



Azienda  
Ospedaliero  
Universitaria  
Careggi



FONDAZIONE CAREGGI  
ONLUS

**Settima  
Giornata Fiorentina  
dedicata ai pazienti con  
malattie mieloproliferative  
croniche**

**Sabato 13 Maggio 2017**

**CRIMM  
Centro di Ricerca e Innovazione per le  
Malattie Mieloproliferative  
AOU Careggi**

# **Geni e malattie mieloproliferative**

***Mario Cazzola***

***Università di Pavia***



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE



Programma  
Clinical  
Molecular  
Oncology

AGIMM  
AIRC Gruppo Istituto Nazionale Tumori



## Neoplasie mieloproliferative

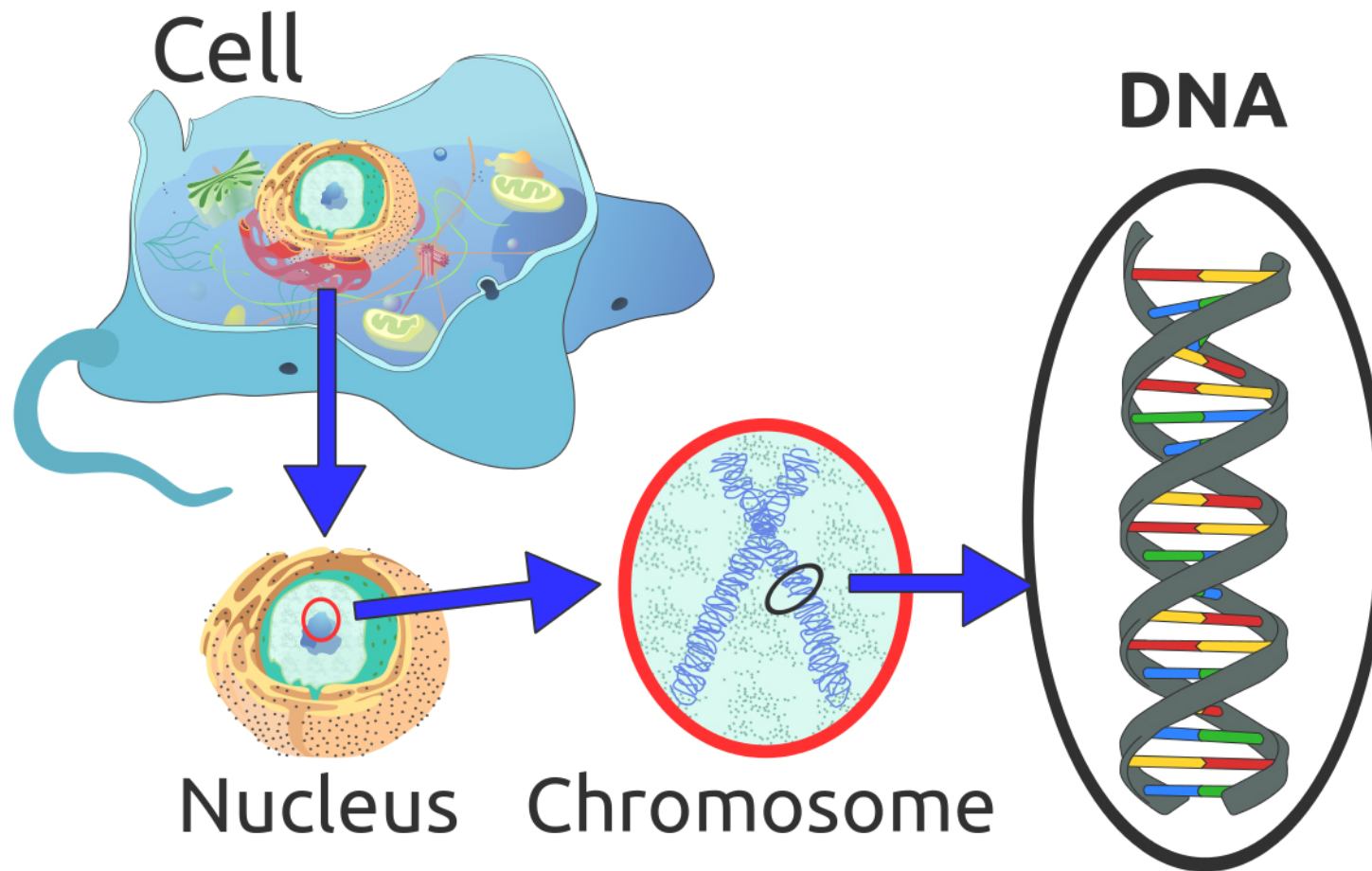
In precedenza venivano chiamate malattie mieloproliferative e comprendono:

