



ematos

PERIODICO DI INFORMAZIONE E DIVULGAZIONE MEDICA DELL'ASSOCIAZIONE MALATTIE DEL SANGUE

LUGLIO 2012 • numero 019 • anno VIII

Periodico di A.M.S. onlus Divisione di Ematologia

Ospedale Niguarda Ca'Granda • Milano

www.ams-onlus.org

SPED. IN ABB. POST. D.L. 353/2003 (CONV. IN L. 27/02/2004 N. 46) ART. 1 COMMA 2 DCB MILANO

dossier

il congresso Leukemia 2012 a Milano

019

la fantascienza diventa realtà
come costruire un dinosauro

ecco la fonte della giovinezza
Invecchiare senza paura





foto copertina: istockmarket.com

leggi **Ematos sul tuo smartphone o tablet**, e consulta l'archivio di tutti i numeri precedenti



A.M.S. onlus
Ospedale Niguarda
Ca' Granda
Piazza Ospedale Maggiore 3
20162 - Milano
Cod. Fiscale: 97225150156
telefono: 02.6444-2668
telefono e fax: 02.6425-891

Redazione Ematos
ematos@ams-onlus.org
Ufficio stampa
ufficiostampa@ams-onlus.org
Segreteria
segreteria@ams-onlus.org

www.ams-onlus.org

Direttore Responsabile:
Michele Nichelatti

Direttore Scientifico:
Enrica Morra

Redazione:
Silvia Cantoni
Francesco Baudo
Romina Galimberti
Antonino Greco
Giuliana Muti
Anna Maria Nosari
Alessandra Trojani

Grafica e impaginazione:
Andrea Albanese

Foto:
istockphoto.com
Stampa: Maingraf srl
Vicolo Ticino, 9 - 20091 Bresso (Mi)
www.maingraf.it

Editore:
AMS - Associazione Malattie del Sangue ONLUS
Registro periodici del Tribunale di Milano
n.646 del 17 novembre 2003
Rivista periodica pubblicata da A.M.S. onlus
Stampata in Italia - 30/07/2005
Copyright©2005 by A.M.S.
Piazza Ospedale Maggiore 3
20162 - Milano
Sped.in Abb.Post. D.L. 353/2003 (conv.in L.27/02/2004 n.46) Art. 1 comma 2 DCB Milano

juxta propria principia siamo lo stesso coinvolti 4
(anche se ci crediamo assolti)
di Michele Nichelatti

2 editoriale
"Leukemia 2012"
fare il punto oggi per programmare il domani
di Anna Nosari

5 storia della scienza
il segreto dell'eterna giovinezza?
non aver paura d'invecchiare
di Alessandra Trojani

dossier **congresso LEUKEMIA 2012**

pag. 7-15

7 i fattori prognostici nella Leucemia Mieloide Acuta:
focus sulle Leucemie Core Binding Factor
di Roberto Cairoli

9 intervista a Pier Giuseppe Pelicci
le cellule leucemiche? bisogna ammazzarle da piccole...
di Michele Nichelatti

10 lontani parenti di una vitamina e di un veleno: quando due farmaci insoliti si danno la mano per sconfiggere la leucemia promielocitica
guarire senza chemioterapia
di Alessandro Monti

11 Ruxolitinib
si è aperta una nuova strada nella cura della Mielofibrosi Primaria
di Antonino Greco

13 la gestione dei pazienti con leucemia linfoblastica acuta (LLA), che presentano la traslocazione cromosomica Philadelphia
la versatilità dei farmaci intelligenti
di Antonino Greco

14 **i flash dalla nostra redazione**
A cura di Antonino Greco e Alessandro Monti

16 **genetica e ricerca come costruire un dinosauro**
(ma allora Jurassic Park non era fantascienza)
di Paola D'Amico

18 **lo sport nel sangue come se Elvis suonasse assieme ai Beatles**
di Walker

AMS news **20**



di Anna Nosari
Ematologo, Dirigente Medico
SC di Ematologia
Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Leukemia 2012

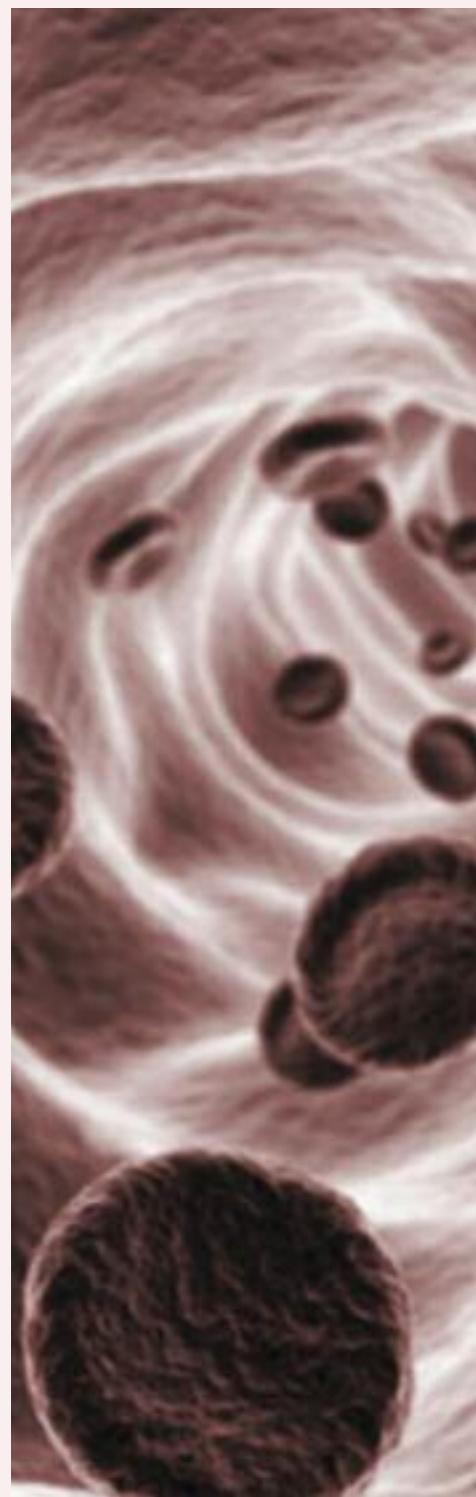
fare il punto oggi per p

Un folto **pubblico di ematologi** ha assistito il 19-20 aprile 2012 al convegno internazionale **"Leukemia 2012"** che si è tenuto a Milano, organizzato da **Enrica Morra** (Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano) e da **Michele Angelo Carella** (Ospedale San Martino, Genova). Il convegno era molto atteso in considerazione dell'**alto livello scientifico e professionale** dei relatori italiani e stranieri, che rappresentano gli **Opinion Leaders** delle diverse patologie ematologiche trattate e che erano chiamati a fare **il punto sulle terapie e le novità presenti in campo ematologico** negli ultimi anni.

La giornata iniziale è stata in gran parte dedicata alle leucemie acute, sia per quanto riguarda le novità farmacologiche, di cui riferiamo in altra parte della rivista, sia per i trapianti. Una ricerca della Rete Ematologica Lombarda, che comprende 106 centri, evidenzia che ogni anno nella nostra regione si hanno più di 1100 nuovi casi di leucemia, fra quelli che riguardano i bambini (leucemia linfoblastica, 17%) e quelli che riguardano gli adulti (leucemia mieloide, 83%). I centri specialistici lombardi sono impegnati nella ricerca clinica per definire le caratteristiche delle diverse forme leucemiche, identificarne i fattori prognostici e infine valutare il trattamento più efficace. Il controllo della malattia minima residua (MRD) nella leucemia acuta è stato affrontato da Dario Campana, Professore di Ematologia al National University Hospital di Singapore. È uno dei temi attuali e più importanti in Ematologia perché si occupa di come monitorare la malattia a livello submicroscopico e quindi riconoscere precocemente le recidive di malattia. I marcatori di MRD hanno sensibilità diversa e sono evidenziati con differenti metodiche, sempre più raffinate.

ANALISI CROMOSOMICA

Le tecniche oggi in utilizzo sono l'analisi cromosomica, e in particolare la FISH, metodica che riconosce lesioni cromosomiche specifiche da ricercare



rogrammare il domani

selettivamente, la citofluorimetria, che studia gli antigeni espressi sulla superficie delle cellule leucemiche in modo aberrante, e la biologia molecolare, che scova quantità infinitesimali di residui di malattia. Perché una diagnostica così accurata e costosa? Perché la persistenza di un residuo minimo di malattia indica una malattia più aggressiva spesso con necessità di trapianto. Quindi terapie più aggressive solo nei pazienti altamente selezionati!

IL TEMA DEL TRAPIANTO

Il tema del trapianto è stato affrontato discutendo di due modalità, tuttora sperimentali, ma che prendono sempre più piede nella corrente pratica clinica: il trapianto da cordone ombelicale e il trapianto aploidentico. È noto che il trapianto più "facile" è quello da donatore familiare identico, perché comporta minori complicanze nel periodo post-trapianto; in mancanza di questo il donatore può provenire da Banca. Tuttavia non tutti i pazienti che attivano una ricerca da Banca trovano un donatore compatibile e riescono ad arrivare al trapianto. Ecco perché da diversi anni si raccoglie il sangue dal cordone ombelicale, che è ricco di cellule staminali, al momento del parto. Inizialmente solo i bambini riuscivano a giovare di questa modalità, per le piccole quantità di cellule staminali presenti nel cordone. Oggi invece grazie anche a tecniche come il trapianto da doppio cordone, l'espansione "in vivo" delle cellule, il trapianto intra-midollare, si riesce ad applicare questa tecnica anche alla popolazione di pazienti più adulti.

IMMUNOMODULAZIONE

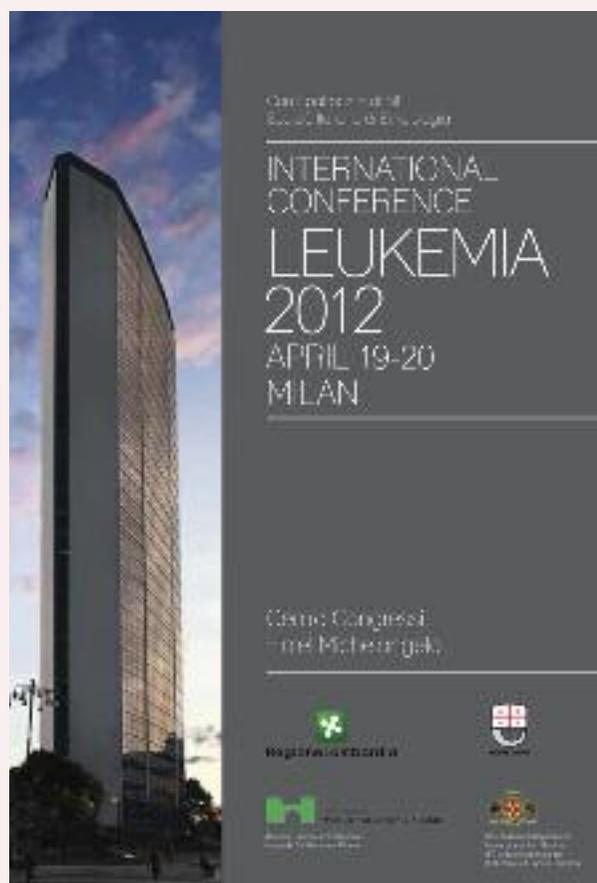
Una seconda risorsa per pazienti che non hanno donatore compatibile è il trapianto aploidentico che interessa famigliari identici solo a metà. Utilizzando tecniche particolari di immunomodulazione si ottiene una procedura trapiantologica efficace e dagli effetti collaterali ben gestibili. Il dott. Andrea Bacigalupo, che ci ha parlato di questa opzione trapiantologica, ha affermato che nel 2011 nel Centro Trapianti del San Martino di Genova, quasi la metà dei trapianti sono stati aploidentici. Un'intera sessione del Convegno è stata dedicata alle infezioni che costituiscono la complicanza più

frequente nei pazienti con leucemia acuta. Le problematiche legate alle infezioni batteriche, fungine e virali sono state ampiamente illustrate e sono state proposte le procedure diagnostiche e terapeutiche più efficaci per fronteggiare queste complicanze che sono spesso determinanti nella buona riuscita delle procedure chemioterapiche e trapiantologiche.

