

A close-up, artistic photograph of a microscope lens, showing its metallic texture and the way light reflects off its surface. The background is a soft, out-of-focus mix of warm orange and cool blue tones.

# ematos

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

SETTEMBRE 2007 • numero 008 • anno III

Periodico di A.M.S. onlus Divisione di Ematologia  
Ospedale Niguarda Ca' Granda • Milano

SPED. IN ABB. POST. - 45% COMMA 20/b LEGGE 662/96 - FILIALE DI MILANO

## a caccia dei "geni cattivi" con i microarrays

008

terapie innovative

**Humax, il killer per la leucemia linfatica cronica**

genetica e tumori

**Intervista a Salvatore Siena**



## **5 per mille**

un nuovo modo per sostenere chi ne ha bisogno

Se hai un reddito imponibile, puoi aiutarci senza che ciò ti costi un euro. Il 5 per mille è una parte delle imposte che devi comunque pagare. Oggi puoi decidere di donarlo all'

### **AMS – Associazione Malattie del Sangue ONLUS**

Divisione di Ematologia – Ospedale Niguarda Ca' Granda – Piazza Ospedale Maggiore, 3 – 20162 Milano

che dal 1998 si occupa di migliorare le possibilità di guarigione e la qualità della vita dei pazienti affetti da malattie del sangue e del sistema linfatico (leucemie, linfomi, mielomi, anemie, malattie emorragiche, malattie trombotiche).

**Il 5 per mille funziona in modo simile all'8 per mille.**

Basterà mettere una firma nella sezione apposita della dichiarazione dei redditi 2007, indicando il numero di codice fiscale dell'Associazione Malattie del Sangue:

**97225150156**

**IMPORTANTE: se non metti la firma, la cifra verrà comunque prelevata dall'Agenzia delle Entrate, e sarà destinata ad altri usi.**

**TI CHIEDIAMO DI AIUTARCI DESTINANDOLA A NOI**



**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

**e-mail:** [ams\\_onlus@libero.it](mailto:ams_onlus@libero.it)  
**www.ematologia-milano.it**  
 (cliccare sul link di AMS)

**Direttore Responsabile:**  
 Michele Nichelatti

**Direttore Scientifico:**  
 Enrica Morra

**Redazione:**  
 Silvia Cantoni  
 Francesco Baudo  
 Marco Montillo  
 Giuliana Muti  
 Sonia Ribera

**Grafica e impaginazione:**  
 Andrea Albanese

**Foto:**  
 istockphoto.com  
 Stefano Guatelli – Newpress

**Stampa:**  
**Litorama**  
 via Quaranta, 44 - 20139 Milano  
 www.litoramagroup.com

**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

## servizi

### 5 **dossier** la leucemia linfatica cronica **A caccia dei "geni cattivi" con i microarrays**

Un' eccellente tecnologia per terapie mediche mirate e per migliorare la prognosi della malattia

*di Alessandra Trojani*

### 8 **uno sguardo sul mondo** **genetica e tumori**

Intervista al prof. Salvatore Siena direttore dell'Oncologia Medica Falck

*Intervista a cura di Paola D'Amico*

## rubriche

### 2 **editoriale** **La tassa fantasma** *di Paola D'Amico*

### **dedicato al paziente** **l'ospedale è una casa tra le case** 3 *a cura di Giuliana Muti*

### 4 **juxta propria principia** **di che segno sei?** *di Michele Nichelatti*

### 10 **terapie innovative** è arrivato un nuovo anticorpo monoclonale **humax, il killer per la leucemia linfatica cronica**

La medicina è sempre in costante evoluzione e negli ultimi anni sono stati sviluppati nuovi farmaci che hanno permesso di cambiare la storia naturale di molte malattie.

*di Sara Miqueleiz*

### **ematos news** **cos'è uno studio clinico: la fase II** 9 *di Denis Ciapanna*

### **AMS news** 12 **La cena annuale dell'AMS**

l'annuale incontro di tutti coloro che, a vario titolo, sono legati all'Associazione Malattie del Sangue

*Di Angiola Tavecchio e Rita Borghi*

scrivete a:  
[ams\\_onlus@libero.it](mailto:ams_onlus@libero.it)



di Paola D'Amico (\*)

## Dalla tassa "fantasma", ossigeno per l'AMS

*Un italiano su due conosce il cinque per mille, uno su tre ha fatto una donazione lo scorso anno. Nel 2006 sono stati raccolti, secondo una prima stima, 400 milioni di euro. E' passato un anno da quando è stata introdotta, in via sperimentale da Giulio Tremonti (e confermata dall'attuale ministro dell'Economia, Tommaso Padoa-Schioppa) la legge che consente di devolvere il 5 per mille dell'Irpef a enti non profit e di ricerca.*

**G**li elenchi del 5 per mille sono incredibilmente lunghi: nel 2006 i destinatari della "tassa fantasma", come qualcuno l'ha voluta ribattezzare, sono risultati 29.164. Ma, mentre i contribuenti sono di nuovo invitati a destinare la quota, compilando l'Unico o il 730, ancora non si sa dall'Agenzia delle entrate se l'esperimento ha funzionato oppure no.

Non si sa, cioè, quanto è stato effettivamente raccolto nel 2006 né a chi sia destinato.

Cifre ufficiose parlano di circa 400 milioni di euro raccolti: avrebbe firmato per il 5 per mille il 60 per cento dei contribuenti. Forse si dovrà attendere l'autunno, perché la Ragioneria dello Stato completi il rendi-

conto. Né si sa a tutt'oggi quali enti fossero in regola e quali no.

Di certo si sa che il 5 per mille non è 5 per mille ma al massimo un 3 per mille. C'è un tetto, infatti, che limita i fondi assegnabili a 250 milioni di euro. L'eccedenza andrà alla Tesoreria. Come le altre tasse.

Ma il 5 per mille, per la nostra associazione, nell'attesa del risultato, è stata comunque una straordinaria sorpresa: in 1.793 hanno firmato per noi. E calcolando, in media, che ad ogni firma e cioè ad ogni pensiero rivolto da uno di voi ad Ams corrisponda un versamento medio di 20 euro, grazie al 5 per mille l'associazione e la divisione di ematologia potranno contare su circa 36 mila euro, ossigeno vitale per garantire la continuità ai nostri borsisti. ☺

