



▶ LA PAROLA AL NOSTRO MEDICO.....1



▶ LA RICERCA CLINICA DAL MIO PUNTO DI VISTA.....4



▶ CORSI E CONGRESSI.....5



▶ ACCRUAL NEWS6

Newsletter

From IEO Data Management

Questa Newsletter nasce con lo scopo di voler essere uno strumento utile con cui il nostro Servizio vuole supportare i Ricercatori e tutti quei professionisti che sono coinvolti nella conduzione delle Sperimentazioni Cliniche all'interno del nostro Istituto.

La terapia delle sindromi linfoproliferative in IEO

L'incidenza delle sindromi linfoproliferative nel loro complesso è in incremento nei paesi occidentali, ed i linfomi non Hodgkin a cellule B (che ne rappresentano il sottotipo più frequente), si pongono tra i primi 10 tipi di tumore per incidenza. A fronte di una certa tendenza ad un incremento dell'incidenza, i tassi di mortalità delle sindromi linfoproliferative sono in continua diminuzione grazie agli enormi passi in avanti compiuti dalla ricerca di base e clinica negli ultimi 15 anni. Circa 15 anni fa infatti iniziava in ematologia la nuova era delle "target therapies" e dell'immunoterapia con l'introduzione dell'anticorpo monoclonale anti CD20 Rituximab nella terapia dei linfomi a cellule B, e da allora vi sono stati continui progressi grazie alla scoperta di di nuovi target molecolari e al recente avvento della medicina di precisione.



Dr. Enrico Derenzini
Divisione di Oncoematologia

La parola al nostro medico

Quest'ultimo concetto è di un'importanza straordinaria non solo in campo ematologico ma rappresenta oggi un caposaldo in tutto l'ambito oncologico. Grazie agli enormi progressi della diagnostica molecolare è oggi già possibile stabilire con precisione il profilo di espressione genica e l'assetto mutazionale di geni coinvolti nella patogenesi delle sindromi linfoproliferative e nei meccanismi di resistenza alle terapie. Queste scoperte hanno fatto sì che in molti sottotipi di linfoma vi siano oggi valide alternative alla chemioterapia standard, con trattamenti "chemofree" meno tossici e più efficaci rispetto alle terapie convenzionali, o vi sia la possibilità di combinare chemioterapia con nuovi farmaci mirati per migliorare ancor più i tassi di risposta e di guarigione in alcuni specifici contesti.

Questi concetti rappresentano già oggi la realtà della pratica clinica qui IEO, grazie alla sinergia tra le varie unità che compongono il Programma di Ematologia: l'unità di Oncoematologia diretta dal Professor Corrado Tarella, l'unità di Emolinfopatia diretta dal Professor Stefano Pileri ed il laboratorio di Ematologia diretto dal Dottor Francesco Bertolini. L'approccio diagnostico e terapeutico delle sindromi linfoproliferative non può prescindere dalla stretta interazione tra clinico, patologo e medico di laboratorio, per definire un percorso di diagnosi e cura sempre più personalizzato. Un esempio calzante è quello della leucemia linfatica cronica, dove il trattamento di prima linea viene già oggi deciso sulla base di una serie di fattori biologici molecolari, con un pesante impatto sulle scelte terapeutiche: infatti i pazienti portatori di mutazioni del gene TP53 non vengono trattati con chemioterapia ma con nuovi farmaci mirati contro specifici bersagli attivati nelle cellule leucemiche, come la tirosin chinasi BTK (Bruton Tyrosine Kinase), la fosfatidil-inositolo 3 chinasi (PI3K) e la proteina antiapoptotica BCL-2.

L'Ematologia IEO rappresenta uno dei centri italiani con maggior esperienza nell'utilizzo di questi nuovi approcci terapeutici. Dal punto di vista della Ricerca e della Diagnostica molecolare il Programma Ematologia dispone già oggi di una piattaforma che lo pone al vertice in Italia ed in Europa nel campo delle sindromi linfoproliferative. Un esempio importante è rappresentato dalla piattaforma "Nanostring" sviluppata in IEO dal Professor Pileri che permette tra le altre cose di stabilire la cosiddetta "cellula di origine" del linfoma diffuso a grandi cellule, per poter selezionare pazienti candidabili a Terapie mirate in grado di migliorare l'efficacia delle terapie standard in alcune forme caratterizzate da prognosi avversa. Questa tecnologia è infatti in grado di stabilire il profilo di espressione genica utilizzando definiti pannelli di geni variabili



