



Novità di ricerca nella mielofibrosi

Barosi Giovanni

Centro per lo Studio della Mielofibrosi. Fondazione
IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

*Terza giornata fiorentina dedicata ai pazienti con malattie
mieloproliferative croniche – Firenze - 15 marzo 2013*

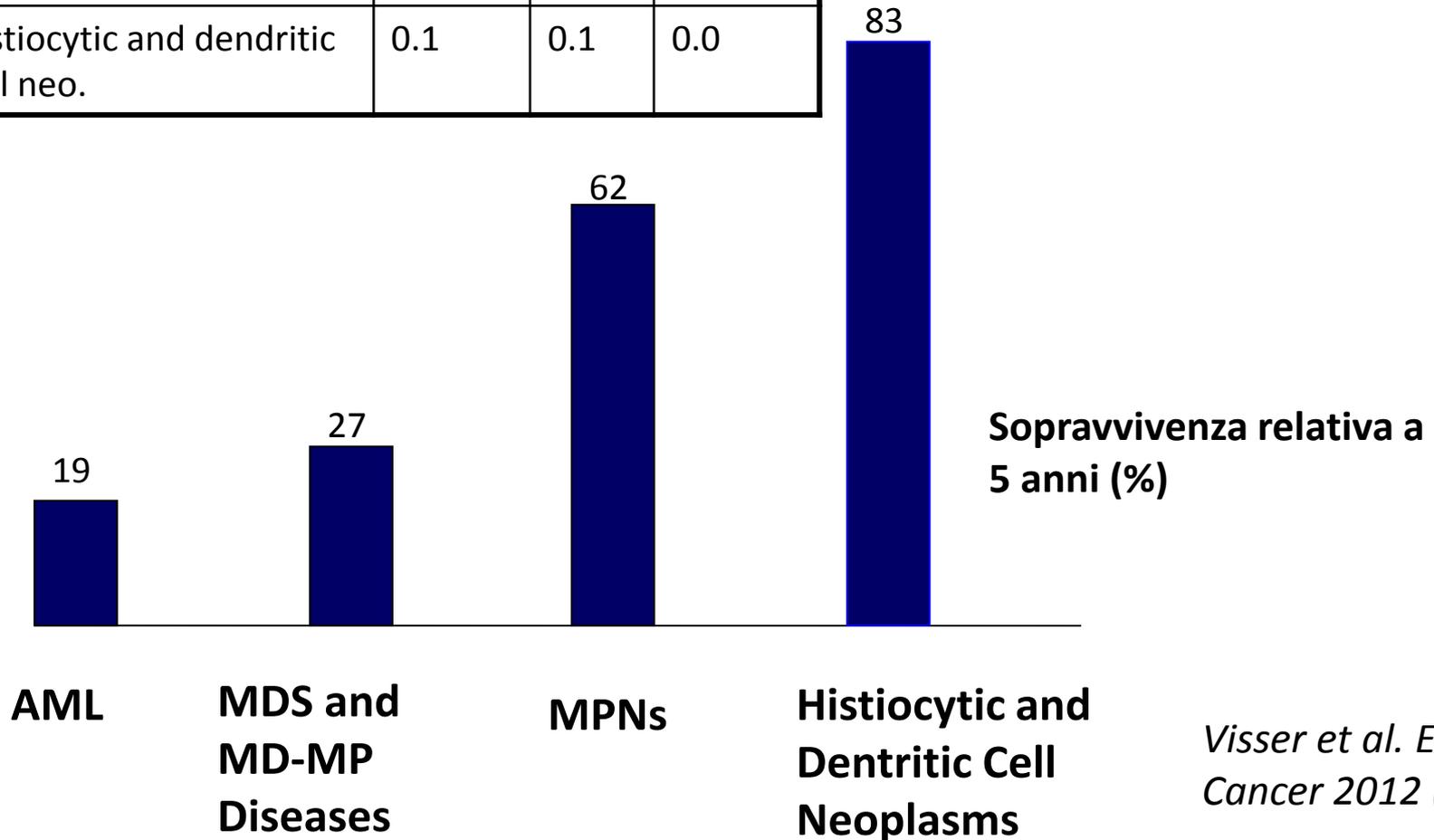
I grandi temi di ricerca nella mielofibrosi

- **Epidemiologia**
- **Basi cellulari**
- **Basi molecolari**

Epidemiologia

Entity	Overall	Male	Female
AML	3.7	4.0	3.4
MPNs	3.1	3.3	2.9
MDS and MD/MP neo.	1.8	2.0	1.6
Histiocytic and dendritic cell neo.	0.1	0.1	0.0

