

RELAZIONE ATTIVITA' URB

Start-up

L'Azienda Ospedaliera di Cosenza, l'Azienda Sanitaria Provinciale di Cosenza, l'Università della Calabria e la Fondazione Amelia Scorza ONLUS (Fondazione nata al precipuo scopo di supportare l'U.O. di Ematologia dell'A.O. dell'Annunziata) sono firmatari di un importante protocollo d'intesa, sottoscritto il 14.11.2011, con il quale si sono impegnati a portare avanti un ambizioso progetto, finalizzato alla realizzazione di un laboratorio di ricerca e diagnostica ematologica di 2°-3° livello (URB).

Obiettivi raggiunti

In questi primi anni di attività, l'URB è riuscita a centrare l'obiettivo di una *expertise* clinico-biologica, tale da realizzare percorsi innovativi di eccellenza biomolecolare e clinica, sia nel campo della ricerca, sia, in maniera consequenziale, nel campo della diagnostica biomolecolare.

Gli indicatori dell'avvenuto raggiungimento di questo obiettivo, senza che si possa essere accusati di autoreferenzialità, molto pragmaticamente sono:

- i) Il raggiungimento di un ottimo livello di produttività scientifica, testimoniata soprattutto dal numero di lavori pubblicati (303) e dal cosiddetto *H-Index* (38), superiori, in alcuni casi, e molto vicini, in altri, a quelli di diversi professori associati ed ordinari delle varie cattedre di ematologia sparse sul territorio italiano. Tale risultato, come effetto trascinate positivo, ha consentito al dr. Massimo Gentile di conseguire l'idoneità nazionale di professore associato di ematologia e probabilmente consentirà sia al dr. Ernesto Vigna che alla dr.ssa Anna Recchia di poter partecipare al prossimo concorso abilitante, avendo anche loro ampiamente raggiunto i requisiti minimi di accesso. Questi risultati, se si confinano in ambito esclusivamente ospedaliero, sono

più unici che rari. Va sottolineato che la collaborazione con l'Università, attraverso la chiamata come professori a contratto, è stata determinante per il raggiungimento, da parte del dr. Massimo Gentile, di tale obiettivo e lo sarà, evidentemente, anche per il dr. Ernesto Vigna. E' auspicabile che un corso di insegnamento possa essere affidato anche alla dr.ssa Anna Recchia per facilitare anche a lei il raggiungimento di tale risultato;

ii) Il finanziamento, da parte dell'AIRC, della Fondazione CARICAL e di grosse Aziende Farmaceutiche, tutt'altro che scontato, di Progetti di Ricerca, che hanno sostenuto, sostengono e, speriamo, sosterranno economicamente l'URB;

Annualità	Sponsor	Titolo progetto	Finanziamento	Quota Borse di Studio
2016-2017 (2 anni)	Merck	<i>Role of programmed death 1 (PD1) signaling pathway in CLL and rational for potential blockade of immune checkpoints in CLL immunotherapy.</i>	34.000 USD In attesa dell'ultima trance Tra minimo 4 mesi	Borsa di Studio N.1 15.000 (erogato 7.500)
2011-2016 (5 anni Totale) (3+2 anni)	AIRC "Special Program Molecular Clinical Oncology 5 per mille" n.9980	<i>A research platform for miRNA-based treatment of multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia.</i>	€ 100.000,00 x 3 anni € 150.000,00 x 2 anni	n.2 Borse di studio Grant officer FAS-AIL (solo ultime 2 anni)
2016	Sandoz	<i>Progetto biobanca e Cell Factory</i>	5.000 eur	Contributo liberale
2016	AphiLab	<i>Progetto biobanca e Cell Factory</i>	5.000 eur	Per Biobanca
2015	Roche	?titolo	10.000 eur	Reattivi
2015	Beckton Dickenson	<i>Complementary approaches to overcome tumor-induced tolerance – BCR pathway and reactivation of the PD-1/PDL1/PDL2-mediated immunomodulation in CLL</i>	?quantità (5.000 Eur)	n.1 Borsa di studio
2015	Mundifarm	<i>Per servizi</i>	5.000	Servizi
2014	Società Italiana di Ematologia Sperimentale	<i>Crkl Phosphorylation Status in Cancer Stem Cells (CSc) of CML patients</i>		n. 1 Borsa di studio
2014	Celgene	<i>Studio preclinico - Effect of lenalidomide on the actin sequestering protein, thymosin beta4 in B-CLL</i>		
2014	Celgene	<i>Molecular cytogenetic screening in MDS</i>	30.000 euro	Solo reattivi
2011	Gruppo SCREEN	<i>Detection of BCR/ABL fusions proteins by flow cytometric bead (FC) assay: preparatory results for a prospective multicenter screen study in chronic myeloid</i>	15.000 euro	N.1 Borsa di Studio