(\*) **Direttivo AMS**

## L'ospedale è una casa tra le case

di Luigi Salvatico

**A**rrivo in ospedale di corsa, all'appuntamento non sarò da solo. In solitudine non lo si è mai, perché l'ospedale è dentro la città. Ad attraversarla c'è sempre tempo da perdere, quel tempo che avrei dedicato volentieri a tutt'altro. Traffico: tante macchine; mezzi affollati: gente in piedi ammassata; contrattempi: altri ad intralciare il mio cammino. L'ospedale di cui parlo ha un indirizzo preciso, con un proprio numero civico, che nessuno ha mai visto, a sottolineare che nulla è diverso, rispetto alla via dove abito: "Piazza Ospedale Maggiore 3". L'ospedale è una casa, tra le case. Eppure, ogni ospedale è percepito come un'entità a parte, che segna l'inizio di un territorio "straniero", distante dai luoghi nei quali siamo chiamati a vivere il quotidiano. Nell'ospedale scorre la città, quella che mi sembra di abbandonare appena varco il grande atrio centrale, quello sotto le belle vetrate dell'aula magna. Credo che la percezione comune di chi entra sia quella di dover assumere un ruolo e una missione da compiere: "sono qui perché devo farmi curare"; "sono qui per andare al lavoro". In realtà, tra i due diversi schieramenti non ci si distingue così facilmente. Non sempre c'è l'abito a fare il monaco! Oltre l'etica e la retorica, mi sento fatalmente distante da quelli che incontro. Percorrendo i padiglioni, dai nomi che mi fanno fare solo confusione per dove devo andare, perché ricordano persone alle quali non associo nulla: Talamona o Pizzamiglio, mi muovo come una formica per arrivare là dove so di essere atteso. Attraverso speditamente, ambienti che conosco da tempo, che penso senza fascino, senza bellezza: né i muri, né le persone che mi camminano a fianco. Ad ulteriore conferma della divisione dei ruoli, conaturata alla pratica ospedaliera, l'arrivo in una sala d'aspetto: dentro si fermano solo i "pazienti", agli altri sono riservati locali separati. La sala d'aspetto è in genere la destinazione provvisoria di molti, un luogo di raccolta, oltre il quale lavora il mondo dei camici bianchi, fatto di cartelle cliniche, di poltrone per infusioni, di minute sale di visita,



**a cura di** Giuliana Muti

*dove i medici si cimentano nella particolare arte di convincere che hanno proprio le risposte che servono. Una volta arrivato mi tocca aspettare, ed i tempi sono pari all'impegno messo per arrivare: tempi lunghissimi. Allora tutto rallenta ed il tempo sembra non passare mai. Finisco la corsa di fronte ad una porta che non posso aprire da solo, a prendermi deve venire un Caronte. Ma è in questo luogo che mi prendo il tempo per pensare in libertà, per cercare di osservare come sto vivendo, per mettere insieme gli elementi. Io generalmente aiuto la mia riflessione scrivendo, guardo intorno e mi osservo. La sala d'attesa è il luogo ideale nel quale riflettere, perché ho tempo e sono costretto a confrontarmi con la presenza degli altri, di coloro che fino a quel momento ho tentato di scansare, ma che sono finiti per sedersi proprio accanto a me. Ma cosa c'entrano con la mia storia, con il mio bisogno di cure? A guardarli, anche solo in superficie, mi accorgo che ci somigliamo, poiché condividono la mia stessa "patologia": quella di essere umano. A pensarci, me li sono sempre trovati accanto, appena fuori di casa. Non sono stato mai solo, anche*

# l'ospedale è una casa tra le case

*se non li consideravo, perché il pensiero costante andava al dottore da incontrare o all'esame da fare. Dal marciapiede di casa alla soglia dell'ospedale si viene "portati", si è affidati a terzi, che ci accompagnano e non ci lasciano soli. Gli altri, anche nelle storie più difficili, giocano un ruolo fondamentale, così è stato per me. Se mostriamo questa sensibilità, senza fare particolare fatica, finiremo per sentire che ogni persona che abbiamo accanto è una risorsa preziosa per vivere pienamente anche in ospedale. Non dico solo di familiari o amici, ma proprio di tutti quelli che vedo. Quelli che siedono di fronte a me: Ora; Quelli che vedo passare: Ora; Quelli che lavorano per me: Ora. Prima di ogni dirit-*

**Questa è la testimonianza di un nostro paziente, che seguiamo da molti anni. E' un uomo che oggi ha 39 anni e ha cominciato da ragazzino a confrontarsi con le grandi sfide della vita: quelle dove la posta in gioco è la vita stessa. Non ha mai rinunciato alla consapevolezza e alla capacità di guardare avanti, verso il suo futuro, ma anche di guardarsi intorno, verso i tanti "compagni di strada" incontrati in questi anni.**

**Vorrei pubblicamente ringraziare questo paziente, che proprio qualche settimana fa mi ha mandato un SMS sul cellulare, per dirmi. "Oggi sono 9! Grazie per questi anni insieme!" E' difficile dire quale intensa emozione sia per un medico ricevere un messaggio così da un proprio paziente: è una piccola frase che racchiude e risolve tutto il valore dell'essere medico.**

**Grazie, Luigi**

*to, prima di ogni dovere, c'è l'uomo, che per volere del Cielo o del Caso, non abita da solo la Terra, le sue città e le sue istituzioni. Quello che sento con urgenza è la necessità di recuperare un significato più ampio nel vivere l'esperienza ospedaliera, riconoscendo a me stesso e agli altri un ruolo insostituibile. L'ospedale che vive solo per erogare servizi non può bastare a nessuno, perché alla lunga sfug-*

*simi", ma è chiamato a condividere e partecipare, se non addirittura a progettare nuove forme di condivisione. Innanzitutto si potrebbe partire mantenendo in ospedale lo stesso approccio che abbiamo nei luoghi nei quali ci sentiamo chiamati a vivere, con atteggiamento attivo e partecipe, vigile e cosciente nel perseguire il bene nostro e quello comune. L'ospedale, come la casa, il lavoro o la palestra. Sono da cancellare le divisioni artificiali che ci mettono al riparo da ogni tipo di impegno: "io malato bisognoso, tu medico pronto per aiutarmi", e viceversa. Dentro e fuori dall'ospedale è uguale, non ci serve creare mondi paralleli. Ed il dolore e la sofferenza sono esperienze quotidiane per ogni uomo, non la cifra unica di un ospedale. Ci dobbiamo*

*disfare dei ruoli che sembrano proteggerci, costruiti affinché gli altri rispettino il nostro status di malato o di lavoratore, a tutelarci è soprattutto una volontà comune di prendere possesso dei luoghi, di essere parte attiva nei processi di comunicazione e di trasformazione, anche in ospedale. Siamo chiamati a essere presenti su più fronti, può sembrare tanto impegnativo, ma se vogliamo qualcosa di più che un semplice servizio, non possiamo tirarci indietro, non possiamo restare massa. In prospettiva, praticando il dialogo e la condivisione, potremmo trovare qualche risposta in più per la nostra sofferenza e per il nostro impegno quotidiano, e avremo tutti una vita migliore. ☺*



## di che segno sei?

Il prestigioso **Journal of Clinical Epidemiology** ha da poco pubblicato i risultati di uno studio condotto su tutti i cittadini maggiorenni residenti nello stato dell'Ontario, in Canada, per ricercare un eventuale effetto dei segni zodiacali sulle cause di ricovero ospedaliero<sup>(1)</sup>. Sono stati reclutati 10,675,000 cittadini e sono state esaminate la cause di ospedalizzazione secondo il codice di classificazione ICD-9 (una cosa analoga ai nostri DRG) per tutto l'anno 2000.

