a precipitare, causando l'irrigidimento e un'elevata viscosità delle cellule falciformi, che possono rallentare o addirittura bloccare il flusso sanguigno.

La scoperta della proprietà antifalciforme dell'HbF è il razionale per proporre il sirolimus come possibile farmaco per la SCD, considerando la sua comprovata capacità di indurre l'HbF [15,17]. Pertanto, il sirolimus dovrebbe essere impiegato negli studi clinici per i pazienti con SCD.

Inoltre, le ricerche eseguite nell'ambito dello studio clinico Sirthalacilin hanno dimostrato che il sirolimus è un potente attivatore dell'autofagia. Questo rende il sirolimus molto interessante per contrastare l'eritropoiesi inefficace dovuta, almeno in parte, dall'accumulo di catene "libere" di α -globina [18].

Un ultimo commento riguarda i polimorfismi del DNA associati all'induzione di HbF.

Questo è un punto rilevante che dovrebbe avere un peso importante sui criteri di reclutamento dei pazienti per i trattamenti a base di sirolimus. In questo contesto, quando è stata analizzata la relazione tra rapamicina-induzione di HbF e polimorfismi del DNA, i polimorfismi rs368698783 LYAR (G>A) e XmnI hanno mostrato un'elevata associazione [19].

Una bassa relazione è stata trovata quando sono stati analizzati MYB rs9399137, BCL11A rs14227407 e BCL11A rs10189857. Sarà necessaria un'analisi più ampia che includa altri polimorfismi associati all'HbF (come KLF1) per determinare qual'è il polimorfismo che mostra la più alta associazione con l'induzione dell'HbF mediata dalla rapamicina.

In conclusione, si prevede che, per il prossimo futuro, l'attività della rapamicina sarà ancora oggetto di intenso studio da parte dei ricercatori del Centro "Chiara Gemmo ed Elio Zago" per la Ricerca sulla β -Talassemia, sempre in stretta collaborazione con le Associazioni ("Tutti per Chiara", AVLT e ALT).

Riferimenti bibliografici

1. Weatherall DJ. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias. *Nat Rev Genet.* 2001; 2(4):245-55.
2. Prosdocimi M, Zuccato C, Cosenza LC, Borgatti M, Lampronti I, Finotti A, Gambari R. A Rational Approach to Drug Repositioning in β -thalassemia: Induction of Fetal Hemoglobin by Established Drugs. *Wellcome Open Res.* 2022;7:150.
3. Bethany Halford. Rapamycin's secrets unearthed. *Chemical & Engineering News.* 2016; 94(29).
4. James A. Boutillier. METEI: A Canadian medical expedition to Easter Island, 1964-65. *Rapa Nui Journal* 1992; 6: 21-34.
5. Jacalyn Duffin, Stanley's Dream: The Medical Expedition to Easter Island, McGill-Queen's University Press, Quebec.
6. Gambari R, Zuccato C, Cosenza LC, Zurlo M, Gasparello J, Finotti A, Gamberini MR, Prosdocimi M. The Long Scientific Journey of Sirolimus (Rapamycin): From the Soil of Easter Island (Rapa Nui) to Applied Research and Clinical Trials on β -Thalassemia and Other Hemoglobinopathies. *Biology (Basel).* 2023 Sep 2;12(9):1202. doi: 10.3390/biology12091202.
7. Mischiati C, Sereni A, Lampronti I, Bianchi N, Borgatti M, Prus E, Fibach E, Gambari R. Rapamycin-mediated induction of gamma-globin mRNA accumulation in human erythroid cells. *Br J Haematol.* 2004 Aug;126(4):612-21. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05083.x.
8. Fibach E, Bianchi N, Borgatti M, Zuccato C, Finotti A, Lampronti I, Prus E, Mischiati C, Gambari R. Effects of rapamycin on accumulation of alpha-, beta- and gamma-globin mRNAs in erythroid precursor cells from beta-thalassaemia patients. *Eur J Haematol.* 2006;77(5):437-41.
9. Zuccato C, Bianchi N, Borgatti M, Lampronti I, Massei F, Favre C, Gambari R. Everolimus is a potent inducer of erythroid differentiation and gamma-globin gene expression in human erythroid cells. *Acta Haematol.* 2007;117(3):168-76.
10. Zuccato C, Cosenza LC, Zurlo M, Lampronti I, Borgatti M, Scapoli C, Gambari R, Finotti A. Treatment of Erythroid Precursor Cells from β -Thalassemia Patients with Cinchona Alkaloids: Induction of Fetal Hemoglobin Production. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13433.
11. Cosenza LC, Gasparello J, Romanini N, Zurlo M, Zuccato C, Gambari R, Finotti A. Efficient CRISPR-Cas9-based genome editing of α -globin gene on erythroid cells from homozygous β 039-thalassemia patients. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2021;21:507-523.
12. Cosenza LC, Zuccato C, Zurlo M, Gambari R, Finotti A. Co-Treatment of Erythroid Cells from β -Thalassemia Patients with CRISPR-Cas9-Based β 039-Globin Gene Editing and Induction of Fetal Hemoglobin. *Genes (Basel).* 2022;13(10):1727.
13. Finotti A, Gambari R. Combined approaches for increasing fetal hemoglobin (HbF) and de novo production of adult hemoglobin (HbA) in erythroid cells from β -thalassemia patients: treatment with HbF inducers and CRISPR-Cas9 based genome editing. *Front Genome Ed.* 2023 Jul 17;5:1204536. doi: 10.3389/fgeed.2023.1204536. eCollection 2023.
14. Gamberini MR, Prosdocimi M, Gambari R. Sirolimus for Treatment of β -Thalassemia: From Pre-Clinical Studies to the Design of Clinical Trials. *Health Education and Public Health* 2021; 4(3): 425 - 435. doi: 10.31488/HEPH.165
15. Zuccato C, Cosenza LC, Zurlo M, Gasparello J, Papi C, D'Aver-