Incidenza (frequenza per 100,00) per sesso



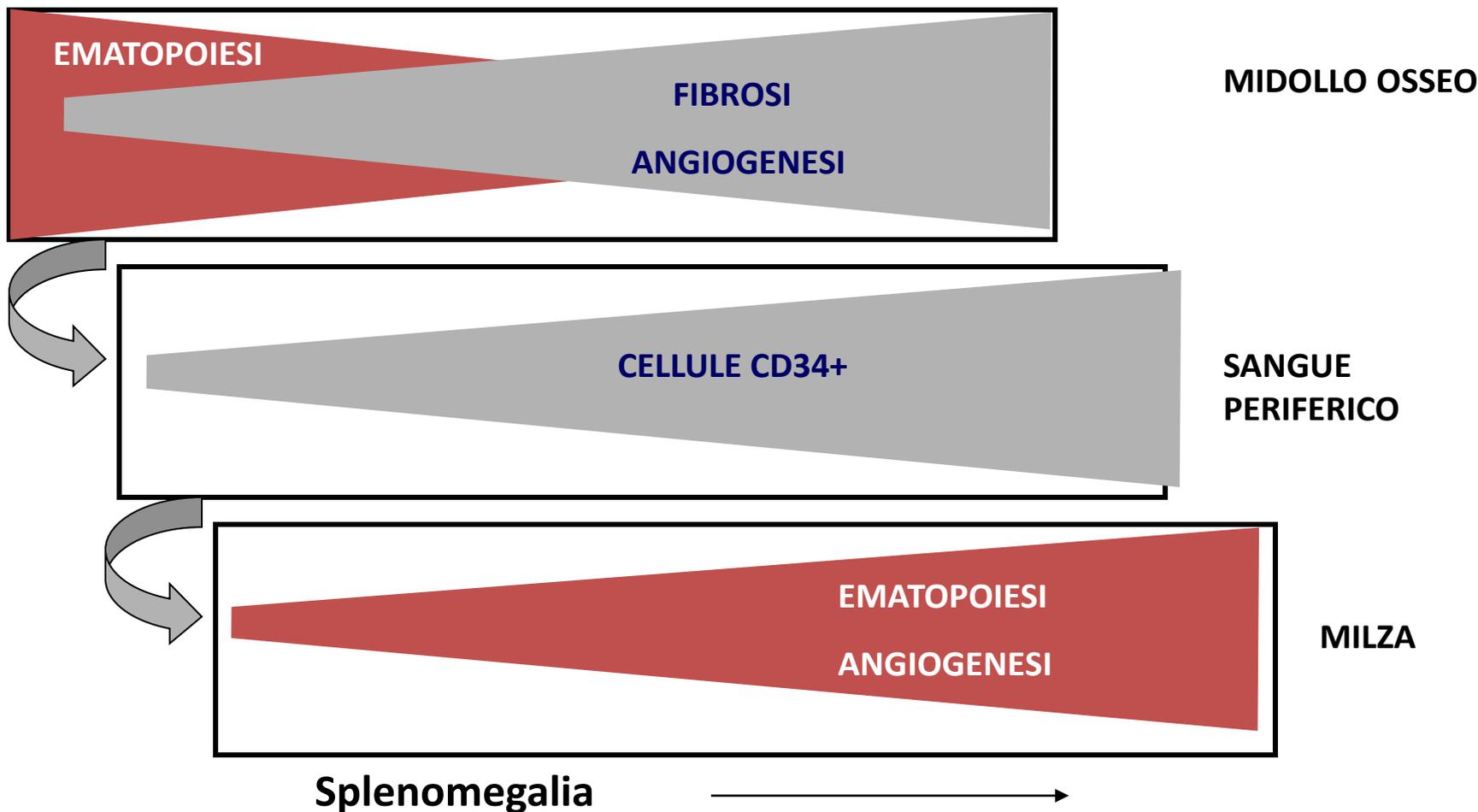
Visser et al. Eur J Cancer 2012 (in press)