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

La prima giornata si è chiusa su una sessione dedicata alla leucemia linfatica cronica, la più diffusa malattia ematologica, prevalente nell'anziano: dai nuovi studi di genomica, ai recenti fattori prognostici che aiutano la scelta della terapia, alle possibilità chemioterapiche e trapiantologiche. Il convegno si è concluso dedicando un'intera mattina alla Leucemia Mieloide Cronica, patologia che fino a una decina di anni fa vedeva nel trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche la sola opzione terapeutica che permettesse la guarigione. La prognosi e la storia naturale della LMC sono radicalmente mutate negli ultimi 10 anni in seguito all'introduzione di farmaci molecolari, gli inibitori della tirosinasi, e cioè del meccanismo molecolare alla base della patogenesi della malattia, in prima istanza Glivec e successivamente gli inibitori di II generazione, Nilotinb (Tasigna) e Dasatinib (Sprycel). È stato ribadito il ruolo di un corretto e puntuale monitoraggio clinico e molecolare della malattia, come indicato nelle linee guida internazionali elaborate nel 2009 dall'European Leukemia Net. Ciò consente, infatti, di valutare in modo standardizzato la risposta al trattamento e identificare precocemente i pazienti poco responsivi, candidabili a terapia di II linea, o al trapianto. e

(Copyright A.M.S.)



visualizza il programma in PDF su smartphone/tablet





di Michele Nichelatti
Biostatistico e Dottore di Ricerca in Sanità Pubblica;
SC di Ematologia - Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

siamo lo stesso coinvolti (anche se ci crediamo assolti)

*Si è parlato molto (e spesso a vanvera) dei recentiterremoti (alcuni dei quali di intensità superiore al 5 grado della scala Richter) che hanno colpito il nord dell'Emilia tra le provincie di Modena e Ferrara: si sono tirate in ballo cose scontate come **il fatto che l'area non fosse considerata zona a rischio sismico elevato**, dimenticando che invece esistono documenti storici che descrivono fatti simili avvenuti nei secoli precedenti (incluso il fenomeno della liquefazione delle sabbie), e che **la pianura padana è formata dai depositi alluvionali di Po, Adige, Brenta, Reno e rispettivi affluenti**, ma che sotto quegli strati di limo ci sono delle **montagne e delle faglie sommerse**, che sono geologicamente **molto attive**.*

In pratica, è come se facendo perno all'intersezione fra le Alpi e gli Appennini, la pianura padana venisse serrata a forbice dal movimento degli stessi Appennini verso l'alto e verso i Balcani, così che il mare Adriatico tende a restringersi sempre di più. Ovviamente si tratta di eventi che richiederanno moltissime migliaia di anni per realizzarsi, ma le loro manifestazioni per quanto rare nella pianura padana non possono certo definirsi inattese. D'altra parte tutta l'Italia è una zona geologicamente e sismologicamente attiva, essendo schiacciata tra la zolla continentale africana e quella euroasiatica: basta vedere la fortissima concentrazione di vulcani sul nostro territorio.

VULCANI DORMIENTI

A parte i noti Etna, Vesuvio (da cui ci si aspetta, presto o tardi una nuova eruzione esplosiva), Stromboli e Vulcano, ci sono molte altre montagne che lo Smithsonian Institute (una delle istituzioni internazionali più prestigiose nel settore della geologia e vulcanologia) considera vulcani a tutti gli effetti, anche se dormienti: i Campi Flegrei a Pozzuoli, con la solfatara che ricorda l'anticamera dell'inferno e la cui ultima eruzione, avvenuta

nel 1538, ha formato il Monte Nuovo, i colli Albani ed i monti Vulsini, nel Lazio, la cui caldera è il lago di Bolsena (e la cui ultima eruzione risale 104 A.C.), mentre in Toscana sono catalogati come vulcani il monte Amiata e Larderello (la cui ultima eruzione, dal cratere di Lago Vecchiena risale al 1282), poi le isole di Lipari (ultima eruzione nel 1230), Ischia (ultima eruzione nel 1302) e Pantelleria (l'unico vulcano a scudo di tutto il bacino mediterraneo, la cui ultima eruzione risale al 1891). Ma a questi, vanno aggiunti i numerosi vulcani sommersi, tra cui l'isola Ferdinandea, emersa durante una eruzione nel 1831, per poi essere risommersa l'anno successivo (incidentalmente, oggi la cima del vulcano si trova solo 6 metri sotto il livello del mare), e gli altri numerosi vulcani che si trovano nel tratto di mare tra la Sicilia e la Campania, tra cui il gigantesco Marsili che occupa una superficie di base maggiore di 2000 km² (è considerato il più grande vulcano d'Europa: più grande anche dell'Etna), che si innalza per più di 3000 m dal fondo marino e culmina con la vetta sommer-



Eruzione dello Stromboli (1980)
foto: licenza Creative Commons 3.0 Unported/
Wolfgangbeyrer da de.wikipedia.org

sa a circa 400 m sotto la superficie del Mar Tirreno. In Italia quindi le zone a rischio sismico e geologico sono tantissime, ed è quasi impossibile definire qualche zona del nostro territorio a rischio zero.

PREVENZIONE DEI RISCHI

Per evitare quindi altre catastrofi ed altri lutti, come quelli che hanno colpito le famiglie dei lavoratori uccisi dal crollo dei capannoni delle fabbriche dove stavano lavorando, è bene che ci si decida a lavorare in un'ottica di programmazione di prevenzione dei rischi, fermando il saccheggio del territorio, e decidendosi una volta per tutte a realizzare edifici costruiti con solidi criteri antisismici, anche in quelle zone dove sembra che il rischio non ci sia. ☹

(Copyright A.M.S.)

di Alessandra Trojani

Biologa, Specialista in Genetica Medica - SC di Ematologia
Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano



il segreto dell'eterna giovinezza? non aver paura d'invecchiare

La ricerca della fonte dell'eterna giovinezza **continua senza sosta**: si è compreso che **diminuire l'assunzione di calorie** con una corretta alimentazione, **limitare lo stress**, praticare attività fisica, **non fumare**, **non bere alcolici**, **sono consigli utili per una vita sana**.

Ma vediamo che cosa accade da punto di vista biologico alle cellule del nostro organismo con il passare degli anni. Ogni cellula del nostro corpo è inevitabilmente destinata ad invecchiare e morire. I fattori responsabili dell'invecchiamento sono sia di origine ambientale come alimentazione, attività fisica, psiche, farmaci, equilibri ormonali, sia di origine genetica. Infatti, il processo dell'invecchiamento è strettamente correlato al danneggiamento del DNA.

LESIONI ALLE MOLECOLE DI DNA

È normale che il nostro DNA venga danneggiato nel corso della vita, i normali processi metabolici, come del resto i fattori ambientali (per esempio i raggi ultravioletti), provocano fino ad un milione di lesioni alle molecole di DNA per cellula al giorno! Non dobbiamo comunque preoccuparci, perché le cellule sono dotate di efficienti sistemi di riparazione dei danni al DNA, in grado di proteggere il genoma umano da danni e mutazioni nocive alla cellula (Fig.1).

Man mano che una cellula invecchia, il sistema di riparazione dei danni al DNA non è più così efficiente, cioè la velocità di riparazione non riesce a stare al passo con la generazione di nuovi danneggiamenti al DNA stesso.

I TELOMERI

A questo punto, la cellula può andare incontro a destini diversi. Una possibilità è di diventare una cellula senescente, cioè una cellula che non si moltiplica più, pur mantenendosi in vita. In che modo e perché una cellula decide di fermare il proprio ciclo riproduttivo? Per rispondere a questa domanda, è necessario sapere che i cromosomi (strutture fatte da DNA) sono costituiti da parti terminali chiamate "telomeri" (Fig.2). I telomeri hanno un ruolo determinante poiché essi conservano e trasmettono le informazioni genetiche dalla cellula madre alle cellule figlie.

Ogni volta che una cellula si riproduce, i telomeri dei

fig.1 - Sistema di riparazione dei danni al DNA



“Man mano che una cellula invecchia la velocità di riparazione non riesce a stare al passo con la generazione di nuovi danneggiamenti al DNA stesso.”

cromosomi si accorciano, e questo fenomeno è associato all'invecchiamento cellulare. Una cellula "vecchia" ha quindi i telomeri più corti rispetto ad una cellula giovane, il suo DNA è danneggiato, ed è un bene che questa cellula diventi una cellula senescente, cioè priva della capacità di riprodursi e generare nuove cellule con un DNA mutato.

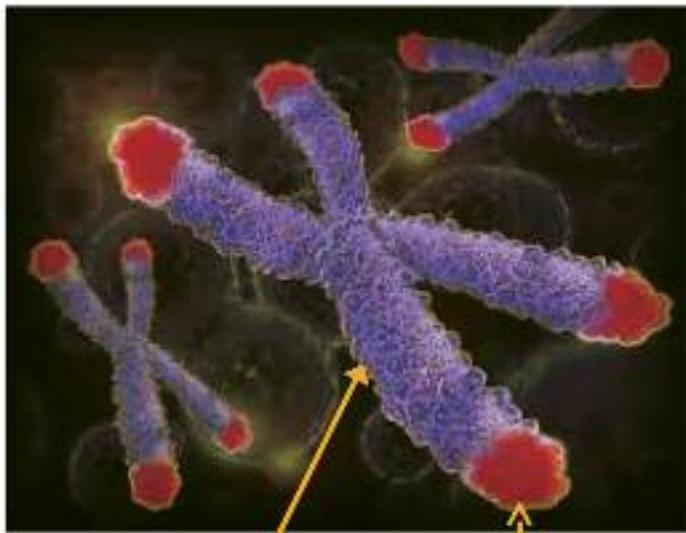
Un'altra strada che può intraprendere una cellula

vecchia è quella di andare incontro al fenomeno chiamato "apoptosi", cioè la morte programmata, cui vanno incontro fisiologicamente le cellule del nostro organismo (Fig.3).

Da tutto ciò possiamo

dedurre che il processo di invecchiamento è un evento del tutto naturale, e regolato da precise norme biologiche.

Ma se le cellule vecchie muoiono o non sono in grado di riprodursi, come possiamo sopravvivere? In molti tessuti del nostro corpo sono comunque presenti delle cellule staminali che mantengono una corretta lunghezza dei telomeri, e provvedono



Cromosoma

Telomero

fig.2 - Telomeri: parti terminali dei cromosomi

“ È possibile considerare i telomeri come una sorta di orologio biologico che indirizza una cellula che si è già replicata molte volte, a diventare senescente, cioè una sorta di “cellula della terza età”

quindi al ricambio cellulare.

Ma c'è di più. Viste le considerazioni precedenti, è possibile considerare i telomeri come una sorta di orologio biologico che indirizza una cellula che si è già replicata molte volte, a diventare senescente, cioè una sorta di “cellula della terza età”.

Il fenomeno dell'accorciamento dei telomeri, che induce una cellula vecchia a morire o a diventare senescente, costituisce una protezione nei confronti dello sviluppo dei tumori. Nelle cellule che presentano un DNA danneggiato o mutazioni che non possono essere corrette, esiste la possibilità che si sviluppi un tumore, ed è quindi un bene che queste cellule difettose perdano la capacità di proliferare, e diventino senescenti o muoiano. Gli studi sulla

senescenza cellulare non rappresentano più una semplice curiosità, come avveniva in passato, ma sono di grande interesse scientifico, proprio perché il fenomeno dell'invecchiamento cellulare rappre-

senta sia un meccanismo in grado di reprimere la proliferazione cellulare, sia il processo responsabile dell'invecchiamento del nostro organismo.

La comprensione di questi meccanismi biologici è fondamentale, anche perché recenti scoperte hanno messo in luce la capacità delle cellule tumorali di sfuggire al fenomeno dell'accorciamento dei telomeri; queste cellule hanno il DNA danneggiato ma non muoiono, bensì proliferano in maniera incontrollata a causa dell'attivazione di particolari geni detti “oncogeni”.