- Policitemia vera
- Trombocitemia essenziale
- Mielofibrosi primaria

## Neoplasia o tumore

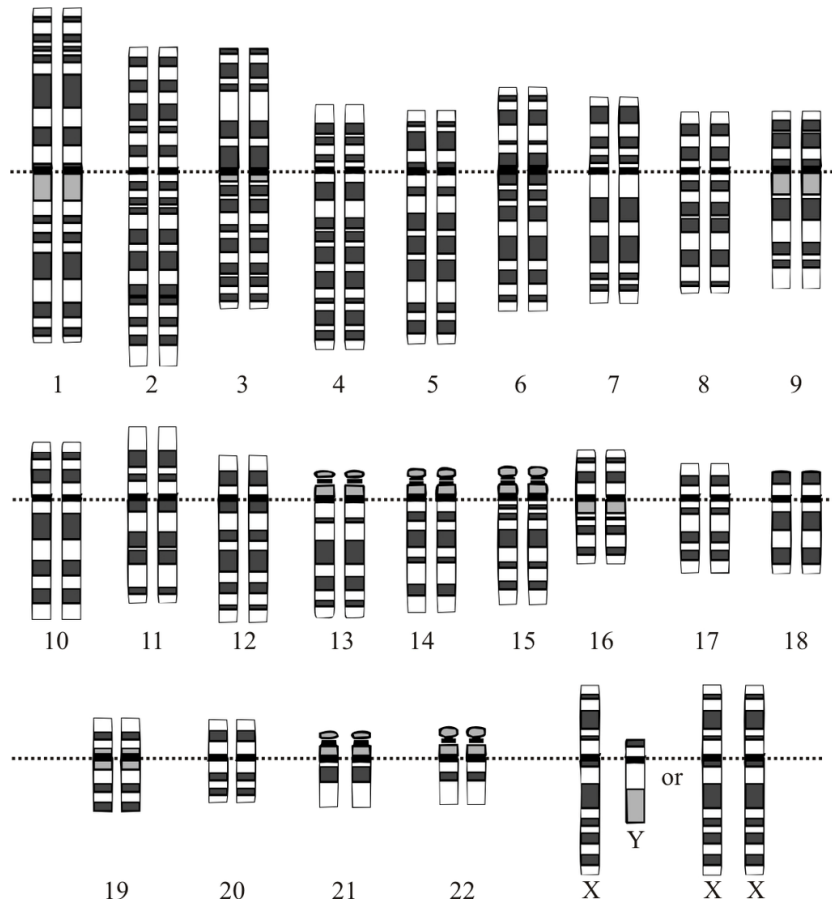
- Una **neoplasia** (dal [greco](#) νέος, *nèos*, «nuovo», e πλάσις, *plásis*, «formazione») o un **tumore** (dal [latino](#) *tumor*, «rigonfiamento»), indica, in [patologia](#), «una massa abnorme di [tessuto](#) che cresce in eccesso ed in modo scoordinato rispetto ai tessuti normali, e che persiste in questo stato dopo la cessazione degli stimoli che hanno indotto il processo»