Modello biologico della mielofibrosi

Anemia, piastrinopenia



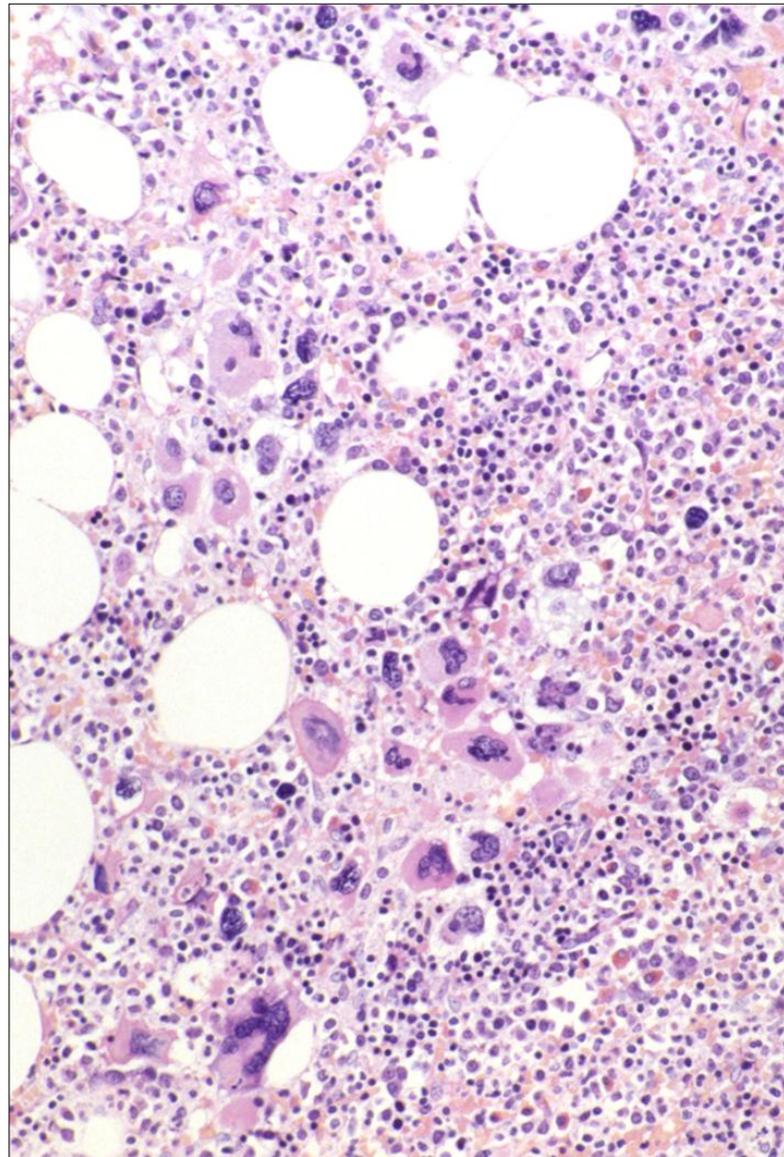
Trasformazione acuta



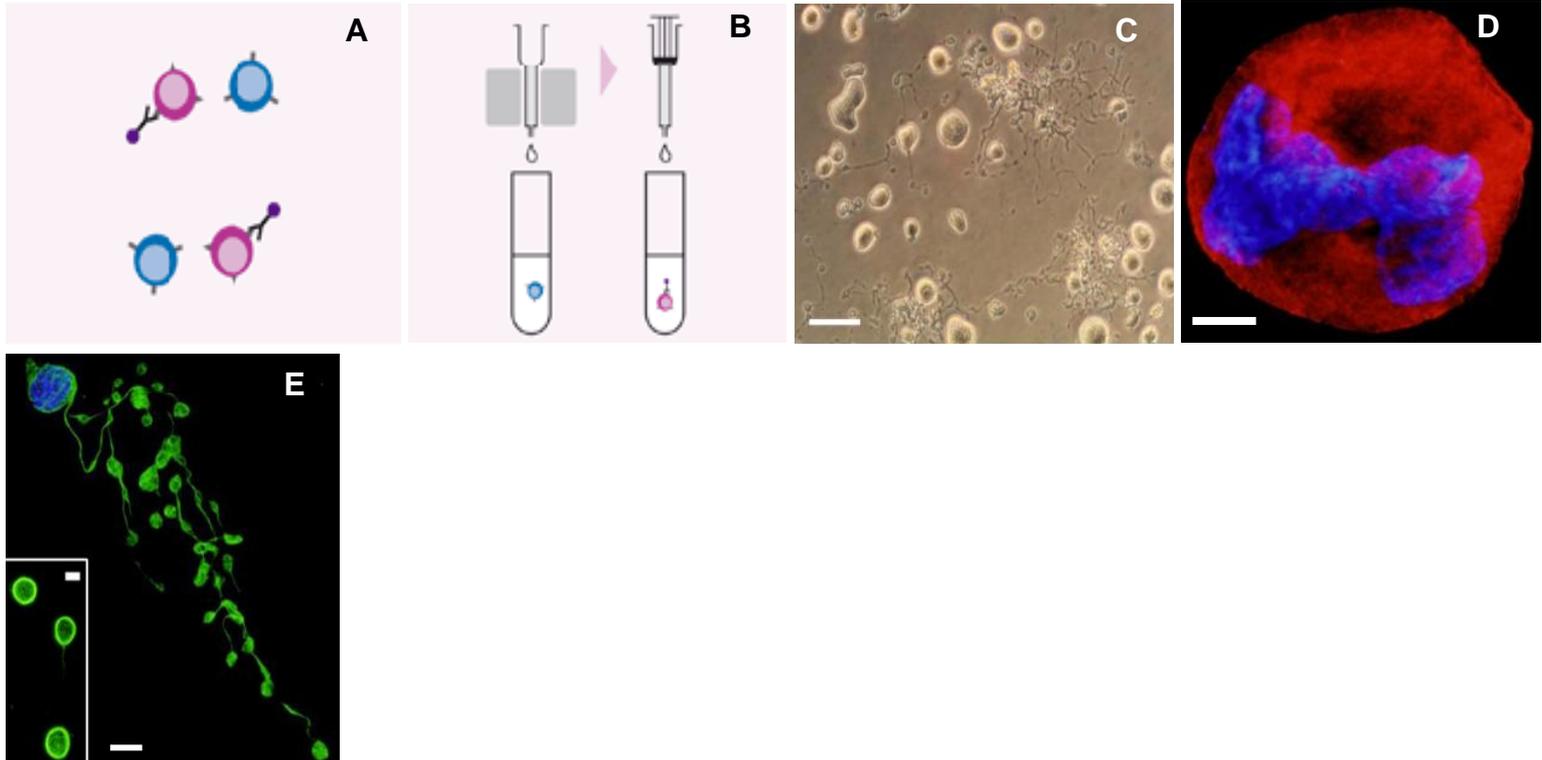
Basi cellulari della mielofibrosi

- **Quale è l'alterazione distintiva dei megacariociti nella mielofibrosi?**