**I risultati sono sorprendenti, perché l'analisi statistica ha dimostrato l'esistenza di specifiche cause di ospedalizzazione legate in modo significativo al segno zodiacale del paziente: così, i soggetti nati sotto il segno del leone mostrano una propensione alle emorragie gastrointestinali, mentre quelli del sagittario sono significativamente più soggetti alle fratture dell'omero rispetto a tutti gli altri segni zodiacali.**

Ovviamente c'è il trucco. Ma più che mettere in atto un trucco vero e proprio, i ricercatori hanno semplicemente evitato di introdurre, nelle analisi statistiche, le correzioni relative ai confronti multipli. E lo dichiarano nella prima riga del testo: il loro scopo era – appunto

– illustrare come il mancato aggiustamento dei test statistici per i confronti multipli potesse generare delle associazioni assurde e prive di qualsiasi plausibilità clinica. Così, alcune tra le cause di ricovero significativamente (e falsamente) legate ai segni zodiacali sono risultate: infezioni intestinali (ariete); frattura della testa del femore (toro); dipendenza da alcolici (gemelli); anemie (cancro); emorragie gastrointestinali (leone); frattura di tibia e fibula (vergine); emorragie subaracnoidee (bilancia); leucemia linfoide (scorpione); frattura dell'omero (sagittario); aborto spontaneo (capricorno); angina pectoris (acquario); scompenso cardiaco e cardiopatia ischemica (pesci).

**A questo punto si impongono due riflessioni.**

La prima è relativa all'intrinseca sciocchezza dell'astrologia: non bastano gli errori già noti; non basta ricordare che oggi il sole transita in 13 costellazioni, e non più in 12 (la tredicesima è l'ofiuco, in cui il sole rimane dal 30 novembre al 17 dicembre, e che viene bellamente ignorata da tutti gli astrologi), e che i transiti hanno durata molto varia (quello nello scorpione dura solo 6 giorni, dal 23 al 29 novembre); non basta osservare che per la precessione degli equinozi, l'entrata in un segno avviene con circa 35 giorni di ritardo rispetto alle date tradizionali (è del segno del capricorno chi è nato dal 19 gennaio al 15 febbraio). Infatti, i quotidiani continuano a pubblicare gli oroscopi e le televisioni a trasmetterli, e sarebbe ora che almeno il network di stato la smettesse una volta per tutte, vista la forte diseducatività della cosa: speriamo che il lavoro dei canadesi serva a dare un'altra spallata alle nulle argo-

mentazioni di chi crede negli oroscopi (o ci campa).

**La seconda considerazione è di tipo metodologico.** Per una legge matematica che qui non è il caso di spiegare, se un ricercatore effettua un numero elevato di test statistici, alla fine troverà per forza di cose delle associazioni causa-effetto, anche se queste non esistono. Qui è stato il caso dei segni zodiacali, ma avrebbe potuto benissimo essere il logaritmo del numero di scarpe dell'infermiera o l'indice di massa corporea del cugino di primo grado del primario. In pratica, più si cercano le cause, e più è facile trovarne di assurde: questo è un problema molto rilevante, la cui soluzione dipende soprattutto dall'onestà dei ricercatori. Il controllo su questi errori si fa sostanzialmente in due modi, che vanno applicati simultaneamente:

**1) il ricercatore deve individuare** a priori le variabili cliniche su cui svolgere l'indagine, e deve segnalare queste variabili a chi si occuperà dell'indagine statistica;

**2) lo statistico deve applicare i sistemi correttivi**, cosa che potrà fare, generalmente, riducendo il valore della significatività statistica tutte le volte che si trova di fronte a confronti multipli.

Quando un ricercatore conclude il suo lavoro, se (in buona o mala fede) non ha apportato questi

correttivi, produce un risultato drogato, con un errore particolarmente grave, perché questo consisterà nel vedere associazioni che invece non esistono.

**Nell'articolo dei canadesi**, l'associazione inesistente era tra segni zodiacali e cause di ricovero, ma immaginiamo cosa potrebbe accadere se l'associazione inesistente fosse stata trovata fra un certo farmaco e la guarigione da una data malattia. Sicuramente questo è già accaduto, altrimenti non si spiegherebbero certi farmaci-meteora finiti presto o tardi (e per fortuna) nel dimenticatoio. E' comunque pre-

occupante che ciò possa talvolta avvenire per incapacità o manifesta mala fede del ricercatore, tanto più che i sistemi a disposizione di chi deve controllare la validità dei risultati sono veramente esigui, se non si dispone dei dati originali. ☹



(1) Austin PC, Mamdani MM, Juurlink DN, Hux JE. Testing multiple statistical hypotheses resulted in spurious associations: a study of astrological signs and health. *J Clin Epidemiol* 59 (2006) 964-969.

## leucemia linfatica cronica

# A caccia dei geni "cattivi" con i microarrays

Un'eccezionale tecnologia per terapie mediche mirate e per migliorare la prognosi della malattia

*E' noto che la leucemia linfatica cronica (LLC) è la forma più frequente di leucemia rappresentando il 25-30% di tutti i casi di leucemia osservati in Europa e negli Stati Uniti d'America.*

**R**ara sotto i 30-40 anni, ha un'incidenza crescente in rapporto all'età con un picco intorno ai 60 anni. Il sesso più colpito è quello maschile con un rapporto maschi:femmine 2,5:1. La LLC si presenta nella maggior parte dei casi in forma sporadica, tuttavia non è raro il riscontro della malattia in più membri della stessa famiglia. Pertanto, nonostante non sia considerata una malattia ereditaria, si ipotizza che la familiarità costituisca un fattore di rischio. Clinicamente si distinguono una forma cosiddetta "indolente" ed una forma molto aggressiva. Nel primo caso spesso non è necessaria alcuna terapia medica specifica poiché il paziente non presenta sintomi che inficiano la qualità di vita. Nel secondo caso invece si rende indispensabile una terapia medica antileucemica che sovente si rivela inefficace. Le cause della leucemia linfatica cronica non sono conosciute. Al contrario di altre leucemie, non sembra che l'esposizione alle radiazioni ionizzanti con finalità terapeutiche, motivi professionali o accidentali, comportino un rischio maggiore rispetto alla popolazione non esposta. La LLC è nella maggior parte dei casi **una malattia neoplastica dei linfociti B**. I linfociti sono cellule fondamentali del sistema immunitario di un individuo; essi rappresentano le co-





siddette “sentinelle” che in condizioni normali sorvegliano costantemente l’organismo e sono pronti in ogni momento ad attivare la risposta immune nei confronti di agenti patogeni, siano essi microorganismi o cellule tumorali; si distinguono in B o T a seconda che la risposta immunitaria avvenga mediante anticorpi o cellule. Nel caso della leucemia linfatica cronica si verifica che uno di questi linfociti (nella maggior parte dei casi un linfocita B), subisce

una **trasformazione in senso neoplastico** e dà origine ad un clone linfocitario, cioè una popolazione di cellule tutte uguali tra loro che presentano due caratteristiche principali: 1) non rispondono più agli stimoli fisiologici e 2) hanno perso la capacità di andare incontro ad apoptosi, cioè la morte programmata della cellula. In seguito a questi due fenomeni, i linfociti neoplastici continuano a dividersi e ad accumularsi nel sangue

