VERBALE ASSEMBLEA ORDINARIA DEI SOCI

7 Giugno 2025

Oggi, Sabato 7 Giugno 2024 alle ore 14,30, 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 2024;
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 17/05/2025 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 06/06/2024 alle ore 8,00, è andata deserta;
- sono presenti in proprio n. **13 Soci**: DE CARLI MARISA, PASSARELLA GIOVANNI, PALERMO ANGELA, BRODO FRANCESCA, CARMIGNANI ELISABETTA, SPONCHIADO FRANCO, CAPOFERRI FRANCESCA, BALDONI RICCARDO, AGATI ILARIA, AVALLONE MATILDE, BALLERINI MAURIZIO, BRESCHI RICCARDO e FEROCI GIULIA;
- sono presenti per delega n. **7 Soci**: SATRIANO PAMELA (delega a Palermo Angela), BOSELLI MARTA ELISA (delega a Brodo Francesca), BALDONI MARIO (delega a Baldoni Riccardo), TAMBELLINI Stefano (delega a Avollone Matilde); AVALLONE CLAUDIO (delega a Passarella Giovanni), DE SIMONE GIUSEPPPINA (delega a De Carli Marisa), ENRICO AVALLONE (delega a Sponchiado Franco). Tutte le deleghe, allegate al presente verbale, 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 e le **Dott.sse Irene Trambusti** e **Linda Beneforti** componenti del gruppo di assistenza clinica e ricerca sulle Istiocitosi dell'AOU IRCCS Meyer;

www.istiocitosi.org
AIRI - Associazione Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi
SEDE NAZIONALE
Viale Giacomo Matteotti, 42 - 50125 Firenze
Contatti: 389-2700786 / 335-321349 - info@istiocitosi.org

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. **20 Soci** (in proprio e per delega) tutti regolarmente inscritti a Libro Soci ed in regola con il versamento delle quote associative.

****

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

- lo scorso 01/04/2025, come deliberato dal Consiglio Direttivo il 30/01/2025, si è tenuto un incontro con la Direzione Sanitaria dell'AOU Meyer, con la partecipazione della Dott.ssa Sieni e della Dott.ssa Tondo, con lo scopo di ribadire il nostro impegno nel sostegno dei pazienti e della ricerca. La Direzione Sanitaria, riconoscendo il prezioso ruolo svolto dall'Associazione, ha accolto la nostra richiesta impegnandosi a contribuire alle spese, fin qui sostenute da AIRI, per il supporto delle ricercatrici. Pertanto, entro fine anno, verrà pianificato un nuovo incontro per la definizione degli impegni;
- in attuazione di quanto già deliberato, il Consiglio Direttivo ha deliberato, ai sensi dell'art. 4 dello Statuto Sociale, la cancellazione dal Registro dei Soci di coloro che non in regola con il versamento delle quote associative annuali e pur avendo ricevuto comunicazione di sollecito per il versamento delle stesse non hanno regolarizzato i versamenti entro il termine ultimo per adempiere indicato (vedi verbale del Consiglio Direttivo del 30/01/2025);
- Lo scorso 30/04/2025 si è conclusa la campagna per il versamento della Quota Associativa 2025 per la quale sono risultate non ancora pervenute le quote annuali di alcuni Soci. Ad essi è stata inviata comunicazione di sollecito per il versamento delle quote come disposto dell'art. 4 dello Statuto, secondo il quale, il Consiglio Direttivo ne delibererà l'esclusione per mancato pagamento della quota annuale di iscrizione decorsi 6 mesi dal termine ultimo per adempiere;
- il Consiglio Direttivo, nella riunione del 12/05/2025, ha deliberato l'ammissione tra i Soci dell'Associazione dei Sigg. BRESCHI RICCARDO, AVALLONE MATILDE, TAMBELLINI STEFANO, AVALLONE CLAUDIO, AVALLONE ENRICO e DE SIMONE GIUSEPPINA;

www.istiocitosi.org
AIRI - Associazione Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi
SEDE NAZIONALE
Viale Giacomo Matteotti, 42 - 50125 Firenze
Contatti: 389-2700786 / 335-321349 - info@istiocitosi.org

- sono state completate le attività per la presentazione della rendicontazione dei fondi derivanti dal 5x1000 relativi alla annualità 2022 (pari ad € 26'402,51) tramite invio telematico sulla piattaforma informatica del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali in data 26/12/2024 secondo il disposto del D.D. n. 396 del 13 dicembre 2022. Tali attività si renderanno necessarie anche per la rendicontazione dei fondi relativi all'annualità 2023 (già percepiti a dicembre 2024).

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 **Irene Trambusti** e **Linda Beneforti** (componenti del gruppo di assistenza clinica e ricerca sulle Istiocitosi dell'AOU Meyer), aggiorna l'Assemblea sulle attività finanziate dall'Associazione, come dettagliatamente descritto nelle relazioni di sintesi di cui all'**Allegato "A"**.

