



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

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

CHIEDE

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

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

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

Innovazione

Green

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

Nome dell'Ente finanziatore pubblico o privato: Italfarmacia Srl

Persona di Riferimento: Mario Marchetti Telefono 3483329783

Email marchetti_mario@libero.it

Descrizione del Progetto: Immunonutrizione nel paziente oncologico

Le alterazioni dello stato nutrizionale che spesso si configura nei pazienti oncologici è un processo parzialmente reversibile se affrontato tempestivamente. In questo caso esistono evidenze scientifiche che eventuali correttivi nutrizionali possano influenzare positivamente la prognosi dei pazienti e la tolleranza verso i trattamenti oncologici sistemici con un netto miglioramento della qualità di vita e del performance status. La malnutrizione associata al cancro è universalmente riconosciuta come segno prognostico sfavorevole in numerose condizioni neoplastiche. In questi casi, infatti, è stato riscontrato un significativo deficit dell'efficienza immunologica umorale e cellulare, e profonde alterazioni di funzioni tessutali e riparative indispensabili per contrastare l'evoluzione di malattia e per contrastare gli effetti collaterali dei farmaci antitumorali. Le alterazioni dello stato nutrizionale sono state correlate all'attivazione di diversi pathway cito/chemochinici e processi infiammatori cronici in risposta all'ipossia tumore associata o a una risposta immunologica inappropriata scatenata dalle cellule tumorali o dai farmaci antitumorali. In questo contesto l'attivazione di HIF con il coinvolgimento del pathway purinico e la conseguente produzione inappropriata di fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α), l'interleuchina-1 (IL-1), l'interleuchina-6 (IL-6) e l'interferone- γ (IFN- γ) sono stati correlati in un circolo vizioso reciproco con lo stato nutrizionale. I suddetti processi infatti interferiscono attivamente con la produzione di leptina e imitano l'effetto di feedback negativo della leptina sulla produzione ipotalamica di ormoni, come il neuropeptide Y (NPY), portando a una ridotta assunzione di cibo e ad un aumento del dispendio



energetico favorendo la comparsa della sindrome anoressia-cachessia. A livello muscolare l'infiammazione aumenta il catabolismo proteico e favorisce la deplezione muscolare. La perdita di massa muscolare, forza muscolare e fatica sono indicatori di malnutrizione. Il 50% delle morti per cancro sono attribuite alle tipologie di cancro maggiormente associate alla comparsa di stati cachettici (pancreas, esofago, stomaco, polmone, colon). Sono stati proposti nuovi interventi volti a diminuire i rischi di complicanze nei pazienti oncologici. Uno di questi interventi è l'immunonutrizione. L'immunonutrizione trova indicazione soprattutto nei soggetti oncologici candidati e/o sottoposti a trattamento chirurgico e radioterapico. Tale categoria di pazienti presenta un elevato rischio nutrizionale e spesso un quadro di malnutrizione calorico-proteica (MCP) conclamata già al momento della diagnosi. Le complicanze infettive postoperatorie o radioterapiche si verificano fino al 30% dei pazienti sottoposti a resezione chirurgica per cancro o radioterapia. Fornendo nutrienti chiave, l'immunonutrizione può svolgere un ruolo importante nella riduzione delle infezioni postoperatorie. I nutrienti più studiati nelle formule di immunonutrizione sono arginina, glutammina, acidi grassi omega-3 e nucleotidi. Nello specifico questi substrati agiscono modulando l'attività dei linfociti T e B, diminuendo il rilascio di citochine ed eicosanoidi pro-infiammatori, promuovendo l'immunità cellulo-mediata ed aumentando la capacità di fagocitosi dei macrofagi e dei livelli sierici di immunoglobuline, interleuchina 2 e dei suoi recettori. L'immunonutrizione somministrata per via orale ha diversi vantaggi clinici in quanto non invasiva, auto-amministrabile, sicura e conforme ai protocolli di recupero avanzato dopo l'intervento chirurgico.

Questo è uno studio multifattoriale a bracci paralleli che prevede su pazienti oncologici con neoplasie toraco-polmonari, dell'apparato gastroenterico e della mammella che prevede:

- 1) il monitoraggio degli effetti biologici (effetto pro-infiammatorio e biochimico, rilascio di citochine/chemochine e sottopopolazioni linfocitarie) delle alterazioni nutrizionali lungo il decorso di malattia;
- 2) le influenze in termini di interferenza farmacologica con terapie oncologiche tradizionali e innovative; valore prognostico e predittivo dello stato di malnutrizione e degli eventuali correttivi nutrizionali.
- 3) Valutare l'efficacia di specifici immunonutrienti sulla prognosi, sulla risposta e tolleranza ai trattamenti e sulla qualità di vita.

Obiettivi formativi: il dottorando sarà formato su un approccio innovativo, l'Oncologia delle 4P: Prevenzione del secondo evento; Personalizzazione della cura, sulla base del monitoraggio costante nel tempo dei parametri, degli effetti biologici delle alterazioni nutrizionali lungo il decorso della malattia, della body composition, dell'individualità metabolica del soggetto; Predizione del rischio, grazie agli algoritmi ottenibili dalla raccolta dati; Partecipazione attiva del paziente, attraverso un rapporto medico-paziente che sia basato sull'informazione di tutti gli aspetti del percorso che dovrà affrontare.