# Cellula, nucleo e cromosomi





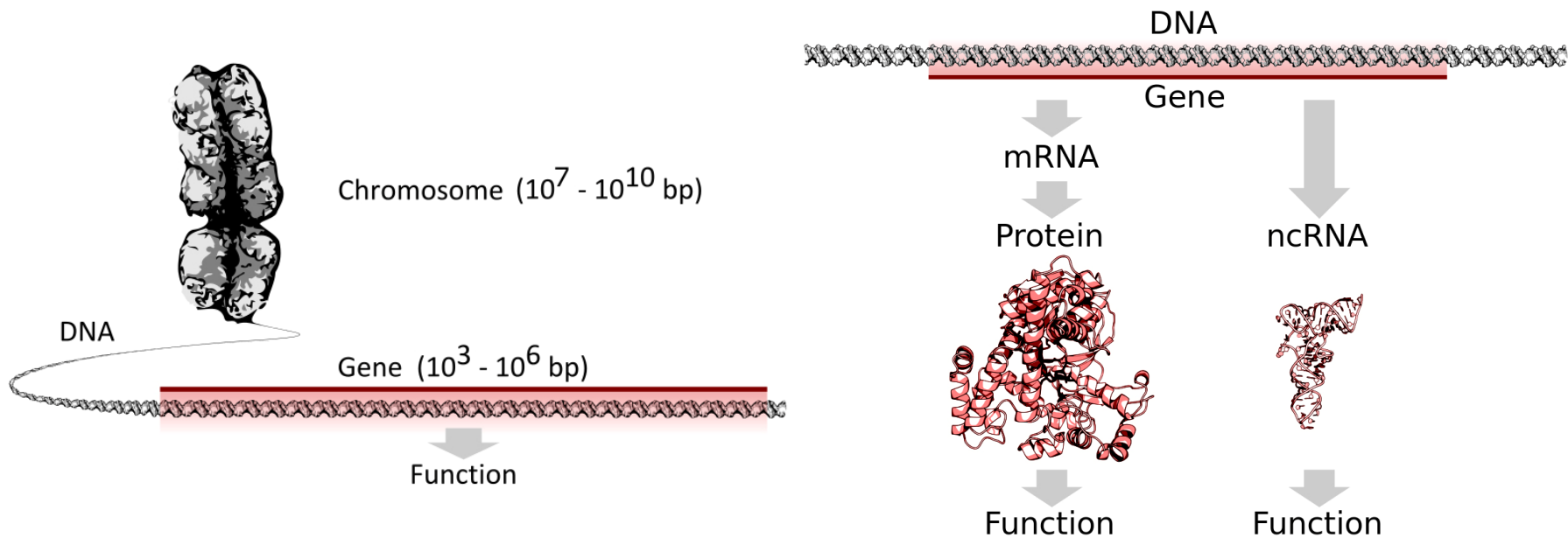
# Cromosomi



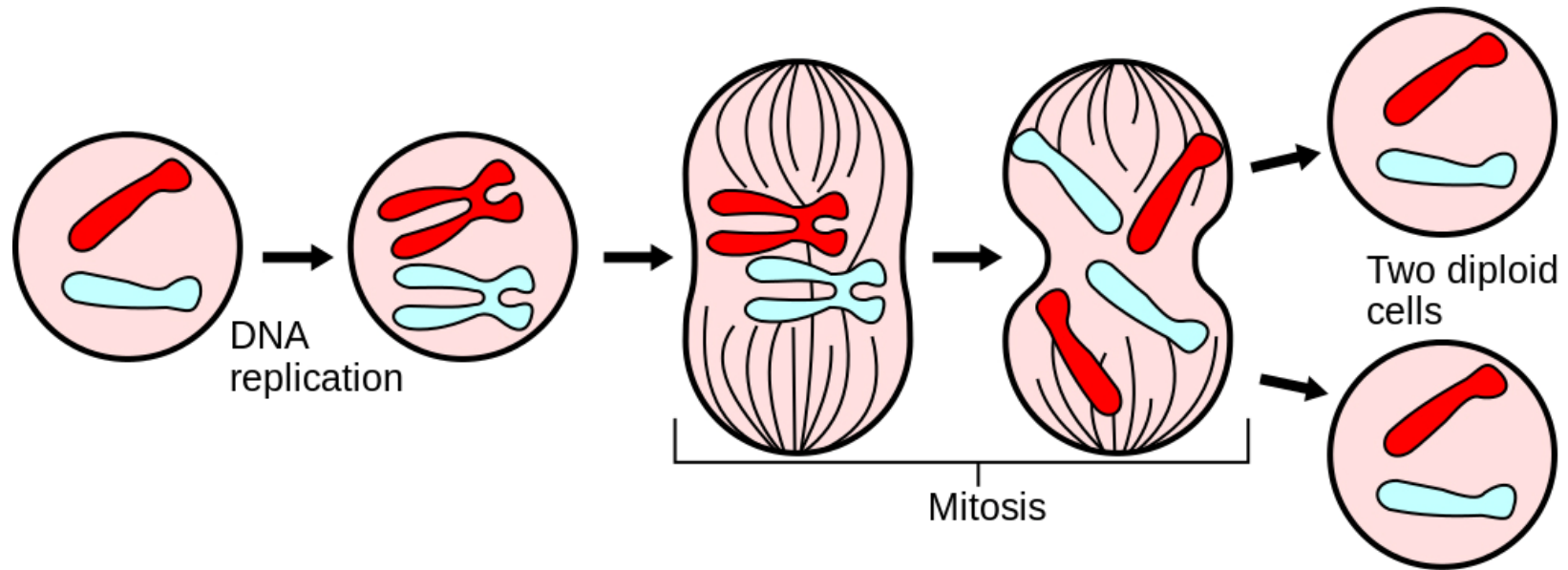
Paia di basi del DNA: 3.000.000.000

Geni : 23.000

# Geni



# Divisione cellulare

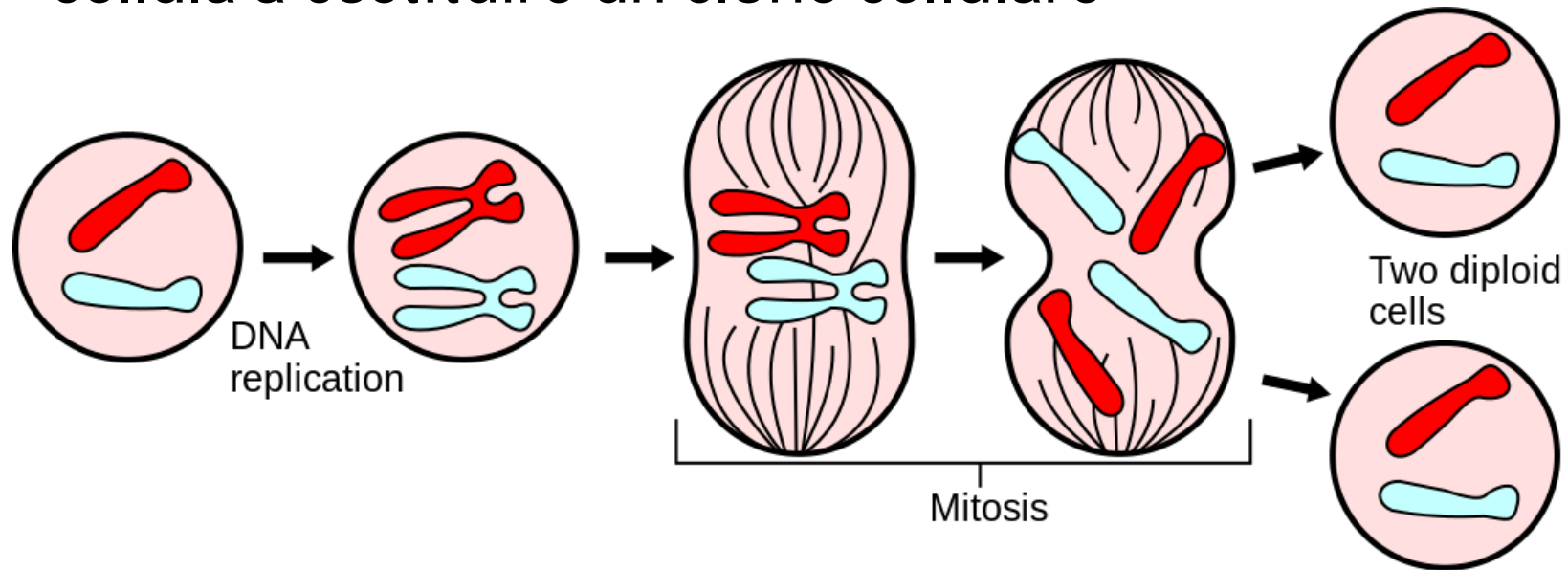


Basi da duplicare: 6.000.000.000

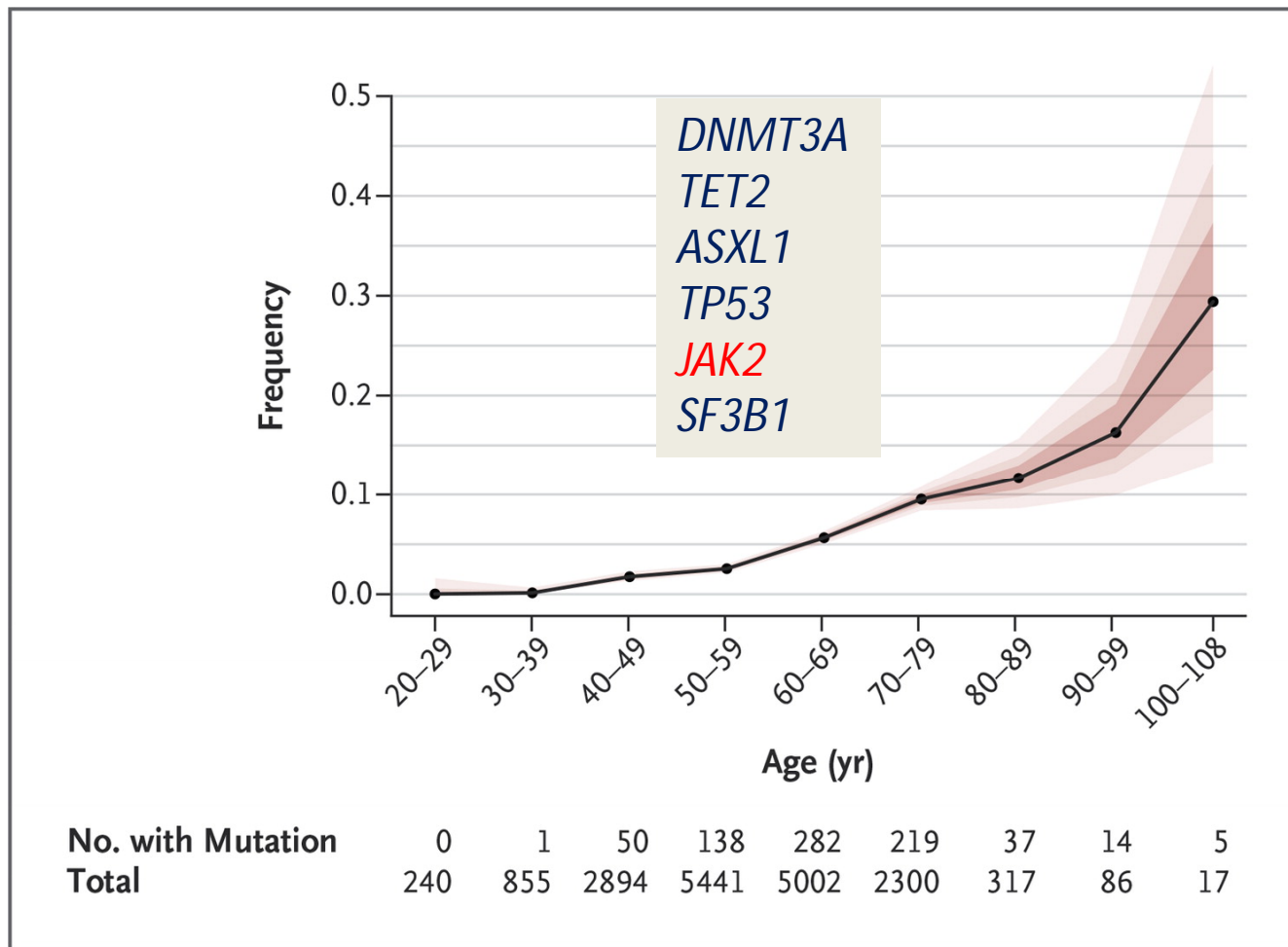
Geni da duplicare: 23.000

## Mutazioni geniche somatiche

- Mutazioni che insorgono in una singola cellula di un organismo al momento della divisione cellulare, e che vengono poi trasmesse alla progenie di questa cellula a costituire un clone cellulare



# Invecchiamento e insorgenza di mutazioni somatiche nelle cellule staminali emopoietiche



*Jaiswal et al. N Engl J Med. 2014 Dec 25;371(26):2488-98*

## Malattia genetica

- In medicina una **malattia genetica** è sottotipo di malattia rara causata da una o più anomalie del genotipo, quali mutazioni dei geni o alterazioni dei cromosomi le quali sono in grado di dare origine ad una o più patologie
- Fibrosi cistica, talassemia, etc
- Malattie genetiche ereditarie

Le neoplasie (ovvero i tumori) sono le malattie genetiche più frequenti

- Tutti le neoplasie (tumori) sono causati da mutazioni geniche somatiche
- Nel mondo occidentale un individuo su 3 sviluppa una neoplasia nel corso della sua vita
- Le neoplasie sono le malattie genetiche più frequenti