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 dalla Commercialista Dott.ssa Grazia Fiumara 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) e ratificato dal Consiglio Direttivo lo scorso 12/05/2025. Ne esplicita le voci ed i valori consuntivi annuali relativi all'esercizio sociale chiuso al 31/12/2024 dai quali emergono i seguenti dati, tutti dettagliatamente descritti nella documentazione di cui all'**Allegato "B"**:

- Totale USCITE della gestione annuale € 65'838,00 (€ sessantacinquemilaottocentrotrentotto/00)
- Totale ENTRATE della gestione annuale € 45'422,00 (€ quarantacinquemilaquattrocentoventidue/00)
- **disavanzo** finanziario di periodo pari ad **€ 20.415,00 (€ ventimilaquattrocentoquindici/00)**,

Tale documentazione è corredata della relazione della Presidente sul Rendiconto Economico, contenente, tra l'altro, Il Bilancio Previsionale 2025.

www.istiocitosi.org
AIRI - Associazione Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi
SEDE NAZIONALE
Viale Giacomo Matteotti, 42 - 50125 Firenze
Contatti: 389-2700786 / 335-321349 - info@istiocitosi.org

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 31/12/2024, nonché quello previsionale 2025.

****

A conclusione dei lavori, null'altro essendovi da deliberare, la Presidente dichiara chiusa la riunione alle ore 17,00 previa stesura, lettura e approvazione del presente verbale composto da n. 5 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, 07/06/2025

Firma dei Soci:

DE CARLI MARISA

PASSARELLA GIOVANNI

PALERMO ANGELA

BRODO FRANCESCA

CARMIGNANI ELISABETTA

SPONCHIADO FRANCO

CAPOFERRI FRANCESCA

BALDONI RICCARDO

AGATI ILARIA

AVALLONE MATILDE

BALLERINI MAURIZIO

FEROCI GIULIA

BRESCHI RICCARDO

www.istiocitosi.org
AIRI - Associazione Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi
SEDE NAZIONALE
Viale Giacomo Matteotti, 42 - 50125 Firenze
Contatti: 389-2700786 / 335-321349 - info@istiocitosi.org

per SATRIANO PAMELA il socio delegato Palermo Angela _____

per BOSELLI MARTA ELISA il socio delegato Brodo Francesca _____

per BALDONI MARIO il socio delegato Baldoni Riccardo _____

per TAMBELLINI Stefano il socio delegato Avallone Matilde _____

per AVALLONE CLAUDIO il socio delegato Passarella Giovanni _____

per DE SIMONE GIUSEPPPINA il socio delegato De Carli Marisa _____

per ENRICO AVALLONE il socio delegato Sponchiado Franco _____

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

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 iperinfiammatoria 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 definitiva resta il trapianto di midollo osseo.

Obiettivi

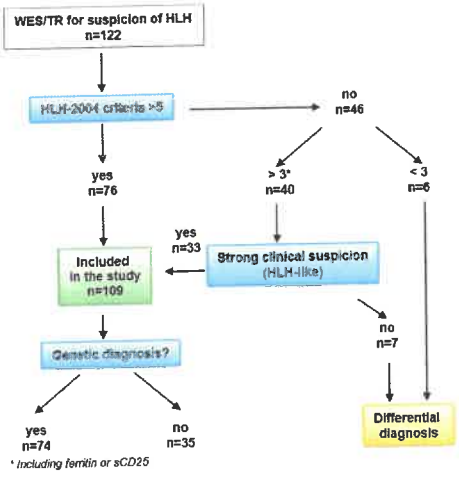
- Studio genetico e funzionale dei pazienti con HLH, con il principale scopo di individuare i pazienti affetti dalle forme familiari e assegnare un marcatore genetico ad un numero sempre maggiore di pazienti in modo da avviarli il più rapidamente possibile al trapianto di cellule staminali emopoietiche, 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 correlati al fenotipo del paziente.