*La LLC si presenta nella maggior parte dei casi in forma sporadica, tuttavia non è raro il riscontro della malattia in più membri della stessa famiglia. Pertanto, nonostante non sia considerata una malattia ereditaria, si ipotizza che la familiarità costituisca un fattore di rischio.*

## glossario

### purgino

ripulire le cellule da infondere dall’eventuale quota di cellule tumorali residue allo scopo di ridurre il rischio di recidiva

### anticorpi monoclonali

proteine sintetizzate dal sistema immunitario che riconoscono e si legano a recettori specifici e ad una determinata molecola bersaglio

### cellule staminali

sono i progenitori di tutte le cellule emopoietiche in grado di rigenerare ex novo un nuovo midollo osseo

### markers

marcatori

### alterazioni citogenetiche

alterazioni del materiale genetico visibili al microscopio ottico che comprendono le anomalie di numero e di struttura dei cromosomi

### immunoglobuline

proteine importanti per la difesa immunitaria

### tirosin-chinasi

famiglia di proteine con funzioni enzimatiche in grado di determinare una particolare reazione chimica all’interno della cellula

### post-genomica funzionale

scienza nata con l’avvento della bioinformatica e di sistemi complessi come i microarrays

### matrice

insieme di numeri disposti secondo uno schema bi-tridimensionale

### genotipizzazione

analisi della costituzione genetica di un individuo attraverso lo studio di uno o più geni

periferico, nel midollo osseo, negli organi linfatici (linfonodi e milza) e talora negli organi extralinfatici.

**Dal punto di vista clinico**, si stanno utilizzando programmi terapeutici intensivi, articolati in più fasi che prevedono, dopo la chemioterapia, l’impiego del “purgino” in vivo con anticorpi monoclonali ed il trapianto di cellule staminali al fine di raggiungere la negatività molecolare e la guarigione.

Poichè la LLC si presenta molto eterogenea dal punto di vista clinico e biologico, è di fondamentale importanza essere a conoscenza già alla



diagnosi di **fattori prognostici**, in grado di predire l'andamento della malattia al fine di offrire al paziente il trattamento più idoneo.

Sono già noti alcuni fattori prognostici clinici (i markers sierici, il tempo di raddoppio linfocitario, ecc.). L'andamento eterogeneo della malattia è inoltre ascrivibile ad alcuni parametri citogenetici e biologici la cui valenza prognostica è ormai consolidata: tra questi, la presenza di alterazioni citogenetiche (del13q, del11q, del17p e trisomia 12), lo stato mutazionale dei geni codificanti per le immunoglobuline (IgVH) ed i livelli di espressione della tirosin-chinasi ZAP-70. Nonostante i progressi compiuti nell'identificazione di markers prognostici, a tutt'oggi i geni responsabili della patologia non sono noti. Pertanto la ricerca scientifica si è orientata all'identificazione di parametri molecolari che potrebbero rivelarsi di estrema utilità per la prognosi dei pazienti.

Lo sviluppo di queste conoscenze fornirà l'opportunità di stabilire per ogni singolo paziente il trattamento più idoneo, basandosi sulla predittività del carattere più o meno aggressivo della malattia. Per esempio, un trapianto di midollo può essere preso in considerazione più precocemente in un paziente con caratteristiche prognostiche sfavorevoli. E' possibile quindi oggi **conoscere le**

**basi molecolari della leucemia linfatica cronica effettuando un confronto dell'espressione genica tra tessuti sani e tessuti malati mediante la tecnologia microarray** che costituisce un valido strumento per l'identificazione di quei geni che sono coinvolti nello sviluppo della malattia, o come geni causativi o semplicemente come fattori di rischio predisponenti.

**La divisione di Ematologia dell'Ospedale Niguarda Cà Granda si è recentemente dotata della tecnologia GeneChip™** della ditta americana Affymetrix che permette l'analisi simultanea dei livelli di espressione dei geni dell'intero genoma umano. I microarrays, infatti, sono considerati oggi lo strumento di elezione per l'analisi dell'espressione genica.

Questa tecnologia, che fa parte di quel complesso di nuovi e potenti strumenti di analisi definiti nanotecnologie, sviluppate nel contesto della post-genomica funzionale, ha avuto e continua ad avere un grande impatto nello scenario della ricerca ematologica a livello internazionale.

**Come possiamo definire un microarray?** La parola deriva dal greco *mikro*, che significa piccolo, e dal francese *arayer*, che significa arrangiare; infatti i microarrays, conosciuti anche come **biochip**, contengono collezioni di microscopici elementi

## *I microarrays possono incrementare le informazioni riguardanti la caratterizzazione del tumore e identificare precocemente il sottotipo tumorale.*


disposti in righe e colonne. Senza entrare nel dettaglio di questa sofisticata tecnologia, possiamo precisare che un esperimento di analisi dei profili di espressione fornisce come risultato una matrice di dati in brevissimo tempo, in cui le righe rappresentano i geni monitorati e le colonne corrispondono alle diverse condizioni sperimentali, quali per esempio punti temporali, condizioni fisiologiche, tessuti e organi. Ogni elemento della matrice rappresenta quindi il livello di espressione di un particolare gene in uno specifico stato fisiologico. La gestione e l'interpretazione dell'enorme quantità di dati generata dalle matrici rappresentano un aspetto fondamentale di questa tecnologia. Infatti è necessario utilizzare una serie di tecniche computazionali capaci di gestire ed interpretare questi complessi database nonché di interfacciarsi con gli strumenti bioinformatici per l'analisi funzionale.

