

## LA RISPOSTA DEL DR. MELAZZINI



Gentile sig.a Lamanna,

grazie per avermi scritto. Parto un po' da lontano, ma penso sia importante. Alcuni anni fa la malattia era in caduta libera, peggioravo rapidamente; nel bene o nel male, cercavo di studiare e documentarmi il più possibile. Il mio interesse nelle varie cause della malattia era però indirizzato in particolare al coinvolgimento sia del sistema immunitario, sia alla risposta infiammatoria. In letteratura sempre di più, già alcuni anni fa, ma soprattutto ora, si vede come nel processo patologico intervengano sia cellule dell'infiammazione (le cellule della glia) sia anche vari fattori di crescita, che citochine, soprattutto in senso protettivo. Ipotizzai allora di sottopormi ad un trattamento che potesse agire sia sul sistema immunitario, sia stimolare la liberazione di citochine che di fattori di crescita. Pensai di utilizzare il trattamento che già veniva applicato nella terapia di alcune patologie autoimmuni, nei mielomi ed in alcuni linfomi. Inoltre un trattamento simile era già stato provato in pazienti con sclerosi multipla. Nel mondo Sla a livello internazionale, un grande fautore di queste ipotesi è il Prof Appel. Il trattamento consisteva nell'utilizzo di un farmaco con proprietà di immuno modulatore e di immunosoppressore, la Ciclofosfamide ad alte dosi, e nella raccolta e re infusione di cellule staminali emopoietiche autologhe. (cioè cellule staminali dello stesso paziente). Andando contro tutto e tutti (i neurologi, la direzione del mio ospedale), riuscii con molta fatica ad applicarmi il trattamento. (ho firmato più assunzioni di responsabilità come medico in quel periodo, che proporzionalmente di quelle firmate in tutta la carriera professionale). Sono arrivato al trattamento con un quadro di tetra paresi spastica, disfagia per solidi e liquidi (avevo posizionato già la peg) insufficienza respiratoria restrittiva (utilizzo della NIV 12-14 h al giorno). Tutti i parametri clinici e strumentali erano stati monitorati. Praticamente in cosa consisteva il trattamento: al giorno I mi veniva infusa la Ciclofosfamide (3 gr totali). A partire dal giorno III veniva iniziata la somministrazione di G-CSF (fattore di crescita granulocitaria) per la mobilitazione dal midollo osseo di cellule staminali emopoietiche.

In 10 giornate mi venivano raccolte le staminali con un procedimento di aferesi (una sorta di dialisi), e successivamente congelate e conservate. Dopo circa 30 giorni nuova infusione di Ciclofosfamide e a 48 ore re infusione delle mie cellule staminali e trasferimento in camera sterile. Sono stati giorni pesantissimi in cui sono stato molto male, in particolare ho avuto diversi problemini (tutti prevedibili) ed un evento avverso importante cardiologico del quale porto ancora le conseguenze, ma dopo 10 giorni uscì dalla camera sterile. È stato un percorso difficilissimo, duro non solo fisicamente e psicologicamente, ma soprattutto per le grandi ostilità che ho incontrato. Inizialmente non notai nulla, ma dopo circa 1 mese notai che il mio respiro, in particolare quando parlavo, era meno pesante. Pensavo ad un effetto placebo, ma dopo due mesi, quando mi ricontrollarono gli esami, la capacità vitale mi era aumentata di 100 cc, non molto ma molto incoraggiante per me. A distanza di circa 8 mesi dal trattamento mi sentivo più forza alla mano destra. Da lì è cominciata la mia battaglia contro i miei colleghi neurologi ed ematologi per cercare di trasformare il mio protocollo in un protocollo di fase 1 per valutarne con i numeri, la sicurezza certa del metodo. Dopo confronti abbastanza duri e sostenuti, seppur che non accettavano totalmente il mio rationale, accettarono invece di stendere il protocollo con il G-CSF che ha portato a dei risultati giudicati interessanti. Se interessa questo è l'articolo relativo (Consistent bone marrow-derived cell mobilization following repeated short courses of granulocyte-colony-stimulating factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results from a multicenter

prospective trial.)