sa E, Breveglieri G, Lampronti I, Finotti A, Borgatti M, Scapoli C, Stievano A, Fortini M, Ramazzotti E, Marchetti N, Prosdocimi M, Gamberini MR, Gambari R. Expression of γ -globin genes in β -thalassemia patients treated with sirolimus: results from a pilot clinical trial (Sirthalacilin). *Ther Adv Hematol*. 2022;13:20406207221100648.

16. Gaudre N, Cougoul P, Bartolucci P, Dörr G, Bura-Riviere A, Kamar N, Del Bello A. Improved Fetal Hemoglobin With mTOR Inhibitor-Based Immunosuppression in a Kidney Transplant Recipient With Sick Cell Disease. *Am J Transplant*. 2017;17:2212-2214.

17. Al-Khatti AA, Alkhunaizi AM. Additive effect of sirolimus and hydroxycarbamide on fetal haemoglobin level in kidney transplant patients with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2019;185: 959-961.

18. Zurlo, M.; Zuccato, C.; Cosenza, L.C.; Gasparello, J.; Gamberini, M.R.; Stievano, A.; Fortini, M.; Prosdocimi, M.; Finotti, A.; Gambari, R. Decrease in γ -Globin and Increase in the Autophagy-Activating Kinase ULK1 mRNA in Erythroid Precursors from β -Thalassemia Patients Treated with Sirolimus. *International Journal of Molecular Sciences*, *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 15049.

19. Zuccato C, Cosenza LC, Zurlo M, Breveglieri G, Bianchi N, Lampronti I, Gasparello J, Scapoli C, Borgatti M, Finotti A, Gambari R. The rs368698783 (G>A) Polymorphism Affecting LYAR Binding to the A γ -Globin Gene Is Associated with High Fetal Hemoglobin (HbF) in β -Thalassemia Erythroid Precursor Cells Treated with HbF Inducers. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 1;24(1):776. doi: 10.3390/ijms24010776.

Questo articolo è dedicato alla memoria di Brunello Mazzoli.

Prende vita la ATES odv

In questo nuovo 2024 siamo lieti di annunciare la nascita della ATES odv, Associazione Talassemia ed Emoglobinopatie Sardegna.

