

Sale Panoramiche • Castello Sforzesco Milano

Giornata mondiale dell'emofilia 2023



**Che
ne
sai**

Una riflessione sulla complessità delle scelte di cura.

I nuovi orizzonti della terapia genica.

Le domande da fare e da farsi.

ABSTRACT



Fondazione Paracelso
nonostante l'emofilia.

SOMMARIO



Anna M. Randi

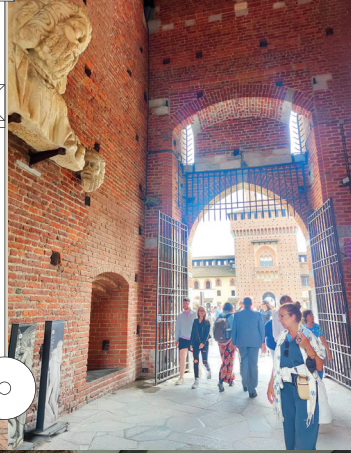
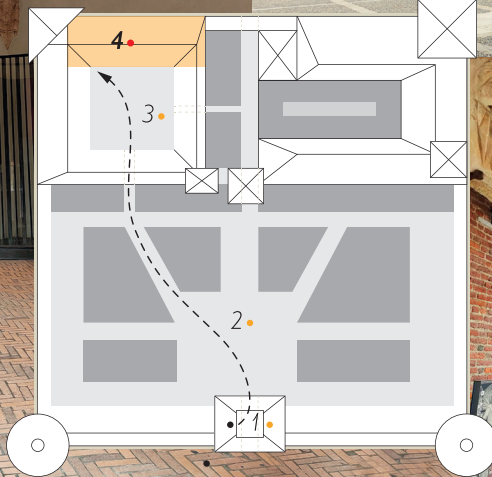
- 4** • *Professoressa di Medicina cardiovascolare. Imperial College London.
La collaborazione tra le parti del corpo:
sangue e vasi sanguigni.*

Mirko Pinotti

- 8** • *Professore di Biologia molecolare. Università di Ferrara.
La collaborazione tra la scienza e il corpo:
terapia genica, i traguardi e le prospettive aperte.*

Andrea Buzzi

- 1** • *Presidente di Fondazione Paracelso.*
- 2** • *La collaborazione tra medico e paziente:
le domande da porsi alla ricerca della consapevolezza.*



Anna M. Randi

Professoressa di Medicina cardiovascolare. Imperial College London.

La collaborazione tra le parti del corpo: sangue e vasi sanguigni.

Il processo di emostasi ha lo scopo di prevenire la perdita incontrollata di sangue. A questo processo complesso e sofisticato contribuiscono i fattori della coagulazione, i frammenti cellulari circolanti, cioè le piastrine, e le cellule che rivestono la superficie interna dei vasi sanguigni, chiamate "cellule endoteliali". Molto sottili, esse formano una barriera tra il sangue e i tessuti, una superficie che, contrariamente a quanto si pensava un tempo, non è inerte. Ma come fanno queste cellule a sapere che devono costituire uno strato unico e non sovrapporsi in tutte le direzioni? A detto fine, esistono una serie di meccanismi di regolazione molto sofisticati e, in più, le cellule endoteliali controllano una serie di funzioni, tra le quali l'emostasi, l'angiogenesi, l'infiammazione e la pressione sanguigna.

È importante sapere che i vasi sanguigni, soprattutto quelli più piccoli, cioè i capillari, non sono uguali in tutti i distretti corporei, nel senso che i vasi sanguigni del rene e quelli del cervello, per esempio, sono strutture molto diverse fra loro poiché i due organi hanno funzioni diverse. Mentre nei vasi sanguigni di grandi dimensioni strati multipli di cellule muscolari specializzate e tessuto elastico



circondano l'endotelio per consentire ai vasi di sostenere le variazioni della pressione sanguigna, i capillari sono formati solo da cellule endoteliali e poche, rade cellule di supporto. Sono quindi in contatto diretto con quasi tutte le cellule dell'organismo, con le quali scambiano segnali a reciproco vantaggio.

Una funzione chiave delle cellule endoteliali è quella di controllare l'equilibrio emostatico, per assicurarsi che l'emorragia venga fermata dove necessario, attivando la coagulazione. Altrettanto importante è che la coagulazione non venga avviata quando non è necessaria, così da evitare di indurre trombosi, occorrenza pericolosa che può portare a gravi malattie o alla morte. La regolazione dell'equilibrio emostatico è quindi uno dei processi più cruciali e sofisticati dei vasi sanguigni.