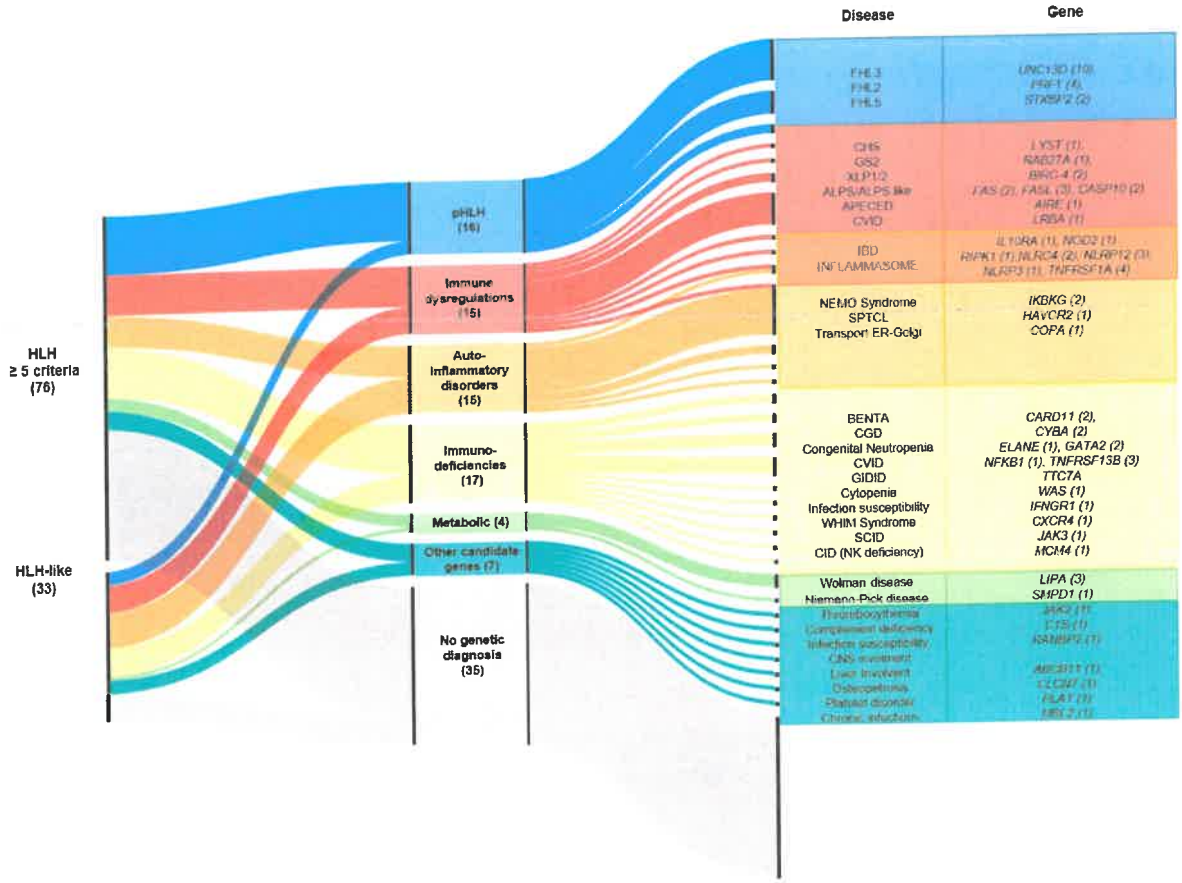
Risultati

Con lo scopo di implementare le capacità diagnostiche del centro, il laboratorio sta mettendo a punto l'ampliamento dei test funzionali disponibili e i dosaggi delle citochine pro-infiammatorie plasmatiche. Gli strumenti FACSLyric ed Ella sono adesso disponibili e utilizzabili a seguito di un training con gli specialist che stiamo pianificando.
Dal punto di vista genetico, ai fini di una migliore comprensione delle mutazioni riscontrate nel nostro registro, il centro ha inoltre sottomesso al British Journal of Haematology un articolo che 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 109 pazienti, mutazioni correlabili al fenotipo sono state identificate nel 68% dei casi, con una capacità diagnostica elevata rispetto a quanto ad oggi presente in letteratura. I pazienti sono stati selezionati sulla base dell'iter diagnostico mostrato in Figura A. Dopo la valutazione funzionale, i pazienti con difetto totale sono stati immediatamente analizzati tramite sequenziamento Sanger sui geni HLH-correlati, che sono stati trovati mutati nell'11% dei casi. I pazienti con difetti funzionali ma privi di mutazioni nei geni classici, coloro il cui materiale biologico non era valutabile per tale screening e coloro nei quali il sospetto diagnostico persisteva nonostante un test funzionale normale sono stati sottoposti a NGS (n=122).
I pazienti con criteri HLH-2004 completi (n=76) sono stati inclusi direttamente nello studio, mentre chi presentava meno di 5 criteri ma in cui sussisteva un forte sospetto clinico di HLH (n=33) sono stati inclusi come HLH-like, per un totale di 109 pazienti.



A

L'analisi NGS ha permesso di identificare 102 varianti in 43 geni. L'interpretazione delle varianti è stata valutata sulla base dell'indicazione per l'analisi o della presentazione clinica. I pazienti mutati sono stati categorizzati in sei sottogruppi, sulla base della classificazione della Unione Interazionale delle Società Immunologiche (Figura B).
Nonostante un sospetto comune di HLH, la diagnosi genetica ha rivelato uno spettro di malattie eterogenee, evidenziando l'importanza della NGS nell'identificazione di un ampio range di mutazioni. Inoltre, si è evinto che anche pazienti con fenotipo incompleto possono portare delle alterazioni genetiche. Questo risulta utile nell'ottica di un approccio terapeutico sempre più mirato, per una corretta indicazione a trapianto e un *counseling* genetico opportuno. Per questo motivo, la distinzione fra HLH primaria e secondaria può ormai essere considerata obsoleta.
Ulteriori studi saranno necessari a rafforzare questo concetto.



B

In conclusione, il nostro studio conferma l'utilità della NGS, in particolare l'analisi dell'esoma clinico, come strumento potente per la diagnosi genetica di HLH se effettuata in centri specialistici.

Prospettive future

- Pubblicazione 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).

Firenze, 27/05/2025

Dr.ssa Aurora Chinnici

Relazione Assegno di Ricerca 2024-2025

ASSEGNISTA: Dott.ssa Linda Beneforti

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

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 immunoistochimica 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 previstala 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 BRAF V600E, di eventuali altre mutazioni e di possibili biomarcatori di malattia in pazienti ICL in relazione all'attività di malattia e all'outcome, in particolare allo sviluppo di neurodegenerazione. Lo 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", promovente 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 BRAFV600E nelle lesioni diagnostiche dei pazienti ICL

2. armonizzare le metodiche di analisi di BRAFV600E su biopsia liquida fra i 5 centri europei aderenti al progetto "Histio UK";

3. valutare se e come i livelli di BRAFV600E nel DNA libero circolante estratto da plasma (ccfDNA) e da cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC-DNA) riflettono l'attività di malattia;

4. valutare il significato prognostico dei due dati molecolari a time-points definiti (6 settimane e 6 mesi da inizio trattamento), definendo potenziali cut-off.

