



10 anni di ricerca insieme

AIL e GIMEMA: *passato e futuro*



fondazione GIMEMA onlus
per la promozione e lo sviluppo della ricerca scientifica
sulle malattie ematologiche. **FRANCO MANDELLI**

Gruppo Italiano
Malattie EMatologiche
dell'Adulto

Carissimi,
queste poche righe per condividere insieme
tanti nostri successi, nati da una stretta collaborazione,
nella convinzione che la ricerca scientifica sia uno
dei pochi mezzi che abbiamo per arricchire il nostro
mondo, per dare speranza a chi sembra non ne abbia più.

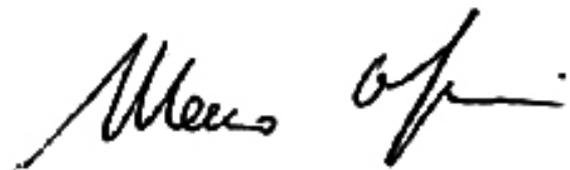
Non credo di sbagliare se affermo che questo bruttissimo
periodo che stiamo attraversando, in cui tutto sembra
aver perso un senso, un insegnamento – o forse più – ce lo
sta dando. Ci sta insegnando **il valore della conoscenza,
il valore della giusta comunicazione, l'importanza dei
numeri, l'importanza delle cose certe, il valore della
ricerca scientifica.**

Che sia un virus, che sta abbattendo il mondo, a doverci
far prendere consapevolezza di queste cose, ai più può
sembrare strano, ma forse sarà servito a comprendere
come la Scienza sempre più si configuri come uno sforzo,
proprio, non solo di una classe ristretta di ricercatori, ma
dell'intera società che indirettamente vi collabora.

È per questa ragione, che credo sia importante **restare
uniti** e concentrare le nostre forze nel non mollare, nel non
abbandonare al loro destino tante persone che credono in
noi, che ripongono in noi la fiducia in un mondo migliore.

Tante sono state le pietre miliari, importantissime per
la comunità scientifica mondiale, che la nostra ricerca –
promossa dal GIMEMA e co-finanziata da AIL – ha posto
in maniera indissolubile, che, se avete voglia, potrete
approfondire nelle pagine seguenti.

Marco Vignetti

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Marco Vignetti', with a stylized flourish at the end.



Se pensiamo agli anni '80, non possiamo non ricordare

i protocolli svolti in collaborazione con l'EORTC (Organizzazione Europea per la Ricerca ed il Trattamento del Cancro) che hanno definitivamente attribuito un imprescindibile ruolo al **trapianto di midollo** nella cura definitiva della **Leucemia Mieloide Acuta** o al ruolo indiscusso di un farmaco (l'**Idarubicina**) nella terapia della **Leucemia Promielocitica Acuta**, utilizzato per la prima volta al mondo dai Centri GIMEMA o al ruolo della terapia con il **cortisone** nella **Leucemia Linfatica Acuta**.

Passando in rassegna gli anni '90,

non possiamo non ricordare come siano nati i primi **Laboratori di Centralizzazione dei campioni biologici** che hanno consentito ai pazienti di tutta Italia di avere una diagnosi ed un monitoraggio della propria malattia sicuro ed affidabile a prescindere dal luogo di appartenenza. Così come non possiamo dimenticarci delle prime sperimentazioni con i farmaci noti come **inibitori delle tirosin chinasi**, che hanno completamente rivoluzionato il trattamento

e la prognosi dei pazienti affetti da **Leucemia Mieloide Cronica** e **Leucemia Linfoide Acuta Philadelphia positiva**.

Ma veniamo agli anni 2000, che forse appartengono più a tutti noi.