GENI “ONCOGENI”

Gli oncogeni rappresentano quindi geni modificati che, in seguito alla produzione di particolari proteine anomale, indirizzano una cellula a svilupparsi in senso tumorale. Al contrario, esistono i geni detti “oncosoppressori” che limitano la possibilità che una cellula, che ha subito danni al DNA (per esempio a causa dell'attivazione di un oncogene), intraprenda un processo tumorale, promuovendo apoptosi e senescenza. In conclusione, il nostro organismo possiede delicati meccanismi biomolecolari che regolano il processo d'invecchiamento, e anche se l'età non è più quella di una volta, la cosa fondamentale è mantenere uno stile di vita sano per vivere bene. ☺

(Copyright A.M.S.)

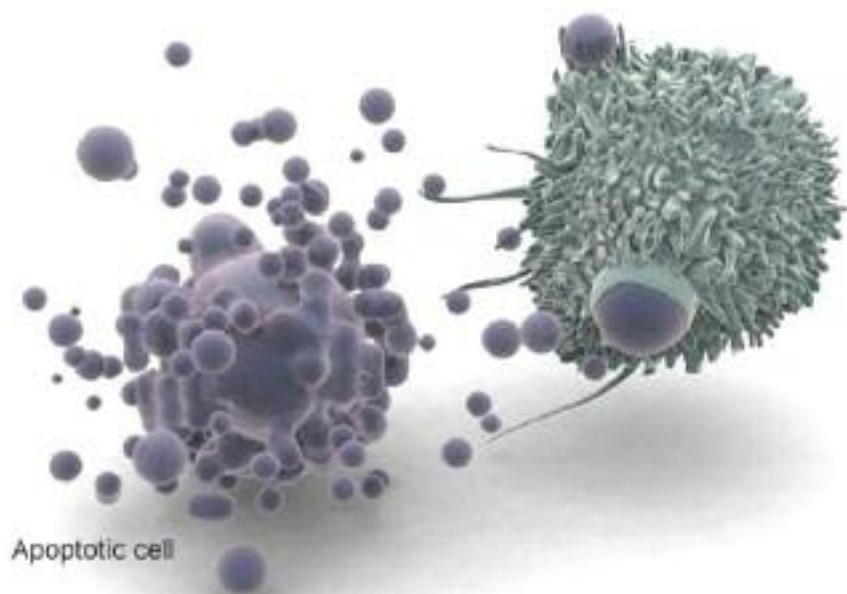


fig.3 - Cellula in apoptosi (morte cellulare programmata)



i fattori prognostici nella Leucemia Mieloide Acuta: focus sulle Leucemie Core Binding Factor

di Roberto Cairoli



Direttore Medicina Interna
Sezione di Ematologia
Ospedale Valduce, Como

Molti anni fa, la leucemia mieloide acuta (LMA) era considerata una unica malattia. In seguito, con il solo aiuto del microscopio ottico, si sono potute distinguere diverse varianti morfologiche di leucemia acuta.

La più importante classificazione morfologica, denominata un po' sciovinisticamente "French-American-English" (FAB) dalla nazionalità dei suoi redattori, suddivide le leucemie dall'aspetto più immaturo (o indifferenziato) da quelle in cui gli elementi maligni (o blasti) conservano ancora un aspetto riconducibile agli elementi normali del midollo osseo. Per esempio, secondo la classificazione FAB, la LMA con morfologia M4Eo definisce una leucemia con aspetto monocitoide (i monociti sono cellule normali del sangue) frammistata ad elementi eosinofili (che si colorano di arancione).

Verso la fine degli anni '80, ha fatto la sua comparsa sulla scena delle leucemie acute la citogenetica. Con questa tecnica i cromosomi vengono contati per verificare se ve ne sono in più o in meno (anomalie quantitative) ed esaminati per diagnosticare la presenza di eventuali rotture e ri-

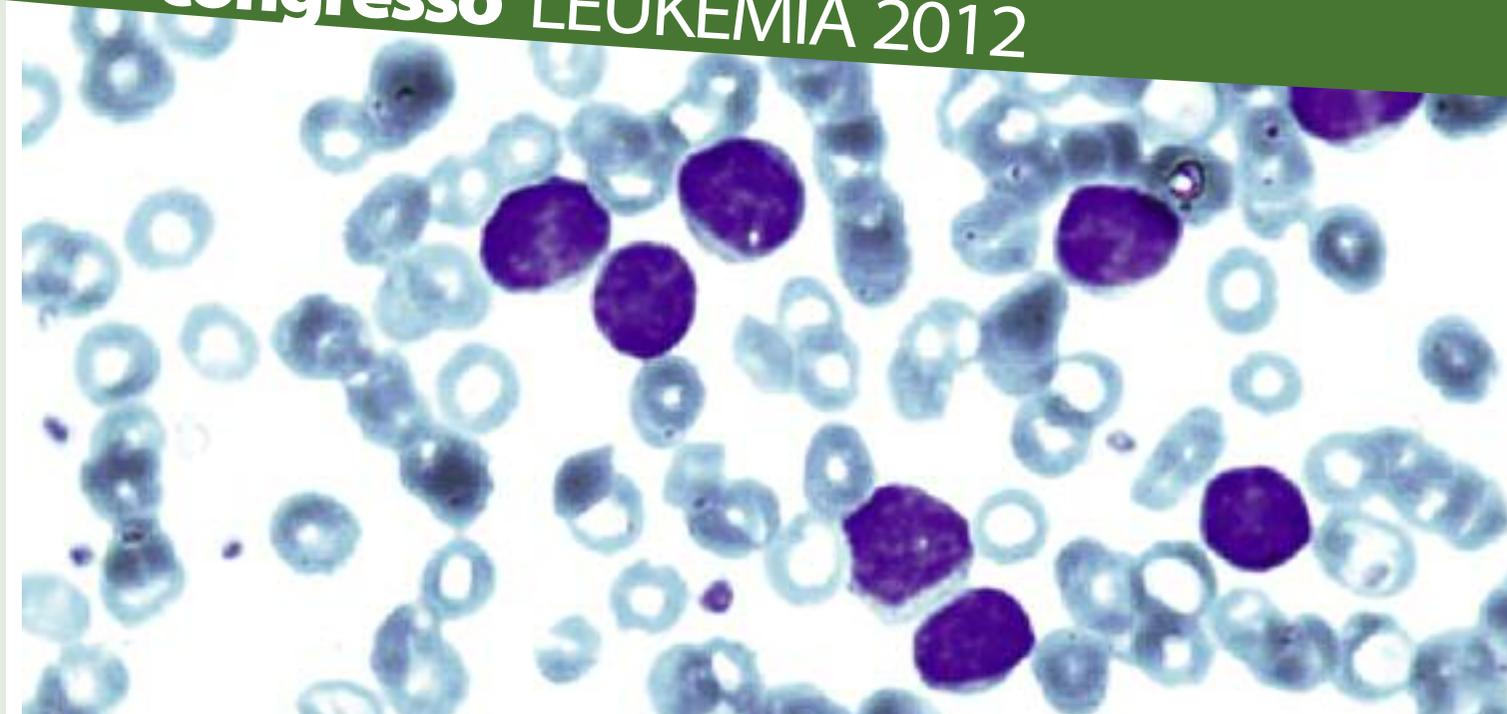
parazioni (anomalie qualitative). I ricercatori si accorsero ben presto che le anomalie cromosomiche quantitative e qualitative erano frequenti (si trovano nel 60% dei pazienti), non casuali (i cromosomi si rompono e riaggiustano sempre negli stessi punti) ed acquisite durante la vita (non sono ereditabili dai genitori e non sono trasmissibili ai figli).

"INVERSIONE" DEL CROMOSOMA

È possibile stabilire delle associazioni tra una definita alterazione citogenetica e una particolare morfologia delle cellule leucemiche? Sicuramente sì. Da subito si comprese che tutte le cellule leucemiche dei pazienti con un'anomalia del cromosoma 16, definita "inv(16)" (dove "inv" significa "inversione" del cromosoma rispetto al proprio asse orizzontale) hanno quasi sempre una morfologia monocitoide ricca di cellule eosinofile. Si è quindi stabilita una precisa corrispondenza tra la inv(16) ed il già citato sottotipo FAB M4Eo. Inoltre, veniva riconosciuta una nuova associazione tra alcune leucemie con aspetto scarsamente differenziato e la cosiddetta "traslocazione dei cromosomi 8 e 21", nella quale un pezzetto di cromosoma 8 ed un pezzetto di cromosoma 21 si staccano e "traslocano" saldandosi su un altro cromosoma.

Le LAM con traslocazione(8;21) e quelle con

Verso la fine degli anni '80, ha fatto la sua comparsa sulla scena delle leucemie acute la citogenetica. Con questa tecnica i cromosomi vengono contati ed esaminati per diagnosticare la presenza di eventuali rotture e riparazioni



inv(16) hanno molte cose in comune dal punto di vista della biologia della cellula. In entrambi i casi, le rotture cromosomiche danneggiano un fattore cellulare, noto come "Core Binding Factor" (CBF), che normalmente impartisce precisi ordini di lettura del DNA, analogamente a quanto fanno le schede elettroniche delle macchine "intelligenti" o dei computer. Come un elettrodomestico con la "scheda" rotta (e questo succede frequentemente) anche le cellule del midollo osseo subiscono molti danni dal malfunzionamento della "scheda" CBF. Infatti, le cellule non sono più in grado di fermare la loro proliferazione, perdono la capacità di diventare cellule mature e ben funzionanti (cioè perdono la capacità differenziativa) ed occupano tutto lo spazio che trovano nelle cavità del midollo osseo, occupandolo completamente. In altre parole, il malfunzionamento del CBF è una delle cause che contribuiscono a trasformare una cellula normale in una cellula leucemica e le leucemie con questa anomalia vengono definite "leucemie-CBF".

Anche gli ematologi clinici hanno trovato delle somiglianze tra le LAM con inv(16) e quelle con traslocazione(8;21), che come detto prima, sono leucemie-CBF. Infatti, analizzando i risultati dei protocolli clinici, si sono rapidamente accorti che i pa-

il malfunzionamento del CBF è una delle cause che contribuiscono a trasformare una cellula normale in una cellula leucemica e le leucemie con questa anomalia vengono definite "leucemie-CBF".

Come mai un quarto circa dei pazienti con leucemia-CBF risponde male alle cure? Questo interrogativo è rimasto un mistero per molto tempo. Nel 2006 diversi gruppi di ricercatori, tra cui per primo il nostro, sono riusciti a dipanare la matassa.

zienti con queste anomalie cromosomiche mostrano le più alte percentuali di guarigione anche senza ricorrere al trapianto di cellule staminali. Per questa ragione, le leucemie-CBF sono attualmente definite, un po' cinicamente, a "buona prognosi". Dico "cinicamente", perché circa il 25% dei pazienti ancora oggi non ottiene la guarigione definitiva dalla malattia.

IL GENE DI KIT

Come mai un quarto circa dei pazienti con leucemia-CBF risponde male alle cure? Questo interrogativo è rimasto un mistero per molto tempo. Nel 2006 diversi gruppi di ricercatori, tra cui per primo il nostro, sono riusciti a dipanare la matassa. Infatti, nelle leucemie-CBF, oltre ad il fattore "Core Binding" profondamente alterato, si ritrova frequentemente (e quasi esclusivamente) una mutazione genetica che coinvolge il gene di KIT. Il gene di KIT non è un gene qualunque. Esso è presente in molte specie animali (perché si conserva durante l'evoluzione) e quando è danneggiato succedono essenzialmente due cose: o funziona di

più (non si spegne mai) o non funziona affatto (è sempre spento). Nel 30% circa dei pazienti con leucemie-CBF il gene è sempre acceso (la mutazione è attivante) e quello che ne deriva è un potentissimo stimolo proliferativo cellulare (leggi: la leucemia diventa molto più aggressiva). Da qui a dimostrare che i pazienti con mutazione attivante KIT erano quelli che rispondevano male alle cure il passo è stato breve.

