

# AIRI

ETS AIRI Associazione Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi

## VERBALE ASSEMBLEA ORDINARIA DEI SOCI

22 Giugno 2024

Oggi, Sabato 22 Giugno 2024 alle ore 15.00, presso la Sala Riunioni dello STARHOTEL MICHELANGELO sito in Viale Fratelli Rosselli, 2 – Firenze, si è riunita in seconda convocazione l'Assemblea Ordinaria dei Soci dell'ETS AIRI – **Associazione Italiana Ricerca Istiocitosi** per discutere e deliberare sul seguente **ORDINE DEL GIORNO**:

- 1) Comunicazioni del Presidente;
- 2) Relazione sulle attività finanziate dall'Associazione;
- 3) Analisi e approvazione del rendiconto economico consuntivo 2023;
- 4) Varie ed eventuali.

La Presidente **Sig.ra Marisa De Carli**, dopo aver constatato che:

- sono state espletate le formalità relative alla convocazione dell'assemblea, ai sensi del disposto di cui all'articolo 6 dello Statuto Sociale, avendo inviato lo scorso 15/05/2024 adeguata convocazione a tutti i soci attraverso la mail indicata dagli stessi per il ricevimento delle comunicazioni ufficiali;
- l'assemblea in 1ª convocazione, fissata per il giorno 21/06/2024 alle ore 8,00, è andata deserta;
- sono presenti in proprio n. **14 Soci**: DE CARLI MARISA, PASSARELLA GIOVANNI, PALERMO ANGELA, BRODO FRANCESCA, CARMIGNANI ELISABETTA, SPONCHIADO FRANCO, BELTLING CLAUDIA, BONOMETTI ARTURO, FEROCI GIULIA, BARZOTTI MARISA, BALLERINI MAURIZIO, MONTALI ROBERTA, BALDONI RICCARDO e GORI CAMILLA;
- sono presenti per delega n. **4 Soci**: SATRIANO PAMELA (delega a Palermo Angela), CECCONI STEFANO (delega a Belting Claudia), HOUSTON MATTEO (delega a De Carli Marisa), BOSELLI MARTA ELISA (delega a Brodo Francesca). Tutte le deleghe sono state trasmesse alla mail ufficiale dell'Associazione o consegnate alla Presidente prima dell'apertura dei lavori;
- sono, altresì, presenti la **Dott.ssa ELENA SIENI** in rappresentanza del Comitato Tecnico Scientifico dell'Associazione; le **Dott.sse Aurora Chinnici, Linda Beneforti** ed il **Dott. Francesco Pegoraro** componenti del gruppo di assistenza clinica e ricerca sulle Istiocitosi dell'AOU IRCCS Meyer; il **Dott. Arturo Bonometti** Anatomo Patologo IRCCS Humanitas e Socio dell'Associazione;

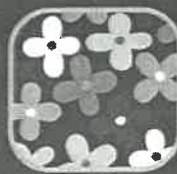
[www.istiocitosi.org](http://www.istiocitosi.org)



AIRI - Associazione Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi  
SEDE NAZIONALE

Via Maggio 7 - Palazzo Ricasoli Firidolfi - 50125 Firenze  
Contatti: 389-2700786 / 335-321349 - [info@istiocitosi.org](mailto:info@istiocitosi.org)

P a g . 1 / 4



# AIRI

ETS AIRI Associazione Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi

**DICHIARA** la presente assemblea ORDINARIA, riunita in seconda convocazione, valida ed atta a trattare su tutti i punti posti all'ordine del giorno ai sensi dell'articolo 6 dello Statuto Sociale, ne assume la Presidenza, a termini di Statuto, chiamando a fungere da Segretario il **Sig. Giovanni Passarella**.

A tal proposito, la Presidente precisa, che sono presenti n. **18 Soci** (in proprio e per delega) tutti regolarmente iscritti a Libro Soci.

\*\*\*\*\*

**Trattando il PRIMO punto posto all'ordine del giorno**, la Presidente informa i presenti che:

- è stata completata la procedura per l'iscrizione dell'Associazione al RUNTS (Registro Unico Nazionale del Terzo Settore) avendo ottenuto, da parte della Regione Toscana – Direzione Sanità, Welfare e Coesione Sociale, il Decreto di Iscrizione alla sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del RUNTS – N° Adozione 6206 del 25/03/2024 (vedi deliberato del Consiglio Direttivo del 09/04/2024);
- che è pervenuta, lo scorso 14/03/2024, comunicazione della Commercialista Dott.ssa Grazia Fiumara circa la variazione di indirizzo dello studio presso il quale è collocata la sede legale dell'Associazione. Il Consiglio Direttivo, nella riunione del 09/04/2024, ha già deliberato la variazione della sede legale dell'Associazione al nuovo indirizzo di Viale Giacomo Matteotti, 42 – 50132 Firenze.

Ciò premesso, l'Assemblea **PRENDE ATTO** di quanto esposto dalla Presidente e **RATIFICA all'unanimità dei presenti** l'operato del Consiglio Direttivo.

Per quanto ancora da discutere, l'Assemblea procederà alla disamina dei successivi punti posti all'ordine del giorno.

\*\*\*\*\*

**Passando alla trattazione del SECONDO punto posto all'ordine del giorno**, la Presidente coadiuvata dalla Dott.ssa **Elena Sieni** (Responsabile del Centro di Riferimento Nazionale per le Istiocitosi, riconosciuto da AIEOP, e membro del Comitato Tecnico Scientifico dell'Associazione), dalle Dott.sse Aurora Chinnici e Linda Beneforti e dal Dott. Francesco Pegoraro (componenti del gruppo di assistenza clinica e ricerca sulle Istiocitosi dell'AOU Meyer) e dal Dott. Arturo Bonometti Anatomo Patologo IRCCS Humanitas e Socio dell'Associazione, aggiorna l'Assemblea sulle attività finanziate dall'Associazione, come dettagliatamente descritto nelle relazioni di sintesi di cui all'**Allegato "A"**.