Non possiamo non ricordare come, grazie ai protocolli GIMEMA, si sia trovata **la cura per la Leucemia Promielocitica Acuta** che, ad oggi, è quella internazionalmente riconosciuta come la migliore ed adottata in tutto il mondo. Una cura **senza l'uso della chemioterapia** nella fase di induzione. Una vera rivoluzione! Non possiamo fare a meno di ricordare gli studi sul valore della **Malattia Minima Residua** nella **Leucemia Linfoide Acuta**, che hanno dato la svolta al trattamento di questa malattia consentendo di suddividere i pazienti per fasce di rischio ed essere trattati di conseguenza. Così come non possiamo non ricordare i protocolli in cui si è sperimentato l'uso dei cosiddetti "**farmaci intelligenti**" che hanno portato a risultati impensabili nella **Leucemia Linfatica Cronica**.

Con gli ultimi protocolli di ricerca ci piace entrare un po' più in dettaglio, perché sono i più recenti, sono quelli su cui stiamo ancora lavorando alacremente e sono quelli che riusciamo a condurre **grazie anche alle quote AIL 5x1000 MIUR (Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca) Ricerca Scientifica**.



01
1° QUOTA 2018

Con la 1° quota ricevuta nel 2018, sono stati co-finanziati 4 progetti

di cui 2 provenienti dalla valutazione della prima Edizione del “Bando delle Idee”

★ [che cos'è Bando delle Idee?](https://www.gimema.it/gimemaricerca2020/) Qui il link <https://www.gimema.it/gimemaricerca2020/>



1. PROTOCOLLO GIMEMA AML1718:

A SAFETY RUN-IN AND PHASE 2, OPEN-LABEL, MULTICENTRE, STUDY INVESTIGATING SAFETY, TOLERABILITY AND EFFECTIVENESS OF VENETOCLAX ADD IN COMBINATION AT FLUDARABINE, CYRATABINE AND IDARUBICINE IN INDUCTION THERAPY OF NEW ONSET NON-M3 ACUTE MYELOID LEUKEMIA.

Negli ultimi anni la ricerca ha portato allo sviluppo di un **farmaco rivoluzionario** dal punto di vista biologico, capace di regolare il meccanismo che indica alla cellula tumorale se, e quando, morire. Per tale ragione, la Fondazione GIMEMA si è adoperata per organizzare uno studio clinico con l'utilizzo di questo nuovo farmaco, il venetoclax, che fa parte dei cosiddetti “farmaci intelligenti”, cioè in grado di colpire bersagli molecolari ben definiti, selettivamente. Pur

non essendo questo farmaco ancora in commercio per l'utilizzo nella **Leucemia Mieloide Acuta**, grazie al contributo dell'Azienda farmaceutica produttrice che lo ha messo a disposizione dei pazienti a titolo gratuito, la sperimentazione è stata avviata.



Attualmente partecipano **20 Centri di Ematologia** italiani e sono stati trattati **24 pazienti**.

Il Centro Coordinatore è l' **I.R.S.T. di Meldola**, lo Sperimentatore principale il Prof. **Giovanni Martinelli**.

2. PROGETTO NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS).

Il progetto NGS del GIMEMA ha un obiettivo molto ambizioso: **sviluppare uno standard di valutazione molecolare comune** a tutti i laboratori in molte delle patologie ematologiche: **Leucemia Mieloide Acuta, Leucemia Mieloide Cronica, Neoplasie Mieloproliferative Croniche Philadelphia-negative e Sindromi Mielodisplastiche**. NGS è un'innovativa tecnica che permette di identificare, in un tempo limitato, tutte le alterazioni genetiche presenti nelle cellule. Il test consente di valutare simultaneamente ed integralmente oltre 20.000 geni nello stesso individuo, ben al di là dei normali esami molecolari che analizzano numeri ristretti di mutazioni o geni. In un contesto come quello delle malattie ematologiche, caratterizzate da una elevata complessità genetica, l'utilizzo di NGS rappresenta una vera rivoluzione, diventando indispensabile per la migliore definizione sia della diagnosi che della Malattia Minima Residua.