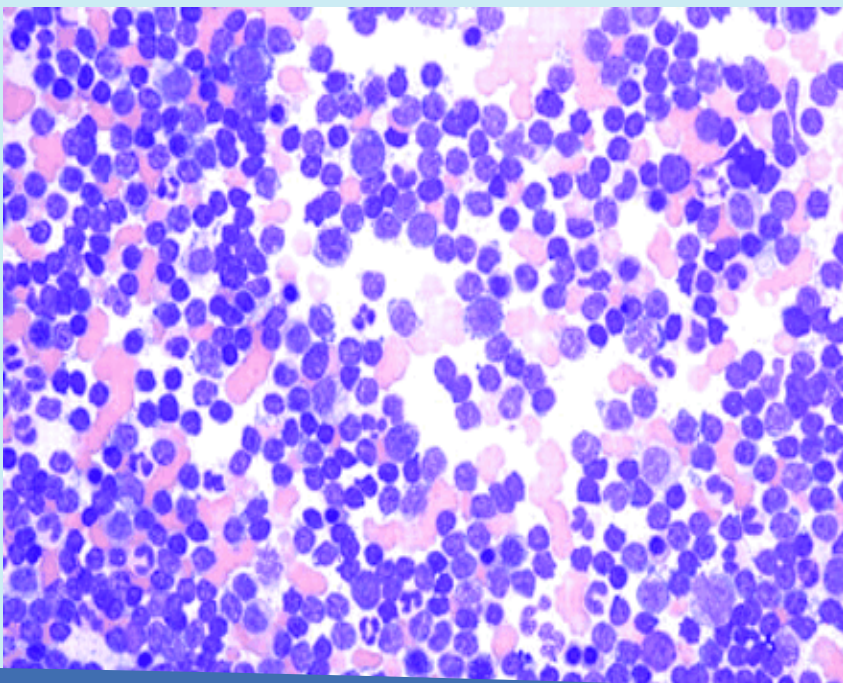
I microarrays possono incrementare le informazioni riguardanti la caratterizzazione del tumore e identificare precocemente il sottotipo tumorale. Il profilo di espressione genica ha il potenziale di predire la risposta alla terapia ed identificare i "punti deboli" dei circuiti biologici che supportano lo sviluppo della cellula leucemica al fine di farne un bersaglio da parte di nuovi agenti farmacologici. I farmaci funzionano legandosi a specifiche molecole bersaglio e il risultato di questa interazione può essere l'alterazione dell'espressione di geni. E' possibile utilizzare i microarrays per individuare quei geni la cui espressione viene modificata dall'impiego di farmaci sia in studi in vitro su linee cellulari trattate a con-



Alessandra Trojani

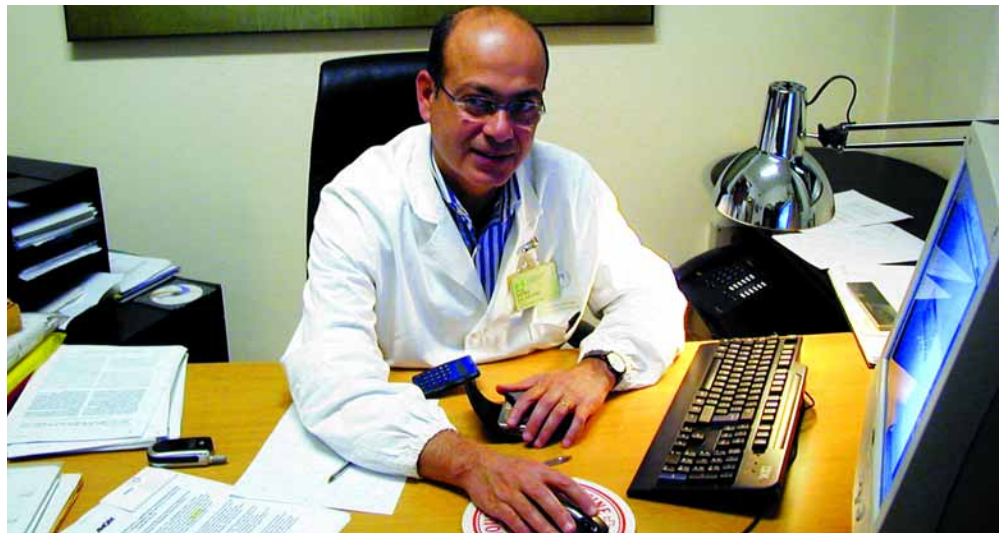
fronto con le stesse cellule non trattate, che in vivo in cui si generano profili di espressione in pazienti sottoposti a trattamento farmacologico.

Un'altra applicazione dei microarrays che si intende utilizzare è la genotipizzazione dei pazienti, al fine di suddividere la popolazione in soggetti farmaco-sensibili e farmaco-resistenti allo scopo di definire in questi ultimi la terapia più adeguata. Nella **divisione di Ematologia dell'Ospedale Niguarda Cà Granda** è in corso un ambizioso progetto di ricerca che ha come obiettivo finale quello di effettuare una classificazione più dettagliata dei pazienti affetti da leucemia linfatica cronica che si riflette sulla possibilità concreta di identificare geni-malattia e di individuare le vie attraverso le quali i geni interagiscono tra loro nello sviluppo della malattia. 



# genetica e

*Il prof. Salvatore Siena dirige l'Oncologia Medica Falck. Ci spiega che i 4 big killer sono oggi i tumori del polmone, della mammella, del grosso intestino e della prostata: patologie su cui la divisione concentra da tempo le proprie energie nel campo della cura e della ricerca*



Salvatore Siena al lavoro nel suo studio al Padiglione Falck dell'Ospedale Niguarda Ca' Granda

## Dai geni del tumore la risposta alle cure?

“La genetica nei tumori è importante, soprattutto per valutare e diagnosticare le alterazioni genetiche del tumore, non quelle del genoma della persona. Dal mio punto di vista che è sempre prevalentemente pragmatico, la rilevanza maggiore è per la diagnosi molecolare di predittività della risposta ai farmaci oncologici”. Salvatore Siena, direttore della Oncologia Medica Falck dell'Ospedale Niguarda Ca' Granda, spiega che i “quattro big killer sono i tumori del polmone, della mammella, del grosso intestino e della prostata. Tra tutti i tumori questi fanno la parte del leone ma, nella maggior parte dei casi dipendono da cause esterne, sono tumori acquisiti per danni continui e ripetuti da cause esterni sui geni della cellula che

diventa appunto tumorale, sono patologie tipiche dell'età avanzate, perché sono necessari molti anni perché questi insulti alla cellula vadano accumulandosi”.

## Quanto incide, invece, il patrimonio genetico familiare sullo sviluppo di un tumore?

“In una visione sempre pragmatica e della popolazione generale, in una percentuale molto bassa. Ci sono tumori della mammella, rari, dovuti a mutazioni del gene BRCA1 o BRCA2. Ma ciò su cui ci stiamo concentrando in termini di ricerca a Niguarda non è la genetica come predisposizione a sviluppare la malattia, bensì come strumento per meglio orientare l'utilizzo dei farmaci oncologici ad alto costo, sia da un punto di vista economico

## Esempi concreti?

“Abbiamo sviluppato programmi di ricerca che come risultato finale hanno dato risultati molto buoni, scoprendo, con i colleghi dell'Anatomia Patologica e dell'IRCC di Candiolo, per esempio, che alcune alterazioni genetiche del carcinoma colon rettale si associano ad una maggiore probabilità di beneficio clinico alla terapia con anticorpi monoclonali anti EGFR come il cetuximab o il panitumumab”.