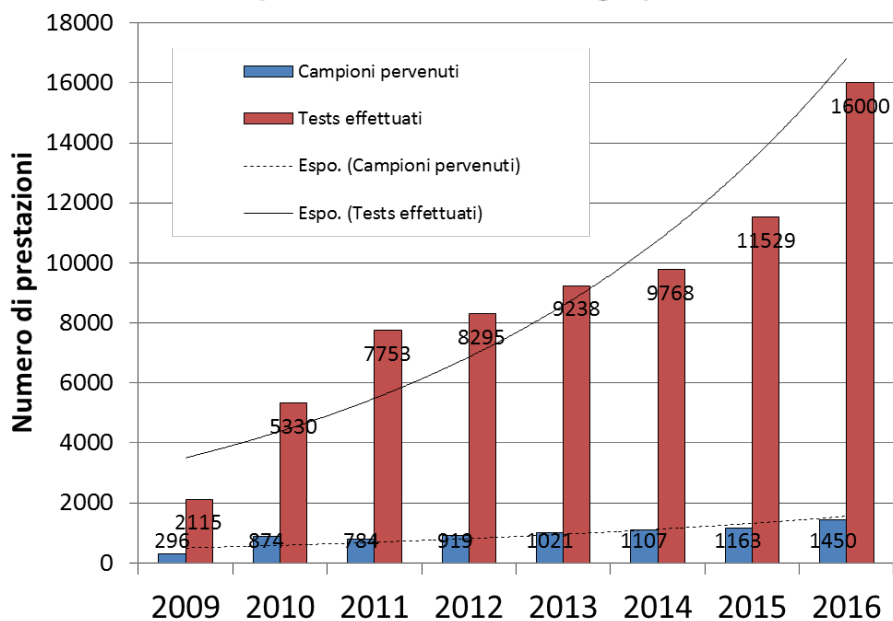
La tabella che segue riassume i fondi ottenuti dai progetti di ricerca fino ad ora approvati negli ultimi 5 anni.

iii) la continua crescita del numero di campioni e di esami effettuati per quesiti diagnostico-prognostici per patologie ematologiche.

La Figura 1 fa vedere tale crescita, e soprattutto fa vedere come il rapporto numero di esami/ numero di campioni sia passato da circa 7 nel 2009 a 11 nel 2016. In altri termini, nel 2009 avevamo la necessità di

effettuare, per ogni singolo campione, mediamente 7 esami, soprattutto biomolecolari, e tale

**Figura 1. Attività Diagnostica URB
(Laboratorio Ematologia) 2009-2016**



numero è passato, nel 2016, ad 11. Il trend per il 2017 valutando solo i dati relativi alla biologia molecolare confermano il trend (totale esami 1479). Tale incremento è anche frutto della cosiddetta medicina di precisione, che impone, prima di alcuni tipi di terapie, l'effettuazione di

specifici esami molecolari. Vorremmo sottolineare come, in un futuro non molto lontano, questo approccio coprirà la quasi totalità degli interventi terapeutici. Questo lavoro è stato parzialmente iniziato nel corso dell'ultimo anno grazie all'intervento finanziario (acquisto

I seguenti test sono progettati e resi possibili da AIL-Cosenza per completare il pannello di esami previsti dalle linee guida WHO del 2017 per le patologie mieloproliferative e leucemie acute.