Il progetto NGS **ha preso il via nel 2017** e la fase iniziale ha comportato un enorme impegno da parte dei laboratori per definire un **protocollo condiviso** per l'esecuzione del test e la selezione dei reagenti da utilizzare. Il primo test di standardizzazione è stato completato con successo nel **Febbraio 2020**.



3. PROGETTO “DEVELOPMENT OF A THERAPEUTIC STRATEGY BASED ON ER AND OXIDATIVE STRESS TO TARGET ACUTE MYELOID LEUKEMIA”

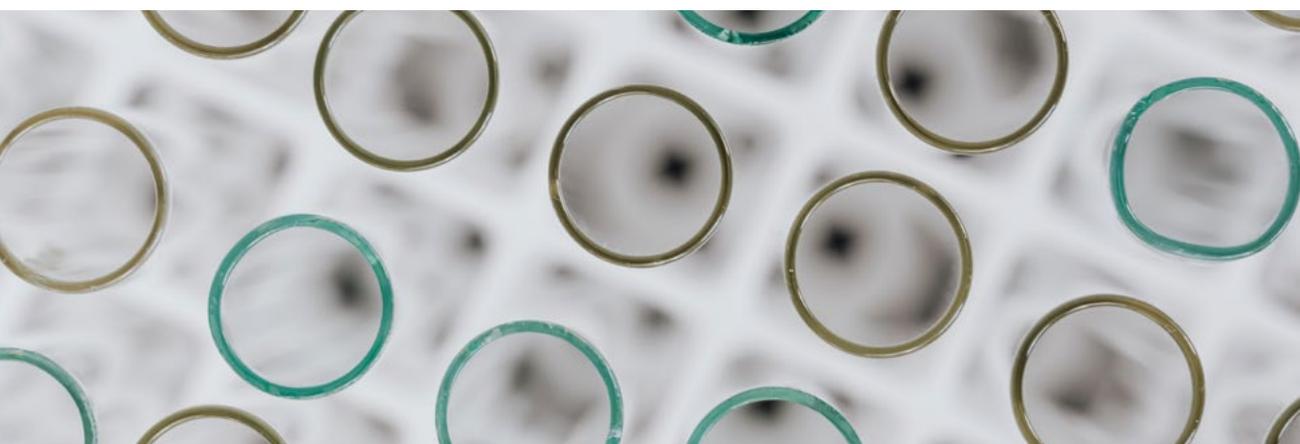
Vincitore del Bando delle Idee – I Edizione, esitato nel finanziamento di un dottorato di ricerca all’Università Sapienza di Roma.

La ricerca è in corso ed ha già prodotto una pubblicazione scientifica su una prestigiosa rivista internazionale in cui si riportano i primi dati di questo studio che forniscono una prova del concetto che **basse quantità di farmaci** che generano ER e stress ossidativi, **combinati con Acido Retinoico**, potrebbero essere una terapia mirata ed efficace per colpire le **cellule della Leucemia Mieloide Acuta** caratterizzate da proteine di fusione MLL e mutazione FLT3-ITD.

4. PROGETTO “SEQUENZIAMENTO A NANOPORI DI TERZA GENERAZIONE OXFORD NANOPORE PER LO STUDIO DI VARIANTI STRUTTURALI NEL GENOMA DI PAZIENTI CON LEUCEMIE MIELOIDI ACUTE (LAM) A CARIOTIPO NORMALE COME NUOVI MARCATORI PROGNOSTICI”

Vincitore del Bando delle Idee – I Edizione, esitato nell’erogazione all’Ematologia dell’Università di Firenze dei fondi necessari allo svolgimento del progetto.

Esso è ancora in corso: i parametri genomici di valore predittivo a fini prognostici per i pazienti nk-LAM sono tutt’ora oggetto di validazione nella coorte GIMEMA AML1310 composta da 90 campioni. Tali parametri, se confermati, avranno una potenziale **ricaduta nella pratica clinico-prognostica delle LAM a cariotipo normale** e potrebbero costituire le basi per un nuovo approccio di indagine di citogenetica molecolare ed elevata risoluzione capace di fornire le informazioni necessarie alle valutazioni cliniche in 48 ore dalla ricezione del campione.