Sappiamo molto riguardo sia ai fattori della coagulazione del sangue e alle piastrine, ovvero le cellule che controllano il processo coagulativo, sia alle proteine e ai fattori presenti sull'endotelio che lo regolano. Tuttavia, l'emorragia può essere causata anche da piccole rotture dei vasi sanguigni, talvolta legate a malformazioni vascolari che ne compromettono l'integrità. È questo il caso di alcune forme della malattia di von Willebrand, nelle quali è stata dimostrata la presenza di malformazioni vascolari in alcuni organi, in particolare nell'intestino.

La malattia di von Willebrand, allo studio della quale mi dedico da tempo, prende il nome da Erik Adolf von Willebrand, il medico finlandese che la diagnosticò circa cento anni fa in una grande famiglia, stesso nome che ha anche la proteina (fattore di von Willebrand) mancante o disfunzionale in questi pazienti. La proteina di von Willebrand è grandissima e di una complessità incredibile. Viene prodotta dalle nostre cellule endoteliali dalle quali fuoriesce formando delle stringhe che si legano alle piastrine per dare origine a un tappo piastrinico.

Benché questa sia la sua funzione principale, la proteina di von Willebrand ha anche il compito di stabilizzare il fattore VIII.

La malattia di von Willebrand è molto eterogenea; la maggior parte dei casi presenta sintomi abbastanza lievi, come un sanguinamento in occasione di un'estrazione dentaria, per esempio, ma ne esistono anche forme più rare che inducono problemi piuttosto seri, del tipo o simili a quelli dell'emofilia A grave. Alcuni pazienti affetti da una forma abbastanza grave di von Willebrand soffrono di ricorrenti sanguinamenti gastrointestinali che non rispondono alle terapie tradizionali per la malattia. L'intestino presenta al suo interno una struttura molto complessa di villi e vasi sanguigni. Si pensa che detto sanguinamento, in questi pazienti, sia dovuto alla comparsa di malformazioni vascolari intestinali, chiamate "angiodisplasie". Anni fa pensavamo che la loro causa riguardasse l'angiogenesi, oggi invece sappiamo che essa pertiene alla stabilità dei vasi sanguigni.

L'angiogenesi, cioè il processo di formazione dei vasi sanguigni, è fondamentale sia per lo sviluppo embrionale sia nella vita di tutti i giorni, per esempio, nelle donne durante il ciclo mestruale o quando ci tagliamo ed è necessario che si ripari la ferita. L'angiogenesi è coinvolta anche in una serie di malattie, perché è eccedente o perché è deficitaria; in alcuni casi non funziona come dovrebbe, tanto da portare a malformazioni vascolari come quelle legate alla malattia di



von Willebrand. La conclusione degli studi clinici di questi anni, infatti, è che in carenza di fattore VIII si determina uno squilibrio dell'angiogenesi che può portare a malformazioni vascolari.

È chiaro quindi che in questi pazienti il sanguinamento può essere più grave e di difficile soluzione perché le sue cause sono due: un problema con l'emostasi per

via di un funzionamento difettoso delle piastrine e, di conseguenza, un difetto nella formazione del coagulo, e un problema a monte nel processo di angiogenesi che, come detto, induce malformazioni vascolari a livello gastrointestinale.

Questo ci ha indicato una strada per l'intervento terapeutico: studiando le cellule dei pazienti affetti dalla malattia di von Willebrand abbiamo scoperto al loro interno l'esistenza di una proteina, regolata dal fattore von Willebrand, molto importante nei processi di angiogenesi. L'angiopoietina 2, così è stata chiamata la suddetta proteina, è già in campo terapeutico.

Per concludere, la combinazione di un difetto della funzione piastrinica e di un difetto dell'integrità dei vasi sanguigni può provocare emorragie che possono essere molto difficili da arrestare. Tanto più che gli attuali trattamenti si concentrano sui componenti del sangue anziché sui vasi sanguigni.

La comprensione del modo in cui le cellule endoteliali dei vasi sanguigni controllano il sanguinamento e la coagulazione, nonché l'interazione tra questi sistemi, è un passo fondamentale per lo sviluppo di trattamenti migliori per i disturbi emorragici.



Mirko Pinotti

Professore di Biologia molecolare. Università di Ferrara.

La collaborazione tra la scienza e il corpo: terapia genica, i traguardi e le prospettive aperte.