- **Che ruolo ha la milza nella progressione della mielofibrosi**

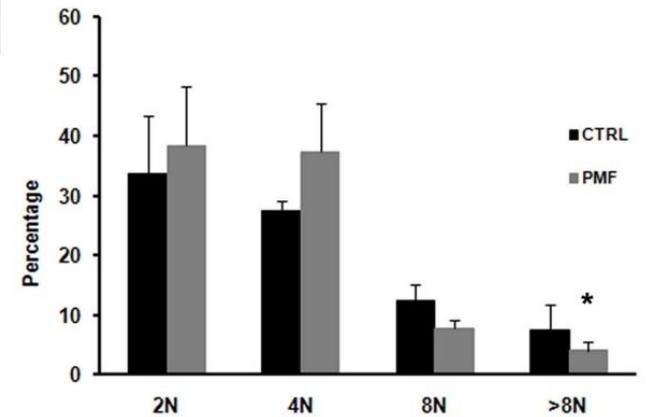
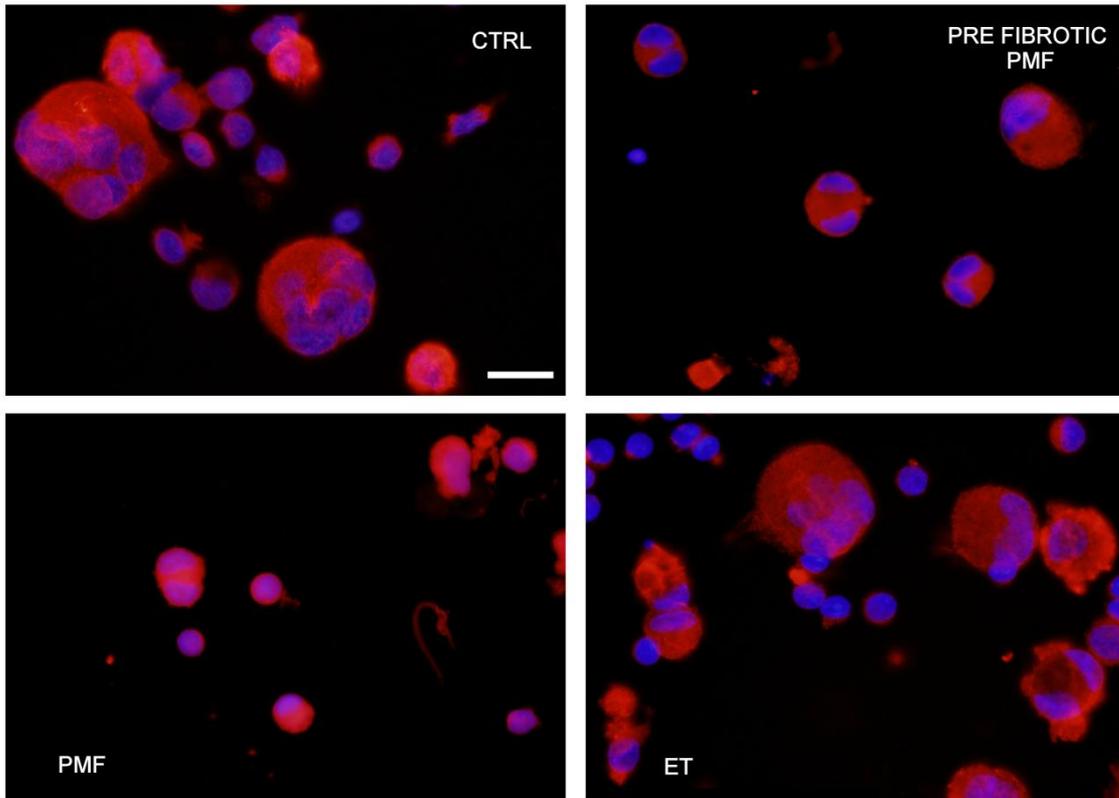
I megacariociti nel midollo
dei pazienti con mielofibrosi