Pa g . 2 / 4

[www.istiocitosi.org](http://www.istiocitosi.org)

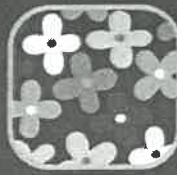


**AIRI - Associazione Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi**  
**SEDE NAZIONALE**

Via Maggio 7 - Palazzo Ricasoli Firidolfi - 50125 Firenze

Contatti: 389-2700786 / 335-321349 - [info@istiocitosi.org](mailto:info@istiocitosi.org)





# AIRI

ETS AIRI Associazione Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi

SPONCHIADO FRANCO [Signature]

BELTLING CLAUDIA [Signature]

BONOMETTI ARTURO [Signature]

FEROCI GIULIA [Signature]

BARZOTTI MARISA [Signature]

BALLERINI MAURIZIO [Signature]

MONTALI ROBERTA [Signature]

BALDONI RICCARDO [Signature]

GORI CAMILLA [Signature]

per SATRIANO PAMELA il socio delegato Palermo Angela [Signature]

per CECCONI STEFANO il socio delegato Belting Claudia [Signature]

per HOSTON MATTEO il socio delegato De Carli Marisa [Signature]

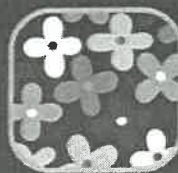
per BOSELLI MARTA ELISA il socio delegato Brodo Francesca [Signature]

[www.istiocitosi.org](http://www.istiocitosi.org)



**AIRI - Associazione Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi**  
**SEDE NAZIONALE**  
 Via Maggio 7 - Palazzo Ricasoli Firidolfi - 50125 Firenze  
 Contatti: 389-2700786 / 335-321349 - [info@istiocitosi.org](mailto:info@istiocitosi.org)





# AIRI

ETS AIRI Associazione Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi

Al termine della puntuale e precisa esposizione, l'Assemblea **PRENDE ATTO** di quanto illustrato sottolineando la notevole rilevanza delle attività finanziate ed approvandone le finalità tese al perseguimento degli scopi statutari.

\*\*\*\*\*

Per quanto attiene al **TERZO punto posto all'ordine del giorno**, la Presidente, illustra all'Assemblea il rendiconto economico, redatto ai sensi dell'articolo 13 del Codice del Terzo settore (Dlgs 117/2017) con il principio del rendiconto di cassa (Mod. D del Dlgs 05/03/2020), esplicitandone le voci ed i valori consuntivi annuali relativi all'esercizio sociale chiuso al 31/12/2023, dai quali emerge un disavanzo finanziario di periodo pari ad **€ 18.375,00 (€ diciottomilatrecentosettantacinque/00)**, come dettagliatamente descritto nella documentazione di cui all'**Allegato "B"**. Tale documentazione è corredata della relazione della Presidente sul rendiconto economico, contenente, tra l'altro, il bilancio previsionale 2024.

Dopo ampia ed esauriente discussione ed avendo analizzato la documentazione relativa, l'Assemblea **all'unanimità dei presenti DELIBERA** di approvare l'allegato rendiconto consuntivo annuale relativo all'esercizio sociale chiuso al 31/12/2023, nonché quello previsionale 2024.

\*\*\*\*\*

A conclusione dei lavori, null'altro essendovi da deliberare, la Presidente dichiara chiusa la riunione alle ore 18,00 previa stesura, lettura e approvazione del presente verbale composto da n. 4 pagine. Il verbale viene sottoscritto in calce da tutti i presenti mentre tutte le pagine che lo compongono sono siglate dalla Presidente e dal Segretario.

**Firenze, 22/06/2024**

Firma dei Soci:




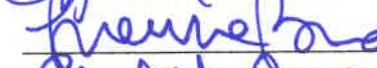

DE CARLI MARISA

PASSARELLA GIOVANNI

PALERMO ANGELA

BRODO FRANCESCA

CARMIGNANI ELISABETTA





P a g . 3 / 4

[www.istiocitosi.org](http://www.istiocitosi.org)



AIRI - Associazione Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi  
SEDE NAZIONALE  
Via Maggio 7 - Palazzo Ricasoli Firidolfi - 50125 Firenze  
Contatti: 389-2700786 / 335-321349 - [info@istiocitosi.org](mailto:info@istiocitosi.org)





# AIRI

ETS AIRI Associazione Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi

## Delega per la partecipazione all'Assemblea dell'AIRI

### Associazione Italiana Ricerca Istiocitosi

Io sottoscritto SATRIANO PAOLA, in qualità di socio di codesta Associazione, **DELEGO** il Sig./ Sig.ra PALEO ANGELO, nella medesima qualità di socio di codesta Associazione, a rappresentarmi nell'Assemblea dei Soci che si terrà il giorno 21/06/2024, in prima convocazione, o in alternativa il giorno 22/06/2024, in seconda convocazione.

A tale scopo, **DICHIARO** di conoscere l'ordine del giorno dell'Assemblea, poiché chiaramente indicato nell'avviso di convocazione della stessa e **CONFERISCO** alla persona da me delegata le più ampie facoltà di legge approvando e ratificando, fin d'ora e senza alcuna riserva, il suo operato.

Luogo e data ROMA, 08.06.2024

Firma

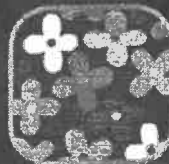
Paola Satriano

[www.istiocitosi.org](http://www.istiocitosi.org)



AIRI - Associazione Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi  
SEDE NAZIONALE  
Via Maggio 7 - Palazzo Ricasoli Firidolfi - 50125 Firenze  
Contatti: 389-2700786 / 335-321349 - [info@istiocitosi.org](mailto:info@istiocitosi.org)





# AIRI

ETS AIRI Associazione Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi

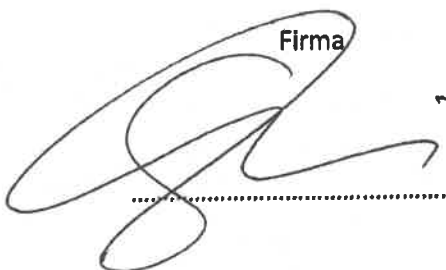
## Delega per la partecipazione all'Assemblea dell'AIRI

### Associazione Italiana Ricerca Istiocitosi

Io sottoscritto Cozzoni Stefano, in qualità di socio di codesta Associazione, **DELEGO** il Sig./ Sig.ra Claudia Bolzoni, nella medesima qualità di socio di codesta Associazione, a rappresentarmi nell'Assemblea dei Soci che si terrà il giorno 21/06/2024, in prima convocazione, o in alternativa il **giorno 22/06/2024, in seconda convocazione.**

A tale scopo, **DICHIARO** di conoscere l'ordine del giorno dell'Assemblea, poiché chiaramente indicato nell'avviso di convocazione della stessa e **CONFERISCO** alla persona da me delegata le più ampie facoltà di legge approvando e ratificando, fin d'ora e senza alcuna riserva, il suo operato.

