

## Contratto di ricerca “Sofia Luce Rebuffat”

### Relazione

La Leucemia Mielomonocitica Giovanile (JMML) è un raro disordine mielodisplastico/mieloproliferativo che colpisce i bambini in tenera età e che generalmente presenta un decorso aggressivo. Sebbene siano stati riportati rari casi di sopravvivenza a lungo termine anche senza trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche, il trapianto stesso rimane l'unica opzione terapeutica potenzialmente curativa per questa patologia.

Identificare i pazienti con maggiore aggressività della malattia è allo stato attuale molto difficile, poiché è noto il ruolo prognostico solo di alcuni fattori demografici (età) e di alcuni parametri ematologici (percentuale di emoglobina fetale e conta piastrinica) alla diagnosi, mentre non sono ancora stati identificati precisi parametri biologici di significato prognostico.

Il nostro gruppo ha da molti anni, in collaborazione con numerosi centri europei, maturato una buona esperienza trapiantologica sui piccoli pazienti affetti da JMML.

Al fine di individuare i pazienti che presentino le migliori *chance* di guarigione a seguito del trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche o a seguito della terapia citostatica, nel corso del 2009 il nostro gruppo ha concentrato l'attenzione sull'identificazione di possibili fattori prognostici molecolari pre-trapianto. Frutto del lavoro multicentrico di quest'anno, è la pubblicazione, in corso, di 2 lavori basati sulla identificazione di probabili marcatori biologici in grado di influenzare l'*outcome* dei pazienti affetti da JMML.

Nel primo lavoro abbiamo applicato alla JMML un modello di classificazione diagnostica basato sull'espressione genica sviluppato originariamente per la leucemia e la sindrome mielodisplastica al fine di identificare delle categorie prognostiche correlate all'*outcome* clinico. In questo studio clinico multicentrico che ha coinvolto l'Italia, la Germania, la

Repubblica Ceca, il Belgio ed i paesi scandinavi sono stati arruolati 44 pazienti affetti da JMML, di cui è stato valutato il profilo di espressione genica (*microarray gene expression profile analysis*). I risultati sono stati analizzati con un software dedicato e con un particolare algoritmo di classificazione che ci ha permesso di identificare, in base alle caratteristiche molecolari, 2 categorie di pazienti: una prima categoria che presenta un profilo di espressione genica simile a quello riscontrato nei pazienti affetti da Leucemia Mieloide Acuta a cariotipo normale (gruppo definito come *AML-like*) e una seconda categoria con profilo di espressione genica simile a quello delle sindromi mielodisplastiche dell'adulto o a quello di pazienti affetti da patologie non neoplastiche (gruppo definito come *non-AML-like*). L'*outcome* clinico nei due gruppi è chiaramente differente: i pazienti appartenenti al gruppo *AML-like* hanno rischio di ricaduta molto elevato, anche dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche. Al contrario, i pazienti appartenenti al gruppo *non-AML-like*, presentano una prognosi migliore, caratterizzata da un decorso della malattia meno aggressivo, da un minor rischio di ricaduta post-trapianto e da una probabilità di guarigione significativamente superiore. Sulla base di questi risultati, i pazienti con caratteristiche prognostiche sfavorevoli sono candidati a ricevere un TCSE nel più breve tempo possibile, dopo un regime di condizionamento pre-trapianto più aggressivo e a ricevere meno intensa profilassi della malattia del trapianto contro l'ospite al fine di ottimizzare l'effetto del trapianto contro la leucemia per ridurre il rischio di ricaduta. Al contrario, i bambini con fattori prognostici favorevoli, in assenza di un donatore familiare, hanno più tempo a disposizione per identificare un donatore volontario compatibile e possono ricevere una più intensa profilassi della malattia del trapianto contro l'ospite.

Prospettivamente, quindi, una classificazione delle JMML basata sul profilo di espressione genica, potrà essere utilizzata come guida per le decisioni clinico/terapeutiche.

Il secondo lavoro multicentrico, europeo, in corso di pubblicazione, sulla scorta

dell'evidenza che un'aberrante metilazione del DNA contribuisce alla determinazione di un fenotipo maligno nelle patologie oncologiche, incluse le sindromi mieloproliferative e la leucemia mieloide, ha cercato di valutare se la stessa condizione è evidenziabile nella JMML e se questa può contribuire a condizionare l'outcome di questi pazienti.

Sono stati analizzati mediante cromatografia il sangue periferico e il sangue midollare di 87 pazienti affetti da JMML con lo scopo di identificare, su specifici loci candidati, la presenza di metilazione aberrante del DNA. Quest'analisi ci ha permesso di identificare 3 pattern di metilazione: assenza di metilazione, metilazione intermedia, metilazione elevata. Il riscontro di un fenotipo alta metilazione, nella nostra popolazione di pazienti, è associato a outcome sfavorevole. La determinazione del pattern di metilazione, quindi, potrebbe essere utilizzato come dato complementare nella stratificazione di rischio dei pazienti affetti da JMML.

Dott. Luciana Vinti

Pavia, 24 dicembre 2009