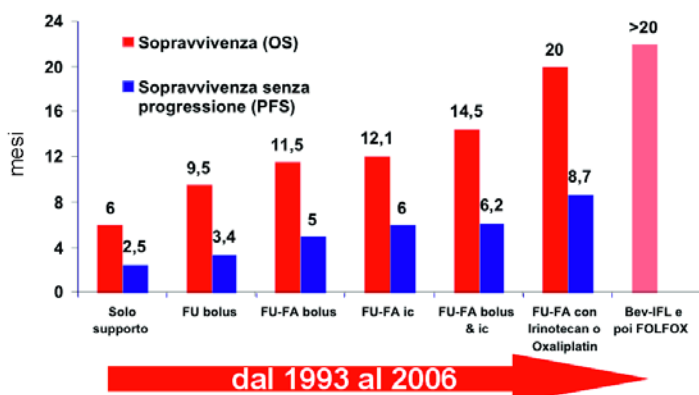
## Quindi se un certo gene è alterato risponde ad un farmaco e senza mutazione no?

“E' così, dal 2005 al 2007 a Niguarda abbiamo scoperto che il numero di copie del gene EGFR nel tumore, alcune mutazioni, oppure quelle dei geni K-RAS o B-RASF in un soggetto ammalato si associano a beneficio clinico oppure a resistenza alle terapie con anticorpi monoclonali. Le iostre scoperte hanno meritato la pubblicazione a raffica dal 2004 in poi su New England Journal of Medicine, Lancet Oncology, Cancer Research e Journal Clinical Oncology, la prossima il primo agosto 2007”.

## Un altro settore in cui state investendo molto?

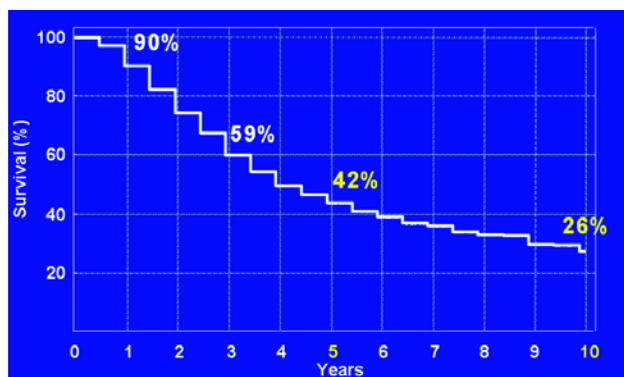
“Quello delle mutazioni di EGFR per meglio orientarci nella terapia del carcinoma del polmone”.

Figura 1 - Carcinoma Coloretale Metastatico - Evoluzione della Terapia Medica



per il sistema Sanitario sia da un punto di vista soggettivo dell'ammalato per i possibili effetti collaterali. E questa ricerca in Oncologia Falck con due obiettivi, per rendere più efficace la terapia per il paziente e per ridurre gli sprechi”.

denosumab, ma non dimentichiamo che non tutti i passi avanti in oncologia si fanno con i farmaci. È fondamentale l'integrazione con la chirurgia e la radioterapia".



**Figura 2- Sopravvivenza (in anni) dopo resezione delle metastasi epatiche in pazienti con carcinoma del colon-retto** (protocollo di studio LiverMetSurvey) [www.livermetsurvey.org](http://www.livermetsurvey.org)

### Oggi ci sono speranze anche per pazienti con metastasi?

"Certamente, stiamo sperimentando un anticorpo monoclonale per le metastasi ossee: il

do arrivano all'intervento chirurgico con il supporto della terapia medica (cioè diventano operabili da non operabili) hanno una sopravvivenza a dieci anni". ☺

***"Quello su cui ci stiamo concentrando in termini di ricerca a Niguarda non è la genetica come predisposizione a sviluppare la malattia, bensì come strumento per meglio orientare l'utilizzo dei farmaci oncologici ad alto costo"***

## ematosnews

di Denis Ciapanna



## cos'è uno studio clinico: la fase II

*Sullo scorso numero ci siamo soffermati sull'importanza della sperimentazione clinica e sulle fasi salienti che la caratterizzano, ponendo in rilievo la complessa organizzazione che permette, governa e garantisce la stretta osservanza delle normative e la tutela del paziente; mi riferisco in particolare al personale medico qualificato, alle Autorità Sanitarie ed ai Comitati Etici.*

**A** questo punto, dopo una visione d'insieme, generale, possiamo esaminare, in modo molto semplice e con puro scopo informativo, le fasi della sperimentazione, addentrando così nei "meandri" della Ricerca, onde permettere a tutte le persone interessate di accedere ad un sapere che deve essere patrimonio di tutti e non dei soli "addetti ai lavori". In particolare modo, ci soffermeremo sugli studi di fase due, dando solo un piccolo accenno alla fase uno. Obiettivo della fase uno è determinare la dose massima tollerata di un nuovo farmaco e cioè quella dose che può essere somministrata dando una tossicità reversibile. Pertanto si pone particolare attenzione all'insorgenza degli eventuali effetti collaterali. Al termine della fase uno, si decide se "scartare" il farmaco in studio, ad esem-

pio perché gravato da troppi effetti collaterali, o se invece la nuova molecola merita di passare alla fase due. In tal caso, si vuole comprendere l'efficacia della nuova terapia nei confronti di differenti patologie tumorali; vale a dire che si determina l'indice terapeutico della nuova molecola in studio, cioè l'entità della risposta in un determinato tipo di tumore. Inoltre, la fase due permette la definizione della dose del farmaco da somministrare (la cosiddetta posologia), partendo dai dati forniti dagli studi di fase uno; e consente di verificare la tollerabilità e la sicurezza del preparato nel paziente. In ultimo, è possibile valutare anche l'efficacia terapeutica e la tossicità di quelle nuove molecole che risultano essere analoghe dei farmaci antitumorali già in uso; un analogo può essere superiore al farmaco già in uso in termini di efficacia, ad esempio per l'entità della risposta che produce in tumori resistenti al farmaco originale, oppure perché, a parità di azione, è gravato da minori effetti collaterali. Queste prime due fasi rappresentano una grossa "fetta" della sperimentazione clinica che consentirà alla molecola in studio di passare alla fase successiva (fase tre) o, al contrario, ne decreterà l'arresto. Di tante molecole, solo quelle gravate da minore tossicità e maggiore efficacia terapeutica possono continuare il cammino sino alla commercializzazione; fare ricerca è gravoso, comporta investimenti e numerosi anni di studio ma è ciò che consente a tutti di beneficiare di terapie sempre più all'avanguardia. ☺

di Sara Miqueleiz

è arrivato un nuovo anticorpo monoclonale creato

# il futuro per la cura della leucemia

La medicina è sempre in **costante evoluzione** e negli ultimi anni sono stati sviluppati nuovi farmaci che hanno permesso di **cambiare la storia naturale di molte malattie**. Tra i nuovi farmaci troviamo gli anticorpi monoclonali, creati grazie ai progressi della **biotecnologia ed ingegneria genetica**.