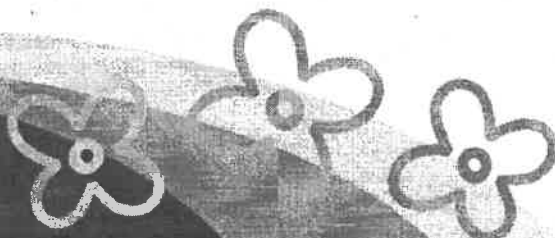
Luogo e data Pisa.....21.6.24

Firma  


[www.istiocitosi.org](http://www.istiocitosi.org)



AIRI - Associazione Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi  
SEDE NAZIONALE  
Via Maggio 7 - Palazzo Ricasoli Firidolfi - 50125 Firenze  
Contatti: 389-2700786 / 335-321349 - [info@istiocitosi.org](mailto:info@istiocitosi.org)





# AIRI

ETS AIRI Associazione Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi

## Delega per la partecipazione all'Assemblea dell'AIRI

### Associazione Italiana Ricerca Istiocitosi

Io sottoscritto Matteo Houston, in qualità di socio di codesta Associazione, **DELEGO** il Sig./ Sig.ra Matisa De Carli, nella medesima qualità di socio di codesta Associazione, a rappresentarmi nell'Assemblea dei Soci che si terrà il giorno 21/06/2024, in prima convocazione, o in alternativa il **giorno 22/06/2024, in seconda convocazione.**

A tale scopo, **DICHIARO** di conoscere l'ordine del giorno dell'Assemblea, poiché chiaramente indicato nell'avviso di convocazione della stessa e **CONFERISCO** alla persona da me delegata le più ampie facoltà di legge approvando e ratificando, fin d'ora e senza alcuna riserva, il suo operato.

Luogo e data 8/6/2024

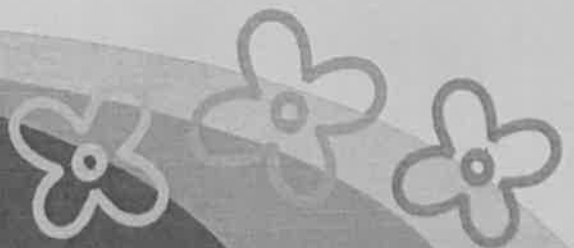
Firma

Matteo Houston

[www.istiocitosi.org](http://www.istiocitosi.org)



AIRI - Associazione Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi  
SEDE NAZIONALE  
Via Maggio 7 - Palazzo Ricasoli Firidolfi - 50125 Firenze  
Contatti: 389-2700786 / 335-321349 - [info@istiocitosi.org](mailto:info@istiocitosi.org)





# AIRI

ETS AIRI Associazione Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi

## Delega per la partecipazione all'Assemblea dell'AIRI

### Associazione Italiana Ricerca Istiocitosi

Io sottoscritto **BOSELLI MARIA ELISA**, in qualità di socio di codesta Associazione, **DELEGO** il ~~Sig./~~ Sig.ra **FRANCESCA BRODO**, nella medesima qualità di socio di codesta Associazione, a rappresentarmi nell'Assemblea dei Soci che si terrà il giorno 21/06/2024, in prima convocazione, o in alternativa il **giorno 22/06/2024, in seconda convocazione.**

A tale scopo, **DICHIARO** di conoscere l'ordine del giorno dell'Assemblea, poiché chiaramente indicato nell'avviso di convocazione della stessa e **CONFERISCO** alla persona da me delegata le più ampie facoltà di legge approvando e ratificando, fin d'ora e senza alcuna riserva, il suo operato.

Luogo e data **MILANO, 16/5/24**

Firma

*Maria Elisa Boselli*

[www.istiocitosi.org](http://www.istiocitosi.org)



AIRI - Associazione Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi  
SEDE NAZIONALE  
Via Maggio 7 - Palazzo Ricasoli Firidolfi - 50125 Firenze  
Contatti: 389-2700786 / 335-321349 - [info@istiocitosi.org](mailto:info@istiocitosi.org)





**TITOLO: Monitoraggio della carica mutazionale dell'allele BRAF in pazienti con Istiocitosi a Cellule di Langerhans in relazione all'outcome clinico: progetto multicentrico / ECHO MUTANT BRAF ALLELE BURDEN IN RELATION TO CLINICAL OUTCOME: A MULTI CENTRE ECHO PROJECT**

**PERIODO:** 1 Marzo 2023 – 29 Febbraio 2024

**ASSEGNISTA:** Dott.ssa Linda Beneforti

### **Introduzione**

L'Istiocitosi a Cellule di Langerhans (ICL) è una malattia rara, clinicamente eterogenea, diagnosticata sia in pazienti pediatrici che adulti. Dati epidemiologici internazionali stimano una prevalenza di 1-2 casi su 100.000 bambini/anno. La diagnosi si basa sull'analisi istologica e immunohistochimica dei tessuti affetti dalle lesioni istiocitiche, ovvero infiltrati granulomatosi di poche cellule simil-dendritiche a fenotipo caratteristico (CD207+/CD1a+) con abbondante presenza di cellule infiammatorie. I pazienti vengono stratificati sulla base della gravità clinica di malattia in "single-system ICL" (SS-ICL), in cui la patologia è limitata ad un solo apparato, o "multi-system-ICL" (MS-ICL), se le lesioni sono presenti in più apparati. A loro volta, le MS-ICL si suddividono in "risk organ positive" (RO+) e "risk organ negative" (RO-) a seconda che siano interessanti midollo osseo, fegato e milza. Gli organi più comunemente affetti sono lo scheletro (77%) e la cute (39%); tuttavia, si osserva anche l'interessamento di polmoni, linfonodi, mucosa orale e sistema nervoso centrale. L'eziopatogenesi della malattia rimane ancora non ben definita. Studi recenti hanno evidenziato il ruolo di molecole implicate nell'infiammazione da un lato e di mutazioni genetiche somatiche dall'altro. Le principali mutazioni riscontrate sono mutazioni attivanti a carico di proto-oncogeni della via RAF-MEK-ERK, con particolare presenza (circa il 50-60% dei casi pediatrici) della mutazione puntiforme missenso V600E del gene *BRAF*. La recente scoperta del ruolo di tali mutazioni nelle lesioni tissutali, così come nei progenitori midollari, dei pazienti affetti ha permesso di ridefinire la ICL come un "disordine proliferativo clonale di origine mieloide a carattere infiammatorio". L'Associazione Italiana di Oncoematologia Pediatrica (AIEOP), sulla base di dati provenienti dai database dei singoli centri, ha documentato nel nostro Paese la presenza di circa 800 nuovi casi di ICL negli ultimi quindici anni. È nata dunque l'esigenza di raccogliere in un unico database nazionale i dati epidemiologici, clinici e di outcome, sia retrospettivi che prospettici, di pazienti ICL sia adulti che pediatrici. In aggiunta, per una sottocoorte che abbia rilasciato consenso informato, è prevista la raccolta centralizzata di campioni biologici presso il Laboratorio Istiocitosi, AOU Meyer.

