

Novità salienti dal congresso Club del Globulo Rosso tenutosi a Napoli il 30 settembre - 1 ottobre 2024.

Sessione dedicata al gene therapy ed editing.

Intervento del dottor Angelucci sul trapianto di midollo.

Dal 2015 si assiste ad un aumento del numero di trapianti sia in pazienti adulti che bambini più frequentemente nei pazienti drepanocitici rispetto ai talassemici. Nei bambini fino a 14 anni si ha un overall survival maggiore del 90%, mentre per gli adulti si ha un overall survival intorno al 80% solo nei trapianti HLA identico. Nei pazienti adulti la tossicità del ferro è un fattore negativo per la buona riuscita del trapianto, in particolare è necessario valutare il tempo di esposizione al danno da ferro. Poiché la tecnica del trapianto è sostanzialmente migliorata, potrebbe esserci in futuro un maggiore numero di pazienti che possono usufruirne anche per il costo sostenibile rispetto alle nuove terapie genetiche.

Intervento del dottor Algeri sull'editing genetico.

Il dottor Algeri riassume i risultati della fase 3 dello studio pivotal sia per pazienti trasfusioni dipendenti talassemici che per pazienti drepanocitici. Per i primi, i risultati sono stati ottimi: 56 pazienti con un'età compresa tra i 12 e 35 anni con genotipo misto hanno visto tutti l'indipendenza trasfusionale e la modifica a livello delle cellule staminali si mantiene costante anche dopo molto tempo dall'infusione senza eventuali problematiche di inserzione in siti pericolosi del genoma.

Per quanto riguarda i pazienti drepanocitici anche in questo caso c'è stato un ottimo risultato su 46 pazienti con un'età compresa tra 12 e 35 anni, l'emoglobina fetale viene espressa intorno al 40 per cento e comunque a differenza dei talassemici permane una quota di emoglobina S. I pazienti hanno mostrato nel complesso assenza di crisi vaso occlusive e solamente alcuni hanno avuto crisi sporadiche. In definitiva quindi questo tipo di approccio rimane un approccio molto valido per i pazienti che non hanno un donatore compatibile per il trapianto di midollo.

Una riflessione su questa presentazione è stata quella di cercare di garantire la sostenibilità di questi nuovi approcci terapeutici per garantirli alla platea più ampia di pazienti possibili.

Intervento della dottoressa Ferrari sulla terapia genica.

La dottoressa Ferrari spiega come viene costruito un vettore virale per l'approccio della gene addition e menziona i prodotti preparati e immessi sul mercato americano da Blu Bird Bio: Zinteglo per la talassemia e Lyfgenia per la drepanocitosi.

Spiega come il suo laboratorio al S.Raffaele, si stia preparando ad un nuovo trial finanziato con fondi del PNRR in cui presenterà un nuovo Vettore per la terapia genica nella talassemia. Il nuovo vettore verrà prodotto nella facility del Bambin Gesù e attualmente si stanno preparando per la sottomissione agli enti regolatori. Un altro grosso studio del S. Raffaele ha voluto indagare lo stato ossidativo del midollo osseo del paziente talassemico in quanto si ritiene che parte dell'insuccesso del primo trial di Telethon sia stato anche dovuto al fatto che i pazienti che si sottopongono a questo protocollo hanno uno stato midollare infiammatorio particolare che è necessario studiare prima di procedere. Da questi primi risultati è emerso che il midollo di un talassemico è in un stato di stress cronico dove i progenitori staminali sono più attivati e più sollecitati agli stimoli che portano alla produzione delle cellule del sangue.

Sessione sul eritropoiesi patologica

intervento della professoressa de Franceschi.

La presentazione è stata incentrata sull'importanza dello stato energetico della cellula in particolare del globulo rosso. Si vede come la mancanza di alcune proteine (Hsp70) metta in difficoltà la cellula nella produzione di ATP, moneta energetica cellulare, originando una grande quantità di radicali liberi dell'ossigeno. Proprio in questo contesto si inserisce il nuovo farmaco Metapivat che è in grado di modulare le vie energetiche cellulari spegnendo i processi ossidativi in atto nell'eritroblasto, precursore del globulo rosso maturo. Nonostante ci siano molti studi a riguardo è necessario comunque comprendere meglio questi meccanismi cellulari.

Sessione sull'accumulo di ferro.

Intervento della professoressa Origa

Si fa una carrellata delle diagnostiche necessarie per dare indicazioni di accumulo di ferro: la risonanza magnetica T2*, la ferritina sierica e la saturazione della transferrina, la LIC calcolata in seguito alla biopsia epatica. Si è capito che è fondamentale sapere non tanto quanto Ferro è presente nell'organismo e quindi conseguentemente eliminarlo ma anche capire e calcolare per quanto tempo il paziente è stato esposto al danno da eccesso di ferro perché ad esempio esistono pazienti adulti che non hanno ferro in eccesso ma presentano scompenso cardiaco che potrebbe essere originato da un'esposizione in giovane età. Si sta studiando molto anche nella Talassemia, il meccanismo detto ferroptosi in cui l'eccesso di ferro porta alla morte della cellula e il ruolo del ferro nell'insorgenza dei tumori e dei danni endoteliali (ipertensione polmonare).

Si ipotizza che i nuovi farmaci come il Luspatercept e il Mitapivat possano migliorare l'accumulo di ferro anche se occorrono maggiori dati per valutare effettivamente l'efficacia in questo senso.

Tra le presentazioni sponsorizzate, le più interessanti sono state quella sul Mitapivat in cui sono stati mostrati i dati degli studi di fase 1 e di fase 2. In questi studi si evince come il farmaco sia in grado di migliorare lo stato energetico del precursore dei globuli rossi determinandone la maturazione ed incrementando l'emoglobina, senza mostrare effetti collaterali importanti.

La seconda comunicazione degna di interesse è lo studio presentato dalla dottoressa Motta di Milano in cui sono stati portati i dati di Real Life sull'utilizzo del Luspatercept. Nel centro di Milano su 240 pazienti trasfusione dipendenti 48 pazienti sono trattati con il farmaco, globalmente il 21% di questi pazienti risponde con un incremento dell'emoglobina fetale che porta ad una diminuzione delle sacche trasfuse e in alcuni casi all'indipendenza trasfusionale. Gli eventi avversi più comuni sono stati dolore nei primi periodi di infusione, un caso di ipertensione e due casi di trombosi (ictus, trombosi venosa superficiale).

La quota di emoglobina fetale prodotta dal paziente prima di iniziare la terapia con Luspatercept è risultata un indicatore per una ipotetica risposta al farmaco, indipendentemente dal suo genotipo: infatti i pazienti responder avevano un valore iniziale maggiore o uguale a 0,6 g/dL di HbF. Gli incrementi di emoglobina fetale sono risultati in questi pazienti di circa due grammi su decilitro.

Da questi dati di Real Life, ci si è resi conto che non per tutti i pazienti l'obiettivo era lo stesso, ad esempio diventare indipendenti dalle trasfusioni, ma per alcuni bastava diminuire gli accessi in ospedale per essere spronati a continuare la terapia.

Inoltre si sono avuti buoni risultati anche in pazienti in cui non si avevano buone prospettive iniziali.

Tra le presentazioni orali vi riporto quella del gruppo dell'endocrinologia della professoressa Ambrosio in cui si mette in evidenza come il dosaggio dell'albumina glicata sia molto più affidabile rispetto alla fruttosamina per diagnosticare o mantenere sotto controllo stati glicemici alterati nei pazienti talassemici.