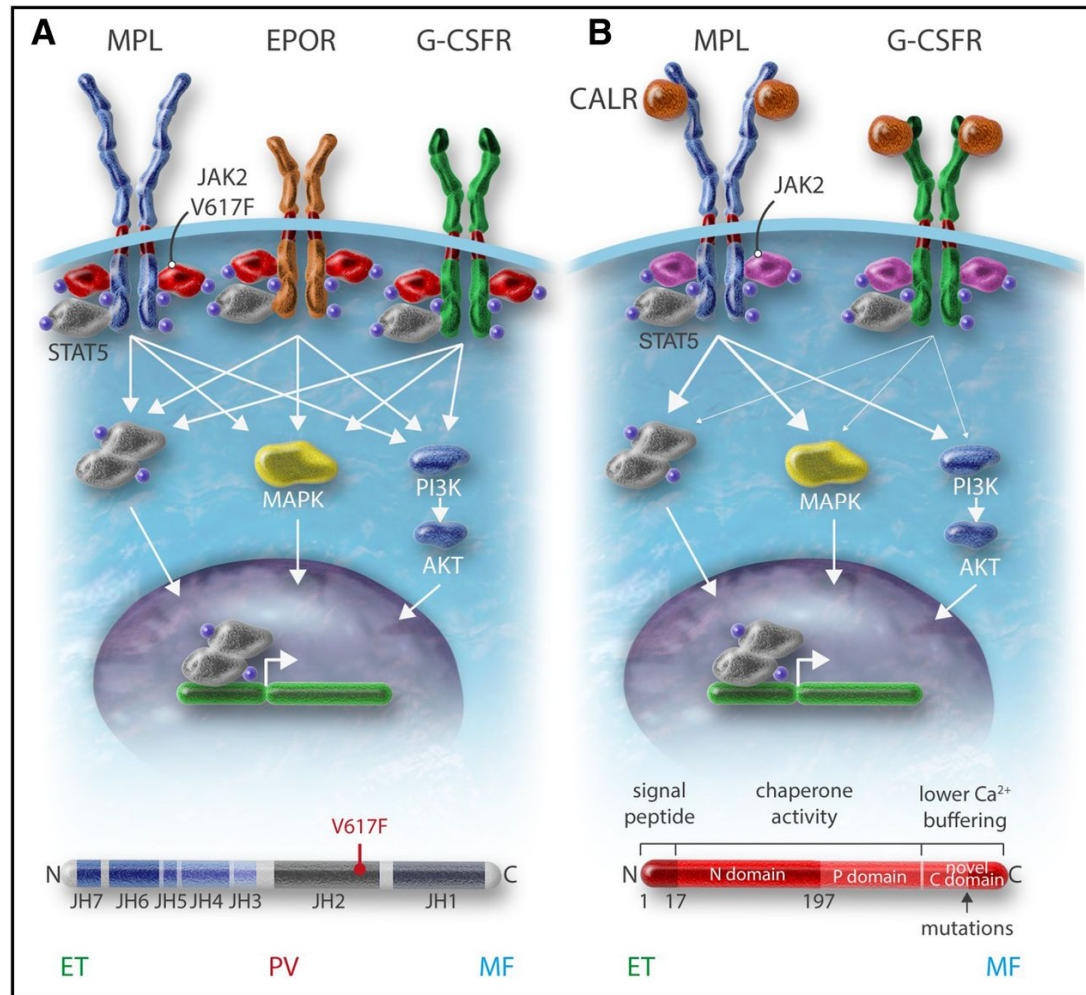


## Geni mutanti responsabili delle neoplasie mieloproliferative

Cosiddetti "*MPN-driver genes*"

- *JAK2*: mutazione V617F o mutazioni dell'esone 12
- *CALR*: mutazioni dell'esone 9
- *MPL*: mutazioni dell'esone 10

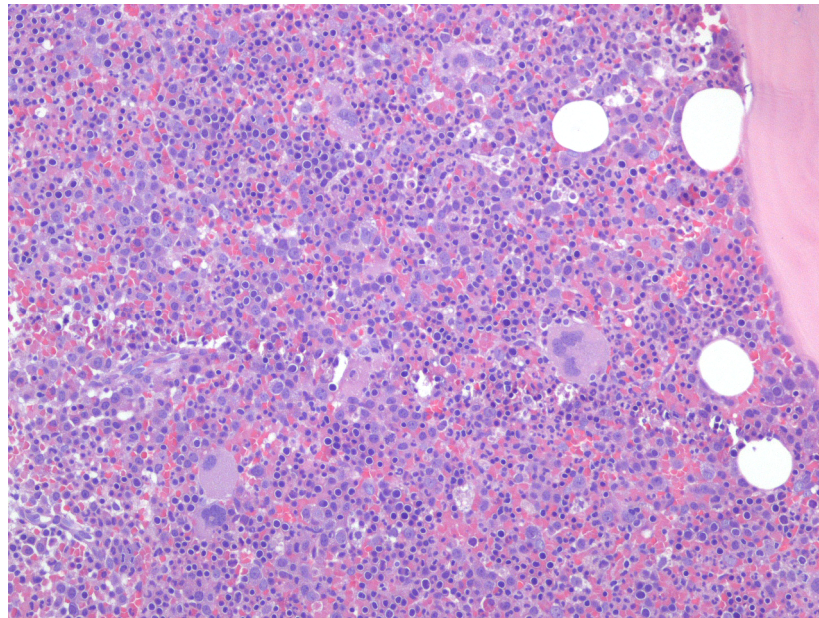
# Geni mutanti: *JAK2* e *CALR*



Vainchenker & Kralovics. *Blood*. 2017 Feb 9;129(6):667-679

## Policitemia vera: neoplasia mieloproliferativa esclusivamente associata a mutazioni di *JAK2*

- Eritrocitosi (piastrinosi, leucocitosi)
  - *JAK2* (V617F) in circa il 96%
  - mutazioni dell'esone 12 di *JAK2* in circa il 4% dei pazienti
- Biopsia ossea



