



**Ministero dell'Università e della Ricerca  
Direzione Generale della Ricerca**

**Rendiconto di spesa fondi 5 per mille  
Enti della Ricerca Scientifica**

**ANNO FINANZIARIO 2018**

**Ente beneficiario**

Denominazione sociale	<b>AIL ONLUS – ASSOCIAZIONE ITALIANA CONTRO LE LEUCEMIE, LINFOMI E MIELOMA ONLUS</b>
Codice fiscale	<b>80102390582</b>
Sede legale	<b>VIA CASILINA, 5 – 00182 ROMA</b>
Indirizzo posta elettronica (NO PEC)	<b>rendicontazione@ail.it</b>
Scopo dell'attività sociale	<b>Finanziamento di progetti e attività di ricerca scientifica in campo ematologico sul territorio italiano</b>
Nominativo legale rappresentante	<b>SERGIO AMADORI</b>

**Contributo percepito**

Data percezione	<b>30/09/2020</b>
Importo	<b>1.287.284,72€</b>



Ministero dell'Università e della Ricerca  
Direzione Generale della Ricerca

Spese sostenute <sup>1</sup>

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
<b>DI FUNZIONAMENTO</b>		
<b>Risorse umane</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. <i>Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)</i>	1.143.282€	779.943€
<b>Acquisto beni e servizi</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. <i>Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)</i> 2. <i>Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, ecc.)</i> 3. <i>Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi, missioni, ecc.)</i> 4. <i>Elaborazione dati</i>	91.486€ 74.395€ 4.000€ 36.764€	91.486€ 52.895€ 0€ 0€
<b>ALTRE VOCI DI SPESA <sup>2</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. Spese amministrative 2. Progetto "Fondo per le Idee 2021" 3. Spese per Ricerca	21.576€ 350.000€ 137.490€	9.961€ 350.000€ 3.000€
<b>ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI <sup>3</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. ... 2. ...		
<b>TOTALE</b>	1.858.993€	1.287.285€

Il seguente rendiconto è pubblicato al seguente indirizzo web:

<https://www.ail.it/chi-siamo/gestione-fondi>

<sup>1</sup> Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>2</sup> Altre voci di spesa comunque destinate ad attività direttamente riconducibili alle finalità e agli istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>3</sup> Eventuali accantonamenti delle somme percepite per la realizzazione di progetti pluriennali, con durata massima triennale, fermo restando l'obbligo di rendicontazione successive al loro utilizzo.



**Ministero dell'Università e della Ricerca  
Direzione Generale della Ricerca**

Roma, 29/10/2021

Il Legale Rappresentante

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Pierluigi", written over a horizontal line.

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs.196/2003 e al Regolamento (UE) 2016/679 (GDPR).

Il Legale Rappresentante

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Pierluigi", written over a horizontal line.

## RELAZIONE ESPLICATIVA DEL RENDICONTO 5 PER MILLE DICHIARAZIONI DEI REDDITI 2018, PER IL PERIODO DI IMPOSTA 2017

L'AIL ha ricevuto in data 30/09/2020 per l'edizione 5xmille 2018 un importo pari ad € 1.287.284,72 per la ricerca scientifica utilizzati per il finanziamento dei seguenti progetti.

I fondi sono stati erogati alle Sezioni AIL di Bari, Bergamo, Bologna, Brescia, Milano, Modena, Padova, Palermo, Roma, Trento per una quota totale di € 764.238 ed alla Fondazione G.I.M.E.M.A. (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) Franco Mandelli Onlus, per una quota pari a € 523.047. Di seguito il dettaglio delle erogazioni effettuate e si allega alla presente relazione, copia delle contabili dei rispettivi bonifici.

<u>SEZIONE AIL</u>	<u>QUOTA RICERCA</u>
Bari	80.000 €
Bergamo	120.000 €
Bologna	120.000 €
Brescia	65.000 €
Milano	90.000 €
Modena	30.000 €
Padova	40.000 €
Palermo	24.238 €
Roma	135.000 €
Trento	60.000 €
Fondazione GIMEMA	523.047 €
<b><u>TOTALE</u></b>	<b><u>1.287.285€</u></b>

### Progetto 1

TERRITORIO PROVINCIA DI BARI

**ATTIVITA': Assegnista di ricerca per realizzazione Progetto di ricerca dal titolo "Analisi dello stato mutazionale dei geni delle immunoglobuline (IGHV) in pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) mediante tecnologia di sequenziamento a nano pori".**

In questo progetto si cerca di sviluppare un test per l'analisi dello stato mutazionale delle immunoglobuline nei pazienti LLC utilizzando la tecnologia di sequenziamento a nano pori. Il progetto prevede una prima fase di messa a punto di un protocollo per l'isolamento delle molecole di DNA target della nostra analisi mediante multiplex PCR con primers specifici delle famiglie di geni della porzione variabile della catena pesante delle immunoglobuline e relativo sequenziamento. In questa prima fase verrà sviluppato l'algoritmo bioinformatico per l'analisi dei dati di sequenza. Tale algoritmo ricostruirà automaticamente la sequenza completa delle immunoglobuline determinando l'immunoglobulina con caratteristiche di clonalità e utilizzerà tale sequenza per interrogare i database al fine di determinare lo stato mutazionale. Alla fine, il software restituirà un report contenente tutte le informazioni utili al clinico. Nella seconda fase la metodica verrà validata su un grande numero di pazienti per confronto con i risultati ottenuti dagli stessi pazienti utilizzando la metodica attualmente adottata dall'ERIC. I risultati e i metodi sviluppati in questo studio verranno messi a disposizione della comunità scientifica.

## **Progetto 2**

TERRITORIO PROVINCIA DI BARI

**ATTIVITA': Assegnista di ricerca per il progetto dal titolo "Alterazione dei meccanismi epigenetici nelle neoplasie linfoidi".**

Lo scopo del progetto è quello di comprendere il ruolo dei due più importanti complessi multiproteici coinvolti nel rimodellamento della cromatina (SWitch/sucrose non fermentable, SWI/SNF, e polycomb repressive complex 2, PRC2) nella patogenesi molecolare di specifici linfomi. In particolare saranno considerati pazienti affetti da Linfoma Follicolare (FL) e il Linfoma diffuso a grandi cellule (DLBCL), che rappresentano i più frequenti tipi di linfomi non Hodgkin. Per questo studio sarà utilizzato un approccio combinato basato su tecnologie di sequenziamento massivo (NGS) di seconda e terza generazione, che consentirà l'identificazione sia di mutazioni somatiche che di alterazioni epigenetiche a carico delle regioni regolatorie.