INIBITORI DELLE TIROSIN-CHINASI

Lo stimolo proliferativo, presente in tutte le leucemie-CBF e potentemente indotto dalle mutazioni di KIT, si può spegnere? Forse sì. Da alcuni anni sono stati sintetizzati dei farmaci, chiamati inibitori delle tirosin-chinasi, che inibiscono KIT in modo efficace. Questi farmaci, se usati da soli, non sono in grado di vincere la malattia (questo è già associato), ma il loro uso insieme ai chemioterapici tradizionali potrebbe risultare molto vantaggioso. Attualmente, sono in corso almeno due studi internazionali che impiegano gli inibitori delle tirosin-chinasi nella cura delle leucemie-CBF ed i primi risultati saranno disponibili già nel 2013. 

(Copyright A.M.S.)

intervista a Pier Giuseppe Pelicci le cellule leucemiche? bisogna scovarle da subito

di Michele Nichelatti

Le cellule del sangue, in generale, hanno una vita molto breve, che varia dalle poche ore per i neutrofili ai 120 giorni delle emazie, e quindi devono essere sostituite velocemente, ed il loro ricambio deve essere continuo; la continuità della produzione delle nuove cellule del sangue è garantita, lungo l'arco di tutta la vita di ogni individuo, dal pool delle cellule staminali ematopoietiche (CSE).

Lo studio delle CSE non è importante solamente per capire la biologia e la fisiopatologia del sangue, ma è utile anche per ottenere informazioni sui meccanismi che presidono il funzionamento delle cellule staminali in generale.

Nel corso del congresso internazionale Leukemia 2012, Pier Giuseppe Pelicci ha presentato una interessante comunicazione, che ha illustrato le ultime scoperte del gruppo di ricerca da lui guidato all'Istituto Europeo di Oncologia, riguardanti le cellule staminali normali e leucemiche, addentrandosi in particolare, sul ruolo delle CSE nelle fasi molto precoci delle leucemie.

Abbiamo incontrato il professor Pelicci per una intervista durante il congresso Leukemia 2012.

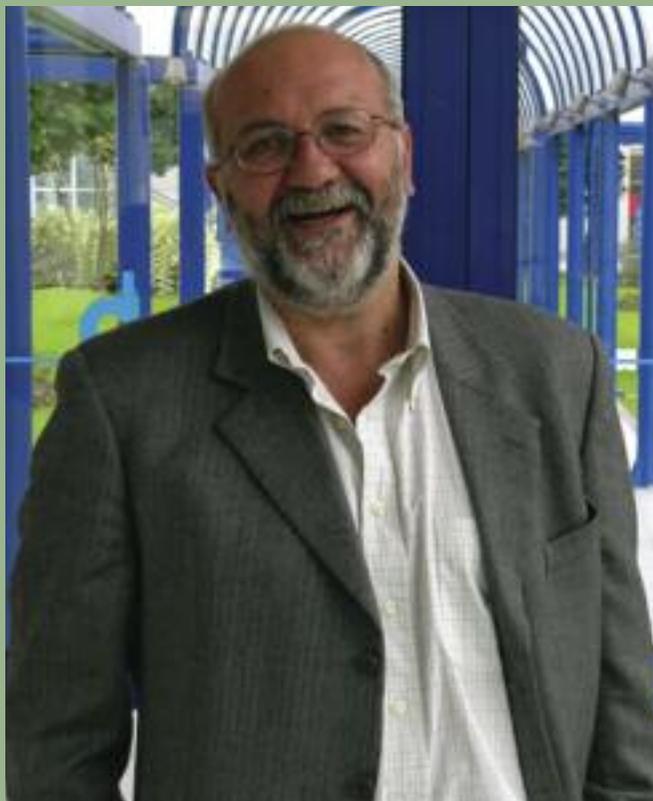
Partiamo dai punti fermi...

E' noto che le cellule staminali leucemiche possano avere un ruolo funzionale nella crescita e nella capacità di perpetuare il clone leucemico, grazie alla loro capacità di auto-sostentamento. E' altrettanto noto che, nelle fasi precoci dello sviluppo tumorale, le alterazioni genetiche delle cellule leucemiche "mature" - e quindi non staminali - siano in grado di attivare il sistema immunitario, che, con meccanismi di soppressione, è in grado di eliminare in modo selettivo le cellule tumorali che si stanno sviluppando, attraverso il meccanismo dell'apoptosi, in pratica, costringendo le cellule leucemiche a "suicidarsi".

Qual è la sostanza delle vostre scoperte?

Il nostro gruppo ha scoperto che, se le alterazioni genetiche si attivano già nelle cellule leucemiche staminali, il meccanismo dell'apoptosi, questa sorta di suicidio assistito, non funziona. Anzi, la cellula leucemica staminale impara a convivere con l'alterazione, e diventa persino in grado di riparare gli eventuali danni subiti dal suo DNA, determinandone la sopravvivenza e provocando, col passare del tempo, la sua trasformazione in cellula tumorale vera.

Pier Giuseppe Pelicci
Medico, Specialista in Medicina Interna
Dottore di Ricerca in Biologia Molecolare
Co-Direttore Scientifico
Istituto Europeo di Oncologia, Milano
Chairman del Dipartimento di Oncologia Sperimentale
Istituto Europeo di Oncologia, Milano



Quindi?

Quindi sappiamo che la cellula staminale continua a sopravvivere diventando portatrice delle alterazioni tumorali; questo consente che la fase precancerosa duri molto più a lungo di quanto si pensasse precedentemente, e questo ci potrà dare la possibilità, in un futuro non troppo remoto, di studiarla con largo anticipo e magari di bloccarla o di riconvertirla.

Ma come si riconosce una cellula staminale leucemica?

Una volta potevamo capire che le cellule staminali leucemiche erano presenti in un tessuto solo in modo indiretto, attraverso l'interpretazione di "segnali" particolari. Ora, però - e questo è un ulteriore aspetto incoraggiante - le cellule staminali possono essere identificate grazie a una serie di nuovi marcatori che riescono a trovarle ed a riconoscerle direttamente, una per una, anche quando vanno a nascondersi all'interno di un tessuto normale, in mezzo a milioni di cellule sane. Questo ci permette di poterle studiare e quindi di identificare le eventuali alterazioni genetiche.

Ma cosa siamo in grado di fare oggi?

Gli strumenti terapeutici convenzionali che si utilizzano per le patologie tumorali, ovvero la chemioterapia e la radioterapia, sono poco efficaci nei confronti delle cellule staminali ematopoietiche, perché queste possiedono dei meccanismi di autoriparazione che permettono loro di sopravvivere.

Questo sembrerebbe un vantaggio per la leucemia...

Ma l'apparente vantaggio costituito dalla possibi-

lità di riparare il danno, rappresenta anche un possibile tallone d'Achille per le cellule staminali tumorali, perché tale capacità può essere bloccata determinandone la distruzione. E questa è una delle strade più promettenti lungo le quali la ricerca ha iniziato ad avviarsi; infatti, esistono nuovi farmaci che agiscono in questo senso e che al momento sono in fase di sperimentazione.

E allora cosa dobbiamo aspettarci?

L'obiettivo è ottenere un sistema capace di misurare e di quantificare il danno subito dalle cellule staminali leucemiche; sulla base della quantificazione del danno e della sua evoluzione nel tempo, potremo trovare il momento in cui l'efficacia dei possibili trattamenti sia massima: in pratica, dovremo essere in grado di capire quale sia il momento migliore per aggredirle. L'obiettivo non è lontano. 

(Copyright A.M.S.)

lontani parenti di una vitamina e di un veleno:
quando due farmaci insoliti si danno la mano
per sconfiggere la leucemia promielocitica

guarire senza chemioterapia

di Alessandro Monti



Medico in formazione presso la Struttura
Complessa di Ematologia
Ospedale Niguarda Cà Granda

Coinvolge persone di tutte le età, in particolare modo la popolazione adulta e giovanile, e se non diagnosticata rapidamente e trattata con le terapie adeguate in centri di esperienza e alta specializzazione può diventare fatale in pochi giorni o addirittura poche ore, a causa soprattutto del rischio di gravissime emorragie interne. L'elevata tendenza emorragica di questa leucemia infatti resta, senza dubbio, la complicanza più grave e temuta della malattia che oggi tuttavia, grazie alla ricerca, incomincia a farci un po' meno paura.

PASSI DA GIGANTE

Nel corso degli ultimi due decenni sono stati fatti passi da gigante dal punto di vista scientifico tanto da riuscire a penetrare nel cuore della malattia scoprendo che alla sua origine risiede una particolare anomalia genetica conosciuta con il nome di traslocazione t(15;17) che genera il gene di fusione PML-RARA. Questa alterazione è quindi divenuta il bersaglio principale della terapia permettendoci di aggredire la malattia in modo mirato, con maggiore efficacia e minore tossicità per il malato rappresentando al tempo stesso un marcatore ideale per una diagnosi rapida e per monitorare la risposta nel tempo alla terapia. In 20 anni la proporzione dei pazienti guariti è così passata dal 20% all'80% ed oggi la leucemia promielocitica è considerata la forma di leucemia acuta più frequentemente guaribile nell'adulto. Detto questo, tuttavia, il cardine

La Leucemia Acuta Promielocitica, tra i diversi sottotipi di leucemie acute dell'uomo, risulta essere quella più aggressiva e pericolosa.



della guarigione rimane tuttora la chemioterapia, procedura aggressiva e portatrice di effetti collaterali anche gravi. Da qui il tentativo di trovare una via di cura che mantenga l'efficacia della chemioterapia ma senza i suoi difetti e l'alternativa proposta dai ricercatori è stata una combinazione di sostanze: l'acido tutto trans retinoico (un derivato della vitamina A) ed il triossido di arsenico. Questi farmaci agiscono attraverso un meccanismo differenziativo, ossia permettono di far maturare le cellule leucemiche in un percorso che si potrebbe definire di rieducazione della cellula malata piuttosto che di uccisione diretta della stessa.

ALTO NUMERO DI GUARIGIONI

La combinazione di questi farmaci con chemioterapici tradizionali ha consentito fino ad oggi di ottenere alti numeri di guarigioni e ha permesso altresì di ridurre sensibilmente il dosaggio dei chemioterapici che notoriamente si associano a maggior tossicità. La sfida intrapresa ora, come appreso nel corso dell'ultimo Congresso Internazionale "Leukemia 2012" di Milano, è quella di poter eliminare del tutto la chemioterapia dagli schemi di trattamento. I promettenti risultati di questi studi inizialmente svolti su pazienti che avevano recidivato la malattia e ora effettuati anche sui pazienti all'esordio di malattia, con rischio basso o intermedio, confermano la notevole efficacia di queste terapie e lasciano spazio alla prospettiva di cambiare significativamente la storia di questa malattia in un futuro che si fa sempre più prossimo. [e](#)

(Copyright A.M.S.)

