

ASH 2017:

studi osservazionali e ricerche sulla biologia delle neoplasie mieloproliferative.

Caratteristiche cliniche e dati di sopravvivenza in pazienti affetti da Mielofibrosi con conta dei blasti compresa fra il 5 ed il 9%. [Blood 2017 130:201]

In questo ampio studio retrospettivo, gli Autori hanno analizzato i dati relativi a quasi 1200 pazienti affetti da Mielofibrosi (seguiti all' MD Anderson Cancer Center), suddividendoli in tre gruppi in base alla percentuale di blasti presenti nel sangue periferico o midollare: >10% (pazienti in fase accelerata), 5-9% (pazienti in fase cronica, ma con conta dei blasti elevata), <5% (pazienti in fase cronica).

I pazienti che rientravano nella categoria della fase cronica, ma con conta dei blasti elevata, hanno mostrato un comportamento clinico assimilabile a coloro i quali mostravano una malattia in fase accelerata, anche per quanto riguarda i dati di sopravvivenza. Un dato molto interessante, per quanto si tratti di uno studio retrospettivo, riguarda l'utilizzo di Ruxolitinib in questo gruppo di pazienti: gli Autori hanno rilevato un miglioramento della sopravvivenza in coloro i quali appartenevano alla coorte di pazienti in fase cronica (anche con conta dei blasti elevata) ed avevano ricevuto il farmaco, a differenza di coloro i quali erano in fase accelerata vera e propria. Pur con i limiti della tipologia di studio, questa osservazione suggerisce una possibilità terapeutica per migliorare l'outcome dei pazienti con eccesso di blasti, la cui storia clinica naturale sembra essere meno favorevole rispetto ai casi di Mielofibrosi in fase cronica senza eccesso di blasti.

Le forme più avanzate di neoplasia mieloproliferativa si associano ad alterazioni cromosomiche a carico dei cromosomi 1 e 12. [Blood 2017 130:204]

Gli Autori di questo studio hanno analizzato più di 1351 pazienti affetti da differenti tipologie e fasi di neoplasia mieloproliferativa, incluse le fasi blastiche, cercando di rilevare le caratteristiche genetiche associate con l'evoluzione della patologia verso forme più avanzate. In una porzione di pazienti sono state effettivamente rilevate alterazioni a carico di due porzioni cromosomiche (il braccio lungo del cromosoma 1 e del cromosoma 12), dove si trovano due geni (MDM4 e MDM2, rispettivamente) che codificano per due proteine che regolano l'attività di TP53. Si ricorda che quest'ultima proteina ha un ruolo essenziale nel mantenimento dell'integrità del patrimonio genetico delle cellule, tanto che le sue alterazioni sono coinvolte nella patogenesi di numerose neoplasie.

Gli Autori hanno confermato sperimentalmente che nei casi di MPN che presentavano queste alterazioni cromosomiche, i due geni MDM2 e MDM4 erano effettivamente iper-espressi, con conseguente riduzione della fondamentale attività biologica di TP53. Questa osservazione contribuisce a spiegare i meccanismi biologici di progressione delle MPN, e contemporaneamente fornisce un potenziale spunto terapeutico, suggerendo la possibilità di sperimentare i farmaci che antagonizzano MDM2 e MDM4 per provare a contrastare l'evoluzione di malattia.

Un'ampia esperienza monocentrica di trapianto utilizzando un unico regime di condizionamento per pazienti con Mielofibrosi primaria o secondaria. [Blood 2017 130:199]

Gli Autori di questo studio hanno descritto l'andamento post-trapianto di un gruppo molto numeroso di pazienti (110) affetti da Mielofibrosi primaria o secondaria, per i quali è stato utilizzato un regime di condizionamento composto da Fludarabina e Melphalan.

In questa coorte la sopravvivenza dopo il trapianto è stata eccellente (74% dopo due anni e 64% dopo 5 anni), ed i rischi di recidiva e di mortalità legata alla tossicità della procedura sono stati entrambi accettabili e contenuti. L'utilizzo di Ruxolitinib prima del trapianto sembra aver influito sul rischio di malattia da trapianto verso l'ospite acuta, ma il profilo di tossicità e di efficacia del farmaco in questo setting è attualmente oggetto di studi prospettici che ci forniranno informazioni di qualità in merito.