## **Progetto 3**

TERRITORIO PROVINCIA DI BARI

**ATTIVITA': Assegnista di ricerca dal titolo "Nuove strategie per il monitoraggio personalizzato della Malattia Minima Residua nella leucemia mieloide cronica".**

Questo progetto di ricerca si propone di sviluppare un nuovo metodo basato sull'analisi del DNA per monitorare le cellule leucemiche residue nei pazienti affetti da leucemia mieloide cronica (LMC). Questo sistema si baserà su due diversi approcci, il primo basato su esperimenti di ibridazione in situ fluorescente (FISH) seguiti da sequenziamento Sanger, mentre il secondo sistema sarà basato sulla tecnologia di sequenziamento con nano pori (MinION). Infine, dopo aver identificato il punto di giunzione genomico, il monitoraggio della malattia minima residua sarà effettuato mediante PCR digitale.

## **Progetto 4**

TERRITORIO PROVINCIA DI BARI

**ATTIVITA': Assegnista di ricerca dal titolo "Ruolo del fattore CTCF (CCCTC-binding factor) nella patogenesi delle Sindromi Mielodisplastiche".**

Le Sindromi Mielodisplastiche (SMD) rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate da proliferazione clonale, insufficienza funzionale del midollo osseo e un aumento del rischio di trasformazione in Leucemia Acuta Mieloide (LAM). Dati recenti riportati in letteratura documentano l'esistenza di una serie di mutazioni in geni coinvolti nella regolazione epigenetica della trascrizione. Un noto fattore di trascrizione interessato da questo meccanismo è rappresentato da CTCF (CCCTC-binding factor), una proteina multifunzionale altamente conservata in grado di riconoscere molteplici siti di legame. Ad oggi, non ci sono dati disponibili circa il rapporto tra l'alterazione della funzione di CTCF e l'insorgenza delle neoplasie ematologiche. Scopo di questo progetto sarà quello di comprendere il ruolo di CTCF nell'insorgenza delle SMD identificando eventuali mutazioni a carico del gene, esplorando il suo possibile coinvolgimento in riarrangiamenti cromosomici mediante un test specifico di ibridazione fluorescente in situ (FISH) con sonde "home-brew" e considerando il livello di espressione genica attraverso esperimenti di Real Time PCR quantitativa in diversi sottogruppi di pazienti affetti da SMD.

## Progetto 5

TERRITORIO PROVINCIA DI BERGAMO

**ATTIVITA': Sperimentazione clinica in ambito oncoematologico per pazienti affetti da Leucemia, Mieloma Multiplo, Linfoma, Malattie mieloproliferative croniche.**

Haplo MUD: Trapianto Allogeneico di cellule staminali da donatore non familiare compatibile o da donatore familiare aploidentico seguito da identica profilassi della GvHD in pazienti con leucemia acuta. Studio europeo prospettico, randomizzato. Studio Multicentrico, Internazionale Europeo di fase II, volto a confrontare l'attività anti-leucemica del trapianto allogeneico di cellule staminali ematopoietiche in pazienti affetti da leucemia acuta in remissione completa tra un donatore non familiare HLA compatibile 10/10 e un donatore familiare aploidentico.

Il personale AIL coinvolto:

1. Data manager dell'Ematologia part time (80%) per la gestione dello studio clinico e della registrazione dei dati;
2. Infermiere dell'Ematologia part time (80%) per l'assistenza ai pazienti arruolati al protocollo clinico;
3. Coordinatore ricerca del donatore sano di cellule staminali da registro dell'Ematologia part time (60%) per l'attivazione della ricerca del donatore e l'organizzazione della raccolta delle cellule staminali.

## Progetto 6

TERRITORIO EUROPEO

**ATTIVITA': Innovative CAR Therapy Platforms (INCAR)3000.**

L'iniziativa Innovative CAR Therapy Platform (INCAR) mira a lanciare un consorzio di centri europei per supportare la ricerca approfondita sulle terapie cellulari ingegnerizzate dal recettore per l'antigene chimerico (CAR). INCAR riunisce centri di livello mondiale (Università degli Studi di Milano-Bicocca, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ASST Papa Giovanni XXIII, Centro di ricerca sul cancro FICUS e University College di Londra) con programmi consolidati nelle terapie CAR per una serie di tumori maligni e con un numero di studi di fase I / II aperti o in corso di attuazione. L'obiettivo del consorzio è migliorare i risultati clinici dei pazienti e ampliare l'applicabilità delle terapie con cellule T studiando i fattori biologici che influenzano i meccanismi di azione delle cellule CAR T

Il personale AIL coinvolto:

1. Ricercatori del Centro di Terapia Cellulare part time (60%) per validare sistemi chiusi di produzione di cellule CAR T e successiva preparazione di protocolli clinici per pazienti affetti da patologie oncoematologiche.
2. Grant officer dell'Ematologia part time (30%) per la gestione amministrativa del progetto di ricerca, rendicontazioni intermedie e finali.

## Progetto 7

TERRITORIO PROVINCIA DI BOLOGNA

**ATTIVITA': Prestazione professionale per Monitoraggio dei processi, delle procedure ed analisi dei dati di attività assistenziale svolte presso /l'Istituto "L. e A. Seràgnoli" di Bologna e dal Servizio di Assistenza Ematologica Domiciliare AIL Bologna.**

Gestione e controllo di processo ed analisi degli outcome, ai fini del raggiungimento degli obiettivi di budget assegnati dalla Direzione de/l'Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, così come del mantenimento dell'Accreditamento Regionale e dell'Accreditamento FACT-JACIE per il Trapianto di Midollo Osseo per l'Istituto Seràgnoli e del mantenimento della certificazione ISO 9001 :2015 del Servizio di Assistenza Ematologia di AIL.

## Progetto 8

TERRITORIO PROVINCIA DI BOLOGNA

**ATTIVITA': Prestazione professionale per Caratterizzazione citogenetica-molecolare di alterazioni genetiche ricorrenti nelle patologie onco-ematologiche: valutazione delle implicazioni diaqnostiche, proqnostiche, terapeutiche e caratterizzazione molecolare.**

Il progetto iniziato nel 2016 continua a tutt'oggi ad essere condotto presso il laboratori di citogenetica dove sono già applicabili le metodiche necessarie:

1. Analisi di citogenetica convenzionale: al laboratorio pervengono i prelievi di sangue midollare (in minor misura di sangue periferico) di pazienti alla diagnosi e in corso di terapia con differenti patologie oncoematologiche, su cui verranno eseguite le analisi di citogenetica; ma ulteriore materiale biologico utilizzabile per tali studi è già conservato in laboratorio.
2. Analisi di citogenetica molecolare: dove è necessaria un'analisi più approfondita, successivamente sullo stesso materiale possono essere applicate metodiche di FISH interfascica e/o metafascica. Per tale analisi vengono utilizzate sonde a DNA marcate con fluoresceina, rodamina e/o aqua specifiche per le sequenze genomiche coinvolte nelle alterazioni da analizzare, e potranno perciò essere differenti da caso a caso. La FISH potrà essere valutata sullo stesso materiale anche con l'utilizzazione di sonde painting e centromeriche specifiche per le regioni che possono essere coinvolte. I pazienti vengono seguiti anche durante il follow-up terapeutico, in modo da valutare sia la remissione della patologia sia la comparsa di eventuali alterazioni addizionali che potranno essere messe in relazione a meccanismi di resistenza o ricaduta;
3. Studio delle correlazioni con i parametrici clinici, associati al decorso e all'evoluzione della patologia.