Ruxolitinib

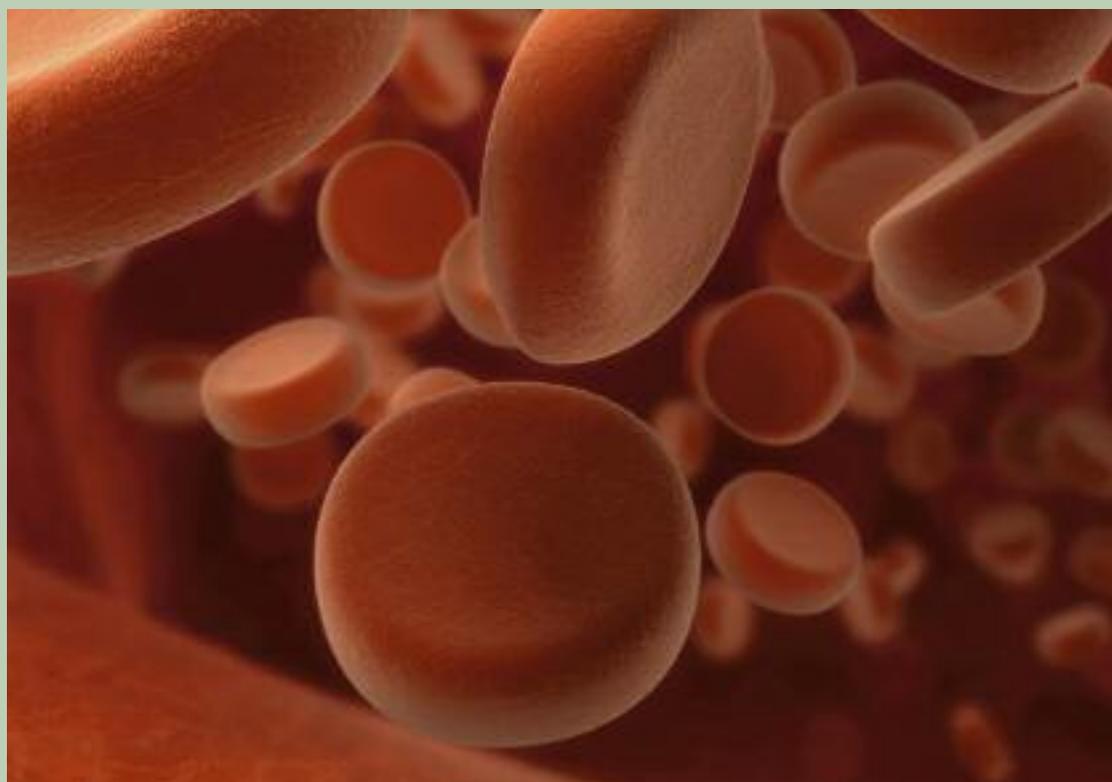
si è aperta una nuova strada nella cura della Mielofibrosi Primaria

di Antonino Greco



Medico, Contrattista Ematologo,
Ospedale Niguarda Ca' Granda,
Milano

La ricerca scientifica nonostante la crisi mondiale non si ferma ed è grazie anche al sostegno delle associazioni no profit finanziate da piccoli gesti di tanti cittadini che si ottengono grandi risultati. Lo scorso dicembre, in piena crisi nazionale, il Convention Center di San Diego in California ha ospitato il meeting annuale americano di Ematologia che ha visto l'Italia come una delle nazioni protagoniste.



Uno degli argomenti di punta sono state le Sindromi Mieloproliferative Croniche sulla quale negli ultimi mesi si è accesa l'attenzione grazie allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche nate dalla continua ricerca di meccanismi molecolari causa di malattia e dall'applicazione di protocolli sperimentali necessari per superare in sicurezza l'iter registrativo di nuove molecole in modo da renderle disponibili per tutti i centri di cura e quindi per tutti i cittadini senza distinzione tra nord e sud del paese.

Delle Sindromi Mieloproliferative Croniche fa parte la Mielofibrosi primaria che è un disordine caratterizzato da una proliferazione cellulare clonale della linea megacariocitaria e granulocitaria, con progressivo sviluppo nella fase conclamata di malattia di fibrosi a livello del midollo osseo e dallo sviluppo di sedi extramidollari di emopoiesi, spe-

cialmente a livello della milza che può risultare fortemente ingrandita; altre caratteristiche sono la comparsa di anemia e di leucocitosi con presenza di elementi immaturi in circolo che esprimono l'antigene di superficie CD34. Nel 70% dei casi i pazienti presentano sintomi sistemici quali sudorazioni notturne, perdita di peso (calo superiore al 10% del peso corporeo in 6 mesi) e febbre.

INCIDENZA

La mielofibrosi può insorgere come disturbo primitivo del midollo (Mielofibrosi primaria) o rappresentare l'evoluzione di una Policitemia Vera o di una Trombocitemia essenziale. L'incidenza è di 0.25-1.5 casi per 100.000 abitanti all'anno. La malattia si presenta prevalentemente nella sesta decade di vita con uguale frequenza nei due sessi. Sono tuttavia riportati in letteratura numerosi casi



ad insorgenza giovanile. Sebbene non sia nota la mutazione genetica iniziale capace di scatenare la proliferazione clonale e quindi l'insorgenza della malattia, il 50-60% dei pazienti presenta la mutazione JAK2 V617F del gene Janus kinase 2. Tale mutazione, scoperta nel 2005 grazie alla collaborazione dell'Ematologia di Pavia, coinvolge il dominio autoinibitorio della proteina JAK2 e determina un aumento dell'attività di JAK2 con conseguente eccessiva trasduzione del segnale e mielo-proliferazione.

LE JANUS CHINASI

Le Janus chinasi sono una famiglia di tirosina chinasi che devono il loro nome ad una peculiarità strutturale per cui è stato accostato loro il dio romano Giano bifronte e sono 4 (JAK1, JAK2, JAK3 E TYK2) che trasducono segnali mediati da citochine attraverso la via metabolica JAK-STAT. Il compi-

to delle JAKs è quello di fosforilare dei fattori di trascrizione chiamati STATs (Signal Transducers of Activated Transcription), i quali formano dimeri STAT-STAT che dal citosol migrano nel nucleo cellulare. A livello nucleare si legano a sequenze specifiche di DNA, dando inizio alla trascrizione di geni specifici, che a loro volta daranno origine a delle risposte biologiche che dipenderanno dal contesto cellulare o tissutale.

LA PRIMA TERAPIA INTELLIGENTE

Lo scorso anno, un farmaco di nuova generazione, Ruxolitinib, potente e selettivo inibitore orale degli enzimi JAK-1 e JAK-2 è entrato nella storia come prima terapia intelligente approvata per la cura della Mielofibrosi primaria. Quale migliore occasione del meeting di San Diego per presentare i risultati aggiornati degli studi clinici in corso che hanno valutato efficacia e sicurezza del farmaco. I partecipanti agli studi di fase III multicentrici e randomizzati (CONFORT I e II) erano resistenti o refrattari alle terapie attualmente utilizzate contro la mielofibrosi o non idonei al trapianto allogenico di midollo osseo e tutti avevano la milza ingrossata e avevano bisogno di cure per alleviare i sintomi causati alla malattia. In questi

trial, i pazienti sono stati trattati con Ruxolitinib, placebo o la migliore terapia al momento disponibile. I risultati presentati evidenziano che i pazienti trattati con Ruxolitinib hanno ottenuto un maggiore riduzione della splenomegalia e un netto miglioramento dei sintomi correlati alla malattia rispetto al gruppo di controllo. La maggiore efficacia a ridurre la splenomegalia è stata dimostrata nei vari sottogruppi di pazienti a prescindere dal sesso, dall'età, dallo stato della mutazione, dalla categoria di rischio, dal volume splenico iniziale, dal sottotipo di MF e dalla dose iniziale di farmaco (Thomas et al). Inoltre i risultati dello studio di fase I/II presentati dal gruppo del MD Anderson Cancer Center di Houston evidenziano che una serie di fattori, come la buona riduzione della milza e la continuità della terapia, contribuiscono a migliorare la sopravvivenza dei soggetti trattati col nuovo farmaco.

UNA NUOVA STRADA

Ruxolitinib rappresenta un altro esempio di una tendenza crescente in oncematologia, secondo la quale una conoscenza scientifica dettagliata dei meccanismi alla base di una malattia consente di progettare un farmaco diretto contro specifici pathway molecolari. Una nuova strada si è aperta e l'obiettivo deve essere quello di giungere al traguardo nel più breve tempo possibile anche grazie all'aiuto di tutti i cittadini che si impegnano a sostenere la ricerca scientifica. 

(Copyright A.M.S.)

una conoscenza scientifica dettagliata dei meccanismi alla base di una malattia consente di progettare un farmaco diretto contro specifici pathway molecolari

la versatilità dei farmaci intelligenti

la gestione dei pazienti con leucemia linfoblastica acuta (LLA), che presentano la traslocazione cromosomica Philadelphia

di Laura Paris



Medico Specializzando
Struttura Complessa
di Ematologia
Ospedale Niguarda Ca' Granda
Milano

La leucemia acuta linfoblastica (LAL) è una patologia clonale caratterizzata dalla proliferazione e dall'accumulo di linfoblasti

È la leucemia più frequente in età pediatrica (80-85% delle leucemie acute del bambino); nell'adulto invece rappresenta solo il 20% delle leucemie acute. Questo è stato l'argomento delle presentazioni di Oliver Ottmann, del Dipartimento di ematologia e oncologia, della Goethe University, Frankfurt. Negli ultimi trent'anni, l'utilizzo di combinazioni polichemioterapiche e l'introduzione della profilassi della localizzazione meningea hanno consentito di ottenere percentuali di remissione completa molto alte nei bambini che non vengono purtroppo confermate nell'adulto. Tale differenza è probabilmente da ricondurre sia alle diverse caratteristiche biologiche delle cellule leucemiche, sia alla maggior incidenza in età adulta di sottotipi a prognosi infausta, quale la LAL Philadelphia (Ph) positiva.

IL CROMOSOMA PHILADELPHIA

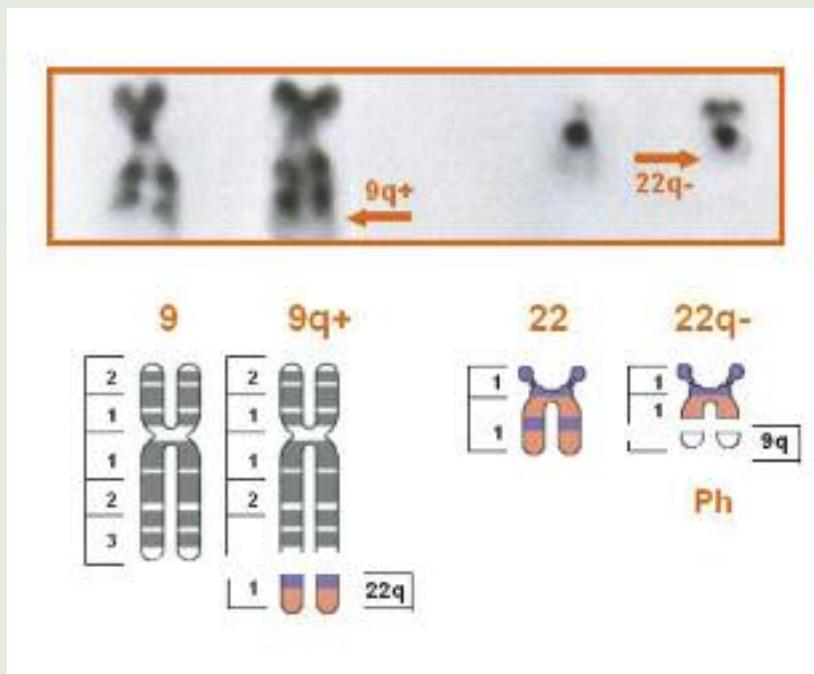
Il cromosoma Philadelphia (Ph) è la più frequente anomalia cromosomica nei pazienti adulti affetti da LAL: esso è il singolo marker prognostico negativo più significativo.

Il cromosoma Ph è un cromosoma 22 di piccole dimensioni che origina dalla traslocazione bilanciata tra il cromosoma 9 e il cromosoma 22. Questa traslocazione determina a livello molecolare il riarrangiamento tra il gene BCR ed il protooncogene ABL.

A partire dagli anni 2000, il trattamento e la prognosi delle LAL Ph+ sono stati radicalmente modificati dall'avvento di farmaci inibitori delle tirosin-chinasi (TKI), farmaci intelligenti, aventi come bersaglio molecolare il prodotto del gene di fusione BCR-ABL. Questi farmaci vengono usati da diversi anni anche nella terapia della Leucemia Mieloide Cronica (LMC). Il primo nato di questa 'famiglia' è stato l'Imatinib, seguito da farmaci di seconda e terza generazione, quali Nilotinib e Dasatinib.

SVILUPPO DI MOLECOLE DI SECONDA GENERAZIONE

Nella LAL Ph+ questi farmaci sono stati utilizzati come primo approccio terapeutico da soli o in associazione a farmaci chemioterapici. L'associazione con i farmaci chemioterapici, in generale, è più tossica. L'associazione dei TKI con cicli chemio-



terapici intensivi è stata inizialmente impiegata nei pazienti più giovani ed è diventato lo standard terapeutico in questo gruppo di pazienti; l'obiettivo terapeutico nei pazienti anziani è quello di ridurre l'intensità dei cicli chemioterapici somministrati in associazione ai TKI.