5. stesura del manoscritto e condivisione con gli altri membri del gruppo ECHO partecipanti al progetto

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

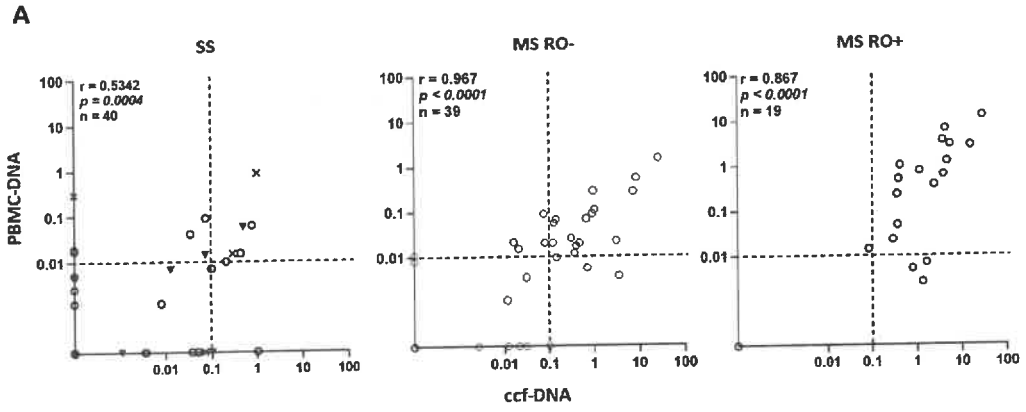
L'attività di ricerca ha visto la finalizzazione del progetto HistioUK, quindi l'analisi statistica dei risultati precedentemente ottenuti nonchè la stesura delle figure e del testo dell'articolo scientifico. Di seguito è riportata la tabella con i dati riassuntivi dei pazienti, sia italiani che europei, inclusi nel progetto:

	Total n=240	Italy n=70	UK n=76	France n=57	Austria n=23	NL n=14
Age at diagnosis, median months (IQR)	27 (12-74)	45 (19-127)	27 (12-59)	23 (9-39)	8 (5-29)	16 (15-20)
Median FUP, days (IQR)	1232 (557-1756)	732 (400-1500)	1220 (753-1652)	2283 (1016-2898)	351 (131-1153)	2130 (1265-2563)
Gender, n (%)						
M	139 (58)	42 (60)	41 (54)	28 (49)	21 (91)	7 (50)
F	101 (42)	28 (40)	35 (46)	29 (51)	2 (9)	7 (50)
Disease class, n (%)						
SS	122 (51)	48 (69)	30 (39)	23 (40)	19 (83)	2 (14)
UFB	77 (32)	40 (57)	17 (22)	12 (21)	6 (26)	2 (14)
SKIN	8 (3)	-	4 (5)	2 (4)	2 (9)	-
LYMPHNODES	2 (1)	-	1 (1)	1 (2)	-	-
CNS	1 (0,4)	-	1 (1)	-	-	-
MFB	34 (14)	8 (11)	7 (9)	8 (14)	11 (48)	-
MS RO-	69 (29)	15 (21)	31 (41)	13 (23)	1 (4)	9 (64)
MS RO+	49 (20)	7 (10)	15 (20)	21 (37)	3 (13)	3 (22)
Treatment at baseline, n (%)						
CT	175 (73)	34 (49)	65 (85)	46 (80)	15 (65)	13 (93)
None	65 (27)	36 (51)	11 (15)	11 (20)	8 (35)	1 (7)
Included samples, n (%)						
T0						
CF	195 (81)	64 (91)	68 (89)	57 (100)	-	6 (43)
PBMC	107 (45)	34 (49)	73 (96)	-	-	-
Leukocytes	13 (4)	-	-	-	-	13 (87)
Whole blood	23 (10)	-	-	-	23 (100)	-
Total	338	98	141	57	23	19
W6						
CF	97 (40)	33 (47)	53 (70)	3 (5)	-	6 (43)
PBMC	78 (32)	21 (30)	57 (75)	-	-	-
Leukocytes	8 (3)	-	-	-	-	8 (57)
Whole blood	5 (2)	-	-	-	5 (22)	-
Total	188	54	110	3	5	14

L'analisi comparativa di BRAF V600E nei due tipi di DNA (plasmatico e cellulare ha evidenziato una sostanziale corrispondenza dei livelli di mutazione nei pazienti multi-sistemici. Di contro, alcuni pazienti

single-system presentano valori discordanti, risultando positivi per la mutazione solo in un tipo di DNA, ma non nell'altro. Pertanto, in questo sottogruppo clinico, l'uso di entrambi i test può essere più informativo rispetto all'uso del singolo test (**Figura 1**).

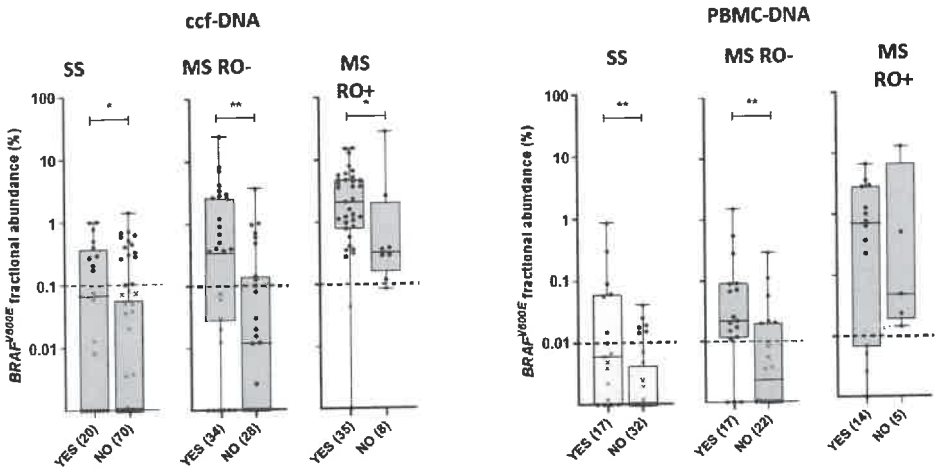
Figura 1



Confermiamo inoltre che il carico mutazionale, sia nel DNA plasmatico (ccf-DNA) che in quello cellulare (PBMC-DNA) aumenta progressivamente con l'estensione di malattia, raggiungendo valori massimi nei pazienti multi-system con coinvolgimento degli organi a rischio (MS-RO+).

