

Aggiornamenti presentati al 57° Congresso dell'American Society of Hematology (Orlando, FL. 5-8 dicembre 2015)

Mastocitosi

UN NUOVO GENE DI FUSIONE NELLA PATOGENESI DELLA MASTOCITOSI. Alterazioni cromosomiche coinvolgenti la tirosina chinasi ABL2, chiamata anche ARG, e il gene TEL possono portare alla formazione di un gene di fusione TEL-ARG con attività tirosina chinasi costitutivamente attivata. Se si trapiantano cellule esprimenti questo gene di fusione, i topi riceventi sviluppa un quadro di mastocitosi letale. Altri esperimenti di trapianto nel topo hanno dimostrato che questa traslocazione genetica conferisce alla cellula staminale ematopoietica la capacità di dare origine alla mastocitosi. Inoltre, TEL-ARG conferisce alle cellule in coltura la capacità di differenziare verso mastociti anche in assenza degli stimoli fisiologici. Ulteriori studi saranno necessari per caratterizzare il meccanismo anche nella mastocitosi umana.

<http://www.bloodjournal.org/content/126/23/2828>

ANOMALA ESPRESSIONE DI CD123 NELLA MASTOCITOSI. CD123 è una molecola espressa sulla superficie cellulare che ha la funzione di legare l'interleuchina 3 (IL3), un potente stimolo per la crescita dei mastociti. E' stato osservato che CD123 è espresso in modo anomalo dai mastociti di pazienti con mastocitosi rispetto a quelli di soggetti sani, ed in particolare si trova espresso dai mastociti di soggetti con mastocitosi aggressiva, indolente e mastocitosi associata ad altra malattia ematologica, ma non nella forma leucemica. L'espressione di CD123 è stata correlata ad una prognosi peggiore nelle forme aggressive e associate ad altra malattia non ematologica. Questa molecola potrebbe rivelarsi un potenziale bersaglio terapeutico.

<http://www.bloodjournal.org/content/126/23/2802>

PROFILO MUTAZIONALE DEI PAZIENTI CON MASTOCITOSI. Molti pazienti con mastocitosi aggressiva hanno mutazioni genetiche aggiuntive alla D816V del gene cKIT, coinvolgenti geni già noti per essere mutati anche in altre patologie ematologiche. Per capire il significato di queste mutazioni sono stati analizzati pazienti con mastocitosi indolente, aggressiva e leucemia mastocitaria associate ad altre neoplasie ematologiche. Mutazioni aggiuntive a carico dei geni ASXL1, SRSF2 e RUNX1 sono risultate avere un significato prognostico negativo, così come il numero di mutazioni aggiuntive presenti. Un secondo studio ha valutato, oltre alle forme di mastocitosi associate ad altra patologia ematologica, anche forme di mastocitosi indolente ed aggressiva isolate. Il gruppo con altre malattie ematologiche associate è risultato essere quello con maggior frequenza di mutazioni aggiuntive, seguito dalle mastocitosi aggressive. Le forme indolenti sono invece caratterizzate da una bassissima frequenza di mutazioni aggiuntive oltre alla mutazione di cKIT D816V. La presenza di mutazioni a carico del gene ASXL1 è stata identificata come prognosticamente negativa, così come la presenza di più di una mutazione aggiuntiva. <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/349>, <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/828>. Uno studio di sequenziamento di tutti i geni codificanti del genoma (sequenziamento esonico) di alcuni pazienti con mastocitosi aggressiva e leucemia mastocitaria ha portato all'identificazione di molti geni alterati, di cui alcuni già noti da studi precedenti ed altri non ancora identificati. Alcuni di questi sono implicati in vie metaboliche e di regolazione della crescita cellulare che potrebbero avere un ruolo nella patogenesi della mastocitosi.

<http://www.bloodjournal.org/content/126/23/4085>

EFFICACIA DI INIBITORI DELLE DEACETILASI ISTONICHE NELLA MASTOCITOSI. L'inibitore delle deacetilasi istoniche SAHA, noto anche come vorinostat, è stato testato in vitro su una linea cellulare mastocitaria con la mutazione cKITD816V e su cellule di pazienti affetti da mastocitosi. E' stato osservato che il trattamento con il farmaco è in grado di ridurre l'espressione della proteina KIT, portando successivamente alla morte cellulare attraverso un meccanismo di regolazione epigenetica. Un altro studio ha confermato la capacità di

SAHA di controllare la crescita in vitro delle cellule della linea cellulare cKIT mutata, ed ha testato con risultati simili anche un altro farmaco inibitore delle deacetilasi istoniche, panobinostat. A conferma di questi dati, il trattamento con SAHA di topi inoculati con cellule mutate per cKIT ne aumenta la sopravvivenza. Invece, il trattamento in vitro di cellule cKIT D816V mutate con l'associazione di inibitori delle deacetilasi istoniche e inibitori delle tirosino chinasi (dasatinib) non porta ad una maggiore efficacia nel controllo della crescita cellulare. Gli inibitori delle deacetilasi istoniche come SAHA o panobinostat potrebbero quindi avere un ruolo nella terapia della mastocitosi.

<http://www.bloodjournal.org/content/126/23/2834>, <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/1633>

MUTAZIONE KIT NELLE CELLULE MESENCHIMALI. La presenza della mutazione cKIT D816V in linee cellulari emopoietiche diverse dai mastociti era già noto essere un fattore prognostico negativo; in questo studio per la prima volta è stata studiata la presenza della mutazione a livello delle cellule mesenchimali del midollo osseo in pazienti con mastocitosi indolente. La presenza della mutazione nelle cellule mesenchimali correlava con una maggior probabilità di progressione di malattia e ridotta sopravvivenza, suggerendo che l'origine della malattia in un precursore più precoce sia un fattore di aggressività della malattia stessa.

<http://www.bloodjournal.org/content/126/23/4058>

MUTAZIONI DI TET2 E FARMACI. Mutazioni del gene TET2 sono state riportate in circa il 20% dei pazienti con mastocitosi sistemica, sebbene il loro ruolo prognostico non sia ancora ben definito. Per comprendere il ruolo di queste mutazioni nelle anomalie funzionali dei mastociti in corso di mastocitosi, è stata valutata l'espressione di vari geni di mastociti normali e con alterata funzione del TET2, identificandone alcuni coinvolti nella differenziazione e proliferazione cellulare. In vitro, questi difetti possono essere corretti con farmaci che agiscono sulla metilazione, come azacitidina, e sulla via di segnalazione di PI3K/AKT, come gli inibitori di PI3K. Questi farmaci potrebbero quindi rappresentare una nuova opzione terapeutica per pazienti con mastocitosi che presentino oltre alla mutazione di cKIT anche mutazioni di TET2.

<http://www.bloodjournal.org/content/126/23/775>

INIBITORE SELETTIVO DI KITD816V. BLU-285 è un farmaco inibitore selettivo di KIT con mutazione D816V che ha dimostrato avere attività di inibizione della crescita tumorale in modelli murini di mastocitoma e mastocitosi. L'attività del farmaco è stata sperimentata anche su modelli murini di leucemia acuta con mutazione di cKIT, dimostrando che il farmaco è in grado di ridurre la quantità di cellule leucemiche. Oltre alla mastocitosi, in cui è prevista a breve l'attivazione di una sperimentazione clinica, BLU-285 potrebbe trovare impiego anche nella terapia delle leucemie acute con mutazione di cKIT.

<http://www.bloodjournal.org/content/126/23/568>

(A cura di L. Pieri e A.M. Vannucchi)