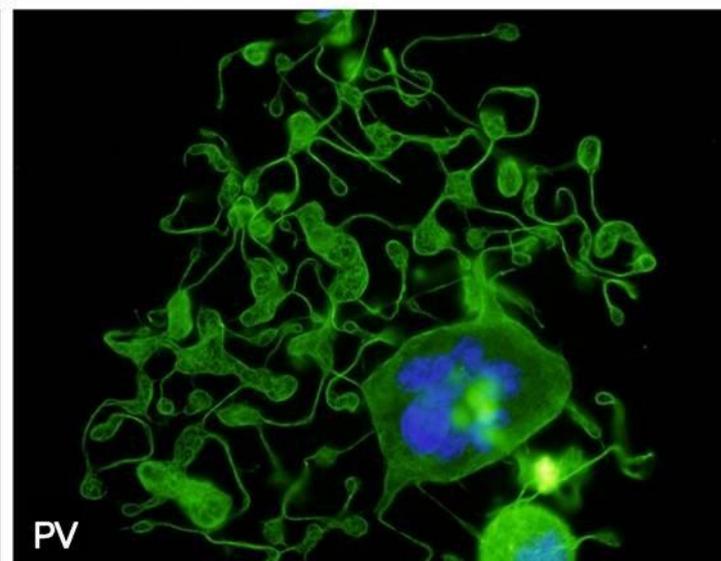
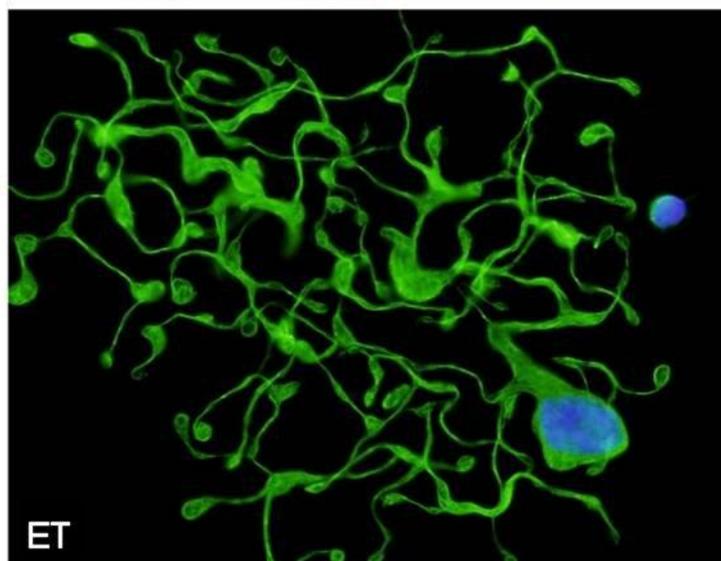
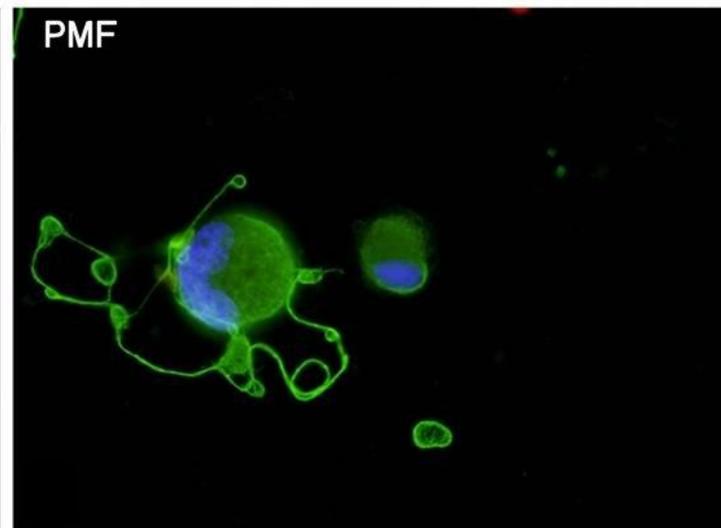
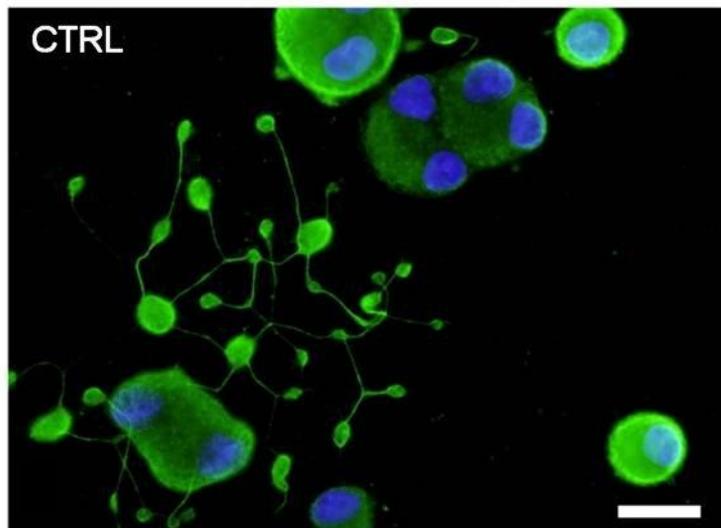
Differenziazione in vitro dei megacariociti