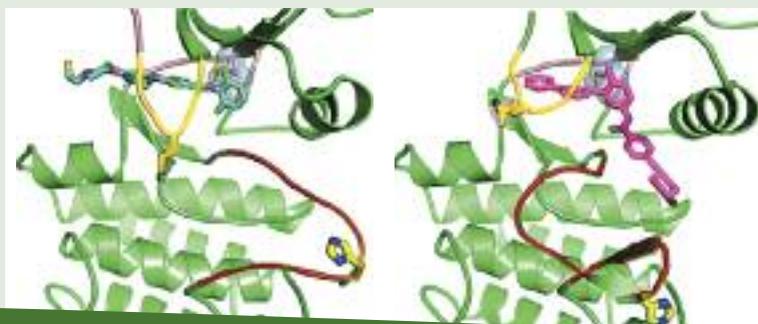
Lo sviluppo di molecole di seconda generazione, come Dasatinib, ha consentito di ottenere ottimi risultati con la somministrazione di tale farmaco senza associazione con farmaci chemioterapici.

Hanno tratto beneficio da questo approccio soprattutto i pazienti più anziani, che non si possono avvalere di farmaci troppo tossici, quali i cicli chemioterapici intensivi.

Nei pazienti più giovani, inoltre, questi farmaci consentono di utilizzare dosaggi di chemioterapici meno intensivi all'inizio del programma terapeutico, in modo tale da arrivare ad un eventuale trapianto di midollo in condizioni meno debilitate.

Gli ultimi sviluppi mostrano inoltre la possibilità di utilizzare questi farmaci per controllare la malattia minima residua, dopo trapianto di midollo, permettendo di allontanare un eventuale recidiva. ©

(Copyright A.M.S.)



LEUKEMIA 2012

i flash dalla nostra redazione

A cura di Antonino Greco e Alessandro Monti



fune di salvataggio anche per gli adulti

Trapianto da sangue di cordone ombelicale

E. GLUCKMAN EUROCORD

Hôpital Saint Louis APHP, University Paris VII, Paris

Non tutti i pazienti che hanno bisogno di un trapianto allogenico di midollo trovano un donatore compatibile tra i familiari. In questi casi si è fino ad oggi ricercato il donatore all'interno di una Banca mondiale, che raccoglie i donatori volontari. Tra questi per poter effettuare trapianto occorre fare una ricerca approfondita per trovare il donatore compatibile. La ricerca però spesso è lunga e non sempre va a buon fine. Ecco perché da diversi anni si tende a congelare, a donare e a raccogliere il sangue da cordone ombelicale, raccolto al momento del parto, che è ricco di cellule staminali. È facilmente e rapidamente disponibile. Inizialmente solo i bambini riuscivano a giovare di questa modalità, per le piccole quantità disponibili. Oggi invece grazie anche a tecniche come trapianto da doppio cordone, l'espansione in vivo, il trapianto intra-midollare, si riesce ad applicare questa tecnica anche alla popolazione di pazienti più adulti. Diverse le sperimentazioni in corso che stanno cercando di confrontare i risultati ottenuti da questo tipo di trapianto rispetto a quello fatto ricorrendo al donatore da Banca. I risultati preliminari sono molto incoraggianti e mostrano come questa metodica debba essere presa in considerazione in pazienti che hanno un urgente bisogno di trapianto ma difficoltà a reperire un donatore.

guerra molecolare al tumore

Malattia minima residua (MRD)

D.CAMPANA

Professore di Ematologia al National University Hospital di Singapore

È uno dei temi centrali del congresso internazionale: riuscire a trovare marcatori di malattia a livello submicroscopico è la sfida attuale. Una sfida importante per misurare la risposta della malattia alle terapie e per seguirla nel tempo, intercettando precocemente una eventuale recidiva. I marcatori di MRD vengono ricercati su vari livelli con diverse metodiche, sempre più raffinate. Le tecniche oggi in utilizzo sono l'analisi cromosomica, la citofluorimetria, che studia gli antigeni espressi sulla superficie delle cellule leucemiche in modo aberrante, e la biologia molecolare, che scova quantità infinitesimali di residui di malattia. Cosa si ottiene? La persistenza di un residuo minimo di malattia fa sì che in quei pazienti si rimodula la terapia in modo più aggressivo, fino al trapianto. Questo consente di ricorrere alle terapie che, inevitabilmente, sono anche più tossiche, solo in chi ne ha veramente bisogno.

guarisce l'80 per cento dei pazienti con leucemia acuta promielocitica

Un nuovo farmaco, il triossido di arsenico, ha rivoluzionato la cura dei malati di leucemia promielocitica

Sopravvivenza dell'85% a 10 anni per la leucemia mieloide cronica; guarigione dell'80% dei casi nella leucemia promielocitica; miglioramenti evidenti nelle prognosi per la leucemia linfoblastica acuta, e nella qualità di vita per pazienti anziani. Le nuove terapie farmacologiche stanno cambiando la storia clinica delle leucemie. E i risultati sono stati illustrati oggi dai maggiori specialisti del mondo a 'Leukemia 2012', il convegno internazionale incentrato su questi tumori del sangue aperti questa mattina a Milano. "Risultati insperati - afferma Enrica Morra, direttore dell'Ematologia dell'Ospedale Niguarda di Milano - si sono avuti per la leucemia mieloide cronica (che colpisce gli adulti), una volta inesorabilmente fatale in tre anni, con i nuovi farmaci cosiddetti intelligenti, specializzati su un bersaglio molecolare (inibitori della tirosina-chinasi), che hanno permesso di prolungare la sopravvivenza a 10 anni da un dato storico del 20% all'85% dei casi". E non è finita: "Si è riusciti a migliorare significativamente i risultati di una terapia che ha già portato al 60% di guarigione una rara leucemia 'fulminante' (leucemia acuta promielocitica), con una farmaco scoperto per caso in Cina, l'acido trans-retinoico (Atra). L'obiettivo è stato però raggiunto ora con un nuovo farmaco, il triossido di arsenico. La terapia di combinazione di questi due farmaci con la chemioterapia ha portato la guarigione all'80%". Risultati enormi si sono avuti anche nella leucemia linfoblastica acuta (che colpisce bambini e adulti fino a 40 anni), che un tempo avrebbe comportato il decesso in sei mesi. "Oggi, a tre anni dalla diagnosi - afferma Angelo Carella, direttore dell'Ematologia al San Martino di Genova - si riesce a mantenere la malattia in remissione nel 40% dei casi. Ma grazie a un farmaco biologico, blinatumumab, si riesce a prolungare la remissione fino a permettere ai pazienti di sottoporsi a trapianto di midollo ancora in remissione". "Un altro farmaco nuovo, l'azacitidina - conclude Carella - permette ai pazienti anziani con leucemia mieloide acuta di migliorare significativamente la qualità della vita". Oggi, per la prima volta in Italia, si hanno dati epidemiologici sulle leucemie, anche se riguardano per il momento solo la Lombardia, che ha istituito la REL (Rete Ematologica Lombarda, che comprende 106 centri): ogni anno - spiega Enrica Morra - nella nostra regione si hanno 1133 nuovi casi di leucemia, fra quelli che riguardano i bambini (leucemia linfoblastica) e quelli che riguardano pazienti adulti (leucemia mieloide). Di questi, solo 491 afferiscono ai 12 centri specialistici lombardi. Sono solo il 17% i casi pediatrici, mentre l'83% riguardano pazienti adulti. Questi casi vengono studiati e classificati in base alle caratteristiche della malattia e del paziente, ottenendo dati molto utili alla ricerca. Questa casistica non intercetta però i pazienti anziani, che in genere vengono gestiti da centri non specialistici.

estese ai giovani adulti le cure dei bambini

Terapie avanzate nei pazienti giovani adulti affetti da Leucemia linfoblastica acuta, privi della traslocazione cromosomica Philadelphia

RENATO BASSAN

direttore Ematologia Ospedale di Mestre Venezia

Negli ultimi anni, paragonando il trattamento di una particolare fascia di pazienti, che potremmo individuare come adolescenti, trattati sia in centri pediatrici sia in ematologie per adulti, con protocolli quindi differenti, si è visto che quelli trattati nei centri pediatrici avevano risultati migliori. Questo ha portato ad estendere alla fascia dei pazienti giovani adulti l'utilizzo dei protocolli terapeutici già utilizzati nei bambini. Sono schemi terapeutici tendenzialmente più aggressivi ma gli studi effettuati hanno dimostrato una buona tolleranza nei pazienti di età leggermente superiore, ottenendo risultati migliori.

l'aiuto che viene dalle mutazioni

DIETER HOELZER

professore di Medicina e di Ematologia e direttore del Frankfurt a/M Onkologikum Museumsufer

Esistono oggi fattori prognostici di rischio e se ne cercano di nuovi, perché sono lo strumento che consente al clinico di utilizzare gli schemi chemioterapici adeguati, più o meno aggressivi. Le nuove metodiche in campo molecolare permettono di trovare nel sangue e/o nel midollo del paziente mutazioni di geni che correlano con l'andamento della malattia. Un esempio: il gene chimerico BCR-ABL, nato dalla traslocazione del cromosoma 9 con il cromosoma 22, è stato uno dei primi fattori di rischio elevato dal cui studio si è arrivati ad una strategia terapeutica che consente di ottenere ottimi risultati nei pazienti che presentano questa mutazione. I fattori prognostici definiti alla diagnosi cambiano considerevolmente l'utilizzo dei nuovi farmaci basati sulle terapie intelligenti.

una nuova possibilità di trapianto per chi non ha donatore identico

Terapie avanzate nei pazienti giovani adulti affetti da Leucemia linfoblastica acuta, privi della traslocazione cromosomica Philadelphia

A. BAGICALUPO

Direttore dipartimento di Ematologia dell'Ospedale San Martino di Genova

Il trapianto allogenico è noto per essere terapia curativa per una grande varietà di malattie ematologiche, combinando effetti di chemio e radioterapia usata pre-trapianto (condizionamento) con gli effetti curativi immunologici del trapianto stesso (grafts-versus-leukemia). I donatori possono essere familiari identici, quando possibile, oppure donatori iscritti alla Banca mondiale del midollo. Solo il 25 per cento dei pazienti che attiva una ricerca da Banca trova un donatore compatibile e riesce ad andare a trapianto. Una nuova risorsa per questi pazienti è interessata dalla possibilità di effettuare trapianto da famigliari identici solo a metà. Utilizzando tecniche particolari di immunomodulazione particolare. Recenti studi mostrano l'efficacia delle alte dosi di un chemioterapico post trapianto aploidentico con condizionamento mieloablativo. Chemioterapico che viene usato, dunque, come immunosoppressore, con ottimi risultati: nel 2011, infatti, nel centro del San Martino, quasi la metà dei trapianti sono stati aploidentici.

VIDEO

leukemia 2012 le interviste ai relatori

Grazie a Pharmastar, potete vedere le interviste effettuate in occasione del convegno internazionale <http://www.ams-onlus.org/leukemia2012Video.php>



Tg3R Lombardia del 25 aprile 2012

In occasione della Conferenza Internazionale Leukemia 2012, Enrica Morra, in un'intervista, sintetizza i risultati del convegno. <http://www.ams-onlus.org/tg3leukemia2012.html>



di Paola D'Amico

come costruire un dinosauro

(ma allora Jurassic Park non era fantascienza)

Riavvolgere il nastro dell'evoluzione e far nascere un dinosauro da un pollo. Non è una trama cinematografica ma un progetto al quale paleontologi e biologi molecolari già lavorano. Alcuni sono riusciti a far crescere i dentini ad un embrione di pollo, altri li hanno indotti chimicamente a sviluppare diversi tipi di becco.



Hans Larsson alla McGill University sta cercando di spingere un embrione a sviluppare la coda, un tratto ancestrale. E ora il più famoso paleontologo al mondo, l'americano Jack Horner, al quale Michael Crichton si ispirò quando scrisse Jurassic Park e che Steven Spielberg ingaggiò per l'adattamento cinemato-

grafico del romanzo di fantascienza, in "Come costruire un dinosauro" (Pearson editore), racconta come inizia e fin dove si può spingere questa avventura.

Sono passati vent'anni da quando Crichton immaginò che fossero clonati i dinosauri grazie al ritrovamento del loro DNA in una zanzara, che si era nutrita del sangue di un dinosauro ed era rimasta intrappolata nella resina per conservarsi fino ad oggi. Libro e film anticiparono il futuro. Nel '97 fu clonato per la prima volta un mammifero, una pecora di nome Dolly. Poi una capra, ma ancora nessun rettile.

meno DNA si trova. "Una regola comune - ci ricorda il paleontologo Horner - è che centomila anni siano il limite per il recupero di DNA, con le molecole gradualmente erose da una serie di processi chimici man mano che l'osso si fossilizza".