### **Obiettivi**

In generale, scopo dello studio è quello di valutare il ruolo delle mutazioni della via RAF-MEK-ERK, in particolare di *BRAF*<sup>V600E</sup>, di eventuali altre mutazioni e di possibili biomarcatori di malattia in pazienti ICL in relazione all'attività di malattia e all'outcome. Tale studio, dal titolo "Studio osservazionale retrospettivo e prospettico multicentrico su pazienti affetti da Istiocitosi a cellule di Langerhans" (codice protocollo RICLa) è stato approvato dal Comitato Etico Regionale per la Sperimentazione clinica della regione Toscana-Sezione CEP con parere favorevole in data 28/02/2017. Inoltre, grazie al supporto di un *grant* della "Histio UK Society", promuovente uno studio multicentrico internazionale (5 centri europei) per il monitoraggio non invasivo (biopsia liquida) in pazienti ICL, il progetto si propone di:

1. validare la metodica di digital droplet PCR (ddPCR) per la rivelazione ad altissima sensibilità della mutazione *BRAF*<sup>V600E</sup> nelle lesioni diagnostiche dei pazienti ICL

2. armonizzare le metodiche di analisi di  $BRAF^{V600E}$  su biopsia liquida fra i 5 centri europei aderenti al progetto "Histio UK";
3. valutare se e come i livelli di  $BRAF^{V600E}$  nel DNA libero circolante estratto da plasma (ccfDNA) riflettono l'attività di malattia;
4. valutare se e come i livelli di  $BRAF^{V600E}$  nel DNA genomico estratto da cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC-DNA) riflettono l'attività di malattia;
5. valutare il significato prognostico dei due dati molecolari a time-points definiti (6 settimane e 6 mesi da inizio trattamento), definendo potenziali cut-off;
6. evidenziare, se presente, una diversa informatività dei due dati molecolari in determinati subsets di pazienti;
7. caratterizzare il background mutazionale dei pazienti  $BRAF$  non mutati e correlare tale background con la presentazione clinica e la risposta terapeutica.

### Metodi

- Raccolta di campioni biologici (tessuto lesionale fresco, congelato o incluso in paraffina e sangue periferico) di pazienti con diagnosi istologica di ICL provenienti dai Centri di Oncoematologia Pediatrica della rete AIEOP
- Messa a punto della ricerca di V600E nel gene  $BRAF$  su DNA libero circolante estratto da plasma e su cellule mononucleate del sangue periferico (PBMCs) mediante digital droplet PCR (ddPCR)

### Risultati

#### Relazione semestrale: Settembre 2023

Il primo semestre del progetto ha visto la continuazione del raggiungimento degli obiettivi del progetto HistioUK, producendo risultati relativamente ai punti 4., 5. e 6. di cui sopra. In particolare:

4. l'analisi quantitativa dei livelli di  $BRAF^{V600E}$  nel DNA genomico estratto da PBMC riflette l'estensione di malattia alla diagnosi nei vari sottogruppi clinici, presentando livelli minimi nei pazienti SS, intermedi nei pazienti MS RO- e massimi nei pazienti MS RO+ (**Grafico 1**);
5. i livelli di mutazione, quantificati sia nel plasma che nei PBMC a 6 settimane post-chemioterapia, hanno dimostrato avere un effettivo significato prognostico. Infatti, pazienti che non rispondevano alla chemioterapia e/o che erano andati incontro a riattivazione/progressione di malattia presentano livelli di mutazione più alti nei due substrati (ccfDNA e PBMC) rispetto a pazienti senza tali eventi (**Grafico 2**);
6. la quantificazione di  $BRAF^{V600E}$  sia su ccfDNA che su DNA cellulare estratto da PBMC si è dimostrata utile nel fornire informazioni complementari in specifici sottogruppi clinici di pazienti ICL. Infatti, in pazienti SS con malattia a rischio (multifocale ossea e/o con lesioni a rischio di coinvolgimento del sistema nervoso centrale), la positività alla mutazione viene spesso riscontrata nel plasma ma non nelle cellule circolanti, o viceversa. Tale osservazione è emersa sia nei campioni prelevati alla diagnosi che in quelli delle 6 settimane post-chemioterapia. L'analisi di entrambi di substrati, quindi, consente di diminuire i casi falsi negativi nonché di aumentare la comprensione delle basi biologiche della malattia.

**Grafico 1:** livelli della mutazione  $BRAF^{V600E}$  nel DNA genomico estratto da PBMC nei diversi sottogruppi clinici di pazienti ICL alla diagnosi di malattia.

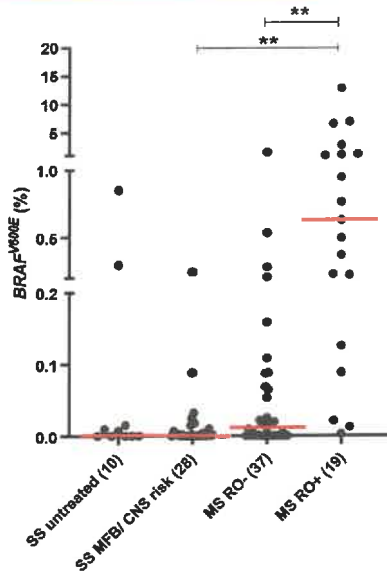


Gráfico 2: livelli della mutazione  $BRAF^{V600E}$  nel cfDNA (destra) e nel DNA estratto da PBMC (sinistra) a 6 settimane post-chemioterapia in relazione all'outcome.