Tale tipologia di progettazione esige la presenza di personale qualificato e già formato in anni di lavoro professionalizzante nel campo della Citogenetica Ematologica.

## Progetto 9

TERRITORIO PROVINCIA DI BOLOGNA

**ATTIVITA': Prestazione professionale per lo Studio dell'interazione tra cellule stromali mesenchimali e microambiente leucemico in vitro.**

La Ricerca ematologica è stata da sempre focalizzata sull'identificazione delle mutazioni genetiche specifiche che trasformano le cellule staminali emopoietiche (HSCs) in cellule tumorali, tuttavia, negli ultimi anni, è stato ipotizzato che altri elementi, che compongono l'ambiente che circonda le cellule leucemiche (microambiente midollare), possano contribuire allo sviluppo della leucemia. Il ruolo delle Cellule Stromali Mesenchimali (MSCs), nella regolazione del microambiente leucemico in generale, e della sopravvivenza delle cellule leucemiche e della loro resistenza alla chemioterapia in particolare, rappresenta uno dei filoni di Ricerca più promettenti e più seguiti degli ultimi anni nel campo delle malattie ematologiche.

Nel nostro laboratorio studiamo come l'interazione tra le cellule leucemiche e il microambiente midollare ne modifichi reciprocamente le caratteristiche biologiche e il comportamento con effetti sullo sviluppo della leucemia e sulla risposta alla chemioterapia. Le MSCs sono un elemento essenziale del microambiente midollare sia perché svolgono un'azione di

supporto nella proliferazione e nel differenziamento delle HSCs, sia perché possono generare un ambiente immuno-tollerante, cioè un ambiente in cui l'effetto della risposta immune, diretta ad eliminare le cellule tumorali, risulti attenuata.

L'ipotesi generale alla base del progetto, che è stato al centro della nostra attività nell'ultimo anno, è che le MSCs, nel microambiente leucemico, interagiscano con le cellule AML creando un ambiente favorevole e protettivo per la leucemia. In particolare, in questo progetto, ci siamo proposti di valutare come alterazioni delle cellule leucemiche, possano modificare le proprietà e le funzioni delle MSCs a vantaggio della leucemia e a spese dell'emopoiesi.

Gli obiettivi di questo progetto sono:

- 1) Valutare caratteristiche delle cellule AML che le distinguano dalle cellule normali e che possano avere un effetto modulatore sulle MSCs;
- 2) Studiare come le interazioni tra cellule AML e MSCs modifichino reciprocamente la loro funzione;

### **Progetto 10**

TERRITORIO PROVINCIA DI BOLOGNA

**ATTIVITA': Acquisto di una Fotocamera DP7 per Microscopio Olympus serie RX finalizzata alle ricerche scientifiche svolte presso il Laboratorio di Emolinfatologia dell'Istituto di Ematologia "Seràgnoli" e donata all'UNIBO.**

### **Progetto 11**

TERRITORIO PROVINCIA DI BOLOGNA

**ATTIVITA': Acquisto dell' ANALIZZATORE SEAHORSE XF HS per lo Studio delle vescicole extracellulari circolanti isolate da pazienti con leucemie acute mieloide e del loro coinvolgimento nella regolazione del metabolismo cellulare.**

### **Progetto 12**

TERRITORIO PROVINCIA DI BRESCIA

**ATTIVITA': Implementazione attività del Centro Trapianto Midollo Osseo Adulti del P.O. Speciali Civili di Brescia mediante l'introduzione delle nuove terapie CAR-T.**

La sezione AIL di Brescia ha deciso di sostenere il Centro Trapianti di Midollo Osseo adulti degli Spedali Civili di Brescia con un contributo di € 160.000 suddiviso in quattro rate da € 40.000 che verranno erogate tra il 2020 e il 2021. Tali fondi sono stati utilizzati dall'ASST Spedali Civili per l'assunzione di tre infermieri dedicati alle innovative terapie CAR-T.

La terapia con cellule CAR-T rappresenta una nuova strategia personalizzata basata sull'espansione ex-vivo di cellule T modificate con transfer genetico di recettori antigenici chimerici (Chimeric Antigen receptor, CAR).

Le CAR sono proteine di fusione composte da diversi elementi: un dominio extracellulare di legame con l'antigene (normalmente il frammento variabile della catena leggera o pesante dell'anticorpo monoclonale), una regione transmembrana che lega il recettore sulla superficie delle cellule T, e un endodominio intracellulare responsabile dell'attivazione di segnale alla cellula T tramite un dominio costimolatorio (CD28 o 4-1BB) dopo il legame con l'antigene, producendo la distruzione selettiva della cellula tumorale.



Il processo terapeutico autologo generalmente inizia con la raccolta aferetica di linfociti dal paziente, seguito dall'attivazione del T-cell receptor (ad esempio tramite biglie antiCD3/antiCD28) e dall'ingegnerizzazione genetica tramite un vettore virale o trasposone. Una volta generate, le CAR T vengono espanse ad una quantità clinicamente rilevante, sottoposte a test di controllo di qualità e criopreservate. Il processo di manifattura da parte di case farmaceutiche con la produzione del prodotto utilizzabile richiede il trasporto del prodotto aferetico in sedi esterne centralizzate, da cui verrà successivamente restituito il prodotto pronto finale criopreservato.