Non solo, ma i valori di mutazione alla diagnosi sono più elevati in quei pazienti che vanno incontro a riattivazioni e progressione di malattia nei due anni successivi. Questo è osservabile sia nel DNA plasmatico (ccf-DNA), che in quello cellulare (PBMC-DNA), in ogni sottogruppo di malattia (**Figura 2**).

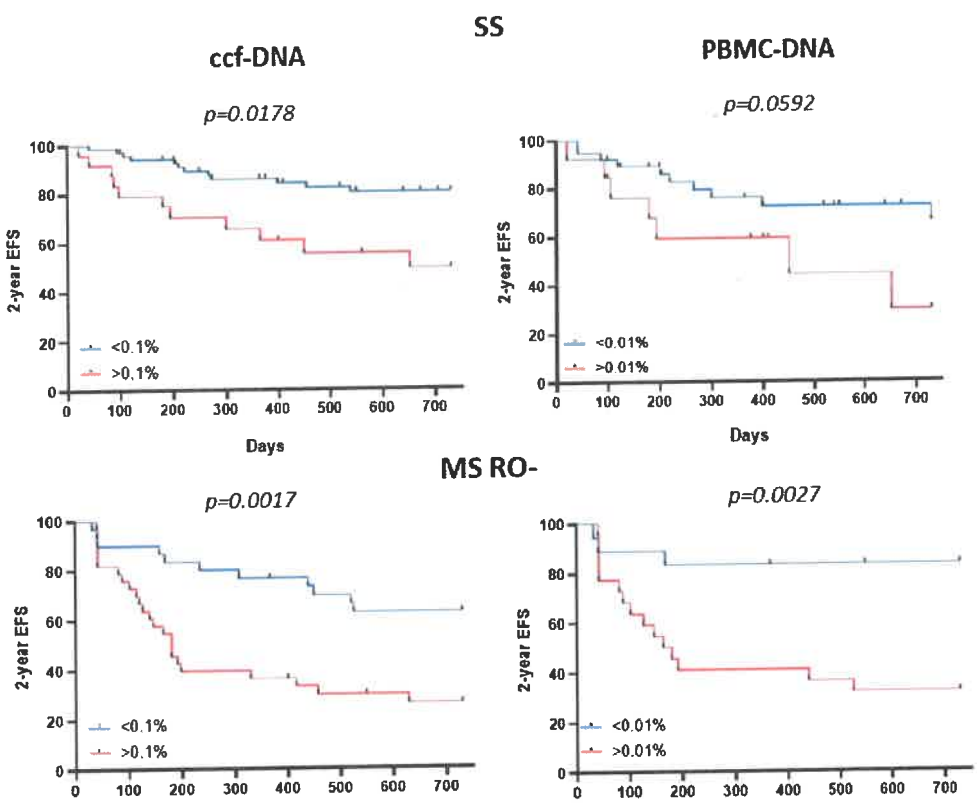
Figura 2



L'analisi delle curve di sopravvivenza conferma quanto sopra. Infatti, dividendo i pazienti in positivi (linee rosse) e negativi (linee blu) per la mutazione, nel plasma (ccf-DNA) o nelle cellule del sangue (PBM-DNA), notiamo come l'andamento dei pazienti positivi sia significativamente peggiore, in termini di riattivazioni e progressione di malattia, rispetto ai casi negativi. Questo vale sia per il gruppo single-system (SS) sia per i pazienti multi-system senza organi a rischio (MS RO-) (**Figura 3**)