Tarella C, Rutella S, Gualandi F, Melazzini M, Scimè R, Petrini M, Moglia C, Ulla M, Omedé P, Bella VL, Corbo M, Silani V, Siciliano G, Mora G, Caponnetto C, Sabatelli M, Chiò A; STEMALS STUDY GROUP Cytotherapy. 2010;12(1):50-9

Questo primo risultato mi ha permesso di stressare ulteriormente la comunità dei ricercatori slovacchi perché era importante che quanto fatto da me doveva essere replicato correttamente per ottenere dati scientifici certi. Dal Centro NeMO, abbiamo proposto ufficialmente e finalmente il protocollo, condiviso da tutti gli sperimentatori che, dopo un lungo e burocratico iter, è arrivato all'ISS.

(Istituto Superiore di Sanità) per l'autorizzazione alla sperimentazione. Il titolo del Protocollo è :  
TREATMENT OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS PATIENTS WITH  
CYCLOPHOSPHAMIDE FOLLOWED BY AUTOLOGOUS HAEMATOPOIETIC STEM-CELL  
TRANSPLANTATION SUPPORT: AN OPEN LABEL PHASE I/IIA STUDY.

Gli obiettivi dello studio saranno: verificare la sicurezza e la tollerabilità della CY ad alto dosaggio seguita da cellule staminali ematopoietiche in pazienti affetti da SLA e ottenere dati preliminari della possibile attività di tale trattamento sulla evoluzione clinica della malattia.

Lo studio sarà Multicentrico, in aperto di fase I/II. Il Centro coordinatore sarà la Clinica Neurologica di Genova con il Prof. Mancardi e la dr.ssa Caponnetto. Verranno trattati 28 pazienti in 7 centri italiani con esperienza sui trials nella SLA e nella terapia ad alto dosaggio con farmaci immunosoppressori. (Genova, Milano 2 centri, Novara, Torino, Firenze e Siena).L' Endpoint primario sarà valutare la Sicurezza e tollerabilità del trattamento nella SLA. I criteri di inclusione saranno i classici di tutti i trial clinici.

Se l'autorizzazione ISS mi auguro arriverà nei tempi previsti, gli arruolamenti inizieranno entro la fine di Gennaio 2011 salvo imprevisti o intoppi burocratici.

Tutto ciò viene fatto e sarà e continuerà ad essere fatto per i malati. La ricerca purtroppo ha delle regole e dei tempi che devono essere da noi malati accettati e rispettati, pur a volte non condividendoli. Ma a ciò che oggi noi non possiamo accedere perché non reclutati, un domani mi auguro il più vicino possibile, il tutto possa essere accessibile a tutti. E quando dico il tutto mi riferisco a qualsiasi protocollo sperimentale che dimostrerà una efficacia. Dobbiamo resistere. Infine come mi auguro Lei saprà la SLA si manifesta con quadri clinici diversi a seconda della maggiore o minore compromissione del I. II o bulbare motoneurone, con tempi di progressione, evoluzione e sintomatologia diversi da caso a caso.

Ciò che posso dirLe, è che io sono convinto che ciò che ho fatto mi ha aiutato, ma mi hanno e mi aiutano molto le motivazioni che quotidianamente incamero incontrando le persone malate ed i loro familiari, che mi spingono a lottare, arrabbiarmi, proporre e confrontarmi, per cercare di fare ed ottenere qualcosa, anche se può sembrare solo una goccia, per i malati di SLA e le loro famiglie. E questo è quanto, quando faccio riferimento all'adrenalina.

Non passa sera che mi addormento pensando di potere guarire e prego sempre che tutti possano guarire. Sono molto stanco e tutto ciò che faccio mi costa una fatica immane, ma probabilmente questo non viene tenuto in considerazione, ma come dico sempre, andiamo avanti.

Mercoledì scorso ho incontrato il Prof. Vescovi con la dr.Mazzini; ci si augura, salvo i soliti intoppi o vincoli burocratici, che entro il 2011, anche il protocollo con le cellule staminali neuronali, possa prendere il via.

Porti il mio caro saluto ed un abbraccio a Giusy.

Spero di avere risposto alle Sue domande, ma se ci fossero altri dubbi o chiarimenti da fare, rimango a Sua disposizione. Buona serata ed un cordiale saluto

Mario Melazzini