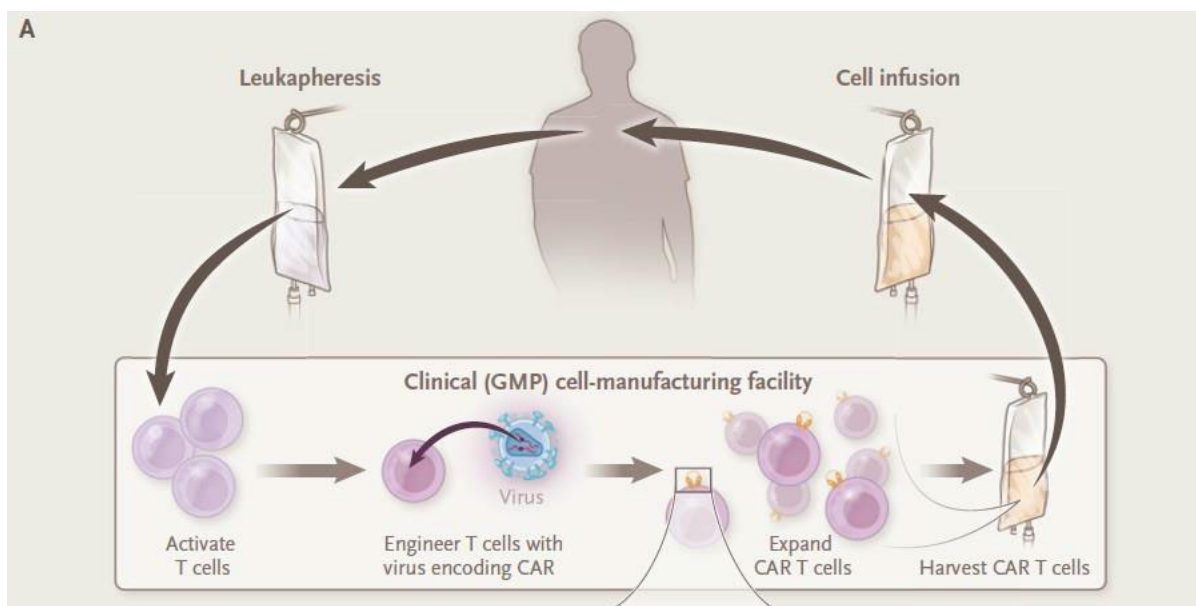
Le cellule T transdotte esprimono i CAR sulla superficie e sono effettivamente dirette verso il riconoscimento e la lisi di cellule bersaglio esprimenti l'antigene, incluse cellule leucemiche. Data l'elevata efficacia clinica, in ambito oncoematologico al momento sono approvati negli Stati Uniti d'America (FDA) ed in Europa (EMA) due prodotti cellulari CAR T di seconda generazione antiCD19 contenenti un dominio co-stimolatorio (41BB) che ne prolunga la persistenza in vivo:

- Tisagenlecleucel, Kymriah® (CTL109) indicato nella ALL-B dell'adulto (fino ai 25 anni) e pediatrica, refrattaria o in > II recidiva, e nell'adulto con DLBCL refrattario o recidivato dopo almeno due linee di terapia

- Axicabtagene, Yescarta® indicato nell'adulto con DLBCL o PMBCL refrattario o recidivato dopo almeno due linee di terapia

Questi prodotti hanno capacità di espansione proliferativa e persistenza in vivo potenziate rispetto ai prodotti di prima generazione, fattori entrambi responsabili di maggiore efficacia, ma anche di maggiore tossicità.

Schema di preparazione e somministrazione delle cellule CAR-T



### Progetto 13

TERRITORIO PROVINCIA DI BRESCIA

ATTIVITA': **Progetto di ricerca "Efficacia dell'acqua ozonizzata nel trattamento di mucositi orali in pazienti in terapia oncologica"**.

La sezione AIL di Brescia, in collaborazione con la S.S. Patologia delle Mucose Orali (Responsabile Prof.ssa Majorana) all'interno della U.O.C. di Odontostomatologia degli Spedali Civili di Brescia, ha deciso di contribuire alla realizzazione dello

studio “Efficacia dell’acqua ozonizzata nel trattamento di mucositi orali in pazienti in terapia oncologica”, un progetto che porterà un significativo miglioramento nella qualità di vita dei pazienti emato-oncologici.

Lo studio avrà una durata complessiva prevista di 24 mesi.

## 1. RAZIONALE DELLO STUDIO

### 1.1 Mucosite orale

La mucosite orale (Oral Mucositis – OM) è un comune ed invalidante effetto collaterale di chemio-radioterapia e trapianto di midollo osseo (TMO). Le mucositi orali comportano una severa compromissione delle condizioni generali del paziente, non solo influenzando pesantemente la capacità di alimentarsi (soprattutto a causa di disfagia, disgeusia e rischio emorragico) ma anche ponendo a serio rischio la sopravvivenza stessa, per il rischio di infezioni secondarie, polmoniti ab ingestis e sepsi. Secondo quanto riportato in letteratura l’incidenza di OM di vario grado varia tra il 47 e il 100%, con un’incidenza media che si assesta attorno all’80%. La mucosite orale è caratterizzata clinicamente dall’insorgenza di sintomatologia dolorosa, bruciore orale accompagnato o meno da eritema diffuso, fino ad evolvere in un quadro ulcerativo. Spesso si tratta di una condizione estremamente dolorosa e debilitante, che causa difficoltà nell’assunzione di cibo, disfagia, difficoltà nel parlare e impone modifiche del regime alimentare. Il quadro infiammatorio e il danno epiteliale innescati dalla mucosite orale la rendono, inoltre, un’importante causa diretta delle alterazioni della sensibilità gustativa che si manifestano in concomitanza delle terapie anti-neoplastiche. L’OM impone l’assunzione di antidolorifici e antibiotici per far fronte all’aumentato rischio di sovra infezioni ed è, inoltre, spesso causa di modifiche e ritardi del protocollo terapeutico e di un aumento dei costi e dei giorni di ospedalizzazione. I primi segni clinici di mucosite radio e chemio-indotta possono insorgere a partire da 4-5 giorni dopo l’inizio della chemioterapia o dopo una dose radiante cumulativa di 10 Gy. La fase acuta persiste circa 21 giorni dopo l’ultima infusione di chemioterapici o dopo la fine della radioterapia andando poi progressivamente incontro a risoluzione spontanea nell’arco di circa 10 giorni. In assenza di misure efficaci nel prevenire l’insorgenza di OM, l’approccio è generalmente di tipo palliativo e si concentra primariamente nella riduzione dei fattori che possono avere un’azione traumatica o infiammatoria sulla mucosa, nel limitare i giorni e i costi di ospedalizzazione e nel miglioramento della qualità di vita. Durante e dopo la chemioterapia dovrebbero essere messi in atto protocolli efficaci per il mantenimento della salute orale, motivando i pazienti a mantenere un livello appropriato di igiene orale al fine di minimizzare il rischio di sviluppare lesioni cariose, infezioni locali, emorragie e OM.. La gestione delle OM chemio e radio-indotte rappresenta ancora una sfida dal punto di vista preventivo e terapeutico. La possibilità e la prospettiva di utilizzare terapie non farmacologiche validate, efficaci, non invasive e prive di effetti collaterali, rappresenterebbe un’importante passo avanti nell’ambito delle terapie di supporto per i pazienti in terapia anti-neoplastica. In tale intento, ben si colloca la proposta di utilizzare l’ozonoterapia per trattare le mucositi.

