

Padova, 23 aprile 2020

**MEDICINA DI PRECISIONE E CELLULE NATURAL KILLER
DEFINITE LE ALTERAZIONI GENETICHE DELLA LEUCEMIA CRONICA CLPD-NK**
I risultati dello studio pubblicato su «Blood Cancer Journal» aprono alla possibilità di sviluppare
trattamenti antineoplastici mirati per i pazienti affetti da questa rara leucemia

Un team di ricercatori dell'Università di Padova ha pubblicato il **primo studio in cui si definiscono le alterazioni genetiche della malattia linfoproliferativa a cellule Natural Killer (CLPD-NK)**.

I linfociti Natural Killer (NK), fondamentali per il sistema immunitario, sono i primi che normalmente riconoscono e uccidono le cellule tumorali. **In questa leucemia cronica le cellule NK vengono prodotte in quantità eccessiva** diventando esse stesse cellule cancerose. Si tratta di una patologia molto rara, sinora pochissimo caratterizzata dal punto di vista molecolare, per la quale il laboratorio guidato dal Prof. Gianpietro Semenzato è centro di riferimento nazionale da molti anni.

Lo **studio**, nato dalla collaborazione tra due gruppi di ricerca padovani, è stato coordinato dalla **Prof.ssa Stefania Bortoluzzi** del Dipartimento di Medicina Molecolare dell'Università di Padova, dal **Dott. Renato Zambello** e dal **Prof. Gianpietro Semenzato** del Dipartimento di Medicina sempre dell'Ateneo patavino. La recente pubblicazione consolida anche la collaborazione con la Prof.ssa Satu Mustjoki dell'Università di Helsinki (Finlandia), iniziata nel 2016 con la pubblicazione di altre importanti ricerche.



Gianpietro Semenzato

I **risultati** sono stati pubblicati sulla prestigiosa rivista «**Blood Cancer Journal**» in un articolo dal titolo “*A high definition picture of somatic mutations in chronic lymphoproliferative disorder of natural killer cells*”, i cui primi autori sono la Dr.ssa Vanessa Rebecca Gasparini e il Dr. Andrea Binatti.



Stefania Bortoluzzi

«Le analisi bioinformatiche sono state condotte grazie ai metodi prodotti dal gruppo che guido - **dice Stefania Bortoluzzi** -. La ricerca ha consentito di svelare che, nonostante la malattia sia piuttosto indolente, le cellule tumorali hanno un pesante carico di mutazioni, con diverse lesioni genomiche coesistenti in ciascun paziente. Le alterazioni più importanti identificate - continua Bortoluzzi - riguardano geni che controllano la riparazione del DNA, la proliferazione cellulare, o l'apoptosi ossia la capacità delle cellule di andare incontro a morte programmata per il bene dell'organismo. Poiché alcune tra le mutazioni scoperte e confermate colpiscono geni bersaglio di farmaci già disponibili, i risultati dello studio aprono la possibilità di sviluppare trattamenti antineoplastici mirati per i pazienti affetti da questa rara forma di leucemia».

«Lo studio si è basato su una coorte di 57 casi raccolti in 10 anni di attività clinica dall'Unità di Ematologia e Immunologia Clinica dell'Azienda Ospedaliera Università di Padova - **spiega il Dott. Zambello**-. Le cellule tumorali e normali dei pazienti sono state sottoposte ad un sequenziamento massivo dell'esoma, cioè la porzione del nostro genoma da cui originano le proteine e gli RNA, consentendo di identificare le alterazioni genetiche presenti esclusivamente nel clone tumorale».



Renato Zambello

In particolare è stato utilizzato il software *iWhale*, sviluppato dal Dr. Alessandro Coppe del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino e Dipartimento di Biologia dell'Università di Padova e dal Dr. Andrea Binatti, le cui modalità di utilizzo e potenzialità di analisi sono in corso di pubblicazione su «Briefings in Bioinformatics», rivista ad altissimo impatto nel campo della biologia computazionale.

Il progetto è stato sviluppato nei laboratori del dipartimento di Medicina Molecolare dell'Università di Padova e del VIMM (Istituto Veneto di Medicina Molecolare) ed è stato reso possibile grazie al sostegno di Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro all'attività scientifica del Prof. Semenzato e della Prof.ssa Bortoluzzi, con due Investigator Grant.

Link all'articolo <https://rdcu.be/b3ImL>

Titolo: "A high definition picture of somatic mutations in chronic lymphoproliferative disorder of natural killer cells" - «Blood Cancer Journal» 2020

Autori: Vanessa Rebecca Gasparini, Andrea Binatti, Alessandro Coppe, Antonella Teramo, Cristina Vicenzetto, Giulia Calabretto, Gregorio Barilà, Annica Barizza, Edoardo Giussani, Monica Facco, Satu Mustjoki, Gianpietro Semenzato, Renato Zambello e Stefania Bortoluzzi

A HIGH DEFINITION PICTURE OF SOMATIC MUTATIONS IN CHRONIC LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER OF NATURAL KILLER CELLS

The molecular pathogenesis of chronic lymphoproliferative disorder of natural killer (NK) cells (CLPD-NK) is poorly understood. Following the screening of 57 CLPD-NK patients, only five presented STAT3 mutations. WES profiling of 13 cases negative for STAT3/STAT5B mutations uncovered an average of 18 clonal, population rare and deleterious somatic variants per patient. The mutational landscape of CLPD-NK showed that most patients carry a heavy mutational burden, with major and subclonal deleterious mutations co-existing in the leukemic clone. Somatic mutations hit genes wired to cancer proliferation, survival, and migration pathways, in the first place Ras/MAPK, PI3KAKT, in addition to JAK/STAT (PIK3R1 and PTK2). We confirmed variants with putative driver role of MAP10, MPZL1, RPS6KA1, SETD1B, TAOK2, TMEM127, and TNFRSF1A genes, and of genes linked to viral infections (DDX3X and RSF1) and DNA repair (PAXIP1). A truncating mutation of the epigenetic regulator TET2 and a variant likely abrogating PIK3R1 negative regulatory activity were validated. This study significantly furthered the view of the genes and pathways involved in CLPD-NK, indicated similarities with aggressive diseases of NK cells and detected mutated genes targetable by approved drugs, being a step forward to personalized precision medicine for CLPD-NK patients.

Link: <https://rdcu.be/b3ImL>