



Richiesta per borsa di studio da attivare ai sensi di quanto disposto dal D.M. n. 1061 del 10/08/2021

Il sottoscritto Antonino De Lorenzo, qualifica Professore Ordinario, afferente al Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Interno 0672596856 email delorenzo@uniroma2.it

CHIEDE

L'attivazione di una borsa di studio di dottorato ai sensi di quanto disposto dal D.M. n. 1061 del 10/08/2021. A tal fine comunica quanto segue:

La borsa sarà attivata sul seguente corso di dottorato accreditato per il XXXVII ciclo: Scienze Medico-Chirurgiche Applicate

Area per la quale si presenta la richiesta (selezionare solo una delle due):

Innovazione

Green

Tipologia di cofinanziamento (pari ad euro 8000 una tantum):

Nome dell'Ente finanziatore pubblico o privato:

ASSOCIAZIONE QOL-ONE

Persona di Riferimento: FRANCESCA VAZZANA Telefono 329-8699514

Email amministrazione@qol-one.org

Fondi di ricerca dipartimentali

Progetto di Ricerca (massimo 10.000 battute complessive spazi inclusi) che comprenda

Descrizione del Progetto:

Valutazione biologica molecolare in pazienti affetti da sindrome mielodisplastica con con delezione del cromosoma 5q resistente/refrattaria a precedenti trattamenti che ricevono luspatercept

Le sindromi mielodisplastiche (MDS) sono un gruppo eterogeneo di disordini delle cellule ematopoietiche caratterizzate da displasia midollare che si manifesta clinicamente con anemia, neutropenia, e/o piastrinopenia di grado variabile. La malattia è in genere inguaribile, in quanto l'unico trattamento che possa guarire la malattia è il trapianto allogenico di cellule staminali, indicato in una piccola minoranza di soggetti affetti. A causa dell'anemia, molti pazienti diventano trasfusione-dipendenti di globuli rossi, e possono presentare un incremento del rischio di infezione, emorragie e potenziale e variabile progressione di malattia in leucemia mieloide acuta (AML).

Gli obiettivi principali per trattare le MDS includono la trasfusione indipendente, aumento dei livelli

di emoglobina e il miglioramento della qualità della vita QOL. Bassi livelli di emoglobina e bisogno trasfusionale sono stati associati a disordini cardiovascolari e all'aumento di mortalità in pazienti con MDS.



L'eritropoetina alfa è indicata per il trattamento dell'anemia sintomatica (concentrazione di emoglobina

≤ 10 g/dL) in adulti con MDS primarie a rischio basso o intermedio-1 e con bassa eritropoetina sierica (< 200 mU/mL). La lenalidomide è approvata per anemia trasfusione-dipendente per pazienti affetti da MDS con delezione del cromosoma 5q (del5q) con o senza altre anomalie citogenetiche. Circa 1/3 dei pazienti sono resistenti/refrattari/intolleranti alla lenalidomide e all'eritropoetina ed è quindi necessaria una terapia alternativa.

Il luspatercept (ACE536) è un agente stimolante la maturazione eritroide che agisce come inibitore endogeno dello stadio tardivo dell'eritropoiesi (GDF11) per aumentare il rilascio degli eritrociti maturi in circolo. Luspatercept è indicato per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente associata a beta talassemia e a MDS a rischio IPSS-R molto basso/basso/intermedio con sideroblasti ad anello che non hanno risposto o non sono elegibile a terapia con eritropoetina alfa.

I pazienti con MDS con del5q resistenti/refrattari/intolleranti alla lenalidomide sono esclusi da studi clinici sperimentali che valutano i nuovi trattamenti per l'anemia trasfusione dipendente in MDS a basso rischio. Tali pazienti rimangono trasfusione-dipendenti. Pertanto, il trattamento dell'anemia in questi pazienti è un bisogno non soddisfatto (unmet need).