(strumentazione, reagenti, kit e personale)

- Analisi riarrangiamento FIP1L1/PDGFRa (progettato 2018)
- Analisi mutazionale GENE ABL (screening) (progettato 2018)
- Analisi mutazionale KRAS (progettato 2018)
- Analisi mutazionale NRAS (progettato 2018)
- Analisi mutazionale ASXL1 (progettato 2018)
- Analisi mutazionale EZH2 (progettato 2018)
- Analisi mutazionale DNMT3A (progettato 2018)
- Analisi mutazionale CBL ex 8-9 (progettato 2018)
- Analisi mutazionale RUNX1 (progettato 2018)
- Analisi mutazionale DEK-CAN t(6;9) (progettato 2018)
- Analisi mutazionale IKZF1 (IKAROS) (progettato 2018)
- Analisi mutazionale MLL-AF4 (progettato 2018)
- Analisi mutazionale MLL-PTD (progettato 2018)
- Analisi mutazionale ABL TKD (progettato 2018)
- Clonalità HUMARA (progettato 2018)
- Analisi mutazionale gene SRSF2ex1 (2018-2019)
- Analisi mutazionale gene NOTCH1 (2018-2019)
- Analisi mutazionale gene SF3B1ex1 (2018-2019)
- Analisi mutazionale PMLA216V (2018-2019)

reagenti, oltre che ovviamente al pagamento del personale) di AILCS-Fondazione 'A. Scorza' (vedi elenco).

Vorremmo anche ricordare che gli esami che sarebbero stati possibili se l'ultima gara dell'Azienda Ospedaliera non fosse stata bloccata dal management aziendale fino ad ottenimento dell'accreditamento istituzionale (vedi elenco)

Elenco nuovi esami previsti con l'attivazione della determina n.641 del 26.05.2016 (GARA sospesa)

Aggiornamento tecnologico della strumentazione real-time PCR, sequenziatore, e digital PCR e kit per i seguenti esami:

- Analisi mutazionale JAK2V614F - Quantitativa
- Analisi mutazionale MPL515L/K - Quantitativa
- Analisi riarrangiamento AML-ETO - Qualitativa
- Analisi riarrangiamentoAML-ETO - Quantitativa
- Analisi riarrangiamentoCBF BETA/MHY11 (inv 16) – Qualitativa
- Analisi riarrangiamentoCBF BETA/MHY11 (inv 16) – Quantitativa
- Analisi quantitativa della mutazione del gene NPM1A
- Analisi quantitativa della mutazione del gene NPM1 B
- Analisi quantitativa della mutazione del gene NPM1 D
- Analisi quantitativa riarrangiamento Runx1-RunxT1 - t(8;21)
- Analisi qualitativa riarrangiamento Runx1-RunxT1 - t(8;21)
- Analisi qualitativa riarrangiamentoTel-AML1, ETV6-RUNX1 – t(12;21)
- Aggiornamento analisi quantitativa BCR-ABL (Trascritto: p210)
- Aggiornamento analisi quantitativa BCR-ABL (Trascritto: p190)
- Dosaggio mutazione di ABL315 (digital PCR)
- Dosaggio mutazione di MYD88 (digital PCR)
- Dosaggio mutazione di BRAFV600E (digital PCR)

Riflessioni

Al di là dei numeri, alcune riflessioni:

in questi anni, sia tra il personale medico che tra quello di laboratorio, siamo stati in grado di far fiorire due tipi di intelligenze, quella che potrebbe definirsi *intelligenza produttiva*, il cui compito è quello di fare *discovery* e *training* (e che, in definitiva, mette in essere nuovi tests per sostenere la richiesta clinica, sia essa di tipo diagnostico che prognostico, ed, infine, ma non ultimo, della migliore scelta terapeutica) e di quella *riproduttiva*, che ha il compito di rendere routinaria la procedura a livello laboratoristico, da inserire in maniera corretta nel work-up clinico del singolo paziente.

In altri termini, dovremmo essere riusciti ad assimilare, anche nel nostro piccolo, il concetto di medicina traslazionale.

Se la prima riflessione viene condivisa, si dovrebbe anche condividere il concetto che le due anime del laboratorio (ricerca e diagnostica), non solo sono inscindibili, ma, anzi, assolutamente sinergiche.

Obiettivi triennio 2018-2020

Alla luce di quanto in precedenza sottolineato, non si può non condividere che gli obiettivi generali, per il prossimo triennio, debbano essere distinti in due grossi tronconi:

Vitali

Il raggiungimento di tale obiettivo consentirebbe all'URB di passare da *uno stato di "precario affidamento"* ad uno stato di *"definitiva adozione"*. Ci riferiamo all'Accreditamento Regionale ed al definitivo incorporamento dell'URB all'interno di strutture dell'Azienda Ospedaliera di Cosenza (Dipartimento Onco-Ematologico del ristrutturando Presidio Mariano Santo).