Per il trattamento dell'emofilia, l'infusione del fattore mancante (terapia sostitutiva) ha rappresentato un traguardo enorme con grandissimi benefici riguardo al contenimento dei sanguinamenti. Tuttavia, la breve emivita di questi fattori, e in particolare del fattore VIII, ha implicato iniezioni ripetute e la complicità della comparsa dell'anticorpo inibitore. L'intensa ricerca nel campo ha portato allo sviluppo di fattori ad aumentata emivita e a strategie alternative come agenti by-passanti (rFVIIa), anticorpi bifunzionali (Emicizumab) o inibitori degli inibitori, ma ciascuno di questi approcci, con tempistiche differenti, richiede interventi ripetuti durante la vita del soggetto.

Proprio per fornire una cura vera e propria per l'emofilia, fin dagli anni '90 i ricercatori hanno rivolto l'attenzione alla manipolazione genetica nel tentativo di introdurre nell'organismo, e in particolare nelle cellule del fegato, una copia funzionale del gene difettivo, ovvero del FVIII o del FIX nel caso di emofilia A e B. Per veicolarlo, l'attenzione è stata rivolta ai virus che sono naturalmente capaci di infettare le nostre cellule, in particolare ai virus adeno-associati (AAV) che non



sono associati a malattie nell'uomo, possono infettare il fegato e, opportunamente manipolati, tendono a rimanere nella cellula senza inserirsi (“integrazione”) nel DNA, garantendo così un ottimo profilo di sicurezza.

Lo sviluppo è partito usando come modello l'emofilia B in virtù delle piccole dimensioni del gene del FIX, facilmente inseribile in AAV. I promettenti esperimenti nei modelli animali hanno portato alla prima sperimentazione di successo da parte di un gruppo londinese nel 2011. In questo studio sei pazienti con emofilia B severa sono stati trattati con una singola iniezione intravenosa di AAV ingegnerizzato, e successivamente è stato possibile constatare la presenza del FIX nel sangue, ancorché a livelli molto inferiori al normale (<5-6%). Un grande salto in avanti è stato fatto con la scoperta di una variante del FIX (FIX



padua) con attività otto volte superiore al normale. Quest'ultima, introdotta in un AAV, ha permesso, a parità di dose di AAV, di ottenere livelli circolanti marcatamente superiori e diversi studi clinici hanno mostrato come, dopo una singola iniezione, all'aumento dei livelli corrisponda una rimarchevole riduzione del numero di sanguinamenti annui e del fabbisogno di FIX quale trattamento convenzionale.

Numerosi sono stati i gruppi ad avanzare con diverse varianti AAV e nel 2022 uno di questi, Hemgenix, ha ottenuto l'approvazione da parte di FDA e successivamente di EMA.

Sulla scia degli studi sull'emofilia B, i ricercatori hanno cercato di sviluppare una terapia genica per l'emofilia A, sviluppo reso più difficile dalle dimensioni del gene del FVIII che non è interamente inseribile nel virus AAV. Per questo nella terapia genica dell'emofilia, nel virus AAV viene inserita l'informazione per la produzione di un FVIII di dimensioni ridotte (privo del cosiddetto “dominio B”) ma che

preserva la sua corretta funzione coagulante. Anche qui le sperimentazioni cliniche hanno dimostrato come in pazienti con emofilia A severa una singola iniezione intravenosa di AAV ingegnerizzato porti, negli anni successivi, alla comparsa di livelli apprezzabili di FVIII nel sangue e a una rimarchevole riduzione del numero di sanguinamenti annui e del fabbisogno di FVIII quale trattamento convenzionale. Numerosi sono stati i gruppi ad avanzare con diverse varianti AAV e nel 2022 uno di questi, Roctavian, ha ottenuto l'approvazione condizionale da parte di EMA ed è in fase di valutazione da parte di FDA americana.

I risultati sono molto promettenti ma esistono ancora questioni aperte per le quali la ricerca sta intensamente lavorando. Tra queste, l'evidenza di quanto sarà duratura la produzione del fattore negli anni post-trattamento oppure che cosa spiega la variabilità interindividuale della risposta alla terapia, con pazienti che rispondono poco, altri in modo soddisfacente e altri in modo eccessivo. Un ulteriore aspetto riguarda la risposta anticorpale pre-esistente al virus AAV usato, che potrebbe ridurre l'efficacia o vanificare il trattamento, oppure quella sviluppata in risposta allo stesso, che complica la possibilità di un secondo trattamento. Sono anche richiesti ulteriori studi per dettagliare i meccanismi che potrebbero indurre tossicità a breve o a lungo termine.