### 1.2. Ozonoterapia

L’efficacia dell’ozonoterapia nelle mucositi radio e chemio-indotte dipende dai suoi effetti biologici, immunitari ed emodinamici. L’ozono ha infatti una riconosciuta azione disinfettante, anti-batterica, anti-fungina e viricida. Ha un’azione immuno-stimolante sia sulla componente cellulare che su quella umorale. Promuove la proliferazione delle cellule immunocompetenti, la sintesi delle immunoglobuline e di sostanze biologicamente attive quali interleuchine, leucotrieni e prostaglandine, utili per ridurre l’infiammazione e per stimolare la guarigione delle ferite. L’ozono ha inoltre un ruolo chiave nella regolazione dei processi ossido-riduttivi ed esplica quindi un’azione anti-ossidante diretta. Infine, l’applicazione topica di ozono migliora le proprietà reologiche del sangue, attivando la glicolisi a livello degli eritrociti e migliorando la perfusione periferica di ossigeno. Le applicazioni topiche di prodotti a base di ozono, in forma gassosa o nella formulazione in acqua ozonizzata, possono avere un effetto terapeutico, non solo riducendo la sintomatologia dolorosa, ma anche la durata delle lesioni.

L’ozonoterapia si è dimostrata particolarmente efficace nel trattamento di lesioni erosive o ulcerative del cavo orale, di origine traumatica, infettiva o infiammatoria. Nonostante sia applicata in diversi campi della medicina con effetti benefici

ormai comprovati e nonostante la nostra iniziale esperienza clinica con ozono in forma gassosa nei pazienti oncologici ci abbia dato risultati confortanti, non ci sono ancora studi in letteratura che ne abbiano comprovato l'efficacia nel trattamento delle mucositi orali e che in particolare abbiano messo a punti protocolli clinici mirati.

L'utilizzo della formulazione in acqua ozonizzata risolve il problema della possibile dispersione del gas con conseguente riduzione dell'efficacia locale e dei possibili effetti tossici dovuti all'inalazione (sebbene si tratti di un rischio teorico, considerate le bassissime concentrazioni utilizzate nella pratica clinica). Inoltre, l'acqua risulta più versatile perché arriva meglio a tutta la mucosa orale e consente anche l'esecuzione di gargarismi nei pazienti con mucosite diffusa e localizzata anche nel primo tratto faringeo. Per questo studio, verrà utilizzato un dispositivo generatore di acqua ozonizzata (gorgogliatore OZO2PLUS – Alnitec s.r.l., Cremona (CR), Italia).

## 2) OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo primario di questo studio è valutare l'efficacia clinica dell'ozonoterapia nella formulazione in acqua ozonizzata nel trattamento delle mucositi orali chemio e radio-indotte, in termini di durata della mucosite (in giorni), dolore, grado e severità dell'OM, Indice di Efficacia clinica del trattamento.

## 3) DISEGNO DELLO STUDIO

Studio clinico prospettico randomizzato controllato, monocentrico.

### **Progetto 14**

TERRITORIO PROVINCIA DI MILANO

**ATTIVITA': Monitoraggio della risposta in pazienti affetti da linfomi aggressivi trattati con terapia cellulare CAR-T anti-CD19 utilizzando la biopsia liquida (1mo periodo).**

Le terapie con cellule CAR-T si stanno dimostrando efficaci per le neoplasie ematologiche recidivate / refrattarie. Gli studi clinici hanno dimostrato gli effetti benefici dell'infusione di cellule CAR-T CD19 in pazienti affetti da tumori a cellule B, portando alla recente approvazione da parte di FDA ed EMA dei primi 3 prodotti a cellule CAR-T commerciali. Inoltre, nuovi approcci basati sulle cellule CAR sono attualmente oggetto di studio in molteplici studi clinici per diversi tumori ematologici e non e diverse specificità delle cellule CAR. Tuttavia, prima che le terapie cellulari CAR-T diventino una pratica standard in oncologia, dovrebbero essere affrontati molti problemi, incluso come prevedere la risposta, migliorare l'efficacia e gestire le tossicità. Il monitoraggio della risposta nei primi mesi dopo infusione di cellule CAR-T è di importanza fondamentale anche se le tecniche radiologiche in questo contesto risultano poco attendibili dati gli alti livelli di infiammazione indotta dall'attività delle cellule T che potrebbero sottostimare le effettive risposte metaboliche determinate in PET. Metodologie alternative e sensibili sono necessarie per valutare la risposta alla terapia. In questo contesto utilizzeremo la biopsia liquida e lo studio di campioni di plasma collezionati nel tempo consentirà di: i) correlare i dati della genotipizzazione del ctDNA e delle frequenze dei riarrangiamenti IGH con i risultati delle valutazioni radiologiche (PET e TAC) eseguite per monitorare l'andamento della terapia; ii) definire se la LB possa correttamente e precocemente identificare i pazienti in ripresa di malattia. Questi studi sono possibili grazie al fatto che dal 2018 AIL ha finanziato un progetto di fattibilità del monitoraggio della malattia in pazienti affetti da linfoma sottoposti a trattamenti di prima linea. La ricerca del riarrangiamento clonale di malattia mediante sequenziamento di nuova generazione è stata effettuata su una coorte di 30 pazienti, composta da 16 maschi (53%) e 14 femmine (47%), tutti con diagnosi di linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL). Un clono tipo IGH associato alla malattia è stato identificato con successo dai campioni diagnostici conservati in formalina e inclusi in paraffina (FFPE) a frequenze comprese tra 6,3% e 69% (mediana: 10,9%) nel 60% (18/30) dei pazienti con DLBCL. Lo stesso clono tipo tumorale è stato identificato in 15 su 18 pazienti (83%) nel cfDNA (frequenze dall'1,4% al 74,8%, mediana: 5,6%). Il test di correlazione di Pearson ha dimostrato una forte correlazione positiva tra le frequenze dei riarrangiamenti di IGH clonale in campioni di

DNA genomico FFPE e di cfDNA ( $r = 0.9754$ ,  $P < 0.001$ ) alla diagnosi. L'analisi longitudinale ha rivelato che i livelli di IGH circolante associato al tumore riflettevano cambiamenti nel carico tumorale come rilevato dalle modalità di imaging, compresi i livelli crescenti in pazienti con progressione di malattia e livelli in calo o non rilevabili a risposta completa. In queste prime fasi di messa a punto delle metodiche ci siamo resi conto che l'analisi dei riarrangiamenti delle IgH quali marcatori di malattia è applicabile solo ad una minoranza di pazienti e con costi molto elevati, quindi non adatti ad un'ampia applicabilità clinica.