02

2° QUOTA 2018

Con la 2° quota ricevuta nel 2018, sono stati co-finanziati 5 progetti

di cui 3 provenienti dalla valutazione della seconda Edizione del “Bando delle Idee”

★ [che cos'è Bando delle Idee?](https://www.gimema.it/gimemaricerca2020/) Qui il link
<https://www.gimema.it/gimemaricerca2020/>



1. PROTOCOLLO GIMEMA LAL2116 – D-ALBA

TRATTAMENTO CONTINUO DI PRIMA LINEA CON DASATINIB E ANTICORPO MONOCLONALE BISPECIFICO BLINATUMOMAB, IN PAZIENTI ADULTI CON LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA (LAL) PHILADELPHIA POSITIVA (PH+).

Si tratta di uno studio multicentrico, di fase II basato sulla **combinazione dei due farmaci sperimentali**, con l'obiettivo primario di valutarne l'attività in termini di ottenimento della negatività della Malattia Minima Residua in pazienti adulti con **Leucemia Linfoblastica Acuta Ph+**.



Lo studio si è concluso, sono stati arruolati **63 pazienti**.

I risultati sono stati molto entusiasmanti, diremmo rivoluzionari, tanto che al Congresso americano (ASH) sono stati considerati tra quelli **meritevoli di una presentazione orale nella categoria “Best of ASH”** ed è in corso la stesura di un lavoro scientifico nella più prestigiosa rivista scientifica internazionale. È la prima volta al mondo che in pazienti giovani-adulti si dimostra l’ottenimento della remissione completa (sia ematologica che molecolare) nella quasi totalità dei pazienti affetti da Leucemia Linfoblastica Acuta Ph+, senza ricorrere all’uso della chemioterapia. Un risultato sul quale speravamo tutti, che ha confermato l’evidenza già avuta nei pazienti anziani tanti anni fa.

Il Centro Coordinatore è l’**Ematologia dell’Università Sapienza di Roma**, lo Sperimentatore principale è stato il Prof. **Robin Foà**.

2. PROTOCOLLO GIMEMA QOL MDS0108

STUDIO OSSERVAZIONALE PER LA VALUTAZIONE PROSPETTICA E PROGNOSTICA DELLA QUALITÀ DI VITA E DEI SINTOMI IN PAZIENTI CON SINDROME MIELODISPLASTICA: REGISTRO INTERNAZIONALE PROMYS.

L’obiettivo primario è di valutare se il **livello di stanchezza**, così come percepito dal paziente, possa fornire indicazioni prognostiche per la sopravvivenza in pazienti affetti da **Sindrome Mielodisplastica di recente diagnosi**.



Lo studio ha concluso l’arruolamento con **927 pazienti arruolati** in **9 Paesi**. Attualmente, la valutazione del follow-up di questi pazienti è in corso e diverse analisi statistiche sono in cantiere, al fine di produrre nuove evidenze scientifiche per questa popolazione.

Il Centro Coordinatore è l’**Ematologia dell’Università Sapienza di Roma**, lo Sperimentatore principale è il Dr. **Fabio Efficace**.



3. PROTOCOLLO GIMEMA ALL2720

ADVANCING CHEMICAL AND GENOMIC STRATEGIES FOR
RELAPSED/REFRACTORY T-ALL AND ETP-ALL

Vincitore del Bando delle Idee – II Edizione.