I risultati dello studio PRISM (Preventing Ischemic Stroke in Myeloproliferative Neoplasms). [Blood 130:202]

Gli Autori di questo studio hanno raccolto i dati relativi a quasi 600 pazienti affetti da MPN che hanno avuto un evento ischemico cerebrale (ischemia transitoria o ictus), cercando di analizzare le loro caratteristiche, il rischio di recidiva e le eventuali differenze rispetto ai casi di eventi ischemici che avvengono nella popolazione generale.

Considerati globalmente, i pazienti con MPN presentavano un minor numero di comorbidità rispetto alla popolazione generale, inclusa una minor incidenza di fibrillazione atriale (noto fattore di rischio per gli eventi ischemici cerebrali). I disturbi del microcircolo sono stati più frequenti nei pazienti che hanno avuto un'ischemia transitoria, mentre l'ipertensione è risultata più frequente nei pazienti che hanno avuto un ictus.

Per quanto riguarda l'effetto della terapia antitrombotica (aspirina o anticoagulanti) e della terapia citoriduttiva, gli Autori hanno rilevato come questa si traduca in un controllo efficace del rischio di recidiva ed in una riduzione più marcata del rischio di mortalità per eventi vascolari rispetto a quanto riportato per la popolazione generale, sottolineando, quindi, come gli eventi vascolari nei pazienti con MPN siano intrinsecamente legati all'esistenza del disordine ematologico: appare sempre più importante, perciò, attenersi ai principi di profilassi e di trattamento specifici.

Uno studio sulle caratteristiche genetiche delle fasi blastiche delle neoplasie mieloproliferative. [Blood 2017 130:203]

Utilizzando le più recenti tecniche di sequenziamento, gli Autori hanno studiato 114 casi di MPN in fase blastica, cercando di delinearne le caratteristiche genetiche.

Nel gruppo di casi *triple negative* (ossia negativi per le tre mutazioni driver, a carico dei geni JAK2, MPL e CALR), che costituivano circa il 30% dell'intera coorte, gli Autori hanno evidenziato due mutazioni genetiche addizionali, a carico dei geni SETBP1 e NRAS, che potrebbero, dunque, essere coinvolte negli eventi biologici che portano alla trasformazione stessa della malattia in questo particolare setting di pazienti.

Inoltre, gli Autori hanno confermato la presenza in una quota non trascurabile dei casi delle mutazioni a carico di TP53 e ASXL1, entrambi noti per avere una connotazione prognostica sfavorevole. Confrontando le fasi blastiche di MPN con le leucemie acute mieloidi *de novo*, gli Autori hanno notato delle importanti differenze, confermando la diversa biologia che caratterizza le due classi di patologie: i casi secondari a MPN presentavano, infatti, una frequenza molto elevata di mutazioni a carico dei geni implicati nello *splicing*, ed una frequenza molto esigua di mutazioni a carico di FLT3 e NPM1, mentre per i casi di leucemia acuta *de novo* era vero l'opposto, per entrambe le osservazioni.

Queste osservazioni sono particolarmente rilevanti in quanto contribuiscono a delineare l'esistenza di diversi meccanismi di evoluzione in relazione al contesto genetico, aiutandoci a comprendere una fase di malattia molto complessa sul piano biologico e sul piano della gestione clinica e terapeutica.

Uno studio osservazionale valida la distinzione prognostica fra Policitemia Vera e Trombocitemia Essenziale con mutazione JAK2V617F. [Blood 2017 130:1645]

Gli Autori di questo studio hanno raccolto i dati relativi a più di 780 pazienti affetti da Policitemia Vera (456 casi) e da Trombocitemia Essenziale con mutazione JAK2V617F (329 casi), con l'intento di analizzarne le differenze (o le somiglianze) sia per quanto riguarda il fenotipo clinico, sia per la loro storia naturale di malattia e per le eventuali complicanze.

Gli Autori hanno riportato differenze cliniche significative: i pazienti affetti da Trombocitemia Essenziale, infatti, erano più frequentemente di sesso femminile, con conte leucocitarie più basse, meno sintomi microcircolatori e minor incidenza di splenomegalia.