Questa nuova realtà, con base nel sud Sardegna, è stata costituita da un gruppo di pazienti, familiari ed amici per la loro tutela, la loro rappresentanza, la divulgazione scientifica e la prevenzione delle patologie, nonché la continuità delle terapie legata alla disponibilità di sangue.

Dalle storie personali del presidente Dario Martino e del vicepresidente Andrea Lombardi, due dei membri fondatori, deriva la volontà di occuparsi del territorio sardo, dove essi sono cresciuti.

Tuttavia è forte l'idea che sia importante mantenere uno sguardo oltre i confini dell'isola e che sia fondamentale fare network anche a livello nazionale ed europeo, affinché azioni e confronti non si limitino al contesto locale, che pur dev'essere sempre il punto di partenza.

Entrambi i fondatori, per motivi di lavoro e di formazione, hanno vissuto e sono stati curati in diversi centri su territorio nazionale (Cagliari, Genova e Milano) e su territorio estero, in Francia e Spagna.

Questo ha permesso di cogliere aspetti interessanti da altre realtà e di acquisire competenze, anche linguistiche, che possono aiutare il contesto sardo. La loro storia è comune ad un numero ormai crescente di pazienti, immersi in una società sempre più interconnessa.

Proprio per questo motivo si è individuato il bisogno di collaborare a più livelli, per cui la ATES ha chiesto ed ottenuto di essere accolta nella federazione UNITED, punto di riferimento delle associazioni nel territorio nazionale.

Tuttavia, oltre a proiettare lo sguardo verso il network italiano ed europeo, rimane imprescindibile rendersi disponibili alla collaborazione con le altre realtà già esistenti a livello locale, in modo da creare valore aggiunto e spinta costruttiva, consapevoli che nel contesto della patient advocacy c'è sempre moltissimo lavoro da fare.

Ci si augura quindi di poter perseguire gli obiettivi comuni con tutti, per un contributo positivo alle nostre comunità.

Il presidente ATES
Dario Martino



ATES
ASSOCIAZIONE TALASSEMIA
EMOGLOBINOPATIE SARDEGNA



MALATTIE RARE von WILLEBRAND (vWD)

Servizio a cura di MARCO MANDARANO
Presidente ATE

Nello scenario delle malattie rare, esse rappresentano sovente una sfida per la mancanza di conoscenze scientifiche e di informazioni che provocano inevitabilmente un ritardo della diagnosi e di conseguenza un'adeguata assistenza sanitaria, che allontani le disuguaglianze e le difficoltà di accesso alle cure. In questo contesto il connubio, la collaborazione sinergica tra clinici e associazioni dei pazienti assume un ruolo chiave allo scopo di attivare un meccanismo virtuoso che renda più agevole la gestione di una patologia. Il ruolo dell'associazione ha come obiettivo quello di portare avanti un lavoro congiunto, che possa garantire funzioni altamente specialistiche, focus sulla malattia, sulle funzioni assistenziali e sul paziente.

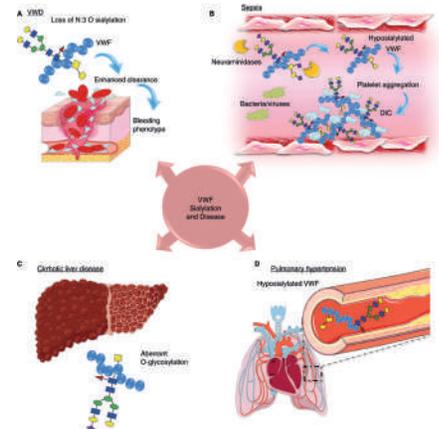
La malattia di von Willebrand rappresenta la più comune delle malattie emorragiche congenite e, in particolare, la sua espressione clinica e le sue conseguenze nella popolazione femminile sono state al centro di una progettualità dell'Associazione Toscana Emofiliaci o.d.v (ATE) che ha promosso a livello regionale una campagna di sensibilizzazione rivolta agli specialisti che potrebbero incontrare pazienti affetti da MEC.

