

Padova, 15 giugno 2021

LEUCEMIA ACUTA DEI BAMBINI

Scoperto il ruolo fondamentale di microRNA 497/195 e geni CDKN2A/B: la loro perdita concomitante accelera la proliferazione cellulare lasciando “briglie sciolte” al tumore

Un gruppo internazionale di ricercatori dell'Università tedesca di Ulm e dell'Università di Padova ha pubblicato sulla prestigiosa rivista *Blood*, edita dall'American Society of Hematology, un articolo dal titolo *“MicroRNA-497/195 is tumor-suppressive and cooperates with CDKN2A/B in pediatric acute lymphoblastic leukemia”*. Lo studio durato oltre cinque anni rivela nuovi fattori alla base dell'aggressività della leucemia linfoblastica acuta a precursori di cellule B dei bambini.

«Abbiamo dimostrato che un aumento dell'espressione di miR-497/195 è in grado di contrastare



Stefania Bortoluzzi

l'attività di CDK4, un gene chiave per il controllo del ciclo cellulare e quindi di ostacolare la proliferazione delle cellule tumorali nei pazienti. Nei soggetti sani CDK4 è controllato dai geni CDKN2A e CDKN2B, che sono frequentemente compromessi in questa leucemia. Abbiamo scoperto che la concomitante perdita di CDKN2A/B e microRNA-497/195 lascia “briglie sciolte” alla crescita delle cellule tumorali, rappresentando un rilevante fattore prognostico negativo, e soprattutto un potenziale nuovo bersaglio per la terapia – **spiega la Professoressa Stefania Bortoluzzi** del Dipartimento di Medicina Molecolare dell'Università di Padova –. La ricerca è

partita dall'osservazione che le cellule leucemiche erano in grado di attecchire e crescere nel modello murino in modo tanto più efficace quanto il paziente presentava alta probabilità di precoce ricaduta dopo la terapia. Ci siamo chiesti quali caratteristiche molecolari fossero alla base dell'aggressività della malattia e abbiamo iniziato a studiare l'espressione dei microRNA in una prima coorte di casi. Mediante analisi di sequenziamento massivo abbiamo identificato una ridotta espressione dei microRNA-497/195 nei casi con breve sopravvivenza, che per fortuna sono attualmente una minoranza, su cui tuttavia la ricerca si sta concentrando moltissimo. Quest'osservazione – conclude **Stefania Bortoluzzi** – è stata confermata in campioni ottenuti da due gruppi indipendenti, di 70 e 52 pazienti, raccolti dai consorzi internazionali che studiano le leucemie».

«Una lunga serie di esperimenti funzionali *in vitro* e *in vivo* ha dimostrato che questi microRNA regolano la crescita delle cellule maligne, indicando processi cellulari che possono essere bersaglio di trattamenti farmaceutici» **racconta la dottoressa**



Stefania Bortoluzzi - Lueder Meyer - Elena Boldrin



Enrico Gaffo

Elena Boldrin, che ha svolto la maggior parte delle ricerche durante il suo percorso di dottorato svolto in co-tutela tra il PhD in Molecular Medicine di Ulm, sotto la supervisione del Prof. Lueder Meyer, e il Dottorato in Bioscienze di Padova, con la Prof.ssa Bortoluzzi.

«Con analisi integrate dei profili d'espressione di microRNA e geni abbiamo ricostruito le reti regolative in azione nella malattia», **spiega il dottor Enrico Gaffo**, bioinformatico del Dipartimento di medicina Molecolare specializzato in studi trascrittomici e su RNA non codificanti.



Geertruij te Kronnie

La ricerca, guidata dalle professoressa Stefania Bortoluzzi e Geertruij te Kronnie, è stata in parte sostenuta dalla Fondazione Umberto Veronesi ed è strettamente collegata a un progetto successivo sostenuto da Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro.

Link alla ricerca: <https://doi.org/10.1182/blood.2020007591>

Titolo: “*MicroRNA-497/195 is tumor-suppressive and cooperates with CDKN2A/B in pediatric acute lymphoblastic leukemia*” - «Blood» 2021.

Autori: Elena Boldrin\$, Enrico Gaffo°, Alexandra Niedermayer, Judith M. Boer, Martin Zimmermann, Dieter Weichenhan, Rainer Claus, Vera Münch, Qian Sun, Stefanie Enzenmüller, Felix Seyfried, Salih Demir, Julia Zinngrebe, Gunnar Cario, Martin Schrappe, Monique L. Den Boer, Christoph Plass, Klaus-Michael Debatin*, Geertruij te Kronnie*°, Stefania Bortoluzzi*°, Lüder Hinrich Meyer* - *Co-last Authors; \$PhD student in co-tutelage Ulm-Padova; °From Padova University.