Si conferma una sopravvivenza inferiore per i casi di Policitemia Vera, mentre le due malattie – che condividono la mutazione JAK2V617F – hanno mostrato in questo studio tassi comparabili di

eventi vascolari successivi alla diagnosi, sottolineando il ruolo della mutazione stessa nella biologia degli episodi trombotici correlati a queste patologie ematologiche.

Questo studio, dunque, conferma la validità e l'utilità clinica di distinguere adeguatamente le due entità cliniche, nonostante il comune evento genetico *driver*.

Uno studio approfondito sulle interazioni fra la proteina CALR mutata e MPL. [Blood 2017 130:382]

È già stato recentemente descritto il meccanismo attraverso cui la proteina CALR mutata attiva la via di segnalazione JAK-STAT, legandosi al recettore per la trombopoietina, MPL. Gli Autori di questo studio hanno cercato di approfondire ulteriormente questa interazione, con l'obiettivo di identificare le regioni coinvolte nel legame ed il loro ruolo sul piano funzionale.

Dagli esperimenti condotti dagli Autori è emerso come gran parte delle diverse varianti della proteina CALR mutata riescano effettivamente a legare MPL, senza, tuttavia, che questo corrisponda automaticamente all'attivazione della via JAK-STAT: l'ipotesi, dunque, è che esistano differenti capacità di attivazione, corrispondenti alle diverse varianti della proteina CALR mutata. Cercando di dare una spiegazione biologica a queste differenze, gli Autori sono riusciti ad identificare una porzione molto specifica della proteina CALR (denominata *lectin-binding domain*) che risulta essere effettivamente necessaria per attivare la via JAK-STAT.

Questi dati sperimentali ci aiutano a comprendere più in dettaglio i meccanismi molecolari che sono alla base della patogenesi di queste patologie.

Uno studio suggerisce un nuovo potenziale target terapeutico nelle MPN. [Blood 2017 130:381]

Gli Autori di questo studio hanno osservato come, nonostante l'utilizzo di farmaci che – come Ruxolitinib – inibiscono la via JAK-STAT, alcune vie di segnalazione poste a valle rimangono effettivamente attivate. Tale fenomeno è probabilmente spiegabile attraverso complesse interazioni fra diverse vie di segnalazione, che rendono quindi difficile isolare ed inibire efficacemente un solo target.

Utilizzando modelli murini, gli Autori hanno potuto dimostrare l'efficacia e l'azione sinergica di Ruxolitinib somministrato insieme ad un inibitore delle MAPK (bersaglio posto a valle rispetto a JAK2): oltre alla correzione della splenomegalia e dei valori ematici, questa combinazione di farmaci è risultata efficace anche nel correggere la fibrosi a livello del midollo e della milza, nel migliorare il quadro istologico midollare e nel ridurre il valore della carica allelica della mutazione JAK2V617F.

Questi dati rappresentano un fondamento molto promettente per proseguire nella sperimentazione di questa combinazione terapeutica.

Due proteine, codificate dai geni HMGA1 e HMGA2, sembrano essere implicate nella trasformazione della Policitemia Vera in leucemia acuta. [Blood 2017 130:489]

Gli Autori di questo studio hanno studiato linee cellulari, campioni prelevati da pazienti affetti da Policitemia Vera e modelli murini, con l'obiettivo di studiare il ruolo di due proteine, codificate dai geni HMGA1 e HMGA2, nei meccanismi che guidano la progressione di malattia verso le fasi più avanzate.

Entrambe le proteine – che normalmente si legano ed interagiscono con il DNA – sono risultate maggiormente espresse nelle fasi di Mielofibrosi secondaria e di leucemia acuta, sia nell'uomo, sia nel modello murino. Con artifici sperimentali, gli Autori sono poi riusciti a 'cancellare' l'azione di queste due proteine: questo si è effettivamente tradotto in un freno alla crescita delle cellule leucemiche.

In tal modo, oltre a confermarne il ruolo biologico, si pongono le basi per valutarle come possibile target terapeutico.