*Gli anticorpi monoclonali sono veri e propri proiettili in grado colpire direttamente il bersaglio rappresentato dalla "cellula tumorale". Questa specificità di azione si realizza grazie alla capacità degli anticorpi monoclonali di riconoscere e legarsi a delle proteine, denominate antigeni, presenti sulla superficie delle cellule malate.*

Una volta che gli anticorpi si legano a livello dell'antigene presente sulla cellula tumorale intervengono diversi meccanismi d'azione, tra cui la stimolazione del sistema immunitario, che portano alla eliminazione delle cellule tumorali. L'attività degli anticorpi è specifica per un dato antigene e quindi non determina danni a livello delle cellule che non presentano quel determinato tipo di antigene.

loro hanno già lasciato il laboratorio per diventare farmaci utilizzabili in clinica a tutti gli effetti.

Il Rituximab (Mabthera) è stato il primo anticorpo monoclonale ad essere utilizzato ed è entrato nella pratica clinica da circa dieci anni. Questo anticorpo è in grado di riconoscere e legarsi all'antigene CD20, antigene presente sulla superficie dei linfociti B normali e dei linfociti B patologici di molte forme di linfoma non Hodgkin. Rituximab è stato sintetizzato dai cosiddetti "ibridomi", cioè da

cellule ottenute dalla fusione di linfociti di topo immunizzati contro un determinato antigene e di cellule di mieloma (cellule tipiche di una malattia neoplastica). Gli ibridomi mantengono da un lato la capacità, propria dei linfociti, di produrre anticorpi specifici, dall'altro assumono la proprietà, tipica di tutte le cellule tumorali, di dividersi pressoché infinitamente. Da qui

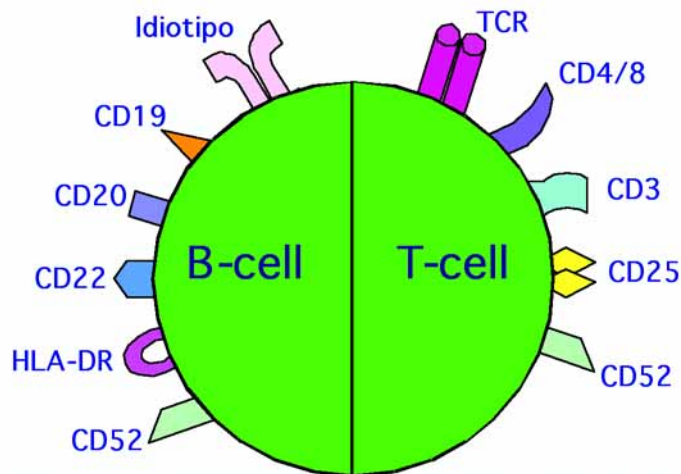
la possibilità di produrre da un unico clone specifico elevate quantità di anticorpo.

Il Rituximab è quindi un anticorpo in parte umano ma presenta una porzione murina che può quindi indurre una maggiore sensibilizzazione.

## COS'È OFATUMUMAB O HUMAX?

HUMAX è un nuovo anticorpo anti CD20 che a differenza del Rituximab è costituito completamente da anticorpi umani.

**Figura 1**  
Antigeni di membrana delle neoplasie linfoidi



Nella figura 1 sono rappresentati i principali antigeni di membrana espressi dai linfociti B e T normali la cui espressione però rimane anche nelle patologie linfoidi B e T. E' proprio nei confronti di molti di questi antigeni che sono stati sviluppati in laboratorio anticorpi monoclonali specifici.

**Il primo anticorpo monoclonale** venne creato nel 1975 da due ricercatori, Cesar Milstein e Georges Kohler, che nel 1984 vinsero il Premio Nobel di medicina. Da allora molti sono in fase di sperimentazione o di studio, ma una trentina di

esclusivamente da materiale genetico umano (OFATUMUMAB o HUMAX)

# linfatica cronica e dei linfomi

**Nel 1993, Nils Lonberg riuscì a generare** un topo il cui sistema immunitario era in grado di produrre anticorpi uguali a quelli prodotti dall'uomo. Parte del DNA umano contenente le indicazioni del sistema immunitario veniva iniettato in un embrione di topo, il quale produceva successivamente anticorpi identici a quelli umani. Inserendo in questi topi l'antigene (virus, cellula tumorale o ormone) che si vuole distruggere, tali anticorpi sono in grado di attaccare l'antigene responsabile della malattia.

**HUMAX è un farmaco che si lega** in modo più forte all'antigene CD20, anche se presente in piccole quantità nelle cellule, attivando in modo più efficace il nostro sistema immunitario a distruggere le cellule linfoidi patologiche. Essendo un anticorpo totalmente umanizzato risulta "meno estraneo" al nostro organismo.

**In modo analogo a Rituximab**, i principali effetti collaterali dello HUMAX sono correlati all'infusione, e si osservano soprattutto durante la prima somministrazione del farmaco. Gli effetti più frequenti sono febbre, brivido ed orticaria/rash cutaneo; altri sintomi sono sensazione di calore, angioedema, nausea, affaticamento, cefalea, dolore in sede tumorale e più raramente ipotensione e broncospasmo. In genere, come si è detto, nelle somministrazioni successive alla prima vi è una progressiva diminuzione o pressoché assenza degli effetti collaterali perché nell'organismo avviene una sorta di tolleranza al farmaco.

## CHI PUÒ UTILIZZARE HUMAX?

**Attualmente il farmaco non è disponibile** in commercio ma può essere utilizzato soltanto in protocolli clinici sperimentali. Ad oggi sono stati condotti, sia in Europa che negli Stati Uniti, studi clinici che prevedono l'utilizzo dello Humax nella