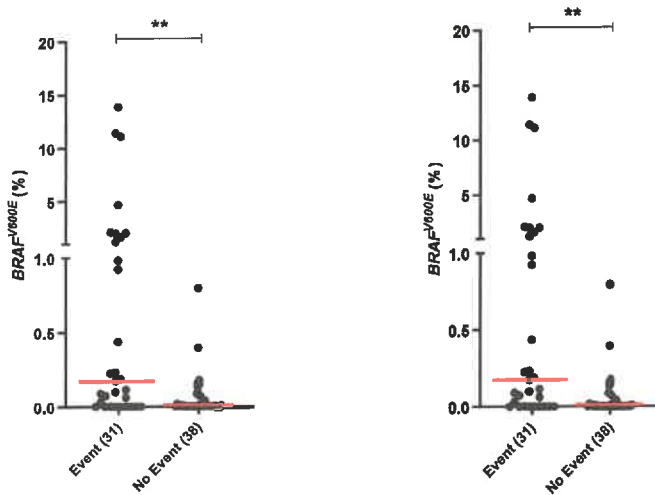
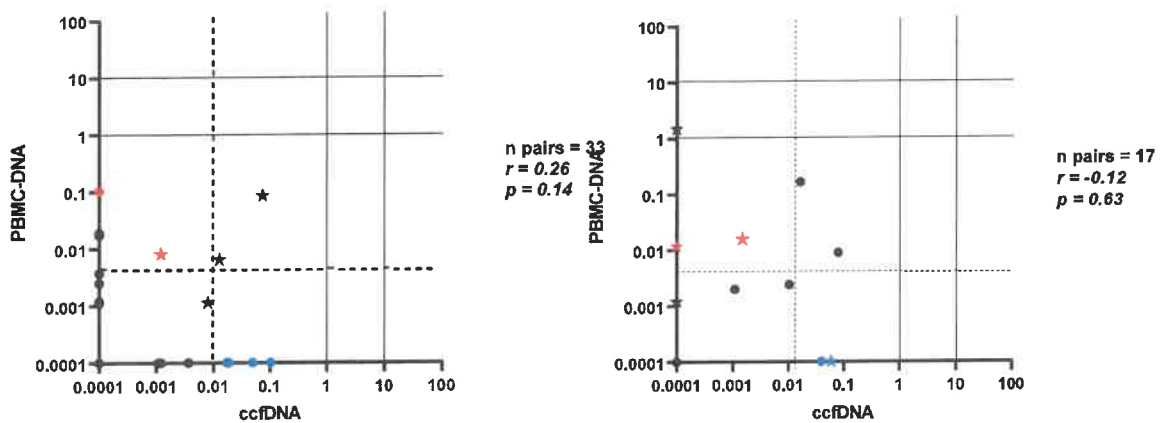
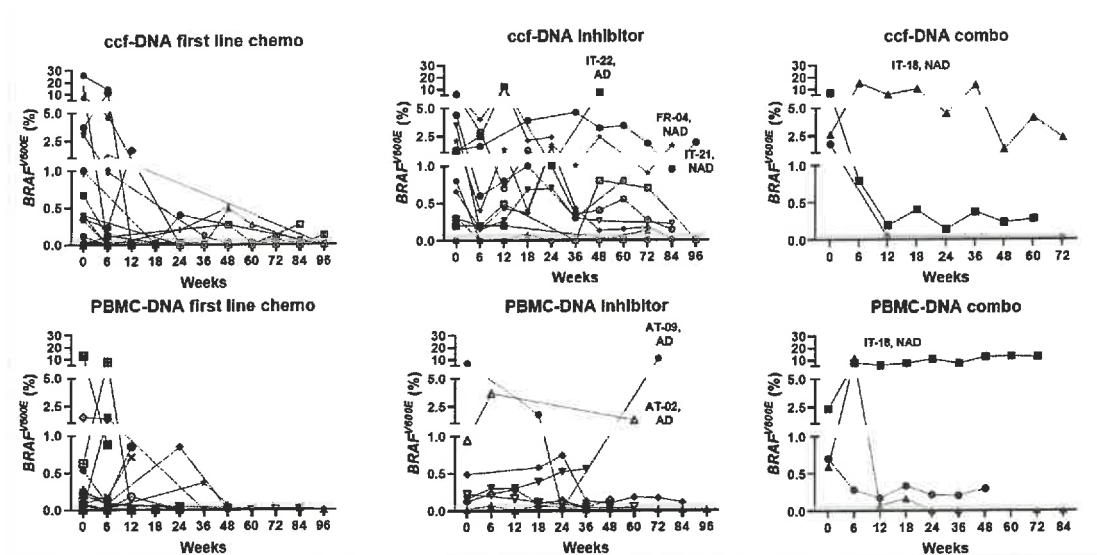


Gráfico 3: correlazione fra i livelli della mutazione  $BRAF^{V600E}$  nel cfDNA e nel DNA estratto da PBMC alla diagnosi (sinistra) e alle 6 settimane post-chemioterapia (destra) in pazienti SS a rischio. In blu: pazienti positivi su cfDNA ma negativi su PBMC per la mutazione. In rosso: pazienti negativi su cfDNA ma positivi su PBMC per la mutazione.



**Relazione annuale: Febbraio 2024**

Il secondo semestre del progetto si è incentrato sul comprendere l'andamento della mutazione  $BRAF^{V600E}$  su ccfDNA e DNA estratto da PBMC nel lungo periodo (96 mesi) in pazienti trattati con sola chemioterapia, trattati con soli inibitori della via delle MAPK e trattati con schemi di terapia combinata. I dati preliminari mostrano come i livelli di mutazione in circolo vengono abbattuti nel primo gruppo mentre rimangono oscillanti in pazienti trattati con inibitori. Tali oscillazioni, tuttavia, non si associano ad un peggioramento della situazione clinica che, anzi, rimane stabilmente positiva nella maggior parte dei casi. Questa discrepanza potrebbe sottendere uno specifico meccanismo d'azione degli inibitori le cui basi sono sicuramente da investigare più approfonditamente in futuro.



**Presentazioni, Abstract e Pubblicazioni:**

- **Abstract:** "CSF LIGHT NEUROFILAMENT LEVELS FOR EARLY DETECTION OF NEURODEGENERATION IN PATIENTS WITH LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS" – Histiocyte Society Congress, Athens 2023.
- **Abstract:** BRAFV600E MUTATIONAL LOAD INTO DIFFERENT BONE MARROW COMPARTMENTS IN CHILDREN WITH MULTISYSTEM LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS - Histiocyte Society Congress, Athens 2023.
- **Pubblicazione Scientifica (Review):** Chinnici A, Beneforti L, Pegoraro F, Trambusti I, Tondo A, Favre C, Coniglio ML, Sieni E. "Approaching hemophagocytic lymphohistiocytosis". *Front Immunol.* 2023 Jun 22;14:1210041. doi: 10.3389/fimmu.2023.1210041. PMID: 37426667; PMCID: PMC10324660.
- **Pubblicazione Scientifica (Article):** "Outcome of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: report on 148 patients from the Italian Registry". Francesco Pegoraro, Aurora Chinnici, Linda Beneforti, Michele Tanturli, Irene Trambusti, Carmela De Fusco, Concetta Micalizzi, Torino, Simone Cesaro, Stefania Gaspari, Fabiola Dell'Acqua, Alessandra Todesco, Maurizio Aricò, Claudio Favre, Annalisa Tondo, Maria Luisa Coniglio, Elena Sieni, for the AIEOP Histiocytosis Working Group.
- **Pubblicazione Scientifica (Case Report) in revisione:** "Vemurafenib combined with cytarabine and cladribine resulted in clinical efficacy but persistent BRAFV600E clone in a new-born affected by high-risk Langerhans Cell Histiocytosis". Linda Beneforti, Aurora Chinnici, Maria Luisa Coniglio, Maria Rosaria Papa, Liana Punzi, Elena Sieni and Carmela De Fusco