Occorre sottolineare come il termine "terapia genica" non includa soltanto il trattamento con virus AAV che è ora nei comunicati stampa, ma è da riferire



a tutta una gamma di approcci che agiscono sui nostri geni o sul loro processamento. E a questo eccellenti ricercatori lavorano per sviluppare "terapie geniche differenti" che includano virus diversi (i.e., *lentivirus*), già usati con successo per altre patologie (per esempio, immunodeficienza severa combinata; ADA-SCID) e/o terapie cellulari in cui cellule del paziente vengono isolate,

modificate e reintrodotte. In quest'ultima nicchia si inserisce la ricerca italiana nel campo della correzione diretta del gene difettivo detto *gene editing*. E proprio la complementarità di tutti questi approcci, dalla veicolazione alla tecnologia, e lo sfruttamento delle conoscenze prodotte negli ultimi decenni nel campo della terapia genica per l'emofilia e non solo, hanno aperto nuovi orizzonti, e con essi speranze, ai portatori di malattie genetiche.



Andrea Buzzi

Presidente di Fondazione Paracelso.

La collaborazione tra medico e paziente: le domande da porsi alla ricerca della consapevolezza.

Da molti anni sento parlare di terapia genica come di una prospettiva possibile. In tutti questi decenni le aspettative dei ricercatori e dei pazienti, e forse anche quelle delle aziende, si sono rimodulate sulla base di ciò che man mano diventava ipotizzabile, possibile. Ma per i pazienti è importante capire se queste aspettative oggi sono allineate con le loro possibilità, per esempio, anni fa l'orizzonte della terapia genica, naturalmente per l'emofilia, era la guarigione mentre oggi è quello della attenuazione temporanea della malattia. È importante, perciò, capire sia se tutti i pazienti hanno ben compreso di che cosa si tratta, sia come abilitarli perché questo accada.

Il divario informativo tra il paziente e il professionista della salute è incolmabile e insanabile. Durante il colloquio clinico il medico riuscirà a trasferire al paziente il succo e i lineamenti della proposta terapeutica che gli sta offrendo, ma certamente il paziente non avrà mai un livello di conoscenza pari a quello del medico. Come si può fare affinché la scelta particolarmente delicata in merito alla salute della persona veda il paziente attivo, collaborativo, informato e consapevole?



Tutti i trattamenti terapeutici, a maggior ragione questi “di frontiera”, presentano aree di incertezza che naturalmente vanno soppesate con maggiore attenzione soprattutto se, come nel caso della terapia genica, non consentono la retrocessione. Dunque, per scegliere se sottoporvisi o meno è centrale la valutazione delle competenze del professionista che li propone. Dall'altra parte, vien da dire che non c'è un modo per appiattire e azzerare l'incertezza, è compito del medico affrontarla e risolverla almeno in parte prima di proporre il trattamento terapeutico al paziente, ed egli lo farà anche a seconda della propria posizione in quel grande universo concettuale che è la medicina.

Negli ultimi cinquanta anni circa, la medicina ha enormemente aumentato la sua capacità di diagnosi e cura, anche grazie alla *Evidence Based Medicine* che l'ha



sottratta a decisioni arbitrarie non fondate su prove scientifiche ma si è appiattita sul paradigma scienziato a scapito della dimensione umana e relazionale. La *Evidence Based Medicine* è un modello basato sulle prove di efficacia e su strumenti statistici e certamente non vorremmo mai che ci venisse somministrato un farmaco senza che prima gli studi clinici ne abbiano dimostrato in primo luogo la tollerabilità e quindi l'indicazione terapeutica.

Dall'altra parte, però, questa medicina ha perso di vista le altre dimensioni della malattia, ciò che lo psichiatra Engels negli anni '70 del secolo scorso definiva “modello biopsicosociale”.

Il tema e le domande che ne derivano sono antichi. Che cosa è la medicina? Storicamente essa è stata chiamata “arte medica” e questa dicitura ha un senso, non è un vezzo: la si è definita “arte” perché la medicina è una capacità produttiva sapiente. È una scienza? Indubbiamente si basa su dati scientifici, però il filosofo Gadamer rilevava che è una scienza il cui oggetto è un soggetto, con tutta la sua

complessità psicologica e relazionale, che interagisce con l'altro soggetto presente sulla scena, ovvero il medico, il prestatore di cure. La malattia è un fenomeno che investe l'essere umano nella sua complessità biopsicosociale.

Il primo a dover governare questa complessità è il medico, che deve affrontare e risolvere, almeno in parte, i suoi dubbi per poi gestire l'incertezza insieme con il paziente attraverso lo *Shared Decision Making*, cioè il processo decisionale condiviso, nato verso la fine degli anni '90 del secolo scorso e blandamente descritto al punto che oggi se ne contano più di sessanta definizioni.