Morfologia dei megacariociti



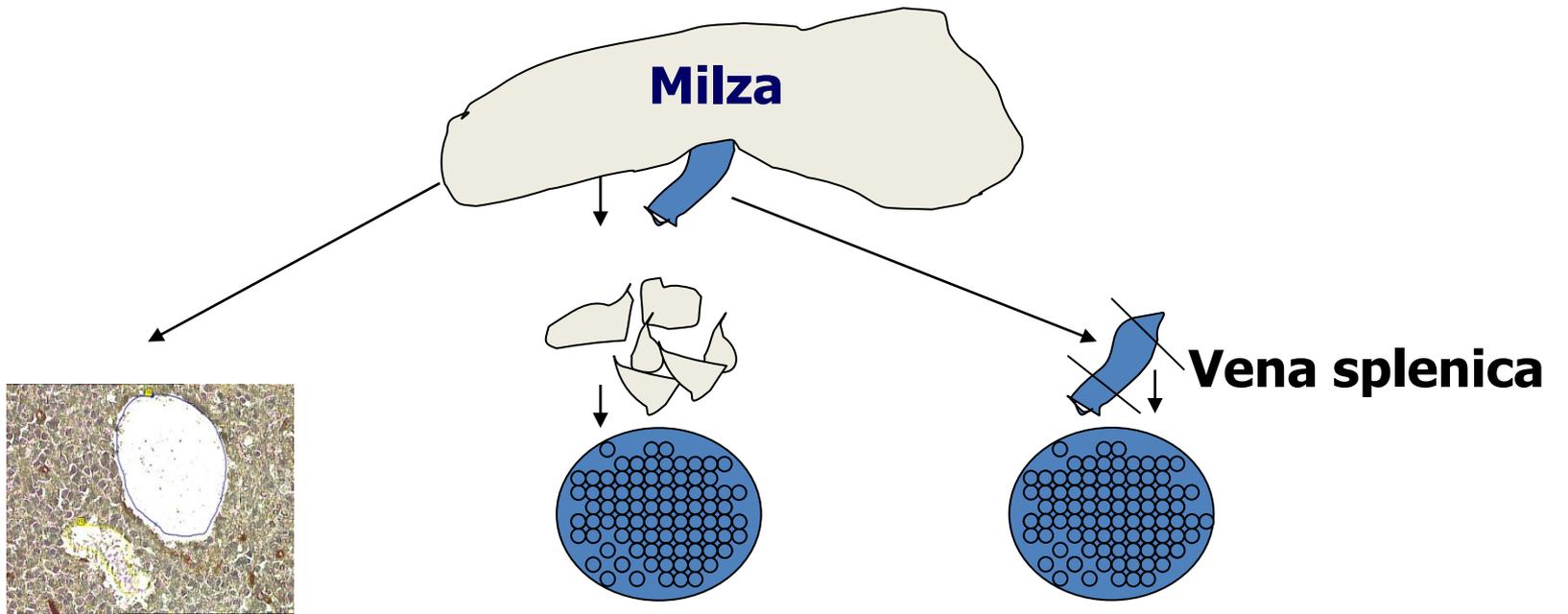
Formazione di propiastri



Basi cellulari della mielofibrosi

Quale è l'alterazione distintiva dei megacariociti nella mielofibrosi?

Che ruolo ha la milza nella progressione della mielofibrosi



Laser Microdissection

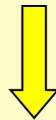
Colorazione delle cellule endoteliali dei vasi con un anticorpo monoclonale