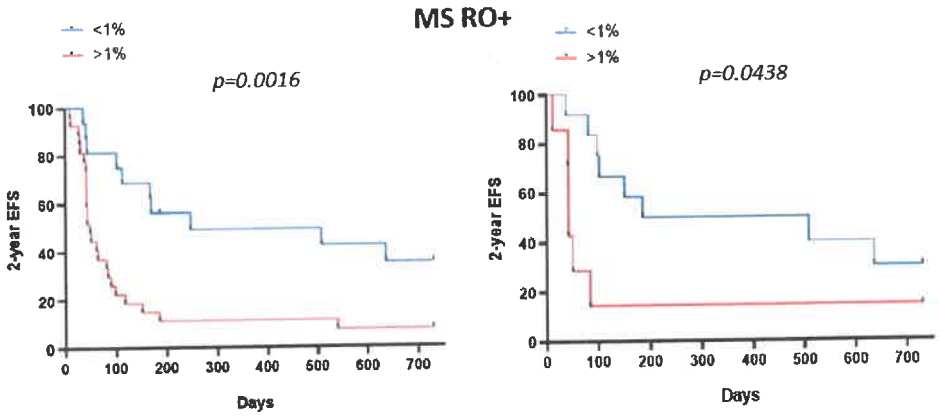
Figura 3

B



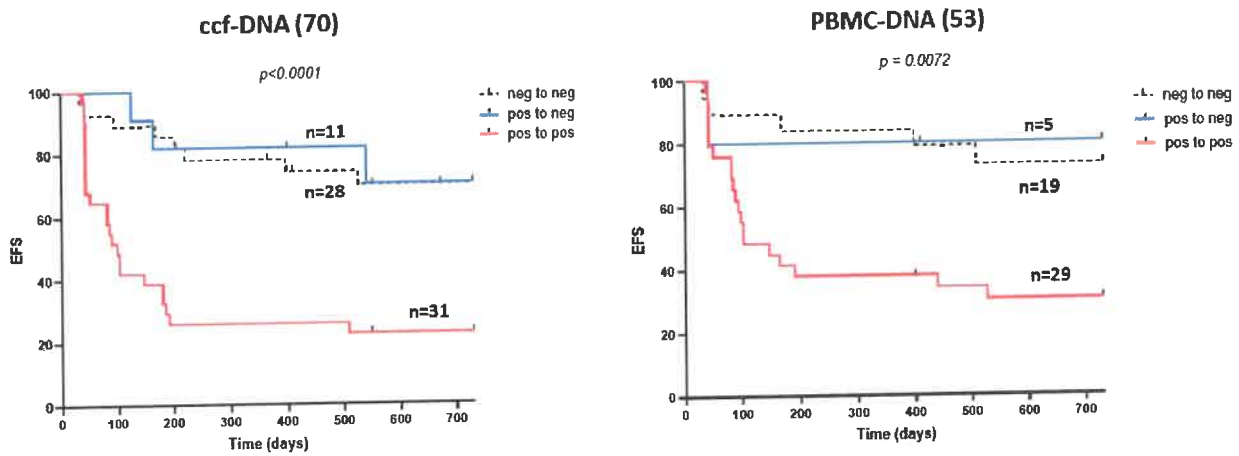
Per i pazienti multi-sistemici con organi a rischio (MS RO+) la mera positività alla mutazione non era sufficiente a discriminare una prognosi peggiore o migliore. Innalzando però la soglia decisionale di mutazione siamo stati in grado di individuare, anche in questo gruppo, i casi che sono più a rischio di riattivazione/progressione. In particolare, i i pazienti con valori di mutazione alla diagnosi maggiori di 1% (linea rossa) hanno una prognosi peggiore rispetto ai casi con valori al di sotto di tale soglia (linea blu) (**Figura 4**).

Figura 4



Infine, abbiamo valutato i livelli di mutazione nei pazienti trattati con chemioterapia dopo 6 settimane dall'inizio del trattamento, e li abbiamo confrontati con i livelli alla diagnosi. Abbiamo visto che molti dei pazienti che erano negativi alla 6 settimana erano negativi già alla diagnosi (gruppo *neg to neg*, linea tratteggiata). Questi pazienti avevano una prognosi particolarmente favorevole. Fra i pazienti che erano positivi alla diagnosi, alcuni negativizzavano dopo 6 settimane (gruppo *pos to neg*, linea blu) mentre altri continuavano a mostrare la mutazione nel sangue (gruppo *pos to pos*, linea rossa). Mentre i primi raramente andavano incontro a riattivazioni o progressione, i secondi mostravano un andamento significativamente peggiore in questi termini (**Figura 5**).

Figura 5



Concludendo, dimostra che il dosaggio di BRAF V600E è un potenziale strumento di stratificazione del rischio di riattivazione/progressione in pazienti pediatrici affetti da ICL. Questo potrebbe gettare le basi per l'inclusione di questo tipo di approccio nei prossimi trial clinici.

Firenze, 27/05/2025

Ludo Benedetti

AIRI

ETS AIRI Associazione Italiana per la Ricerca sulle Istiocitosi

RENDICONTO ECONOMICO 2024

Periodo di riferimento 01/01/2024 – 31/12/2024, 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

Mod. D - RENDICONTO PER CASSA

USCITE

A) Uscite da *attività di interesse generale*

	2024	2023
1) Materie prime, sussidiarie, di consumo e di merci	€ 137	€ 345
2) Servizi	€ 6.769	€ 5.561
3) Godimento di beni di terzi	€ 317	€ -
4) Personale	€ 51.600	€ 50.000
5) Uscite diverse di gestione	€ 4.344	€ 201
Totale	***€ 63.167***	***€ 56.106***

B) Uscite da *attività diverse*

	2024	2023
1) Materie prime, sussidiarie, di consumo e di merci	€ -	€ -
2) Servizi	€ -	€ -
3) Godimento di beni di terzi	€ -	€ -
4) Personale	€ -	€ -
5) Uscite diverse di gestione	€ -	€ -
Totale	***€ -***	***€ -***

C) Uscite da *attività di raccolta fondi*

	2024	2023
1) Uscite per raccolte fondi abituali	€ -	€ -
2) Uscite per raccolte fondi occasionali	€ 2.328	€ 2.533
3) Altre uscite	€ -	€ -
Totale	***€ 2.328***	***€ 2.533***