### Progetto 15

TERRITORIO PROVINCIA DI MILANO

**ATTIVITA': Assegnista di ricerca che partecipa attivamente come co-investigatore ai seguenti studi sperimentali: Protocollo FIL: V-RBAC, Rituximab, Bendamustina e Citarabina, seguiti da Venetoclax in pazienti anziani, ad alto rischio con linfoma mantellare, alla diagnosi.** Protocollo FIL: PTCL13, combinazione CHOEP  $\pm$  Romidepsina, come terapia di prima linea in preparazione al trapianto autologo di cellule staminali nei pazienti giovani, affetti da Linfoma a cellule T periferiche. Protocollo internazionale: Studio in aperto per valutare l'attività terapeutica e tossicità di REGN1979, un anticorpo bispecifico anti-CD20-antiCD3, in pazienti affetti da linfoma follicolare recidivante o refrattario.

La linea di ricerca riguarda la valutazione della efficacia e tossicità di nuove combinazioni di farmaci noti con molecole di nuova generazione o di nuovi anticorpi monoclonali nell'ambito delle malattie linfoproliferative della linea B e T cellulare. Particolarmente interessante è il terzo Protocollo che valuta l'effetto di un nuovo Anticorpo monoclonale bispecifico (terapia biologica immuno-mediata) in soggetti refrattari ai classici approcci immunochemioterapici.

### Progetto 16

TERRITORIO PROVINCIA DI MILANO

**ATTIVITA': Acquisto materiale per Studio osservazionale prospettico per monitorare la risposta immunitaria alla vaccinazione COVID-19 nei pazienti affetti da malattie onco-ematologiche.**

I pazienti affetti da neoplasie linfoidi (LM) sono spesso immunocompromessi e quindi hanno un aumento della mortalità per COVID-19. In questo studio prospettico, abbiamo valutato le risposte sierologiche e delle cellule T dopo la vaccinazione completa con mRNA in 263 pazienti affetti da leucemia linfatica cronica, linfomi a cellule B e T e mieloma multiplo. I risultati sono stati confrontati con quelli ottenuti in 167 soggetti sani abbinati per età e sesso. Il tasso complessivo di sieroconversione dei pazienti è stato del 64,6%: la risposta sierologica è stata inferiore in quelli che hanno ricevuto trattamenti antitumorali nei 12 mesi precedenti la vaccinazione: 55% vs 81,9%,  $p < 0,001$ . L'anticorpo anti-CD20 più il trattamento chemioterapico è stato associato al più basso tasso di sieroconversione: 17,6% vs 71,2%,  $p < 0,001$ . Nell'analisi multivariata condotta nel sottogruppo di pazienti in trattamento attivo, predittori indipendenti di risposte umorali erano: trattamento con anti-CD20 ( $p < 0,001$ ), diagnosi di linfoma a cellule B aggressivo ( $p 0,002$ ) e livelli di immunoglobuline M  $< 40$  mg/dl ( $p 0,030$ ).

Stiamo valutando la risposta dei linfociti T.

### Progetto 17

TERRITORIO PROVINCIA DI MODENA

**ATTIVITA': Assegnista di ricerca del progetto "Significato e validazione clinica dell'uso di esami immunologici nella diagnosi e monitoraggio delle complicanze infettive fungine e virali nei pazienti ematologici".**

## Progetto 18

TERRITORIO PROVINCIA DI PADOVA

**ATTIVITA': Assegnista di ricerca "Studio della relazione tra la via del segnale JAK2/STAT3 e i ROS mitocondriali nelle cellule di Leucemia Linfatica Cronica".**

La forma mitocondriale di STAT3 (mt-S T3) è in grado di aumentare l'attività della catena respiratoria grazie alla sua azione su tutti i complessi presenti nel mitocondrio, in particolare il complesso I. Come fattore di trascrizione, STAT3 può anche regolare la trascrizione del DNA mitocondriale (mt-DNA). Per l'anno 2020, sono previsti una serie di esperimenti che ci permetteranno di chiarire il significato della forma mitocondriale di STAT3 e la sua influenza sulla sopravvivenza delle cellule leucemiche. Ci proponiamo quindi di:

- modulare l'espressione di STAT3 mediante siRNA verificando il suo effetto sui mitocondri attraverso la produzione di ROS ed il mantenimento della funzionalità e dell'integrità mitocondriale;
- studiare il pathway molecolare coinvolto nel controllo e nella regolazione dell'attività di mtSTAT3;
- valutare gli effetti degli inibitori dell'asse JAK2/STAT3 utilizzando: AG4g0 e Fedratinib, inibitori della fosforilazione JAK2, che influenzano la fosforilazione di STAT3 in Tyr705 e STAT3 in Ser727, e Stattic, inibitore della dimerizzazione/traslocazione nucleare e della fosforilazione in Tyr705 di STAT3;
- verificare i possibili effetti sinergici tra gli inibitori di JAK2/S T3 (AG4g0, Fedratinib e Stattic) e gli inibitori dei canali del potassio (PAPTP e Clofazimina). Abbiamo infatti precedentemente dimostrato l'efficacia dell'inibizione del canale mitocondriale mt-Kv1.3 (con PAPTP e Clofazimina) al fine di aumentare la quantità di ROS nelle cellule neoplastiche provocandone la morte e risparmiando i linfociti B normali.

## Progetto 19

TERRITORIO PROVINCIA DI PADOVA

**ATTIVITA': Assegnista di ricerca per il progetto "Caratterizzazione citoflorimetrica e molecolare dei subset NK nella CLPD-NK per l'identificazione di gradi differenti di aggressività della proliferazione cellulare NK".**

Mediante analisi di citometria a flusso abbiamo valutato l'espressione dei marcatori di superficie CD16 e CD56 in alcuni pazienti con CLPD-NK. Grazie ad un'efficace combinazione di tecniche di analisi mutazionale ottimizzate nel nostro laboratorio (sequenziamento Sanger e PCR specifica per mutazioni refrattarie al sequenziamento), abbiamo inoltre ricercato la presenza di mutazioni in STAT3 e STAT5b nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) isolate dai pazienti affetti da CLPD-NK. Per l'anno 2020, sono previste le seguenti attività:

- aumento della numerosità della coorte studiata, per confermare i dati immunofenotipici e molecolari finora raccolti;
- completamento della ricerca delle mutazioni di STAT3 e STAT5b nei pazienti della nostra coorte e dei nuovi reclutati;
- dal momento che la frequenza di mutazioni di STAT3 e STAT5b in pazienti con CLPD-NK risulta più bassa rispetto alla T-LGLL (dati preliminari), intendiamo approfondire la caratterizzazione molecolare del clone leucemico dei pazienti con CLPD-NK non mutati in STAT3 e STAT5b. Attraverso la tecnica del sequenziamento dell'intero esoma o WES (whole exome sequencing) verrà fatto uno screening del DNA ottenuto dalle cellule NK purificate da pazienti (attraverso sorting o biglie immunomagnetiche) e del DNA di controllo ottenuto dai neutrofili degli stessi pazienti al fine di identificare nuove alterazioni genetiche a livello esomico che definiscano o influenzino la patogenesi e lo sviluppo della CLPD-NK.