Firenze, 18/06/2024

*Linda Beneforti*

**Relazione sul progetto *Caratterizzazione funzionale e genetica della Linfoistiocitosi Emofagocitica e nuove prospettive***

**presentato da Aurora Chinnici**

**Introduzione**

La linfoistiocitosi emofagocitica (HLH) è una rara malattia caratterizzata da sindrome iperinflammatoria causata da una risposta immunitaria incontrollata e inefficace. Le sue manifestazioni principali sono rappresentate da febbre persistente senza causa apparente, epatosplenomegalia, pancitopenia e in alcuni casi si può osservare emofagocitosi all'esame morfologico dell'aspirato midollare. La forma familiare della malattia, Linfoistiocitosi Emofagocitica Familiare (LEF o FHL), è stata descritta nel 1952 e si trasmette con modalità autosomica recessiva, con frequenza 1:50.000. L'esordio è solitamente nei primi mesi di vita, in rari casi può esordire in età più avanzata o addirittura adulta ed è di solito scatenata da un'infezione virale. L'analisi funzionale dei bambini affetti documenta un difetto di attività *natural killer* (NK) come base patogenetica, riscontrabile tramite un difetto nel processo di degranulazione *in vitro*. Ad oggi l'unica cura è il trapianto di midollo osseo. La FHL è una sindrome geneticamente eterogenea e ad oggi sono noti 4 geni-malattia: *PRF1* (FHL2), *UNC13D* (FHL3), *STX11* (FHL4) e *STXBP2* (FHL5). Un difetto genetico si riscontra in circa l'80% dei casi familiari. Un quadro clinico simile alla FHL può essere associato ad altri difetti genetici responsabili di altre patologie: la Sindrome Linfoproliferativa X-linked di tipo 1 (XLP1) associata a mutazioni nel gene *SH2D1A*, Sindrome Linfoproliferativa X-linked di tipo 2 (XLP2) associata a mutazioni nel gene *BIRC4A*, la Sindrome di Griscelli (GS), associata a mutazioni nel gene *RAB27A* e la Sindrome Chediak-Higashi (CHS), associata a mutazioni nel gene *LYST*. L'analisi genetica è l'unica che permette la diagnosi definitiva e differenziale e, purtroppo, ad oggi l'unica cura resta il trapianto di midollo osseo.

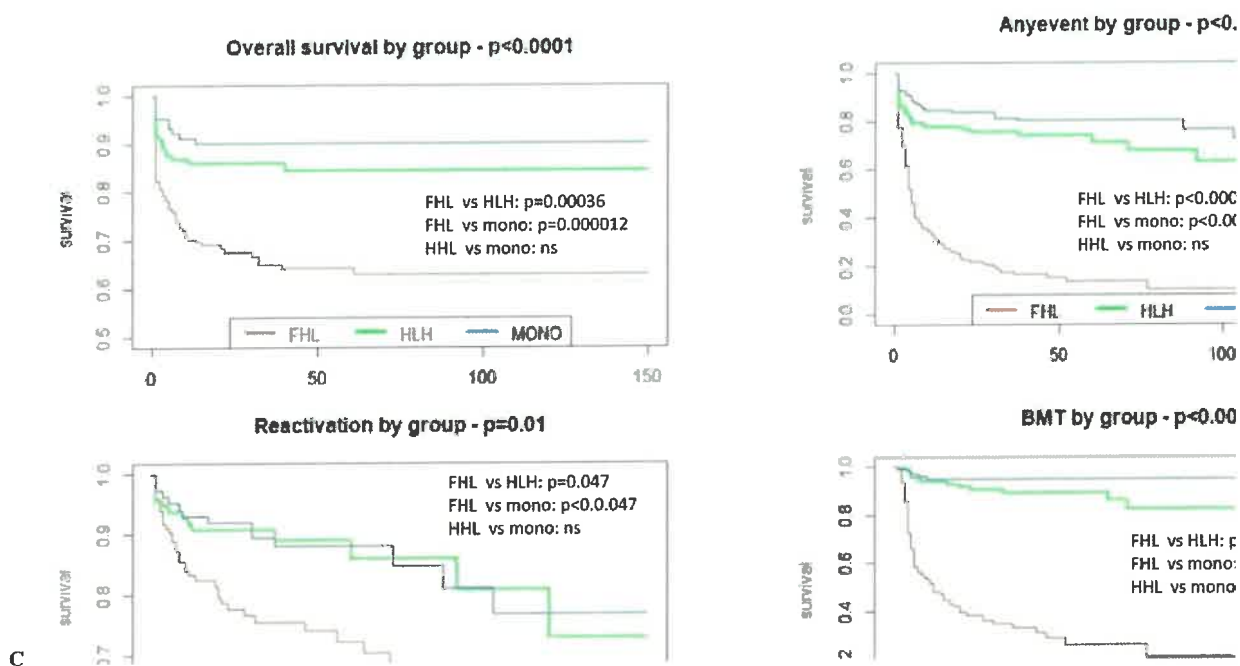
**Obiettivi**

- Studio genetico e funzionale dei pazienti con HLH, con il principale scopo di individuare i pazienti affetti dalle forme familiari e assegnare un marcatore genetico ad un numero sempre maggiore di pazienti in modo da avviarli il più rapidamente possibile al trapianto di cellule staminali emopoietiche, unica terapia ad oggi in grado di curare il paziente;
- Individuazione di correlazioni genotipo-fenotipo;
- Studio dei fattori genetici predisponenti le sindromi emofagocitiche;
- Ampliamento dei test funzionali a disposizione.