ENTRATE

A) Entrate da *attività di interesse generale*

	2024	2023
1) Entrate da quote associative e apporti dei fondatori	€ 2.100	€ 1.550
2) Entrate dagli associati per attività mutualistiche		€ -
3) Entrate per prestazioni e cessioni ad associati e fondatori	€ -	€ -
4) Erogazioni liberali	€ 16.380	€ 10.397
5) Entrate del 5 per mille	€ 25.395	€ 26.403
6) Contributi da soggetti privati	€ -	€ -
7) Entrate per prestazioni e cessioni a terzi		
8) Contributi da enti pubblici	€ -	€ -
9) Entrate da contratti con enti pubblici	€ -	€ -
10) Altre entrate	€ -	€ -
Totale	***€ 43.875***	***€ 38.349***
Avanzo/Disavanzo attività di interesse generale (+/-)	***€ (19.291)***	***€ (17.757)***

B) Entrate da *attività diverse*

	2024	2023
1) Entrate per prestazioni e cessioni ad associati e fondatori	€ -	€ -
2) Contributi da soggetti privati	€ -	€ -
3) Entrate per prestazioni e cessioni a terzi	€ -	€ -
4) Contributi da enti pubblici	€ -	€ -
5) Entrate da contratti con enti pubblici	€ -	€ -
6) Altre entrate	€ -	€ -
Totale	***€ -***	***€ -***
Avanzo/Disavanzo attività diverse (+/-)	***€ -***	***€ -***

C) Entrate da *attività di raccolta fondi*

	2024	2023
1) Entrate da raccolte fondi abituali		€ -
2) Entrate da raccolte fondi occasionali	€ 1.547	€ 2.266
3) Altre entrate	€ -	€ -
Totale	***€ 1.547***	***€ 2.266***

			Avanzo/Disavanzo attività di raccolta fondi (+/-)	€ (781) € (267)

D) Uscite da *attività finanziarie e patrimoniali*			**D) Entrate da *attività finanziarie e patrimoniali***	
1) Su rapporti bancari	€ 343	€ 351	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	€ - € -
Totale	€ 343	€ 351	***Totale***	€ - € -
			Avanzo/Disavanzo attività finanziarie e patrimoniali (+/-)	€ (343) € (351)
E) Uscite di *supporto generale*			**E) Entrate di *supporto generale***	
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 di beni di terzi	€ -	€ -		
4) Personale	€ -	€ -		
5) Altre uscite	€ -	€ -		
Totale	€ -	€ -	***Totale***	€ - € -
Totale USCITE della gestione	€ 65.838	€ 58.990	***Totale ENTRATE della gestione***	€ 45.422 € 40.615
			Avanzo/Disavanzo d'esercizio prima delle imposte (+/-)	€ (20.415) € (18.375)
			Imposte	€ - € -
			Avanzo/Disavanzo d'esercizio prima di investimenti e disinvestimenti patrimoniali e finanziamenti (+/-)	€ (20.415) € (18.375)
Uscite da investimenti in immobilizzazioni o da deflussi di capitale di terzi			**Entrate da disinvestimenti in immobilizzazioni o da flussi di capitale di terzi**	
1) Investimenti in immobilizzazioni inerenti alle attività di interesse generale	€ -	€ -	1) Disinvestimenti in immobilizzazioni inerenti alle attività di interesse generale	€ - € -
2) Investimenti in immobilizzazioni inerenti alle attività diverse	€ -	€ -	2) Disinvestimenti in immobilizzazioni inerenti alle attività diverse	€ - € -
3) Investimenti in attività finanziarie e patrimoniali	€ -	€ -	3) Disinvestimenti in attività finanziarie e patrimoniali	€ - € -

4) Rimborso di finanziamenti per quota capitale e di prestiti	€ -	€ -	4) Ricevimento di finanziamenti e di prestiti	€ - € -
Totale	€ -	€ -	***Totale***	€ - € -
			Avanzo/Disavanzo DA ENTRATE E USCITE PER INVESTIMENTI E DISINVESTIMENTI PATRIMONIALI E FINANZIAMENTI prima delle imposte (+/-)	€ - € -
			Imposte	€ - € -
			Avanzo/Disavanzo da entrate e uscite per investimenti e disinvestimenti patrimoniali e finanziamenti (+/-)	€ - € -

Avanzo/Disavanzo d'esercizio prima di investimenti e disinvestimenti patrimoniali e finanziamenti	€ *(20.415)*	€ *(18.375)*
Avanzo/Disavanzo da entrate e uscite per investimenti e disinvestimenti patrimoniali e finanziamenti	€ -	€ -
AVANZO/DISAVANZO COMPLESSIVO	€ *(20.415)*	€ *(18.375)*
	€ -	€ -
Cassa	€ 183.328	€ 203.743
Depositi bancari e postali	€ 183.328	€ 203.743
CASSA E BANCA		

COSTI E PROVENTI FIGURATIVI

Costi figurativi	2024	2025	Proventi figurativi	2024	2025
1) da attività di interesse generale	€ -	€ -	1) da attività di interesse generale	€ -	€ -
2) da attività diverse	€ -	€ -	2) da attività diverse	€ -	€ -
Totale	€ -	€ -	*Totale*	€ -	€ -

RELAZIONE DEL PRESIDENTE

1. Premessa

Gentili socie, soci e sostenitori, con la presente Vi sottopongo il rendiconto dell'esercizio 2024 e il bilancio previsionale 2025, insieme a una riflessione sulle prospettive di crescita dell'Associazione.

Nel corso dell'anno appena trascorso A.I.R.I. ha confermato la propria vocazione scientifica, destinando **oltre l'81 %** delle uscite alla ricerca sulle Istiocitosi, dimostrando una gestione attenta e finalizzata alla sua missione.