### **Progetto 20**

TERRITORIO PROVINCIA DI PALERMO

**ATTIVITA': Coordinatori di ricerca scientifica: analisi di fattibilità dello studio-gestione e archiviazione della documentazione di studio-coordinamento per le indagini radiologiche e/o prelievi ematici, gestione dei dati raccolti e trasferimento nelle schede raccolta dati.**

### **Progetto 21**

TERRITORIO PROVINCIA DI ROMA

**ATTIVITA': Ricerca scientifica.**

Sostegno per 4 tecnici di laboratorio e n.2 biologi (Dottorato di Ricerca in Innovation in immuno-mediated and hematological disorders), figure fondamentali per i laboratori di ricerca della UOC Ematologia del Policlinico Umberto I di Roma.

### **Progetto 22**

TERRITORIO PROVINCIA DI TRENTO

**ATTIVITA': "Caratterizzazione delle varianti di mRNA specifici nelle sindromi mielodisplastiche pediatriche".**

Le sindromi mielodisplastiche (SMD) sono malattie del sangue causate dal cattivo funzionamento di una delle cellule staminali presenti all'interno del midollo osseo. Le cellule staminali danneggiate non riescono a produrre una quantità adeguata di cellule del sangue funzionali, e questo porta a una carenza di globuli rossi, globuli bianchi e/o piastrine. In una percentuale dei casi (circa 30%), le sindromi mielodisplastiche si trasformano in un tumore aggressivo chiamato leucemia mieloide acuta. Ogni anno in Europa circa 1 persona ogni 12.500 abitanti viene colpita da una mielodisplasia. La malattia colpisce soprattutto le persone anziane, sopra i 70 anni, si ammala ogni anno circa 1 persona ogni 3.000 abitanti. La loro incidenza in età pediatrica è nettamente inferiore rispetto agli adulti (1,8 casi/anno per milione di bambini tra 0-14 anni), rappresentando le SMD il 4% di tutte le neoplasie ematologiche del bambino) e numerose sono le differenze tra le SMD dell'adulto e del bambino in termini di caratteristiche morfologiche, anomalie citogenetiche, fattori prognostici e condizioni predisponenti. Per questo motivo è emersa la necessità di un approccio esclusivamente pediatrico per la diagnosi e la cura di tali patologie. Attualmente, l'unica terapia che può portare a una guarigione è il trapianto di cellule staminali da donatore (trapianto allogenico).

### **Progetto 23**

TERRITORIO PROVINCIA DI TRENTO

**Attività: "Ruolo della epitranscrittomica nelle leucemie: YTHDF2 come bersaglio tumorale".**

L'obiettivo principale del progetto è quello di caratterizzare in modo più completo il coinvolgimento della proteina nello sviluppo della patologia, individuando se possibile ulteriori RNA messaggeri modulati dalla proteina stessa e che giochino un ruolo di rilievo nel quadro patologico. Allo stesso tempo si vogliono individuare potenziali molecole inibitori dell'attività della proteina a scopo terapeutico, tramite screening su larga scala, di cui uno basato sulla tecnologia HR-TRFRET, e un altro sviluppato in collaborazione con Wuxi AppTech, compagnia esperta nel settore sviluppo farmaceutico. Le molecole

candidate saranno poi testate con vari saggi biochimici e successivamente sui modelli cellulari di LMA per validarne l'efficacia.

#### **Progetto 24**

TERRITORIO NAZIONALE

Ente di Ricerca Scientifica Finanziato: Fondazione GIMEMA – Franco Mandelli ONLUS

**ATTIVITA': Studio osservazionale retrospettivo e prospettico per la valutazione Real World dell'andamento clinico dei pazienti affetti da Leucemia Mieloide Acuta (AML), trattati con la combinazione di venetoclax e agenti ipometilanti, in base alla legge N. 648/96.**

**Protocollo GIMEMA AML 2320.**

Si tratta di uno studio osservazionale multicentrico, retrospettivo e prospettico, che arruolerà almeno 104 pazienti adulti, con una diagnosi di AML, non idonei per la chemioterapia intensiva, trattati con la combinazione di venetoclax e agenti ipometilanti, ai sensi della Legge Italiana N. 648/96.

Lo scopo dello studio è quello di valutare l'efficacia di questo tipo di trattamento, in termini di overall survival, in uno scenario real life.

Lo studio è stato aperto all'arruolamento a febbraio 2021; l'arruolamento è previsto fino a dicembre 2021; seguiranno 2 anni di osservazione.

Ventiquattro dei trentasei Centri di Ematologia partecipanti sono stati aperti e, ad oggi, sono stati arruolati 68 pazienti.

#### **Progetto 25**

Ente di Ricerca Scientifica Finanziato: Fondazione GIMEMA – Franco Mandelli ONLUS

**Attività: Istiocitosi a cellule di Langerans (Langerhans Cell Histiocytosis, LCH) negli adulti: studio osservazionale GIMEMA collaborativo retrospettivo prospettico.**

**Protocollo GIMEMA RD0120.**

Si tratta di uno studio osservazionale multicentrico retrospettivo e prospettico, per pazienti adulti affetti da LCH, una patologia estremamente rara, per i quali il GIMEMA ha elaborato delle linee guida, in modo da armonizzare i criteri diagnostici e terapeutici.

Lo scopo è quello di valutare l'efficacia delle terapie di prima linea, nei pazienti diagnosticati a partire da gennaio 2001.

Stato di avanzamento

Lo studio è stato aperto all'arruolamento a marzo 2021 e la durata prevista è di 3 anni, di cui 2 di arruolamento e 1 di osservazione.

Attualmente, la metà dei Centri partecipanti è stata aperta all'arruolamento (7/15) e si attende l'inserimento dei primi pazienti.

#### **Progetto 26**

TERRITORIO NAZIONALE

Ente di Ricerca Scientifica Finanziato: Fondazione GIMEMA – Franco Mandelli ONLUS

**ATTIVITA': Sistema di monitoraggio on-line per migliorare l'assistenza sanitaria centrata sul paziente ai tempi della pandemia COVID-19: il programma GIMEMA per la sorveglianza nei tumori ematologici (Piattaforma GIMEMA ALLIANCE)**

La pandemia da SARS-CoV-2 ha avuto un profondo impatto sull'assistenza sanitaria in Italia e, più in generale, nel mondo. A causa della pandemia, le attività di screening per i tumori solidi sono diminuite in maniera drastica: si sono rilevati oltre un milione di esami di screening in meno, rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, e un ritardo medio nella proposta degli esami diagnostici di tre mesi.