C'è un aspetto interessante: i medici basano le loro decisioni in larga parte su quello che si legge in letteratura, cioè sulle esperienze condivise possibilmente su scala mondiale, però nelle situazioni che richiedono l'urgenza dell'intervento, ricorrono più facilmente all'analisi delle probabilità e utilizzano strategie euristiche, accantonando gli elementi che impediscono di raggiungere una decisione in tempi rapidi e ricorrendo all'intuito, determinato dalle loro esperienze pregresse, professionali e di vita. Ed è proprio l'intuito che fa la differenza tra un buon medico e un cattivo medico, se bastasse applicare l'algoritmo per curare le persone, non avremmo bisogno di un individuo in carne e ossa.

Il processo di decisione condivisa, che il medico propone in presenza di ampie aree di incertezza anche per autotutelarsi, si basa su un frazionamento del problema operato tramite diverse domande rivolte al paziente: che cosa non ti



soddisfa del tuo attuale regime di trattamento e che cosa ti aspetti da un trattamento di terapia genica (contestualizziamo perché qui di questo stiamo parlando)? Qual è il tuo livello di conoscenza non soltanto rispetto alla terapia genica ma anche rispetto a eventuali alternative terapeutiche? Quali informazioni hai sulla *safety* della terapia genica in generale e sulla sicurezza per te nello

specifico? Quanto ne sai della sua efficacia?

Come detto, prima di incontrare il paziente, il medico ha però dovuto sciogliere parzialmente i suoi dubbi per costruire il suo orientamento che in qualche misura, volente o nolente, trasferirà al paziente. Certo non si tratta di un'informazione neutrale, ma forse il paziente non ne ha bisogno, stante il fatto che il colloquio clinico, ovvero il luogo dove le scelte prendono forma, esprime le potenzialità che sono state costruite nell'arco del tempo. Qui parliamo di emofilia, una malattia congenita e cronica quindi con il medico si ha un rapporto di lungo periodo, costruito quotidianamente e sulle basi della fiducia: il paziente si affida al medico, non può fare diversamente, quello che emerge durante il colloquio clinico è la funzione di ciò che esattamente entrambi sono stati in grado di creare insieme.

Il momento pregnante di questo incontro è quello in cui il paziente, davanti a scelte di salute particolarmente difficili, rivolge al medico la domanda: «Che cosa farebbe se fosse suo figlio?». È da notare che la domanda, più che realmente interrogare il medico rispetto ai propri orientamenti, è volta a richiamarlo nell'ambito relazionale. Si tratta di uno slittamento verso quell'emotività che la professione medica tende generalmente a escludere e negare. Questo slittamento è importante perché il paziente, riconoscendo l'irriducibile, insanabile divario di competenze e conoscenze, sposta il colloquio su un terreno a lui accessibile e comprensibile, chiedendo al medico di trattarlo come fosse uno dei suoi affetti.

È terribile affidare il proprio corpo e la propria salute alle gelide mani di un professionista, non riscaldate da un rapporto dove viene messa in gioco la reciproca umanità, quella del medico e quella del paziente. Certo con il curante si instaura un rapporto di tipo funzionale, quindi, mettere in gioco l'umanità non vuol dire diventare amici, ma essere consapevoli che quella relazione non si gioca soltanto nel campo biomedicale, perché le malattie non sono solo eventi biologici ma investono tutta la sfera biopsicosociale delle persone che ne sono colpite.

Riportando il curante nell'ambito delle scienze umane in cui storicamente affonda le sue radici la medicina – perché è lui che soffre e che deve imparare ad affrontare la condizione di difficoltà anche rispetto ai trattamenti che gli vengono proposti – il paziente dà un contributo importante grazie al suo sapere esperienziale che deve essere preso in considerazione e accolto all'interno della catena di assistenza.

www.fondazioneparacelso.it



+39 02 33004126

marco.follino@fondazioneparacelso.it

cristina.ielo@fondazioneparacelso.it

alba.piscone@fondazioneparacelso.it



PATROCINI



Comune di Milano



Fondazione EMOFILICI



AICE

CONTRIBUTI



novo nordisk®



Roche



Bayer

BIOMARIN®
MULTISPECIFICITY SCIENCE WITH HUMANITY



SOBI
rare strength

KEDRION
BIOPHARMA

CSL Behring
Biotherapies for Life™



Fondazione Paracelso
nonostante l'emofilia.