L'obiettivo principale è quello di caratterizzare il panorama genetico delle cellule leucemiche di pazienti affetti da **Leucemia Linfoblastica Acuta a cellule T (LAL-T) recidiva/refrattaria (LAL-T R/R) o LAL di tipo Early T-cell precursor (ETP)** e di studiare ex vivo e in xenotrapianti derivanti da pazienti (patient-derived leukemia xenotransplants, PDLX) il profilo di sensibilità/resistenza a farmaci per ottenere una **terapia personalizzata**. Uno studio biologico, quindi, in cui i pazienti saranno arruolati per il trattamento con una terapia di precisione basata sui dati genetici e di sensibilità ai farmaci.



È previsto l'arruolamento di **32 pazienti**. Lo studio durerà **36 mesi**. L'invio alle Autorità competenti e ai Comitati Etici avverrà entro il mese di dicembre 2020.

Il Centro Coordinatore è l'[Ematologia dell'Università di Perugia](#), lo Sperimentatore principale è la Prof.ssa [Cristina Mecucci](#).

4. PROTOCOLLO GIMEMA MDS0620

MECCANISMI MOLECOLARI DI RECIDIVA DI MALATTIA DOPO
TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI IN PAZIENTI
CON SINDROMI MIELODISPLASTICHE (MDS).

Vincitore del Bando delle Idee – II Edizione.

Uno studio biologico con l'obiettivo di definire i **cambiamenti molecolari** a livello mutazionale e trascrizionale nelle cellule blastiche CD34+ al momento della recidiva dopo trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche nei pazienti affetti da MDS.



È previsto l'arruolamento di **38 pazienti**. Lo studio durerà **36 mesi**. L'invio alle Autorità competenti e ai Comitati Etici avverrà entro il mese di dicembre 2020.

Il Centro Coordinatore è l'[Ematologia dell'Istituto Clinico Humanitas - Rozzano - Milano](#), lo Sperimentatore principale è il Prof. [Matteo Della Porta](#).



5. PROTOCOLLO GIMEMA CLL2020

IMPATTO DEL TRATTAMENTO CON TERAPIE MIRATE SULLO SVILUPPO DI CELLULE CAR-T EFFICACI IN PAZIENTI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC).

Vincitore del Bando delle Idee – II Edizione.

Anch'esso uno studio biologico con gli obiettivi di valutare l'**impatto del trattamento con terapie mirate** (ibrutinib e venetoclax) sulla generazione di cellule CAR-T in pazienti affetti da **LLC** in termini di efficienza produttiva, caratteristiche immunofenotipiche e proprietà funzionali. L'obiettivo del protocollo è correlare dati fenotipici e funzionali delle cellule CAR-T con i principali fattori prognostici della LLC (stato mutazionale IGHV, anomalie della FISH, stato mutazionale di TP53) e le variabili dell'outcome (stato della risposta, durata della risposta).



Saranno arruolati **23 pazienti** e lo studio avrà una durata di **36 mesi**. È previsto l'invio alle Autorità competenti e ai Comitati Etici entro la fine del mese di dicembre 2020.

Il Centro Coordinatore è l'**Ematologia dell'Università di Torino**, lo Sperimentatore principale è la Dr.ssa **Marta Coscia**.





03

1° QUOTA 2019

Con la quota ricevuta nel 2019, sono stati co-finanziati 2 progetti e la III Edizione del “Bando delle Idee”

★ [che cos'è Bando delle Idee?](https://www.gimema.it/gimemaricerca2020/) Qui il link
<https://www.gimema.it/gimemaricerca2020/>

Il bando è ancora in corso. La presentazione dei progetti si è conclusa alla fine di novembre u.s., ora si passa alla valutazione tecnica del Centro Dati, poi a quella scientifica del Comitato Scientifico, ed infine all'assegnazione dei finanziamenti da parte del Consiglio Direttivo del GIMEMA.

1. PROTOCOLLO GIMEMA AML1919

STUDIO INTERVENTISTICO DI FASE III, PROSPETTICO, RANDOMIZZATO, MULTICENTRICO, SULLA INTENSIFICAZIONE PRECOCE DEL TRATTAMENTO, BASATA SULLA CLEARANCE DEI BLASTI PERIFERICI, IN PAZIENTI AFFETTI DA LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE, CON MUTAZIONE FLT3. STUDIO MYNERVA-GIMEMA AMELIORATE (AML EARLY INTENSIFICATION BASED ON PERIPHERAL BLAST CLEARANCE).