2. Sintesi dei dati contabili 2024

ENTRATE totali **€ 43 875**

- Quote associative € 2'100 (2023 -1550 in aumento)
- Donazioni ed erogazioni liberali € 16'380 (2023 - € 10'397 in aumento di circa € 5'000)
- Contributo *5 × 1000* € 25'395 (minore di circa 1'000 euro rispetto all'anno scorso - € 26'403)
- Raccolte fondi occasionali (Maratona di Roma) € 1'547

USCITE totali **€ 63 167**

- Personale: assegni di ricerca (dott.sse L. Beneforti e A. Chinnici) € 51'600
- Servizi:
  - rendicontazione e 5 per mille € 5'000
  - studio di consulenza fiscale € 1'269
  - comunicazione digitale € 500 (tenuta e gestione Sito e Social)
- Oneri di gestione, imposte, spese bancarie e materiali € 4'798

Risultato d'esercizio – € 20'415

Il disavanzo, pur fisiologico in un'organizzazione che sostiene progetti pluriennali, rende prioritario ampliare la base sociale e diversificare le fonti di raccolta.

3. Stato di avanzamento scientifico

Grazie ai fondi erogati, il gruppo di ricerca **coordinato dalla dott.ssa Elena Sieni** ha completato il primo anno di monitoraggio della mutazione BRAF V600E nei pazienti con ICL

(questo progetto è in fase di pubblicazione). La dott.ssa Aurora Chinnici ha proseguito lo studio sulla caratterizzazione genetica della linfoistiocitosi emofagocitica.

I risultati preliminari sono attualmente in fase di elaborazione e saranno candidati per la presentazione a congressi nel 2025. Altre interessanti ricerche sono in fase di avanzamento - studi sul neurofilamento nella ND (Neurogegenerazione), Hlh maligne, e altri importanti progetti di cui le dottoresse ci parleranno nella riunione.

4. Bilancio previsionale 2025

Assegni di ricerca (2 × 25 000)	51'000
Comunicazione digitale (sito, social, campagne 5×1000)	1'500
Iniziative solidali (gadget, eventi)	4'000
Oneri fiscali e bancari	2'000
Segreteria	5'000
Spese congressuali	5'000

Copertura prevista: quote sociali, *5 × 1000* 2023 (in incasso a ottobre 2025), donazioni ricorrenti e nuove campagne di raccolta fondi di cui al successivo punto 5.

5. Ipotesi di crescita (idee da condividere)

Prima di tutto, desidero chiarire che le considerazioni che propongo di seguito sono da intendersi come semplici proposte di lavoro, da valutare insieme e senza impegno. Se, per esempio, potessimo contare su un piccolo gruppo di volontari dedicati, potremmo esplorare alcune possibilità:

Esempio 1

basterebbe anche solo che durante la stagione fiscale (marzo-luglio), i consulenti di alcuni CAF ricordino ai contribuenti la possibilità di destinare il 5 × 1000 ad A.I.R.I., fornendo loro il codice fiscale dell'Associazione e un volantino/locandina che spieghi in modo sintetico a cosa servono i fondi.

Si potrebbero anche Individuare dei CAF (preferibilmente di patronati o associazioni di categoria) nel territorio con più soci o potenziali donatori.

Replica di format di eventi sportivi solidali come quelli già sperimentati a Viterbo da Francesca Brodo e in Toscana da Enrico Avallone in provincia di Siena, o altri eventi come cene, vendita uova di Pasqua, piccoli gadget in occasione del Natale, ecc.

Sono, appunto, ipotesi che potranno essere sviluppate, modificate o accantonate in funzione delle energie e delle competenze che emergeranno. Invito quindi chi fosse interessato a partecipare (o semplicemente a condividere un parere) a manifestare il proprio interesse e a contattare qualcuno del gruppo del Direttivo.

6. Governance e trasparenza

Negli ultimi anni abbiamo introdotto, grazie a Giovanni Passarella e Angela Palermo:

- Inscrizione al RUNTS - Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (Decreto Regione Toscana n. 6206 del 25-03-2024);
- Bilancio e Rendicontazione 5x1000 redatti ai sensi del Codice del Terzo settore Dlgs 117/2017 e del Dlgs 05/03/2020 e pubblicati sul portale RUNTS e sul sito web dell'Associazione;
- Libro Soci aggiornato con onboarding digitale.

Questi strumenti rafforzano la trasparenza verso socie/i, donatori e istituzioni, e potrebbero facilitare l'accesso a bandi competitivi nazionali ed europei.

7. Conclusioni

I nostri obiettivi per il biennio 2025-2026 sono:

- ✓ Consolidare i risultati clinici già conseguiti, estendendo l'attività ambulatoriale ai pazienti adulti (Gruppo Elena Sieni, collaborazione con Augusto Vaglio);
- ✓ Continuare a cercare di avere una rete di medici - anche pediatri-oncologi che possano accogliere e seguire i malati adulti;
- ✓ Crescere in modo sostenibile, affinché la ricerca sulle Istiocitosi disponga di risorse proporzionate alla complessità di queste patologie.

Confido che, con il contributo di ciascuno, potremo riuscire a trasformare l'attuale disavanzo in un investimento sul futuro dei malati di Istiocitosi.

Grazie a tutti i soci, ai medici, alle ricercatrici, ai collaboratori e ai soci che ci permettono di essere una presenza importante e un riferimento per pazienti e medici che si occupano di Istiocitosi.

Firenze, 7 giugno 2025

La Presidente

Marisa De Carli