Una meta-analisi sull'associazione fra abitudine al fumo, aumento dei valori dell'emocromo e rischio di neoplasia mieloproliferativa. [Blood 2017 130:4199]

Di recente è stata posta molta attenzione al ruolo dell'infiammazione nello sviluppo e nella progressione delle neoplasie; in dettaglio, si ritiene che anche le neoplasie mieloproliferative si sviluppino e si evolvano in un contesto caratterizzato da spiccate alterazioni infiammatorie. Gli Autori di questo studio hanno effettuato una meta-analisi di numerosi studi per valutare l'eventuale associazione fra il fumo di sigaretta, le alterazioni dell'emocromo e lo sviluppo di una neoplasia mieloproliferativa.

In base ai dati riportati in 88 studi, su una popolazione totale di più di 530.000 individui, è stato evidenziato che i soggetti fumatori (inclusi coloro che hanno cessato) presentano valori più alti dei parametri dell'emocromo rispetto a coloro che non hanno mai fumato; allo stesso tempo, in base ai dati riportati in altri 5 studi, su un totale di quasi 1.370.000 individui e 2017 casi di neoplasia mieloproliferativa, è emerso che i soggetti fumatori (inclusi coloro che hanno cessato) hanno anche un rischio più elevato di sviluppare una MPN.

Uno studio sulle caratteristiche cliniche e sull'andamento della malattia in una coorte di pazienti con Policitemia Vera con mutazioni a carico dell'esone 12 di JAK2. [Blood 2017 130:4191]

Questo studio illustra i dati relativi a 33 pazienti affetti da Policitemia Vera, che presentano mutazioni di JAK2 diverse dalla classica V617F (che è presente nel 97% circa dei casi), ossia le mutazioni che coinvolgono l'esone 12 del gene. I pazienti sono stati seguiti in due centri di alta specializzazione nella cura dei pazienti con neoplasia mieloproliferativa (Mayo Clinic, negli Stati Uniti, e CRIMM, a Firenze).

Confrontando i dati relativi a questo gruppo di 33 pazienti con quelli di un gruppo più numeroso di pazienti con Policitemia JAK2V617F mutata, gli Autori hanno potuto rilevare alcune differenze: i pazienti con mutazione dell'esone 12 erano, infatti, più giovani e presentavano valori di piastrine e globuli bianchi inferiori rispetto ai casi con mutazione V617F. Per tutte le altre caratteristiche relative all'esordio della malattia e anche al suo andamento nel corso del tempo (inclusi i tassi di eventi vascolari e di trasformazione della malattia), invece, i due gruppi sono risultati sostanzialmente sovrapponibili.

Si conferma, quindi, come la Policitemia Vera abbia un comportamento omogeneo a prescrivere dal tipo di mutazione di JAK2 presente nel singolo paziente.

Uno studio sulla complessità genetica dei casi di Mielofibrosi Primaria triple negative. [Blood 2017 130:1657]

È noto che i casi di Mielofibrosi Primaria *triple negative* (ossia quelli in cui non è presente una delle tre classiche mutazioni *driver*) siano caratterizzati da un andamento clinico meno favorevole, ma il substrato genetico che caratterizza questa classe di pazienti non è stato ad oggi ancora del tutto caratterizzato.

Gli Autori di questo studio hanno analizzato nel dettaglio una coorte di 680 pazienti affetti da Mielofibrosi Primaria, dei quali 82 risultavano essere *triple negative*, e ne hanno studiato in maniera approfondita le caratteristiche genetiche, utilizzando tecniche moderne di sequenziamento.

Il gruppo di pazienti *triple negative* ha mostrato, globalmente, una maggiore frequenza di mutazioni addizionali; inoltre, sono risultate più frequenti anche le mutazioni che si accompagnano ad un noto significato prognostico sfavorevole, come ad esempio SRSF2 e ASXL1; più della metà dei pazienti *triple negative*, infatti, è risultata appartenere alla categoria ad alto rischio molecolare (e questo valore è risultato molto più elevato di quello riportato per gli altri gruppi di pazienti).

Considerati globalmente, questi dati suggeriscono che l'andamento clinico meno favorevole dei casi *triple negative* potrebbe essere, almeno in parte, spiegato dalla loro maggiore complessità genetica.