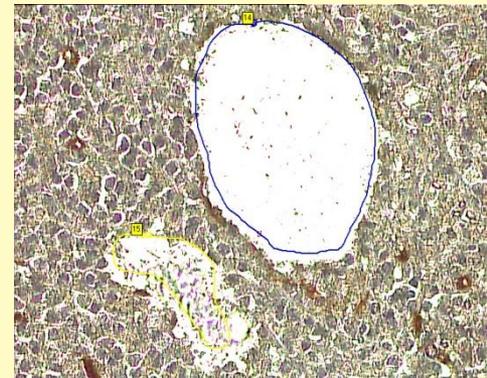
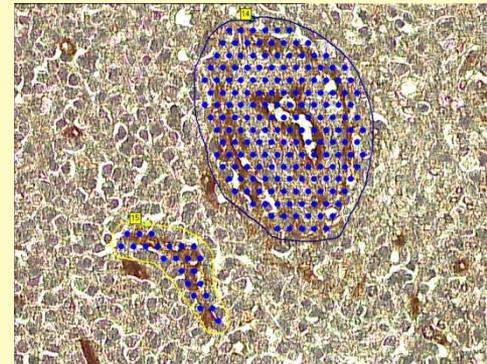
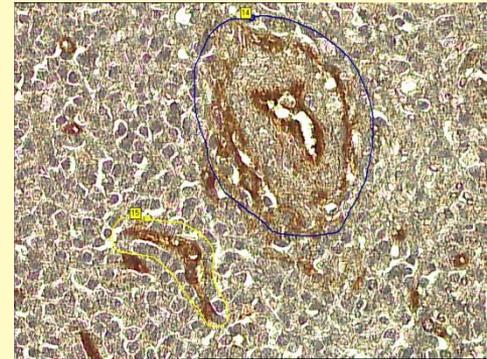
Selezione di un pool di cellule endoteliali



Microdissezione laser e recupero delle cellule selezionate



Estrazione del DNA dalle cellule dissezionate



Microdissezione laser. Determinazione di *JAK2V617F* in campioni di cellule endoteliali di milza di pazienti con mielofibrosi

	N. di campioni dissezionati	N. Di campioni validi	V617F nei globuli bianchi	V617F nelle cellule endoteliali della milza		
				WT	Etero	Omo
Caso #1	4	4	Etero	1	3	0
Caso #2	4	2	Etero	0	2	0
Caso #3	4	2	Etero	0	2	0
Caso #4	4	3	Omo	2	1	0
Caso #5	4	4	Omo	2	1	1

Basi molecolari delle malattie mieolproliferative

- **Predisposizione**
- **Le mutazioni dei geni**
- **La classificazione prognostica su base molecolare**

Aumentato rischio di PV, TE e MF fra 24.577 parenti di primo grado di 11.039 pazienti con malattie mieloproliferative in Svezia

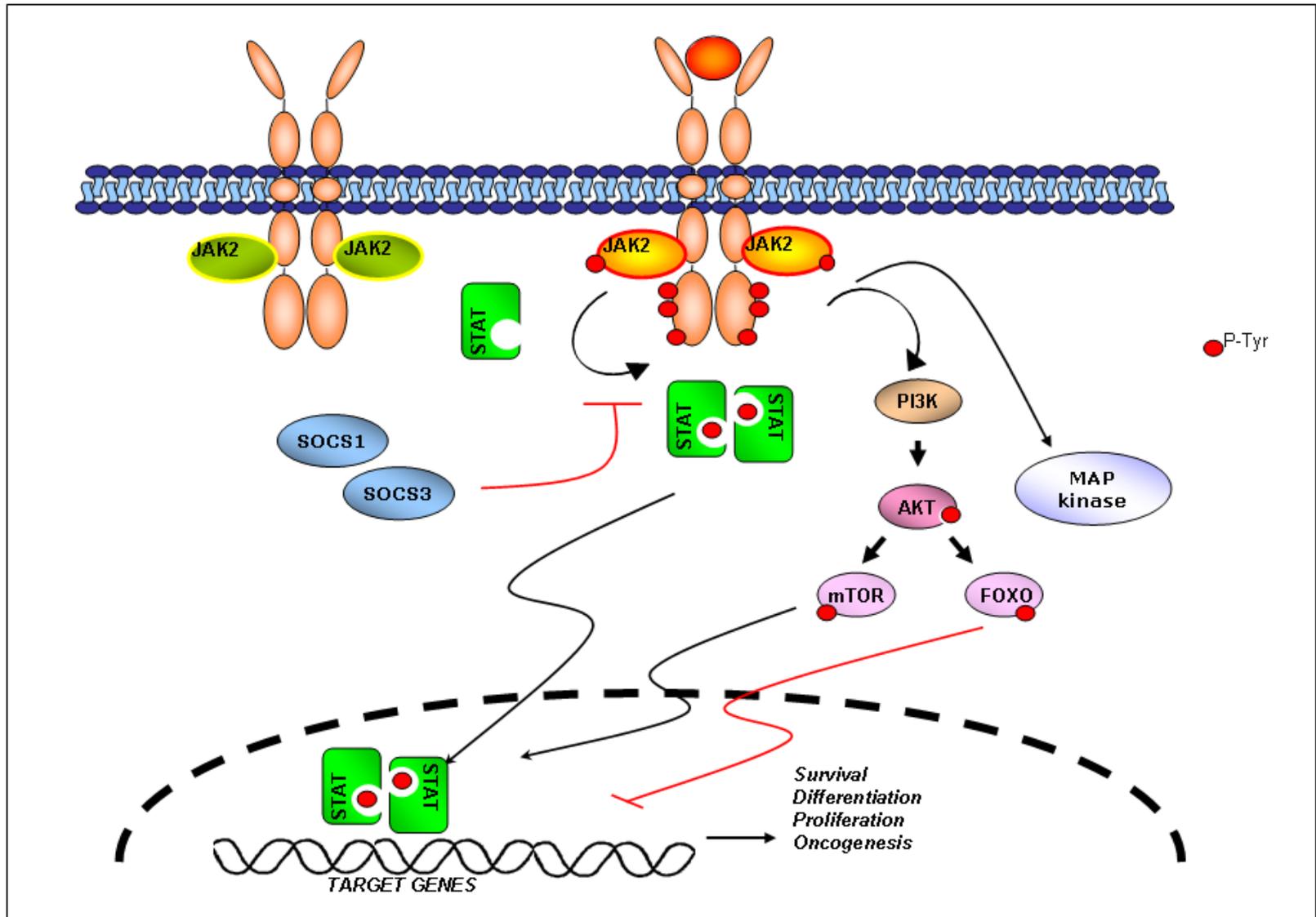
Probando	Malattia di ogni tipo	PV	TE	MF
Di ogni tipo	5,6	5,7	7,4	0,9
PV	4,9	6,0	5,4	N.A
TE	6,8	5,4	8,0	4,0
MF	2,7	NA	NA	NA