Quale conseguenza, vi sono dati preliminari che indicano come i pazienti affetti da tumore mostrino un aumento del rischio di mortalità. A tutto questo va aggiunta, poi, l'estrema variabilità fra Regioni e, anche, all'interno della stessa Regione, in termini di tempistiche e modalità di riprogrammazione delle attività di screening.

Se si riporta ciò all'interno del campo dell'Ematologia, dove, di fatto, l'attività di prevenzione e screening è pressoché nulla, la situazione è, se possibile, ancora peggiore. Si sta assistendo a una riduzione di circa il 40% di nuove diagnosi di malattia al primo stadio, tanto da comprometterne il trattamento o da dover affrontare cure molto più invasive. D'altro canto, ai pazienti con diagnosi già nota, essendo essi molto fragili e con un sistema immunitario già molto compromesso dalla malattia di base e dalle terapie eseguite, è stato consigliato di recarsi in ospedale solo se strettamente necessario, per non esporli al rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2. Questi pazienti sono due volte più fragili del resto della popolazione di fronte all'infezione da SARS-CoV-2. A confermarlo è uno studio promosso dalla SIE - Società Italiana di Ematologia - pubblicato a ottobre su *The Lancet Haematology*: tra febbraio e maggio 2020 sono stati seguiti 536 pazienti con un tumore del sangue e positivi al Coronavirus; il 37% di questi è deceduto, ovvero si è registrato un tasso di mortalità che è 2,4 volte superiore, rispetto a quello della popolazione generale, e 41,3 volte maggiore, rispetto a quello osservato nei pazienti onco-ematologici prima della pandemia.

Per tale motivo, tutte le strategie e gli strumenti che permettono di ovviare alla necessità di un incontro in presenza in ospedale sono attualmente incentivati, rendendo di fatto la telemedicina una componente essenziale per assicurare, comunque, una buona assistenza sanitaria.

All'interno di questo complesso scenario, la Fondazione GIMEMA - Franco Mandelli ONLUS, in collaborazione con una Compagnia Internazionale specializzata in servizi di telemedicina, ha recentemente sviluppato una piattaforma digitale (GIMEMA-ALLIANCE) dedicata ai pazienti affetti da tumori ematologici. L'intento è di aiutare i medici ematologi nel riconoscimento precoce e nella gestione tempestiva dei problemi dei loro pazienti. Questo nuovo strumento, concepito per essere pienamente conforme al vigente Regolamento Generale Europeo per la Protezione dei Dati (GDPR), può anche essere facilmente adattato per l'uso anche in altri Paesi.

GIMEMA-ALLIANCE è il primo sistema di assistenza sanitaria digitale in Italia, dedicato ai pazienti ematologici e ai loro medici. Si tratta di uno strumento che consentirà ai pazienti di condividere in tempo reale informazioni sul proprio stato di salute, e permetterà ai medici di fare scelte terapeutiche sempre più personalizzate.

La piattaforma si compone di due portali web ad accesso sicuro protetto da password: uno a disposizione dei medici ([physician-alliance.gimema.it](http://physician-alliance.gimema.it)) e uno a disposizione dei pazienti ([alliance.gimema.it](http://alliance.gimema.it)). La sicurezza del sistema web di raccolta dati GIMEMA-ALLIANCE è pienamente conforme ai più alti standard di protezione dei dati. La piattaforma resterà aperta per due anni e i pazienti che vi saranno registrati avranno un periodo di follow-up di due anni, a partire dalla data di registrazione. Un sistema di alert automatici generati dalla piattaforma (in base ad algoritmi già implementati nel sistema stesso) ha lo scopo di migliorare la possibilità del medico ematologo di esercitare un ruolo proattivo nell'eventuale gestione del paziente a rischio elevato di infezione da SARS-CoV-2 o, eventualmente, appena diagnosticato di COVID-19. Inoltre, permetterà una migliore consapevolezza del medico, sullo stato di salute generale del paziente e sul livello di aderenza alla terapia prescritta. La piattaforma ha anche una componente di Video-consultation, che può essere usata dai medici in base, secondo le esigenze che si presenteranno.

Si auspica che la piattaforma GIMEMA-ALLIANCE diventi un grande database di tutte le informazioni sul corso clinico e di sopravvivenza, la qualità della vita e il profilo dei sintomi nel corso del tempo di quei pazienti affetti tumori ematologici.

Sono stati arruolati, da dicembre 2020 a settembre 2021, 264 dei 400 pazienti previsti dal disegno dello studio in 20 Centri italiani. Il periodo di arruolamento è stimato in due anni e il periodo di follow-up è previsto in due anni (dalla data di registrazione).

Il protocollo è stato pubblicato su *JMIR Research Protocols* 2021 Jun; 10(6): e25271: "The GIMEMA-ALLIANCE Digital Health Platform for Patients With Hematologic Malignancies in the COVID-19 Pandemic and Postpandemic Era: Protocol for a Multicenter, Prospective, Observational Study".



## Progetto 27

TERRITORIO NAZIONALE

Ente di Ricerca Scientifica Finanziato: Fondazione GIMEMA – Franco Mandelli ONLUS

**ATTIVITA': In data 5 febbraio 2021 il Consiglio Direttivo della Fondazione GIMEMA - Franco Mandelli ONLUS ha deliberato di destinare la quota 5x1.000 AIL/MIUR (anno 2018) alla 4ª edizione del Bando "Fondo per le idee", da svolgersi nel 2021. In data 21 settembre 2021 il Bando è stato pubblicato.**

La Fondazione GIMEMA – Franco Mandelli ONLUS presenta la quarta edizione del Bando di concorso per il finanziamento delle ricerche cliniche da effettuare in ambito GIMEMA, nel contesto delle malattie ematologiche di interesse del Gruppo cooperatore.

La Fondazione GIMEMA è Promotore - oltre che finanziatore o co-finanziatore - dello/degli studio/i multicentrici che risulterà/risulteranno meritevole/i di assegnazione fondi.

Il Centro Dati della Fondazione GIMEMA, gestirà i detti studi multicentrici nei termini tipici degli studi promossi dalla Fondazione GIMEMA.

La Fondazione GIMEMA è finanziatore o co-finanziatore dello/degli studio/i monocentrici, promossi dagli stessi Centri, che risulterà/risulteranno meritevole/i di assegnazione fondi. Nel momento in cui da detti studi scaturissero ulteriori approfondimenti, il Responsabile del progetto si impegna a coinvolgere in primis la Fondazione GIMEMA per sondarne l'interesse ad esserne Ente promotore.

Roma, 29 Ottobre 2021

**Il Rappresentante Legale**

*Prof. Sergio Amadori*