**Metodi**

L'iter di processamento dei campioni è il seguente: in prima battuta viene effettuata la valutazione citofluorimetrica dell'espressione intra-citoplasmatica di perforina e della degranulazione mediante lo studio di espressione del marcatore CD107a. L'espressione difettiva indirizza l'analisi genetica rispettivamente verso i geni di *Perforina 1* (*PRF1*) o della degranulazione (*UNC13D*, *STXBP2*, *STX11*). Situazioni clinicamente particolari collegate a deficit di pigmento ci inducono a estendere l'analisi a *RAB27A* o *LYST*. Nel caso di pazienti maschi con sindrome linfoproliferativa lo studio viene esteso anche ai geni *SH2D1A* e *BIRC4*. In caso di mancata identificazione di una mutazione nei geni noti o di un quadro clinico suggestivo di ulteriori indagini, si procede con la Next generation sequencing sull'esoma clinico per indagare su una maggiore quantità di geni.





Un altro articolo in preparazione riguarda la capacità diagnostica del sequenziamento di ultima generazione (Next Generation Sequencing, NGS) in pazienti con manifestazioni HLH. Infatti, nell'ultimo decennio sono stati identificati altri geni predisponenti ad HLH che coinvolgono vie diverse del sistema immunitario, per alcuni dei quali sono disponibili terapia mirate. In particolare, su una coorte di 128 pazienti, mutazioni correlabili al fenotipo sono state identificate nel 73% dei casi, con una capacità diagnostica elevata rispetto a quanto ad oggi presente in letteratura.

#### Prospettive future

- Redazione di un articolo sulle forme monoalleliche;
- Redazione di un articolo scientifico sulla capacità diagnostica della NGS nella coorte di pazienti a nostra disposizione;
- Ampliamento del numero di studi funzionali attualmente utilizzati, estendendo lo studio anche ad altri marcatori (HLA-DR, CD38, test funzionalità delle proteine SAP e XIAP) alle citochine plasmatiche (IL1beta, TNFalfa, IL6, IL18, IFNgamma, IL-10).



## RENDICONTO ECONOMICO 2023

*Periodo di riferimento 01/01/2023 – 31/12/2023, redatto ai sensi dell'articolo 13 del Codice del Terzo settore (Dlgs 117/2017) con il principio del rendiconto di cassa (Mod. D del Dlgs 05/03/2020).*



AIRI - ASSOCIAZIONE Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi ETS  
Via Maggio 7 50125 Firenze

RENDICONTO PER CASSA - ANNO 2023

USCITE		31/12/2023	31/12/2022	ENTRATE		31/12/2023	31/12/2022
<b>A) USCITE da attività di interesse generale</b>				<b>A) ENTRATE da attività di Interesse generale</b>			
1) Materie prime, sussidiarie, di consumo e di merci		345,00	159,00	1) Entrate da quote associative e apporti dei fondatori		1.550,00	1.600,00
2) Servizi		5.561,00	7.840,00	2) Entrate dagli associati per attività mutuali		-	-
3) Godimento beni di terzi		-	-	3) Entrate per prestazioni e cessioni ad associati e fondatori		-	-
4) Personale		50.000,00	50.000,00	4) Erogazioni liberali		10.397,00	8.453,00
5) USCITE diverse di gestione		201,00	344,00	5) Entrate del 5 per mille		26.403,00	27.870,00
		-	-	6) Contributi da soggetti privati		-	-
		-	-	7) Entrate per prestazioni e cessioni a terzi		-	-
		-	-	8) Contributi da enti privati		-	-
		-	-	9) Contributi da enti pubblici		-	-
		-	-	10) Altre entrate		-	-
<b>Totale</b>		<b>56.107,00</b>	<b>58.343,00</b>	<b>Totale</b>		<b>38.350,00</b>	<b>37.923,00</b>
				<b>Avanzo/disavanzo attività di interesse generale (+/-)</b>		<b>17.757,00</b>	<b>-</b>
							<b>20.420,00</b>
<b>B) USCITE da attività diverse</b>				<b>B) ENTRATE da attività diverse</b>			
1) Materie prime, sussidiarie, di consumo e di merci		-	-	1) Entrate per prestazioni e cessioni ad associati e fondatori		-	-
2) Servizi		-	-	2) Contributi da soggetti privati		-	-
3) Godimento beni di terzi		-	-	3) Entrate per prestazioni e cessioni a terzi		-	-
4) Personale		-	-	4) Contributi da enti pubblici		-	-
5) USCITE diverse di gestione		-	-	5) Entrate da contratti con enti pubblici		-	-
		-	-	6) Altre entrate		-	-
<b>Totale</b>		<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>Totale</b>		<b>-</b>	<b>-</b>
				<b>Avanzo/disavanzo attività diverse (+/-)</b>		<b>-</b>	<b>-</b>
<b>C) USCITE da attività di raccolta fondi</b>				<b>C) ENTRATE da attività di raccolta fondi</b>			
1) USCITE per raccolte fondi abituali		-	-	1) Entrate da raccolte fondi abituali		-	-
2) USCITE per raccolte fondi occasionali		2.533,00	1.834,00	2) Entrate da raccolte fondi occasionali		2.266,00	2.870,00
3) Altre uscite		-	-	3) Altre entrate		-	-
<b>Totale</b>		<b>2.533,00</b>	<b>1.834,00</b>	<b>Totale</b>		<b>2.266,00</b>	<b>2.870,00</b>
				<b>Avanzo/disavanzo attività di raccolta fondi (+/-)</b>		<b>267,00</b>	<b>1.036,00</b>
<b>D) USCITE da attività finanziarie e patrimoniali</b>				<b>D) ENTRATE da attività finanziarie e patrimoniali</b>			
1) Su rapporti bancari		351,00	373,00	1) Da rapporti bancari		-	-
2) Su investimenti finanziari		-	-	2) Da altri investimenti finanziari		-	-
3) Su patrimonio edilizio		-	-	3) Da patrimonio edilizio		-	-
4) Su altri beni patrimoniali		-	-	4) Da altri beni patrimoniali		-	-
5) Altre uscite		-	-	5) Altre entrate		-	-
<b>Totale</b>		<b>351,00</b>	<b>373,00</b>	<b>Totale</b>		<b>-</b>	<b>-</b>
				<b>Avanzo/disavanzo attività finanziarie e patrimoniali (+/-)</b>		<b>-351,00</b>	<b>373,00</b>
<b>E) USCITE di supporto generale</b>				<b>E) ENTRATE di supporto generale</b>			
1) Materie prime, sussidiarie, di consumo e di merci		-	-	1) Entrate da distacco del personale		-	-
2) Servizi		-	-	2) Altre entrate di supporto generale		-	-
3) Godimento beni di terzi		-	-			-	-
4) Personale		-	-			-	-
5) Altre uscite		-	-	<b>Totale</b>		<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Totale</b>		<b>-</b>	<b>-</b>			<b>-</b>	<b>-</b>
<b>TOTALE ONERI E COSTI</b>		<b>58.991,00</b>	<b>60.550,00</b>	<b>TOTALE ENTRATE DELLA GESTIONE</b>		<b>40.616,00</b>	<b>40.793,00</b>
				<b>Avanzo/disavanzo d'esercizio prima delle imposte (+/-)</b>		<b>18.375,00</b>	<b>-</b>
				<b>Imposte</b>		<b>-</b>	<b>19.757,00</b>
<b>Avanzo/disavanzo d'esercizio prima di investimenti e disinvestimenti patrimoniali e finanziamenti (+/-)</b>				<b>Avanzo/disavanzo d'esercizio prima di investimenti e disinvestimenti patrimoniali e finanziamenti (+/-)</b>		<b>18.375,00</b>	<b>-</b>
							<b>19.757,00</b>
<b>Uscite da investimenti in immobilizzazioni o da deflussi di capitale di terzi</b>		<b>31/12/2023</b>	<b>31/12/2022</b>	<b>Entrate da disinvestimenti in immobilizzazioni o da flussi di capitale di terzi</b>		<b>31/12/2023</b>	<b>31/12/2022</b>
1) Investimenti in immobilizzazioni inerenti alle attività di interesse generale		-	-	1) Disinvestimenti di immobilizzazioni inerenti alle attività di interesse generale		-	-
2) Investimenti in immobilizzazioni inerenti alle attività diverse		-	-	2) Disinvestimenti di immobilizzazioni inerenti alle attività diverse		-	-
3) Investimenti in attività finanziarie e patrimoniali		-	-	3) Disinvestimenti di attività finanziarie e patrimoniali		-	-
4) Rimborso di finanziamenti per quota capitale e di prestiti		-	-	4) Ricevimento di finanziamenti e di prestiti		-	-
<b>Totale</b>		<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>Totale</b>		<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
				<b>Imposte</b>		<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
<b>Avanzo/disavanzo da entrate e uscite per investimenti e disinvestimenti patrimoniali e finanziamenti (+/-)</b>				<b>Avanzo/disavanzo da entrate e uscite per investimenti e disinvestimenti patrimoniali e finanziamenti (+/-)</b>		<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
				<b>Avanzo/disavanzo d'esercizio prima di investimenti e disinvestimenti patrimoniali e finanziamenti (+/-)</b>		<b>-18.375,00</b>	<b>-19757,00</b>
				<b>Avanzo/disavanzo da entrate e uscite per investimenti e disinvestimenti patrimoniali e finanziamenti (+/-)</b>		<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
				<b>Avanzo/disavanzo (+/-)</b>		<b>-18.375,00</b>	<b>-19757,00</b>