L'avventura di Horner inizia nel 1999 ad Hell Creek, la formazione rocciosa nel Montana, famosa per essere particolarmente ricca di fossili di T.rex, ma anche di altri rettili, mammiferi e piante. Quegli anni furono cruciali, segnarono il cambiamento della paleontologia che non si limitava più a raccogliere solo ossa e rocce ma cominciava ad estrarre sostanze chimiche dai fossili. Allora, grazie alla più costosa missione paleontologica mai affrontata si fece luce su come fosse il mondo subito prima dell'impatto dell'asteroide, che 65 milioni di anni fa spazzò via i dinosauri. Nel 2000, poi, fu scoperto B.rex e, all'interno delle sue ossa, un femore, i tessuti molli (collagene) che permetteranno di appurare come gli uccelli non siano cugini o discendenti dei dinosauri ma dinosauri in piena regola, i soli sopravvissuti all'estinzione. B.rex risultò essere una femmina di Tyrannosaurus in fase di

ovulazione, visse verso la fine del regno dei dinosauri durato 140 milioni di anni, come se fosse stata una delle ultime creature della sua specie. Ma ci sarebbero stati ancora 3 milioni di anni prima della fine del Cretacico.



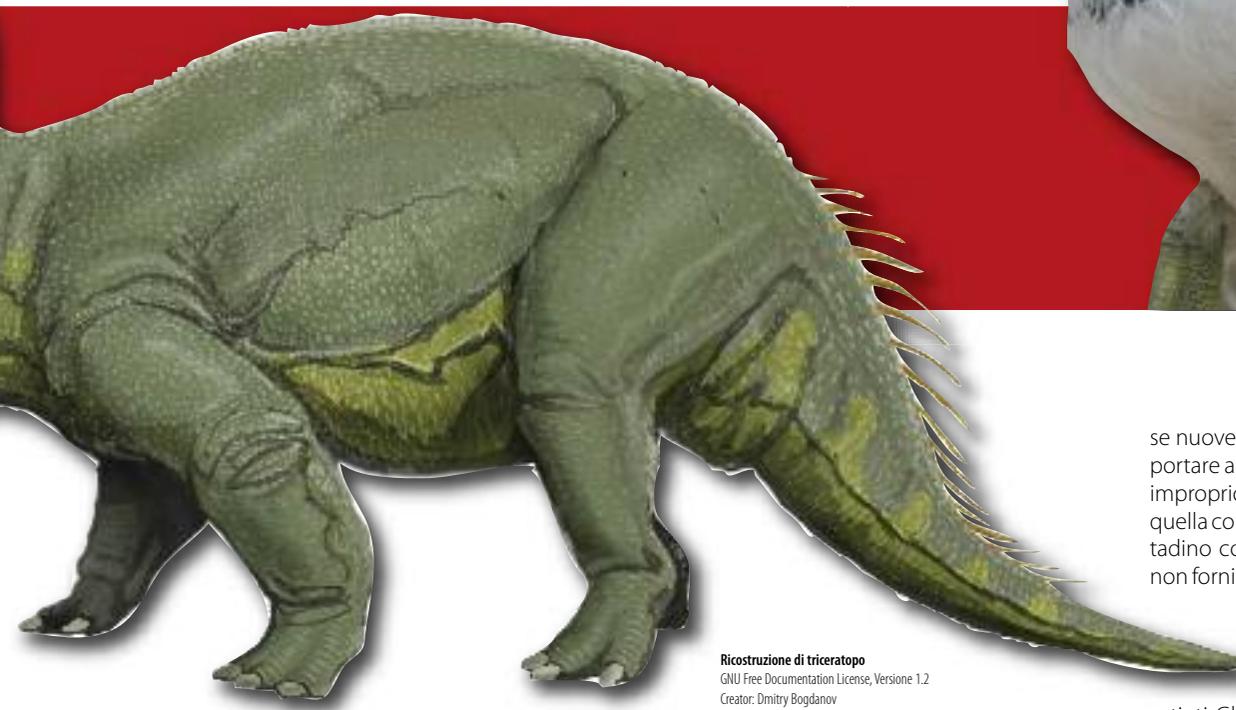
Stegosaurus stenops e Allosaurus fragilis, Denver Museum of Science and Nature
foto: licenza Creative Commons 2.0 / Luke Jones

PROGETTO GENOMA UMANO

Nel '90 era iniziato anche il progetto Genoma umano, un progetto di ricerca scientifico internazionale volto ad identificare e mappare i geni del genoma umano, responsabili dello sviluppo di un essere umano. Il primo genoma di un organismo multicellulare, il verme di un millimetro *C.elegans*, venne completato nel '98; quello del moscerino della frutta fu decodificato nel 2000. In quegli anni aveva senso che lo scrittore Crichton pensasse a quel metodo per riportare in vita un dinosauro. Ma più si va indietro nel tempo

Il primo genoma di un organismo multicellulare, il verme di un millimetro C. elegans, venne completato nel '98

uro



Ricostruzione di triceratopo
GNU Free Documentation License, Versione 1.2
Creator: Dmitry Bogdanov

"Grazie allo studio degli embrioni sappiamo che un feto durante la crescita ripercorre la storia evolutiva della sua specie, l'embrione di un pollo non ha da subito le ali e il becco ma ha zampe a tre dita, denti e coda",

"Grazie allo studio degli embrioni sappiamo che un feto durante la crescita ripercorre la storia evolutiva della sua specie, l'embrione di un pollo non ha da subito le ali e il becco ma ha zampe a tre dita, denti e coda", spiega il paleontologo. L'obiettivo di questo viaggio nel tempo, per scoprire come avvenga l'evoluzione (reverse evolution) ricostruendo tratti ancestrali di animali estinti, non è creare un fenomeno da baraccone. Horner è consapevole della portata che la sua ricerca avrà nel dibattito

etico e filosofico. "Vogliamo mostrare come i cambiamenti molecolari influiscano sui grandi cambiamenti nella forma degli animali -scrive-. Ciò che impariamo sulla crescita degli embrioni di ogni tetrapode può essere significativo per la crescita degli embrioni umani, dalla coda del pollo alle malformazioni della spina dorsale umana (i fattori di crescita quanto potrebbero aiutarci, per esempio, a curare la spina bifida)".

MORALITÀ ED ETICA

È crudele nei confronti del soggetto dell'esperimento? È etico? È pericoloso per l'ambiente? "Moralità ed etica sono questioni individuali -risponde lo scienziato-. L'esperimento può far avanzare la ricerca e non pone davvero nuove sfide per l'etica. Il tentativo di creare un dinosauro rientra nelle comuni pratiche della ricerca scientifica e medica. Non è pericoloso, non cambiamo la sua composizione genetica ma ci limitiamo a manipolare fattori di crescita". Se il pollosaurus dovesse accoppiarsi con una gallina farebbe nascere solo polli. "Il mio lavoro -conclude Horner- è incentrato su scoprire co-



Modello di Archaeopteryx del Museo di Storia Naturale dell'Università di Oxford
foto: licenza Creative Commons 3.0 /Michael Reeve

se nuove. Non mi fermo a dire 'questa ricerca può portare a qualcosa che potrà essere usato in modo improprio. Quando si arriva alla domanda su come quella conoscenza verrà utilizzata, sono solo un cittadino come un altro. Mi piacciono le domande, non fornire le risposte".

GLI UCCELLI SONO DINOSAURI

I dinosauri, insomma, non si sono mai estinti. Gli uccelli sono dinosauri, discendenti diretti dei dinosauri teropodi, parenti del T.rex, con un grande catalogo di geni di dinosauro nel loro genoma.

La visione dei dinosauri è cambiata man mano è migliorata conoscenza degli uccelli. I primi dinosauri comparvero nel Triassico, 225 milioni di anni fa. Archaeopteryx è il primo uccello conosciuto, comparve 150 milioni di anni fa. Gli uccelli moderni sono comparsi 55 milioni di anni fa, tra questi i galliformi.

L'addomesticazione del gallo rosso è iniziata 5 mila anni fa. Ed è nel suo genoma che risiedono le informazioni per dare vita a un dinosauro. "Potremmo immaginare lo sviluppo dell'embrione come una storia, una serie di eventi in cui ognuno di essi determina quali altri siano possibili. Come in un romanzo - spiega Horner - ogni evento ha una conseguenza sul resto della storia. Non si devono fornire nuovi geni all'embrione, solo variare i fattori di crescita e altre sostanze che dirigono lo sviluppo. Possiamo così vedere cosa deve essere cambiato durante l'evoluzione e quale fosse il vecchio modo di regolazione. Se impariamo abbastanza ciò ci permetterà un'enorme comprensione dei fondamentali della biologia, dello sviluppo e dell'evoluzione" e

(Copyright A.M.S.)

lo sport nel sangue

di Walker

Nom de plume per onorare il neozelandese John Walker (nomen omen), oro nei 1500 alle Olimpiadi di Montreal



FOTO di Jeremy Gilbert
CC GNU Free Documentation License

La dream team è stata senz'altro la più forte e spettacolare squadra di basket di tutti i tempi, vincitrice della medaglia d'oro alle Olimpiadi di Barcellona nel 1992, e composta da un gruppo di fuoriclasse assolutamente inarrivabile e inimitabile.

La storia del dream team inizia nel 1988, subito dopo la fine delle Olimpiadi di Seoul in Corea. In quell'occasione gli Stati Uniti, come al solito, avevano schierato una nazionale olimpica composta da giocatori selezionati dal campionato dei college, che in molti casi aveva dato dei risultati eccellenti (cioè una medaglia d'oro), ma che nell'occasione di queste Olimpiadi aveva concluso il torneo classificandosi solo al terzo posto, una specie di onta per la nazione che aveva inventato il basket. Per questo motivo, appena le Olimpiadi aprirono ai giocatori professionisti, cioè nel 1989, il comitato olimpico americano chiese all'NBA la possibilità di utilizzare giocatori professionisti del campionato maggiore da schierare nella prossima nazionale olimpica; l'NBA rispose affermativamente, e sappiamo tutti come è andata. Il roster, selezionato nel 1991, comprendeva campioni collaudatissimi del calibro di Bird, Jordan e Johnson, assieme ad altri campioni emergenti o comunque in crescita come Malone e Pippen, e a delle promesse (poi puntualmente realizzate) come Laettner, il polacco figlio di un operaio metallurgico, che andava a toccare il cielo con un dito. Nel complesso era una squadra da sogno, "come se Elvis suonasse assieme ai Beatles", sottolineava il capo allenatore Chuck Daly (lui sì, unto del Signore: chi non avrebbe voluto allenare quei giocatori lì, e vincere una medaglia d'oro in carrozza?).

IL DEBUTTO UFFICIALE

Come si vede dalla tabella del roster, Laettner all'epoca era l'unico giocatore non NBA, militando nella squadra della Duke, nel torneo universitario; poi, certo, Laettner diventerà la star NBA che di lì a poco tutti avremmo conosciuto. Il debutto ufficiale del dream team avviene nel giugno 92, nella prima gara del Tournament of the Americas, il torneo di qualificazione olimpica cui partecipano, oltre agli USA, anche Cuba, Panama, Argentina e Canada nel Gruppo A, mentre Portorico, Messico, Brasile Uruguay e Venezuela si affrontano nel Gruppo B. La partita d'esordio è proprio contro Cuba, che il dream team batte 136-57, per poi stravincere anche le altre gare contro Canada (105-61), Panama (112-52) e Argentina (128-87), con un totale di 481 punti segnati e 257 subiti

(+224 di differenza canestri). Nel successivo Knockout Round (il confronto con i vincitori del Gruppo B), gli USA battono prima Portorico 119-81 e quindi, nella finalissima, il Venezuela 129-80. In pratica, non c'era stata storia.