in base alla patologia, o alla componente tissutale che si intende studiare (tumore vs microambiente) con il grandissimo vantaggio di essere fattibile anche su materiale bioptico di routine conservato in paraffina. In parallelo è stato sviluppato anche il "Lymphochip" che permetterà di eseguire l'analisi mutazionale di tutti i linfomi alla diagnosi su di un pannello definito di geni di interesse. Siamo dunque uno dei pochi centri italiani ed europei a poter disporre di una piattaforma di medicina di precisione già avviata nel campo delle sindromi linfoproliferative.

La nostra attività di Ricerca nel campo delle sindromi linfoproliferative è prevalentemente di tipo traslazionale, basandosi su una serie di studi preclinici e di laboratorio, volti ad identificare una serie di bersagli molecolari ed a proporre terapie di combinazione preferibilmente "chemofree" e disegnate in modo razionale e preciso, sulla base di definite considerazioni biologiche.

A tale fine abbiamo avviato una serie di solide collaborazioni nazionali ed internazionali che stanno già portando risultati importanti, pubblicati su prestigiose riviste internazionali. Uno dei nostri principali argomenti di studio preclinico riguarda lo studio della funzione ribosomiale nei linfomi non Hodgkin aggressivi e l'identificazione di nuove mutazioni che coinvolgono i geni che codificano per le proteine ribosomiali come meccanismo di resistenza alle terapie convenzionali, al fine di disegnare nuovi regimi terapeutici di combinazione. Altri studi in corso riguardano la funzione dell'oncogene MYC che è il principale regolatore della proliferazione cellulare nei linfomi a cellule B, e l'impiego di farmaci che inibiscono la funzione di MYC da soli o in combinazione con inibitori di PI3K nei linfomi.



Dal punto di vista clinico stiamo partecipando a studi clinici sperimentali di terapia innovativa nel campo dei linfomi non-Hodgkin B follicolari con inibitori selettivi della proteina PI3K utilizzati da soli o in combinazione, che stanno dando ottimi risultati preliminari e nel prossimo futuro rappresenteranno sicuramente un'arma terapeutica straordinariamente efficace. Nello specifico si tratta di uno studio clinico multicentrico di fase 2b di terapia con il nuovo inibitore di PI3K Umbralisib associato o meno al nuovo anticorpo monoclonale Ublituximab in soggetti

affetti da vari tipi di linfoma non Hodgkin a cellule B. Un altro studio in corso con una combinazione "chemofree" riguarda l'associazione dell'inibitore di BTK Ibrutinib con un inibitore della chinasi JAK1 nei linfomi diffusi a grandi cellule in fase di recidiva.

Nel campo dell'immunoterapia e del trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche stiamo inoltre studiando l'impatto della disfunzione dei cosiddetti immune-checkpoints, ovvero dell'overspressione dei marcatori di escape immunologico sulla prognosi dei pazienti affetti da sindrome linfoproliferativa sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche. In breve abbiamo dimostrato che la overespressione dei marcatori di escape immunologico PD1-PDL1-LAG3 rappresenta un fattore prognostico sfavorevole nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche, disinnescando le risposte immunologiche anti-linfoma del midollo trapiantato. Dopo aver ottenuto questi interessanti risultati preliminari stiamo coordinando uno studio multicentrico che coinvolge anche altri importanti centri trapiantologici in Italia. Questo dato potrebbe essere di straordinaria importanza per poter selezionare al meglio i pazienti da sottoporre a trapianto e per incorporare nuovi farmaci che agiscono sugli immune checkpoints nel periodo peritrapiantologico al fine di ridurre le recidive in pazienti ad alto rischio.

Bibliografia:

- Derenzini et al. J Hematology & Oncology 2018
- Derenzini et al. British Journal of Haematology 2018
- Derenzini et al. Cell Reports 2018
- Derenzini et al. EBMT, Lisbon 2018, Abstract Oral Session, March 19, 2018

La Ricerca Clinica dal mio punto di vista



Il mio percorso nella ricerca clinica è iniziato un po' per caso. Dopo una laurea in Biologia e un percorso lavorativo da biologo chimico-clinico, ma aperta a nuove esperienze e incuriosita da altri campi non mi astenevo dal cercare e fare application per posizioni nella ricerca clinica.