# RELAZIONE DEL PRESIDENTE

## BILANCIO CONSUNTIVO 2023

### USCITE per complessivi € 58.991

- ❖ € 50.000: lavoro di ricerca delle dott.sse Linda Beneforti: "Monitoraggio della carica mutazionale dell'Allele V600E bRaf in pazienti con ICL in relazione all'outcome clinico" progetto multicentrico collegato alla neo-associazione europea ECHO (Responsabile scientifico dott.ssa Elena Sieni) che ha durata pluriennale e Aurora Chinnici "Caratterizzazione funzionale e genetica della Linfoistiocitosi Emofagocitica e nuove prospettive"
- ❖ € 5.561 sono state così distribuite: € 4000 lavoro di segreteria e coordinamento, presentazione rendicontazioni 5per1000, ed € 1.561 per altri servizi (gestione social e sito, etc.)
- ❖ Ritenute fiscali sulle collaborazioni pari ad € 201
- ❖ Raccolta Fondi Occasionale: € 2.533 Acquisto materiale per lo svolgimento della Camminata Airi che si è svolta a Viterbo
- ❖ Spese generali inerenti l'attività della associazione € 345
- ❖ Costi vari banche: € 351

### ENTRATE per complessivi € 40.616

- ❖ Quote associative € 1.550
- ❖ Donazioni € 10.397
- ❖ Contributo 5 per 1000 € 26.403 (minore di circa 500 euro rispetto all'anno scorso)
- ❖ Raccolta Fondi Occasionale: € 2.266 (Camminata AIRI – Viterbo)

DISAVANZO DI ESERCIZIO \_\_\_\_\_ € **-18.375**

## **BILANCIO PREVISIONALE 2024**

- ❖ L'assegno di ricerca annuale delle dott.sse Linda Beneforti e Aurora Chinnici da € 25.000 ciascuna viene confermato anche per il prossimo anno
- ❖ Euro 5.000 per spese congressuali (biglietti aerei, iscrizioni a congressi e varie)
- ❖ Euro 4.000 per spese iniziative (gadget, buffet, panettoni, uova solidali, ecc)
- ❖ Euro 2.000 Ritenute, tasse
- ❖ Euro 5.000 spese di gestione delle attività di segreteria (Angela Palermo)
- ❖ Euro 1.500 Marco Stefan (gestione sito) e Nicola Guerrieri (gestione social per incrementare visibilità e pubblicità per il 5permille).

\*\*\*\*\*

*In conclusione, l'anno 2023 evidenzia un disavanzo negativo di € 18.375, un trend che, con piccole differenze, si ripete da qualche anno, così come per il contributo del 5 per 1000.*

*La questione è che se vogliamo aumentare gli sforzi per altri investimenti nella ricerca e tutto ciò che è inerente ad essa, abbiamo la necessità di incrementare le attività di volontariato e di raccolta fondi, affinché si possa arrivare a un bilancio attivo e si possano sviluppare nuovi progetti.*

*Un altro problema che riscontriamo e sul quale stiamo lavorando è la difficoltà di avere centri con medici preparati sia per i bambini ma anche per gli adulti.*

*Le dimissioni del dott. Maurizio Aricò dal Comitato Scientifico ci privano non solo di un riferimento importante per i pazienti ma anche per i medici ai quali Aricò avrebbe potuto trasmettere molte conoscenze.*

*Durante quest'anno gli sforzi del gruppo del Direttivo, in particolare Angela Palermo e Giovanni Passarella si sono concentrati nell'aggiornamento dello Statuto dell'Airi e nella preparazione di tutti gli aspetti burocratici necessari per l'entrata nel Registro Unico del Terzo Settore, un lavoro che ha richiesto molto lavoro e attenzione e del quale ringrazio e ringraziamo tutti con grande riconoscenza.*

Firenze, lì 22/06/2024

La presidente

*Marisa De Carli*