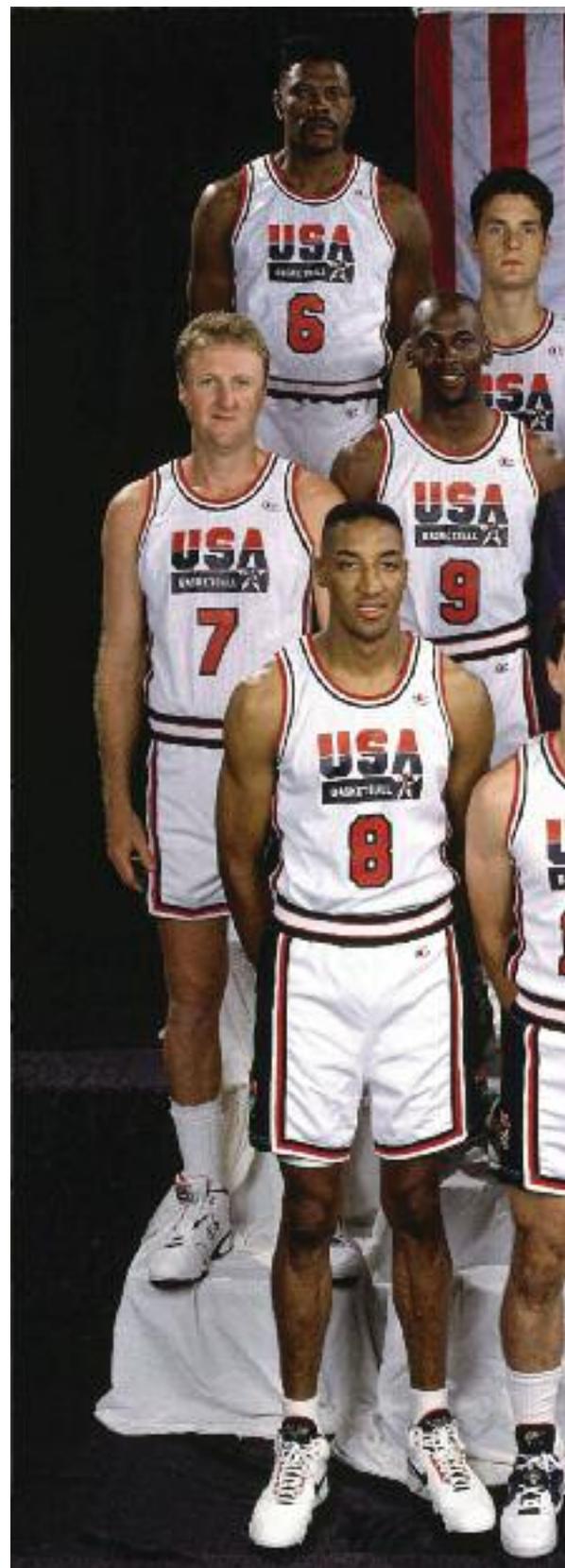
E tutto questo alla faccia di qualche critico che vedendo certi nomi del roster, come quello di Bird (che avrebbe compiuto 36 anni, a dispetto di una classe ancora cristallina), riteneva il dream team una specie di cimitero degli elefanti o un premio alla carriera per vecchi giocatori che avevano imboccato il viale del tramonto. A disdoro di chi aveva potuto pensare questo, la risposta data da Larry Bird sul campo parlava da sola: un incredibile 75% di realizzazione nei tiri da tre, lungo tutto il Tournament, roba che non ci riesce nemmeno Mandrake nei giorni in cui è fortunato.

LA PARTECIPAZIONE DI JOHNSON

Ancora più stupidi (e davvero odiosi) i commenti di chi storciva il naso per la presenza di Magic Johnson nel roster: nel novembre 91, il giocatore dei Lakers aveva dichiarato pubblicamente di essere sieropositivo per l'HIV (la diagnosi risaliva al 24 ottobre); nonostante questo handicap (soprattutto psicologico), la commissione medica sportiva concesse il nulla osta perché il giocatore prendesse parte anche alle gare successive, e poi anche ai giochi olimpici di Barcellona. La partecipazione di Johnson al dream team fu invece un atto di grande civiltà, che aiutò a sensibilizzare tutto il mondo sportivo circa il problema della sieropositività ed alla possibilità di contrarre l'infezione non solamente attraverso i rapporti omosessuali.

Il girone eliminatorio del torneo olimpico di Barcellona inizia con la gara contro l'Angola, vinta praticamente in surplace, visto lo scarto finale di 68 punti (116-48), seguita da quelle lievemente più impegnative contro la Croazia (103-70), in cui giocavano assi del calibro di Kukoč, Petrovic e Rada (e che poi avrebbero fatto fortuna nell'NBA), e la Germania di Schrempf e Hansi Gnad (111-68), per chiudere poi con due passeggiate di salute contro il Brasile di Oscar "Mão Santa" Schimdt (127-83) e la Spagna di San Epifanio (122-81), nomi che nel basket sono leggenda. Il gioco finora espresso dalla squadra è elegante e spettacolare, ma quasi non c'è gusto: sono dei campioni così grandi e af-

la leggenda del Dr come se Elv



eam Team

is suonasse assieme ai Beatles



fiatati (grazie alla loro professionalità ed al lavoro di Chuck Daly) che tutti gli avversari, dalla Croazia in giù, sembrano davvero poca cosa.

Si arriva così ai quarti di finale, dove il dream team incontra Portorico, già fatto a fettine durante il Tournament, e la storia non cambia: 115 a 77, e tanti saluti. In semifinale, però, li aspetta la fortissima Lituania, dove giocano campioni di livello planetario come Sabonis, Kurtinaitis e Marčiulionis, tre che avrebbero vinto qualsiasi altra partita da soli e con una mano legata dietro la schiena. Meno male, viene da pensare, finalmente un po' di competizione, loro sono fortissimi. Macché, sono gli americani a essere troppo forti anche per lo-

ro; i baltici, infatti, non vedono palla per tutti i 40 minuti di gioco, e si risvegliano alla fine dell'incontro con il classico mazzo a tarallo: 127 a 76, che fa 51 punti di scarto, e good-bye Lituania.

MEDIA DI 117 PUNTI PER GARA

E chi si ritrovano nella finale per l'oro, i nostri campioni? Ancora la Croazia, che nell'altra semifinale aveva battuto la CSI (confederazione di stati dell'ex URSS) per 75 a 74. Ritrovare gli USA in finale significa sconfitta sicura, ed i croati affrontano l'incontro con la stessa allegrezza di spirito che avrebbe avuto il primogenito di un faraone davanti alla draghinassa sguainata di Samael, l'angelo sterminatore. E infatti, il dream team li annienta anche questa volta: 117 a 85, e meritissimo oro per la squadra di basket più forte di tutti i tempi: 8 partite vinte su 8, 8 partite su 8 con più di 100 punti realizzati (media 117 punti per gara), 938 punti fatti, 588 subiti, differenza canestri di +350, scarto medio di 44 punti per gara, zero richieste di timeout nei 320 minuti totali di gioco, e soprattutto tantissimo basket trasformato in spettacolo, arte e poesia dal più incredibile pool di talenti che si sia mai visto nello sport. • e

(Copyright A.M.S.)

GIOCATORE	SQUADRA	RUOLO	ALTEZZA CM	PESO KG	NUMERO MAGLIA
Charles Barkley	Phoenix Suns	Ala	199	113	14
Larry Bird	Boston Celtics	Ala	206	100	7
Clyde Drexler	Portland Blazers	Guardia	201	102	10
Patrick Ewing	New York Knicks	Centro	213	110	6
Earvin "Magic" Johnson	Los Angeles Lakers	Guardia	206	101	15
Michael Jordan	Chicago Bulls	Guardia	198	91	9
Christian Laettner	Duke University	Ala	212	107	4
Karl Malone	Utah Jazz	Ala	206	118	11
Chris Mullin	Golden State Warriors	Ala	201	98	13
Scottie Pippen	Chicago Bulls	Ala	201	95	8
David Robinson	San Antonio Spurs	Centro	217	107	5
John Stockton	Utah Jazz	Guardia	185	80	12



Hotel Holiday Inn di Assago
la cena **AMS** del 4 maggio 2012
un racconto per immagini

*Il momento finale dell'asta benefica svolta al termine della cena; da sinistra riconosciamo **Silla Poli**, l'artista che ha eseguito il bellissimo affresco, **Antonio Buscemi**, trasformatosi per l'occasione in un coinvolgente banditore d'asta, **Enrica Morra**, la nostra carissima **Suor Teresa Gospar** con l'affresco, generosamente donatole dal vincitore dell'asta, **Massimo Croso**, al suo fianco assieme alla moglie.*



Un sorriso prima di iniziare...



Da sinistra: Leonardo e Silla Poli, assieme a Loredana Galimberti



L'imbattibile squadra di Suor Gospar (momentaneamente senza la capitana), circondata da amici e tifosi



Wilma De Angelis accompagnata da Claudio Franceschini alla chitarra

Enrica Morra con il la professoressa Pastorello ed il professor Ortolani



Wilma De Angelis con Fabio Concato



l'applauso



gentiluomini di passaggio



Come sostenere A.M.S.

Per aiutare l'Associazione Malattie del Sangue a conseguire i suoi scopi associativi puoi diventare **socio sostenitore**, versando un contributo associativo annuo **libero**.

Puoi anche diventare **socio benemerito** contribuendo ai progetti di ricerca dell'Associazione o all'acquisto di attrezzature necessarie al raggiungimento degli scopi associativi.

Puoi versare la somma voluta tramite:

- bonifico bancario su c/c Banca Popolare di Milano BPM - Ag. 15
IBAN: **IT 63 D 05584 01615 000000043254** da versare ad Associazione Malattie del Sangue
- bonifico bancario sul c/c Banca Intesa San Paolo
IBAN: **IT 73 C 03069 09400 000048982157** da versare ad Associazione Malattie del Sangue
- con versamento sul c/c postale n. **42.49.72.06** intestato ad Associazione Malattie del Sangue
- con assegno non trasferibile, intestato ad Associazione Malattie del Sangue

L'A.M.S. è una ONLUS (Organizzazione Non Lucrativa di Utilità Sociale). A norma di legge i contributi da privati e le erogazioni in denaro, quando sono effettuati tramite banca o posta sono:

- detraibili dall'IRPEF nella misura del 19% per le persone fisiche (privati), per importi non superiori ai 2066,00 Euro
- deducibili dal reddito d'impresa per un importo non superiore ai 2066,00 Euro o al 2% del reddito d'impresa dichiarato

SCHEDA DI ADESIONE

(da restituire compilata)

Nome _____ Cognome/Denominazione sociale _____
Via _____ n. _____ CAP _____ Località _____ Prov. _____
Tel. _____ / _____ Professione _____ Data di nascita _____
C.F./P.I. _____ / _____ e-mail _____

Intendo aderire alla Associazione Malattie del Sangue con sede in Milano, P.zza Ospedale Maggiore 3, in qualità di

socio sostenitore socio benemerito

A tal fine, consapevole del contenuto dello Statuto dell'A.M.S., dichiaro di versare Euro _____ nella seguente modalità da me prescelta:

versamento sul c/c Banca Popolare di Milano BPM - Ag. 15 - IBAN: IT 63 D 05584 01615 000000043254

versamento sul c/c Banca Intesa San Paolo - IBAN: IT 73 C 03069 09400 000048982157

c/c postale n.42.49.72.06

tramite assegno bancario n° _____ Banca _____

tramite RID (compilare le voci sottostanti)

Io sottoscritto/a autorizzo l'Associazione Malattie del Sangue a incassare ogni _____ mesi la somma di _____ Euro addebitandola sul mio C/C secondo le forme di incasso del servizio RID, fino a revoca questa autorizzazione.

Banca _____ Indirizzo _____ Agenzia n° _____

IBAN _____

Data _____ Firma _____

I dati personali saranno trattati a norma della legge 675/96 nella misura strettamente necessaria al perseguimento degli scopi statutari.

Presto il consenso Nego il consenso

Data _____ Firma _____

ASSOCIAZIONE MALATTIE DEL SANGUE

c/o Divisione Ematologia Ospedale di Niguarda - Ca'Granda - Piazza Ospedale Maggiore 3 - 20162 - Milano - tel. 02/6444-4025 - tel. e fax: 02/6425891