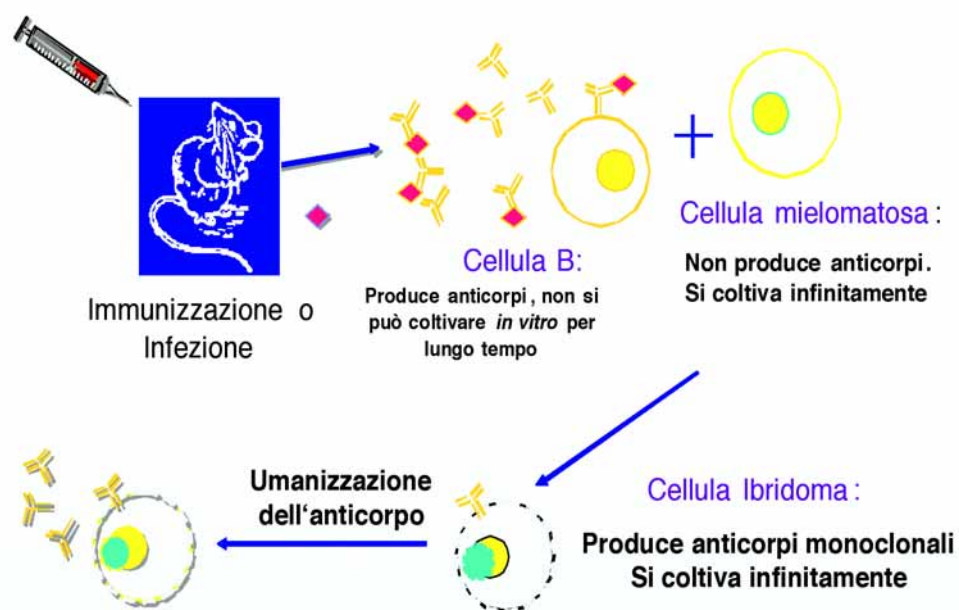


Figura 2 - Tecnica dell'ibridoma

Leucemia linfatica cronica e nel Linfoma follicolare. Il farmaco ha dimostrato di essere efficace anche quando utilizzato da solo senza l'aiuto della chemioterapia. Inoltre, essendo Humax un anticorpo monoclonale che agisce anche nei confronti dei linfociti B normali, sono in corso studi controllati che prevedono il suo utilizzo in patologie autoimmunitarie come ad esempio l'artrite reumatoide.

**Il nostro Centro partecipa a due studi**, insieme ad altri centri Europei e degli Stati Uniti, che prevedono l'utilizzo del farmaco in pazienti affetti da Leucemia linfatica cronica e pazienti affetti da Linfoma follicolare. Questi studi saranno molto importanti perché permetteranno, se il farmaco confermerà una elevata efficacia clinica, la sua commercializzazione.

**Ovviamente così come previsto** in tutti protocolli sperimentali i pazienti per essere arruolati

nello studio e ricevere il farmaco devono presentare determinate caratteristiche cliniche cioè rispettare i cosiddetti "criteri di inclusione".

Ovviamente non siamo autorizzati a parlare di risultati clinici ottenuti nei nostri pazienti trattati, possiamo però rilevare come il farmaco sia stato ben tollerato.

## VERSO UN NUOVO FUTURO?

Benchè ancora non si conoscano ancora bene le potenzialità di questo nuovo farmaco sicuramente si aprono numerose nuove prospettive nel trattamento dei disordini linfoproliferativi in cui le cellule tumorali presentano l'antigene CD20.

L'associazione di questo farmaco alla chemioterapia o la possibilità dell'utilizzo dello stesso in terapia di mantenimento potrà determinare un incremento della qualità e quantità delle risposte. ☺

di Angiola Tavecchio e Rita Borghi

# La cena

Anche quest'anno, il 20 aprile scorso, si è rinnovata la piacevole tradizione dell'annuale incontro di tutti coloro che, a vario titolo, sono legati all'Associazione Malattie del Sangue

Questa scadenza che sostenitori, amici, collaboratori, operatori sollecitano e aspettano, è una gioiosa cena che negli ultimi anni si è tenuta presso l'Holiday Inn di Assago. Già nel 1998, durante il primo anno di esistenza dell'Associazione, era evidente in tutti coloro che avevano contribuito alla sua nascita, il desiderio di



## I nostri benefattori (1° puntata)

- GLI "STORICI"**  
**Banca Popolare di Milano** (Associazione Iniziative Sociali)  
**GianCarlo Galimberti** (Ditta Flexform)  
**Giuliano Angeletti** (I tappi)  
**Massimo Croso**  
**Fondo "Giulia Cavallari"** (Colico)  
**Claudio Franceschini,**  
**Eliso Subacchi e Giusy** (Gli Accordini)  
**Rosanna Mani** (Tv Sorrisi e Canzoni)  
**Suor Teresa Gospar** (Associazione Gruppo di Betania ONLUS)  
**Associazione**  
**Cancro Primo Aiuto** - Presidente Dr. Flavio Ferrari

**Le nostre iniziative**  
**le trovate anche su questi settimanali**



FORMEN



DIVA e DONNA



DIPIÙ TV

trovare una gradevole occasione conviviale per suggellare un impegno spontaneamente condiviso e per approfondire i legami di conoscenza e amicizia. Da quando questo tradizionale incontro si tiene ad Assago, il signor Urbano è l'anfitrione disponibile e sorridente di una serata durante la quale la presidente, primario di ematologia dottoressa



Morra, espone le iniziative assunte dalla associazione e indica le linee degli interventi futuri. Tuttavia non mancano certo momenti di svago e allegria quali la sempre attesa lotteria che diverte e coinvolge anche simpatici testimonials durante l'estrazione e la consegna dei premi. Anche la musica ha fatto da cornice alla serata, poiché un piccolo com-



# annuale dell'AMS


**Erano presenti:** Giovanni Morandi, direttore de "Il Giorno"; Alfonso Signorini, direttore di "Chi"; Urbano Cairo, editore e presidente del Torino Calcio; Rosanna Mani, direttrice di "Tv Sorrisi e Canzoni"; Gerardo Placido, regista ed attore teatrale.



plesso ha accompagnato la cena con canzoni degli anni settanta. La presenza di personalità dell'Azienda Ospedaliera Niguarda, del mondo della sanità, dello spettacolo ha contribuito a rendere articolata l'incontro.

Nove anni fa i partecipanti erano circa ottanta, quest'anno circa quattrocento; anche questi numeri sono indicativi del cammino compiuto dal-

l'Associazione, dal coinvolgimento allargato a vari ambienti a motivo del successo e dei riconoscimenti anche formali in ambito scientifico e clinico ottenuti dal reparto di ematologia, sostenuti e finanziati dall'AMS.

Tutte le persone coinvolte, alla fine della serata, hanno espresso il desiderio di rinnovare questa tradizione ormai consolidata. 



## Raccolta tappi di plastica

**il ricavato sarà devoluto per:**



**sostenere** programmi di ricerca scientifica sulle malattie del sangue

**acquisire** apparecchiature e strumenti necessari per la nostra attività specialistica



**istituire** borse di studio per la formazione di medici, biologi, tecnici ed infermieri ad alta specializzazione

*I tappi di plastica di acqua, latte, bibite, succhi di frutta, detersivi, balsamo e shampoo, schiuma da barba e deodorante si trasformano in moneta sonante che va ad aiutare l'Associazione Malattie del Sangue*

**Per informazioni**

tel. e fax: **02 6425891**  
tel. **02 6444 4025**  
[ams\\_onlus@libero.it](mailto:ams_onlus@libero.it)

**Associazione Malattie del Sangue ONLUS** Piazza Ospedale Maggiore 3  
c/o Divisione di Ematologia 20162 Milano  
**Ospedale Niguarda Ca' Granda** C.F. **97225150156**  
[www.ematologia-milano.it](http://www.ematologia-milano.it)