La sperimentazione italiana multicentrica prospettica aperta di fase 2, "Efficacy and Safety of Luspatercept for the Treatment of Anemia Due to Myelodysplastic Syndromes with del5q, refractory/resistant/intolerant to Prior Treatments, Who Require Red Blood Cell Transfusions (QOL-ONE Phoenix, codice Eudract 2021-001538-20)" ha come obiettivo principale la valutazione dell'effetto di luspatercept sulla trasfusione indipendenza (RBC-TI, cioè non necessità di trasfusioni per 8 settimane consecutive nelle prime 24 settimane di trattamento) in soggetti con MDS con del5q con rischio IPSS-R molto basso, basso o intermedio e $< 5\%$ blasti nel midollo osseo, resistenti/refrattari/intolleranti alla lenalidomide e dipendenti da trasfusioni di globuli rossi concentrati. Obiettivi secondari sono la valutazione della sicurezza e tollerabilità di luspatercept, la RBC-TI a 48 settimane e a 2 anni, la durata della RBC-TI, la riduzione delle trasfusioni di emazie, l'incremento dell'emoglobina, i cambiamenti di qualità di vita (questionari (QOL-E e HM-PRO), il cambiamento di ferritina sierica, il cambiamento di ferrochelazione e il tempo alla RBC-TI.

L'attuale Progetto valuterà i cambiamenti biologici in corso di trattamento con luspatercept e i rapporti con la risposta al trattamento in 22 soggetti. Campioni di midollo osseo verranno analizzati all'inizio dello studio e durante il periodo di trattamento ogni 24 settimane per 30 mesi.

Obiettivi formativi:

- Raggiungimento delle conoscenze tecniche e pratiche della Buona Pratica Clinica:
 - Mantenimento di un registro con ID paziente e centro di riferimento
 - Ottenimento del consenso informato
 - Raccolta dei dati dei pazienti in sperimentazione
 - Inserimento dei dati in eCRF
 - Controllo dei dati in eCRF
 - Trasmissione degli Eventi Avversi

- Raggiungimento delle conoscenze tecniche e pratiche nel next-generation sequencing:
 - Conoscenze di preparazione dei campioni di midollo osseo sangue intero
 - Preparazione di library 350 geni
 - Analisi di sequenziamento massivo su piattaforma illumina
 - Analisi bioinformatica ed interpretazione delle varianti genetiche
 - Correlazione genotipo con outcome del trattamento



Attività previste:

Formazione Teorica e Pratica sulla Buona Pratica Clinica e sull'utilizzo delle eCRF.

Formazione Teorica e Pratica sulla preparazione e analisi dei campioni biologici in NGS.

Attinenza del progetto all'area indicata:

Nell'area GREEN, è prevista la valorizzazione del capitale umano da impegnare in percorsi di dottorato di ricerca su temi orientati alla biodiversità e alla promozione di uno sviluppo sostenibile. In tal senso, il progetto ha valore nella ricerca di fattori associati alla risposta al farmaco. Inoltre, ha valore nello sviluppo di un trattamento sostenibile per la popolazione paziente affetta da sindrome mielodisplastica con del5q, che prevede una riduzione della richiesta trasfusionale, riduzione del tempo trascorso in ospedale, riduzione dei costi del sistema sanitario nazionale legati alla patologia e alle trasfusioni di emazie, dei costi sociali e miglioramento della qualità della vita.

Il risultato potrebbe rivelare il trattamento idoneo in alcuni pazienti con caratteristiche biologiche specifiche e ad un utilizzo sostenibile.

Risultati attesi:

Il principale risultato atteso è il rilievo di un farmaco efficace in termini di riduzione della richiesta trasfusionale e di miglioramento della qualità della vita.

Azienda pubblica o privata coinvolta nazionale o straniera in cui si prevede di far svolgere il periodo obbligatorio da 6 a 12 mesi previsto dal Decreto Ministeriale: Grande Ospedale Metropolitano Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria

Firma

Antonio De Lorenzo