La diretta conseguenza di ciò dovrebbe, nell'immediato, indurre *l'upgrade* tecnologico e l'inserimento routinario di nuovi tests molecolari.

Nel futuro l'Azienda Ospedaliera dovrebbe prendere atto della pianta organica riferita al laboratorio di Ematologia, per dare il via al processo dell'acquisizione del personale, che è evidente debba rispondere a precisi requisiti di *expertise*.

E' intuibile che gli obiettivi generali e vitali debbano essere raggiunti o, quantomeno, chiaramente fatti propri dagli organi competenti (Regione ed Azienda Ospedaliera) per poter pensare di raggiungere quelli più propriamente progettuali.

Progettuali

Il comune denominatore della progettualità 2018-2020 deve considerare che la Ematologia moderna (così come quasi tutta la Medicina) si sta spostando sempre di più da un approccio terapeutico empirico, facilmente applicabile a tanti pazienti accumulati da una specifica

diagnosi, ad un approccio di sempre maggiore precisione e, quindi, applicabile alla singola persona.

Parliamo di Ematologia di precisione e personalizzata.

In altri termini, l'applicazione di tests biomolecolari che utilizzi piattaforme tecnologiche di ultima generazione (per esempio NGS, DD-PCR) consentirebbe di offrire al singolo paziente, ancorchè ben definito da un punto di vista diagnostico, la possibilità di giovare di uno specifico e moderno trattamento, che potrà essere erogato solo se si conoscerà un certo profilo molecolare, perchè solo in quel caso sarebbe efficace.

Si comprende come questo possa portare ad un importante salto di qualità, capace di evitare l'inesorabile instaurarsi di una nuova ed attesa ondata di emigrazione sanitaria, questa volta non dovuta all'assenza di strutture, ma al mancato allineamento alle richieste di una moderna Ematologia. La diretta conseguenza di ciò potrebbe essere il nascere di possibili contenziosi

medico-legali, o, peggio ancora, di una discriminazione in termini di diritto alla salute per i più disagiati, non in grado di emigrare per la mancanza di risorse economiche.

Vorremmo, infine, riassumere i nuovi progetti che sono stati sottomessi alle varie Aziende Farmaceutiche ed in attesa di valutazione

Conclusioni

Alla luce di quanto su esposto è atteso un grande senso di

Progetti sottomessi				
Annualità	Sponsor	Titolo progetto	Finanziamento	Quota Borse di Studio
2018 (durata 2 anni)	GILEAD IPI	<i>Evaluation of the International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL-IPi) in treatment-naïve (TN) and relapsed/refractory (RR) and validation of a proposed novel risk model (Soumerai score) in CLL patients receiving chemo-immunotherapy (CIT) or Idelalisib</i>	Euro 187.000	N. 2 borse biennali Data Manager (30.000/anno) N. 1 borsa biennale Biologo (20.000/anno) N. 1 borsa biennale Bioinformatico (15.000/anno) N. 1 borsa biennale Statistico (20.000/anno)
2018 (Durata 18 mesi)	MERCK PD-1 combination CLL	<i>Exploring novel combination therapies with PD/1 inhibitors in chronic lymphocytic leukemia</i>	\$122,500 USD	Reagents
2018	MERCK PD-1	<i>Mechanisms of</i>	\$122,500 USD	Reagents

responsabilità da parte dell'Assemblea e di coloro i quali saranno nominati nuovi componenti del CDA, perchè l'URB di Aprigliano, non solo possa continuare a vivere, ma possa essere definitivamente *blindata* e rilanciata in un panorama Regionale e Nazionale, sorvegliando affinché i termini "Ematologia Traslazionale", "Ematologia di Precisione e Personalizzata" ed "Ematologia di Eccellenza" non rimangano slogan autoreferenziali, purtroppo spesso impropriamente ed inopinatamente abusati alle nostre latitudini.

Avv. Ornella Nucci

(presidente AIL Cosenza FAS)

Dr. Fortunato Morabito

(direttore scientifico URB)