

STUDI SULLA BIOLOGIA DELLE MPN Ph-

Negli ultimi anni sono stati fatti numerosi passi avanti nella definizione delle basi molecolari delle neoplasie mieloproliferative (MPN). L'ultima mutazione *driver* identificata, alla base della patogenesi di trombocitemia essenziale (TE) e mielofibrosi primaria (PMF) nel 50% dei pazienti negativi per le mutazioni di *JAK2* e *MPL*, interessa il gene della calreticolina (*CALR*). Alla presenza della mutazione di *CALR* si associano un preciso fenotipo clinico (conta piastrinica elevata e minore numero di leucociti rispetto ai pazienti *JAK2*-positivi) e, nei pazienti con mielofibrosi, delle implicazioni prognostiche (sopravvivenza globale superiore rispetto a pazienti con mutazioni di *JAK2* e *MPL* o tripli negativi). Negli ultimi mesi sono stati identificati i meccanismi alla base della patogenesi del fenotipo mieloproliferativo in pazienti con mutazione di *CALR*: in modelli di linee cellulari, la proteina *CALR* mutata interagisce con il recettore della trombopoietina (*MPL*), che viene quindi attivato, con conseguente trasduzione del segnale via JAK-STAT e con crescita cellulare indipendente da citochine. Come evidenziato in modelli murini, la mutazione di *CALR* sembra determinare un quadro di piastrinosi e fibrosi midollare: la presenza di tale mutazione sembra pertanto sufficiente a generare da sola un fenotipo MPN. (T. Klampfl, **Education session**; N. Chatain, **S509**; M. Araki, **S456**).

Circa il 10% dei pazienti affetti da TE e PMF, però, non presentano mutazioni a carico dei geni *JAK2*, *MPL* e *CALR*. Tali pazienti, definiti tripli negativi, sono pertanto oggetto di studio, nel tentativo di identificarne le anomalie molecolari patogenetiche. J. Nangalia ha presentato (**S113**) i risultati di studi di *targeted gene sequencing* di 95 geni e di *copy number analysis* in 137 pazienti tripli negativi, identificando 36 anomalie *driver* in circa 1/3 dei pazienti (mutazioni classiche a bassa carica allelica (8%), mutazioni non canoniche a carico di *JAK2* e *MPL* (4%), mutazioni in geni *driver* di neoplasie mieloidi (15%), alterazioni di numero di copia, quali la delezione del cromosoma 20q (3%)). In più della metà dei pazienti tripli negativi, tuttavia, ad oggi non è stato possibile identificare alcuna anomalia molecolare significativa.

L'architettura molecolare delle neoplasie mieloproliferative è molto complessa ed eterogenea. In aggiunta alle mutazioni *driver* nei geni *JAK2*, *MPL* e *CALR*, infatti, soprattutto in pazienti affetti da mielofibrosi, possono essere identificate mutazioni subclonali, condivise con altre neoplasie mieloidi, che interessano regolatori trascrizionali (*TP53*, *IKZF1*) o epigenetici (*ASXL1*, *IDH1/2*, *DNMT3A*, *TET2*) o fattori coinvolti nello *splicing* del RNA (*SRSF2*, *SF3B1*). Come illustrato da P. Guglielmelli (**S114**), tali anomalie molecolari, combinate con le mutazioni *driver*, rivestono un ruolo importante nella definizione prognostica. Mutazioni a carico dei geni *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *IDH1/IDH2* definiscono un profilo ad alto rischio molecolare (HMR) e sono più frequentemente identificabili in pazienti tripli negativi (nella maggior parte dei pazienti sono presenti 2 o più mutazioni HMR), a differenza di quanto osservato in pazienti con mutazione di tipo 1 di *CALR* (50% circa dei pazienti non presentano mutazioni aggiuntive). Tali mutazioni subclonali sono spesso presenti al momento della diagnosi, ma possono anche svilupparsi durante il decorso della malattia e la loro elevata prevalenza in pazienti in fase blastica di MPN ne suggerisce un possibile ruolo nella progressione di malattia. Sono in corso studi volti a validare il significato prognostico delle mutazioni HMR e l'utilità di incorporare anche il profilo molecolare nei principali score prognostici esistenti.

Per quanto riguarda il rischio di evoluzione leucemica in pazienti affetti da MPN, A. Alvarez-Larrán ha presentato uno studio sul profilo molecolare di 29 pazienti affetti leucemia acuta mieloide secondaria a policitemia vera e trombocitemia essenziale. Nella

maggior parte dei pazienti è possibile identificare mutazioni aggiuntive al momento della trasformazione leucemica: mentre le mutazioni a carico di *TP53*, riscontrate con frequenza maggiore, generalmente compaiono durante il follow up, altre mutazioni di comune riscontro (*TET2*, *DNMT3A*, *ASXL1*, *SRSF2*) sono già presenti al momento della diagnosi.