Lo studio si pone come obiettivo generale il miglioramento del risultato ottenuto nella categoria di pazienti con **AML mFLT3+** tramite l'utilizzo del **biomarcatore PBC (Clearance dei Blasti Periferici)** come strumento decisionale, per la personalizzazione delle modalità di trattamento, al fine di ottimizzare il rapporto beneficio/rischio correlato alla terapia sulla chemio-sensibilità prevista individualmente.



Lo studio è stato **aperto all'arruolamento** dei pazienti in data 24/04/2020 e avrà una durata di **5 anni**. I pazienti inseriti, alla data del 01/11/2020 sono **7**.

Il Centro Coordinatore è l'**Ematologia dell'Università di Firenze**, lo Sperimentatore principale è il Prof. **Alessandro Vannucchi**.

2. PROTOCOLLO GIMEMA AML2120

STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO E PROSPETTICO, MULTICENTRICO, PER LA VALUTAZIONE DELL'INCIDENZA DELLE FORME FAMILIARI DI SINDROMI MIELODISPLASTICHE E (SMD) E LEUCEMIE ACUTE MIELOIDI (LAM), IN PAZIENTI CON NEOPLASIE MIELOIDI.

L'obiettivo principale dello studio è valutare l'**incidenza di SMD/LAM familiari nei pazienti di giovane età** (<40 anni) affetti da SMD o AML de novo, con almeno un parente affetto da neoplasie ematologiche e/o altre patologie neoplastiche. Le SMD e le LAM non sono mai state considerate malattie a carattere familiare. Nel corso degli ultimi anni, tuttavia, sono stati osservati numerosi casi che **potrebbero avere una relazione diretta con la propria storia familiare**. Non sono rari, infatti, i casi in cui in una famiglia vengono osservate più persone affette dalla stessa malattia, magari in giovane età, nonostante queste patologie siano relativamente rare e si presentino più frequentemente in persone avanti con gli anni. Comprendere il meccanismo che causa l'insorgenza di una malattia costituisce un importante progresso nella lotta contro la patologia stessa ed un fondamentale strumento per il corretto trattamento dei pazienti. Nonostante il fatto che siano note da tempo alcune **mutazioni genetiche** collegate all'insorgenza di LAM e SMD, nella maggior parte dei casi familiari la causa non è chiara. Questo suggerisce che possano esistere ulteriori mutazioni genetiche, ancora non conosciute, ma nessuno sa con certezza quale sia l'effettiva



dimensione del problema. Il motivo è che manca una misurazione effettuata con un serio metodo scientifico, che garantisca sia la qualità dei dati raccolti sia i risultati derivanti dalla loro analisi.

Per tale motivo il GIMEMA ha deciso di attivare uno studio clinico con una **raccolta dei dati attenta e scrupolosa**, nel tentativo di compiere un primo passo **verso l'identificazione di una strategia di prevenzione e di nuovo trattamento terapeutico**.



Si tratta di uno studio nazionale multicentrico non interventistico, retrospettivo e prospettico, che arruolerà non meno di **237 pazienti** adulti che saranno osservati per almeno **36 mesi**. È previsto l'invio alle Autorità competenti e ai Comitati Etici entro la fine del mese di novembre 2020.

Il Centro Coordinatore è l'**Ematologia dell'Università di Brescia**, lo Sperimentatore principale è il Prof. **Domenico Russo**.





Dicembre 2020

Fondazione Gimema – Franco Mandelli Onlus
Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto

Pubblicazione a cura di
GIMEMA informazione

Roma | Via Casilina, 5 – 00182

T +39 06.70390521

F +39 06.70390540

E gimema@gimema.it

www.gimema.it