Classificazione funzionale delle mutazioni nelle malattie mieloproliferative

Regolazione del segnale intracellulare		
Gene	Localiz.	Funzione
JAK2	9p24	Tirosino chinasi, segnalazione
MPL	1p34	Recettore, segnalazione
LNK	12q24	Adattore, regolazione di segnale
CBL	11q23	Adattore, E3 ubiquitino ligasi, regolazione del segnale
SOCS1	16p13.2	E3 ubiquitino ligasi, regolazione del segnale
SOCS2	12q22	E3 ubiquitino ligasi, regolazione del segnale
SPCS3	17q25.3	E3 ubiquitino ligasi, regolazione del segnale
NRAS	1p13.2	GTPasi, segnalazione
NF1	17q11.2	Regolazione del segnale RAS
Metabolismo		
IDH1	2q33.3	Metabolismo
IDH2	15q26.1	Metabolismo

Regolazione epigenetica		
Gene	Localiz.	Funzione
TET2	4q24	Idrossimetilazione del DNA
ASXL1	20q11.21	Modificazioni cromatiniche
EZH2	7q35	Metilazione della cromatina
IKZF1	7p12	Fattore di trascrizione, linfopoiesi
RUNX1	21q22.3	Fattore di trascrizione, ematopoiesi
Ciclo cellulare		
RB	13q14	Ciclo cellulare, apoptosi
TP53	17p13.1	Ciclo cellulare, apoptosi
Meccanismo di splicing dell'RNA		
SF3B1	2q33.1	RNA splicing
SRSF2	17q25-1	RNA splicing

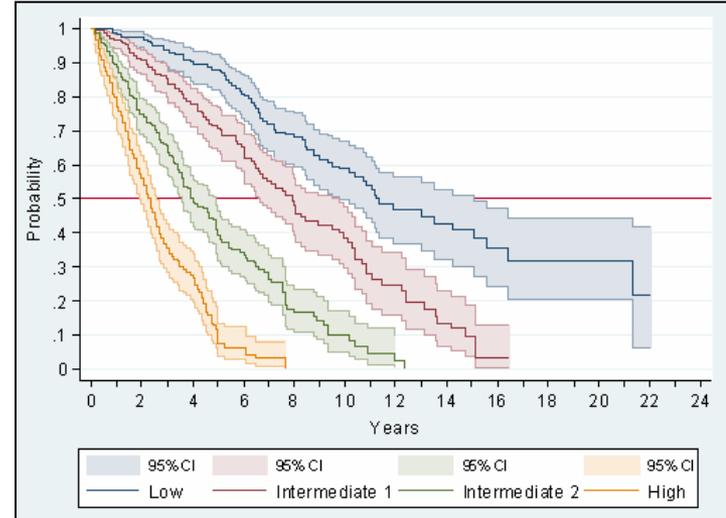
Via di segnale di JAK2



IWG-MRT Scoring System (IPSS)

Adverse prognostic factors

1. Age > 65 years
2. Constitutional symptoms
3. Hb < 10 g /dL
4. WBC >25 x10⁹/L
5. Blood blasts ≥1%



The scoring system

Factor No	Risk group	Cases (%)	Median survival (mo)
0	Low	22	135
1	Intermediate-1	29	95
2	Intermediate-2	28	48
=>3	High	21	27

Sopravvivenza e sopravvivenza libera da leucemia nei due gruppi mutazionali di EZH2 nella mielofibrosi