In collaborazione con il Professor Giancarlo Castaman, Direttore della SOD Malattie Emorragiche e della Coagulazione dell'AOU Careggi e, come referente clinica, la Dottoressa Silvia Linari, dirigente medico della stessa SOD, è stato sviluppato un progetto sulla diagnosi preco-

ce delle malattie emorragiche congenite (MEC), in particolare sulla malattia di von Willebrand (vWD), caratterizzata da un'estrema eterogeneità clinica, ma con particolare impatto sulla salute della donna. La peculiarità della malattia nella popolazione femminile, la prevenzione e la gestione del rischio emorragico nel corso della vita della donna, ciclo mestruale, gravidanza e parto ha portato alla luce la necessità di richiedere il coinvolgimento dei clinici. A tale scopo, in questa prima fase del progetto, sono stati coinvolti ematologi, ginecologici e ostetrici operanti nelle strutture ospedaliere e territoriali delle tre aree vaste della Toscana. L'obiettivo del progetto, sulla falsariga del progetto Pinc (programma nazionale di informazione e comunicazione a sostegno degli obiettivi di guadagnare in salute), è la creazione di una rete funzionale alla valorizzazione e all'integrazione delle diverse attività e specializzazioni a copertura dell'intero territorio toscano. Il progetto ha previsto in primis la realizzazione di un webinar focalizzato sul tema "MEC: dalla diagnosi alla terapia", rivolto ai professionisti per condividere il rationale e l'importanza del progetto. Successivamente è stata proposta la somministrazione di un test validato per la diagnosi della vWD e altre MEC ai pazienti afferenti agli ambulatori dove un punteggio suggestivo di coagulopatia sarà indice di valutazione ematologica per gli approfondimenti diagnostici necessari.

Il percorso clinico-assistenziale

richiede una pluralità di interventi e interconnessi che coinvolgono competenze e servizi differenti per i quali l'organizzazione in rete è da ritenersi fondamentale, al fine di raggiungere obiettivi di qualità e sostenibilità delle cure e nel contempo riducano i pendolarismi dei pazienti che si traducono in pesanti oneri sociali e finanziari per i pazienti e le famiglie.



Una risposta alla nostra progettualità degli specialisti coinvolti nell'area vasta sud est e centro, è stata di proporre la compilazione del vWD sia a tutte le donne in gravidanza al momento del ritiro del libretto, che a quelle afferenti all'ambulatorio giovani (epoca più propizia in cui valutare la presenza di malattie emorragiche congenite) e l'inserimento del modulo informativo e relativo QR CODE per la compilazione del test nel programma Happy Mamma. In corso nell'area sud est è l'elaborazione di una procedura per il percorso nascite che prevede di inserire il vWD-test come passaggio obbligato alla

consegna del libretto di gravidanza, dove saranno definite le modalità di consegna e recepimento dell'esito.

Il bilancio positivo con le iniziative di formazione di tipo partecipativo della prima fase progettuale ha coinvolto anche gli MMG, l'ordine dei medici chirurghi e odontoiatri della provincia di Firenze che ha pubblicato su Toscana Medica la campagna di sensibilizzazione verso altri specialisti della salute quali medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, chirurghi.

Riteniamo che il medico di medicina generale sia una figura chiave nel rapporto con il cittadino, in quanto in grado di attivare processi di consapevolezza di sé, attraverso strategie comunicative volte a una più ampia diffusione possibile e a stabilire relazioni che uniscono risultati clinici e quindi migliorare le prestazioni.

Riteniamo poi che anche il pediatra di libera scelta sia una figura chiave nel rapporto sia con il bambino paziente, il quale richiede una protezione particolare contro le diverse patologie, sia con i loro genitori.

L'aspetto della cura delle malattie si coniuga sempre più con la prevenzione, con l'informazione e con la formazione consapevole dei genitori.

Riteniamo infine che i medici chirurghi e odontoiatri siano figure chiave nel rapporto con le pazienti che devono affrontare un percorso chirurgico.

Vogliamo sottolineare come la profonda sinergia tra clinici e associazione sia indispensabile per trovare soluzioni per migliorare l'assistenza, non solo medica, dei pazienti.

Le MEC rappresentano un problema complesso per il sistema sanitario per le loro caratteristiche cliniche, dalle quali dipende la difficoltà di ottenere un percorso assistenziale idoneo, comprensivo di una diagnosi appropriata, tempestiva e di un trattamento specifico.