Da circa un anno supportata dal meraviglioso team delle FASI I ho avuto modo di accrescere e maturare le mie esperienze applicate alla ricerca clinica. La cosa che mi ha fatto amare questo lavoro è l'idea di "TEAMWORK". Il lavoro in team per la ricerca è fondamentale affinché si possa garantire il migliore dei trattamenti, mettendo in prima linea la vita dei pazienti che ogni giorno lottano nella grande sfida contro il cancro. A tal proposito, voglio concludere con un pensiero che è anche la mia filosofia sul lavoro: "Un gruppo di persone che condivide un obiettivo comune può raggiungere l'impossibile".

Tra i vari annunci notai alcune posizioni aperte come data manager. Inizialmente non sapevo cosa facesse un Data Manager e di cosa si occupasse nello specifico, così incuriosita iniziai a documentarmi su quali fossero i compiti di un Data Manager e che ruolo avesse nella ricerca clinica. Decisi quindi di approfondire il mio interesse per la ricerca iscrivendomi e frequentando il master in "Data Management per la Ricerca Clinica" organizzato

A volte quando meno te l'aspetti ti ritrovi in realtà che non avresti mai pensato di vivere.

dall'Università degli Studi di Milano-Bicocca" che mi permise di essere selezionata per uno stage presso IEO. Questo periodo di stage è stato estremamente formativo e mi ha dato gli strumenti per consolidare le mie skills di Data Manager, posizione che ricopro attualmente presso il Servizio del Data Management IEO supportando la Divisione Nuovi Farmaci per Terapie Innovative.



Corsi e Congressi

Importanza della ricerca clinica per la cura delle malattie: coinvolgimento del paziente, del cittadino, dei media.



In un'epoca in cui il cittadino/paziente è alla ricerca di risposte che spesso vengono trovate in maniera frammentaria o peggio, scorretta, magari tramite web, lo scopo di questa giornata è divulgare il concetto di ricerca clinica.

Cos'è la ricerca/sperimentazione clinica? Chi la progetta? Chi la conduce? Dove viene effettuata? Chi la controlla? Qual è il fine? Quali vantaggi per cittadini e pazienti? Come coinvolgere i pazienti?

Medici, personale di aziende farmaceutiche, associazioni di ricerca no-profit, istituzioni cercheranno di rispondere a questi e molti altri quesiti. Il convegno è aperto a tutti e diretto ai cittadini oltre che ai pazienti, associazioni pazienti e addetti ai lavori (istituzioni, aziende farmaceutiche, CRO, ricercatori, ospedali).

Di seguito il prossimo corso in programma:

Giornata AFI- Regione Lombardia

Giorno

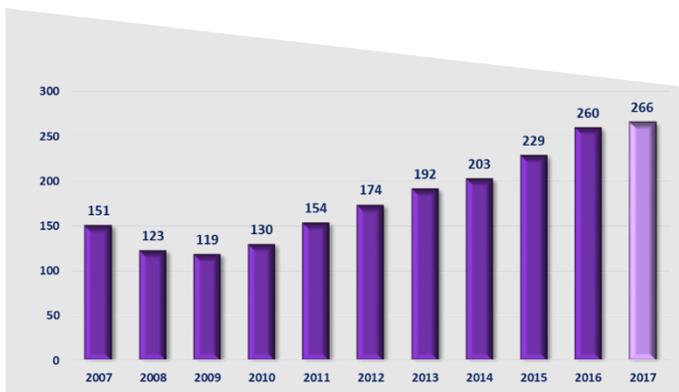
12 ottobre 2018

Sede:

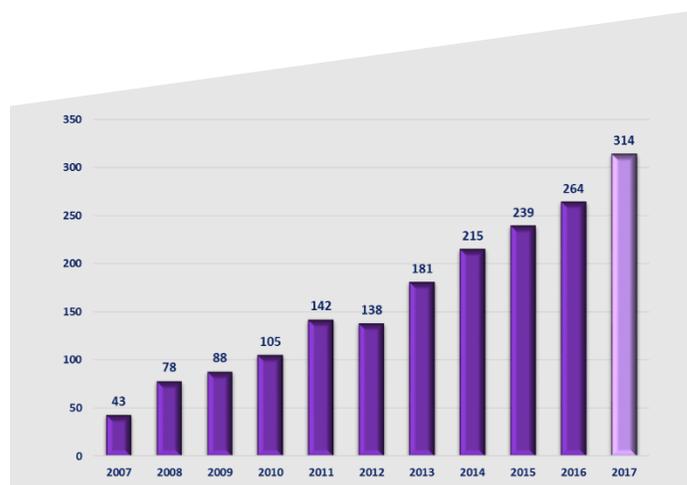
Piazza Regione Lombardia, Milano

Accrual news

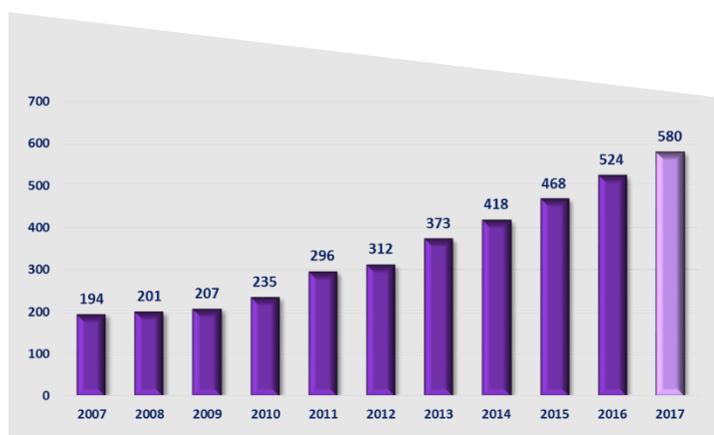
Andamento della Ricerca Clinica in IEO nel 2017



Andamento inerente tutti gli studi attivi aperti all'arruolamento



Andamento inerente tutti gli studi attivi chiusi all'arruolamento e nella fase di follow-up



Andamento inerente tutti gli studi con attività

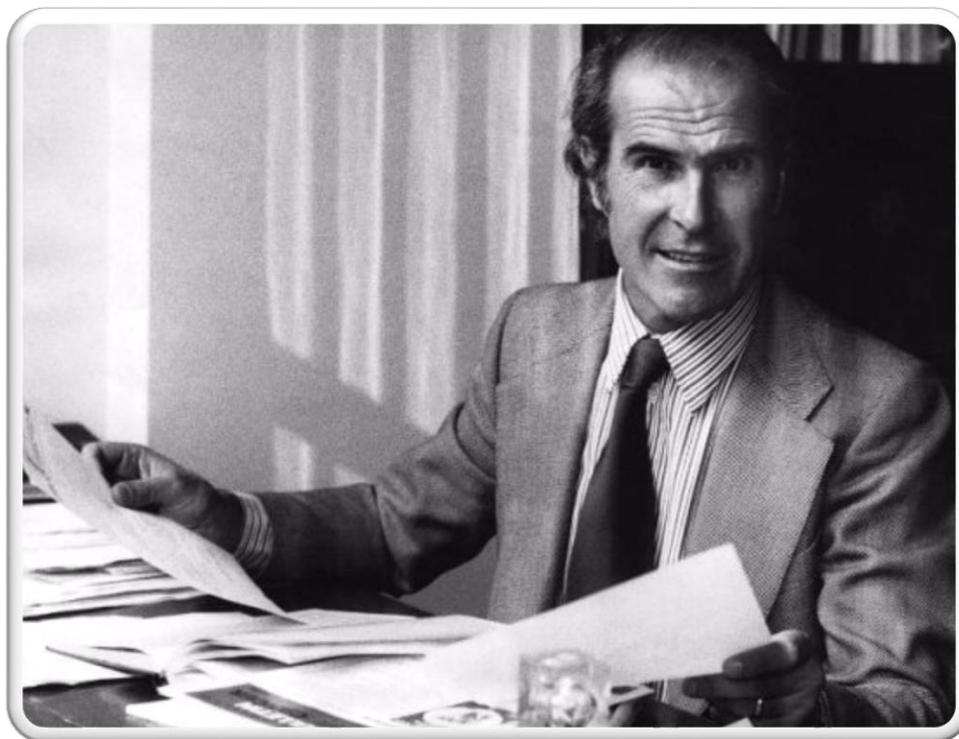


Andamento inerente il numero di studi attivati all'anno



Andamento inerente il numero di pazienti arruolati all'anno

«L'esperienza mi ha insegnato che l'uomo quando desidera raggiungere un traguardo, trova dentro di sé risorse impensabili.»



Prof. Umberto Veronesi