Attività previste:

Lo screening nutrizionale iniziale sarà effettuato entro 48 ore dalla presa in carico del paziente. La valutazione dei parametri avverrà, previa raccolta di consenso informato da parte dei pazienti, al momento della loro presa in carico presso la nostra UOC.

Il principale parametro utilizzato per valutare l'entità della malnutrizione è la perdita di peso corporeo (in molti studi si accetta come significativo un calo ponderale involontario negli ultimi 6 mesi > 10% rispetto al peso abituale, o maggiore del 5% in un mese). In assenza del peso abituale può essere



considerato indicativo di malnutrizione un peso corporeo inferiore del 20% rispetto al peso ideale. Un calo ponderale significativo è in grado di condizionare un peggioramento dell'evoluzione clinica. Altri parametri che saranno valutati sono:

- l'indice creatinina/altezza che stima la massa magra in quanto la creatinina urinaria costituisce il prodotto finale del metabolismo della creatina presente principalmente nel tessuto muscolare [creatinuria delle 24 ore/creatinina urinaria ideale (valutata in funzione di altezza e sesso secondo le tabelle di riferimento) x 100];
- l'albumina che quando è bassa si associa ad una prognosi più sfavorevole;
- la transferrina che con la sua breve emivita (8 giorni) ed il suo pool corporeo relativamente piccolo riflette fedelmente la perdita ed il recupero del patrimonio proteico;
- la prealbumina che con l'emivita di 2-3 giorni può aiutare a monitorare la risposta al trattamento nutrizionale.

Si terrà in considerazione anche la PCR che associata ad ipoalbuminemia riflettono lo stato infiammatorio e il declino nutrizionale con una diminuzione della clearance di farmaci e tossine ed un aumento del rischio di tossicità della terapia farmacologica. Si valuterà anche l'indice di massa corporea (IMC, spesso indicato con BMI, Body Mass Index) [IMC = peso (kg)/altezza² (m²)]; valori di IMC < 18.5 kg/m² sono oggi considerati indicatori di malnutrizione, valori di IMC di 14-15 kg/m² sono associati ad aumentata mortalità, valori > 25 kg/m² indicano sovrappeso e quelli > 30 kg/m² obesità. Inoltre, si studierà la composizione corporea mediante tomografia computerizzata (TC) al basale e per tutto il periodo di trattamento e follow-up. Qualora non sia acquisibile alcuna informazione sul peso abituale si farà riferimento alla stima del peso ideale.

Analisi cito/chemochinica su sangue periferico:

- A- TNF alfa, IL-2, IL8, IL12, IL4, IL17 e leptina
- B- Analisi immunocitofluorimetrica delle sottopopolazioni linfocitarie (TH1, TH2, TH17) e natural killer

Body composition, microbiota e immunonutrizione personalizzata:

si procederà con l'analisi della composizione corporea, tramite metodica Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) dei pazienti e la analisi del microbiota. Sulla base dei risultati ottenuti, verrà somministrata un'immunonutrizione personalizzata.

L'immunonutrizione si basa sul concetto che la malnutrizione peggiora la funzione immunitaria. Per questo motivo, coinvolge un'alimentazione arricchita con vari farmaconutrienti (Omega 3, Vitamina C, Arginina, Glutamina, Selenio, Zinco, Vitamina E e Vitamina D) per modulare la risposta infiammatoria e migliorare la risposta immunitaria e gli outcome del paziente. Per l'immunonutrizione è prevista una base proteica quantificata sulla massa muscolare, ottenuta dall'analisi DXA, la cui composizione sarà prevalentemente di origine vegetale, garantendo la presenza di tutti gli amminoacidi essenziali. Grazie all'analisi del microbiota sarà possibile personalizzare la quota di acidi grassi a catena corta, per modulare la risposta dei CD8+ T-Cell e migliorare ulteriormente la risposta all'immunoterapia nel cancro.



La durata globale dello studio si potrebbe ragionevolmente quantificare in 3 anni, un tempo utile a definire l'impatto dell'immunonutrizione sull'outcome dei pazienti oncologici.

Questi parametri saranno raccolti all'interno di un database insieme ad altri dati come il sesso, la sede del tumore, la presenza o assenza di metastasi, la tipologia di intervento, chemioterapia e radioterapia, eventi avversi. Si procederà successivamente all'indagine statistica che ci consentirà di valutare l'efficacia dell'immunizzazione per os nei pazienti che presentano uno stato di malnutrizione al basale in termini di PFS e OS rispetto ad un gruppo controllo di pazienti non candidati ad immunonutrizione.

Attinenza del progetto all'area indicata: la riduzione dell'utilizzo dei farmaci e del minore impatto ambientale sulla produzione, unitamente alla selezione delle proteine vegetali rispetto alle proteine animali, con effetto positivo sull'impronta ecologica, rende la scelta dell'immunonutrizione di precisione, sopra descritta, di elezione per una scelta green.

Risultati attesi: 1) miglioramento outcome pazienti; 2) miglioramento profilo infiammatorio; 3) miglioramento profilo metabolico; 4) miglioramento della composizione corporea.

Azienda pubblica o privata coinvolta nazionale o straniera in cui si prevede di far svolgere il periodo obbligatorio da 6 a 12 mesi previsto dal Decreto Ministeriale: Italfarmacia Srl.

Firma
Antonio De Lorenzo