Il prodotto atteso di questa progettualità è uniformare il percorso clinico assistenziale su tutto il territorio nazionale partendo da un'organizzazione a livello regionale, per arrivare ad una diagnosi precoce di MEC, attuando una terapia sostitutiva mirata, personalizzata in base alle esigenze di ogni singolo paziente.

Le malattie emorragiche determinano un grande impatto emotivo a carico dei pazienti e dei loro familiari, spesso contraddistinto da un senso di solitudine, dovuto alla scarsa conoscenza della malattia sul territorio.

I pazienti ed i loro familiari pertanto vivono un'esperienza doppiamente dolorosa che impatta sulla gestione e sullo sviluppo delle relazioni intra-extra familiari. L'associazione toscana ATE, nasce con il paziente emofilico, ma abbiamo voluto spostare l'attenzione su altre MEC non meno gravi come la malattia di von Willebrand o altri difetti, che presentano dal punto di vista clinico le stesse peculiarità dell'emofilia, ma ad oggi privi di un supporto associativo. Essere parti integranti di una associazione significa essere promotori della propria salute, essere parte integrante di un percorso clinico-assistenziale, il paziente esperto, il vissuto come medicina narrativa affinché il paziente con MEC sia considerato raro, ma non solo.



PERIODICO DELL'ASSOCIAZIONE EMOFILICI
E TALASSEMICI DI RAVENNA

fondato da **VINCENZO RUSSO SERDOZ**
Aut. Trib. Ravenna 10-7-1974 n. 587

DIRETTORE RESPONSABILE
ANGELA VENTURINI

RESPONSABILE DEI RAPPORTI
CON LE ASSOCIAZIONI
MARIA SERENA RUSSO

COMITATO DI CONTROLLO
ROBY VERITÀ
GIOVANNI BENEDETTINI
SERENA GUZZARDI

DIRETTORE MEDICO
Dr. ANTONINO MANCINO

IN COLLABORAZIONE CON
FEDERAZIONE ASSOCIAZIONI EMOFILICI
ALESSANDRO GRINGERI
ALESSANDRO MARCHELLO

PROGETTO GRAFICO E REDAZIONE
MASSIMILIANO MONTANARI

REDAZIONI ESTERNE E COLLABORATORI
VALENTINO ORLANDI
ENRICO FERRI GRAZZI

REDAZIONE E DIREZIONE

Via Pastore, 1 (Zona Bassette)
48123 RAVENNA
Cell. 335.6154812 - Fax 0544.451720

Sito Internet:
<http://www.emoex.it>

E-mail:
assemoravenna.ex@gmail.com

ABBONAMENTO A EX:

ORDINARIA € 10,00
SOSTENITORE € 20,00
BENEMERITO € 50,00

per sottoscrivere una quota versamento in
CONTO CORRENTE BANCARIO 000002842663
PRESSO UNICREDIT BANCA / AGENZIA DI RAVENNA
IBAN:
IT 59 Q 02008 13120 000002842663

oppure

C.C.P. 1008927293

ASSOCIATO A

 **USPI**
Unione Stampa Periodica Italiana

UNIONE STAMPA PERIODICA ITALIANA

STAMPA EDIZIONI MODERNA - RAVENNA

Soc. Coop. p.a.
Via Pastore, 1 - Tel. 0544.450047
48123 Ravenna

Consegnato all'ufficio postale per la spedizione
il 15 aprile 2024

RIPETIAMO UN AVVISO IMPORTANTE PER CHI EFFETTUA UN ABBONAMENTO AL GIORNALE CON BOLLETTINO POSTALE

Coloro che spediscono la quota con bollettino postale,
possono inviarlo via mail a:

assemoravenna.ex@gmail.com

con Nome, Cognome, Indirizzo e la cifra versata

Grazie



WFH 2024 WORLD CONGRESS

APRIL 21–24 | MADRID, SPAIN

wfh.org



WFH
WORLD CONGRESS

ORGANIZED BY: World Federation of Hemophilia
HOSTED BY: Federación Española de Hemofilia (Fedhemo)