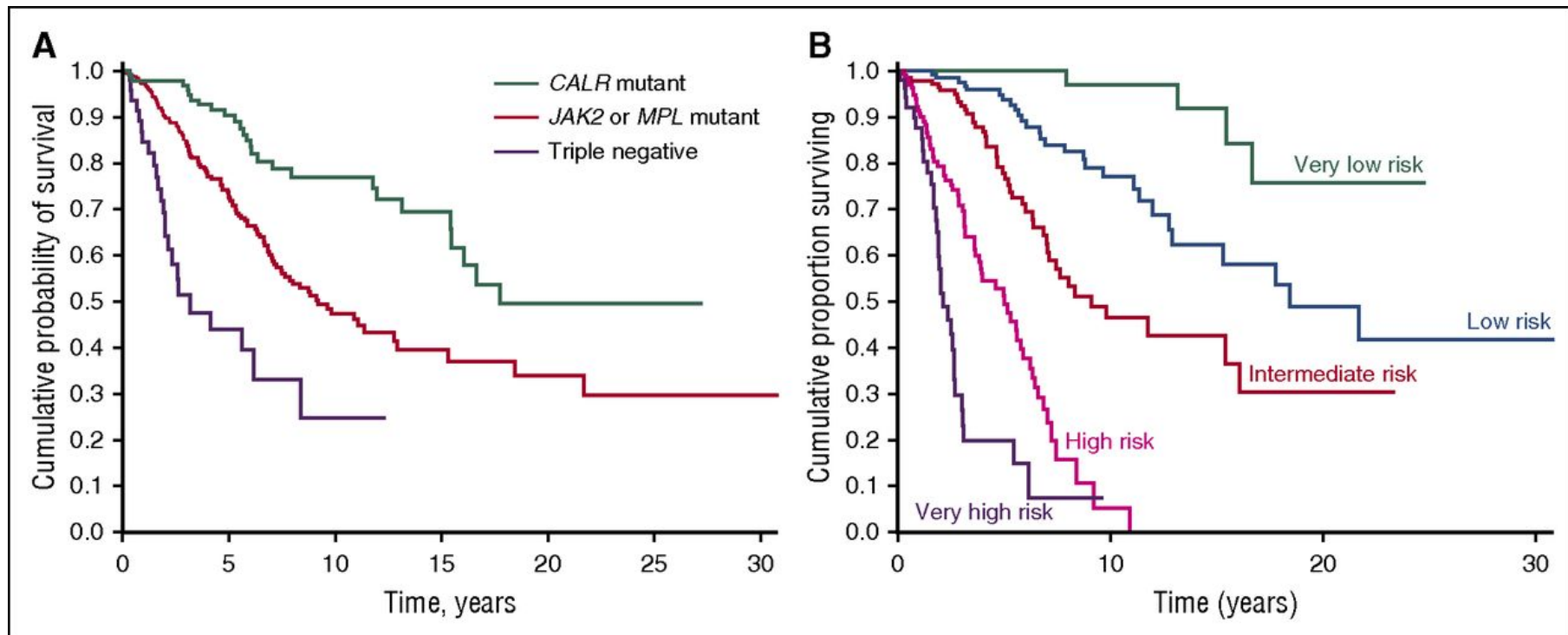
## Trombocitemia essenziale: geni mutanti e loro rilevanza clinica

- *JAK2* (V617F): presente nel 60-65% dei pazienti
  - *Rischio più elevato di complicanze tromboemboliche*
- *CALR*: mutazioni dell'esone 9 nel 20-25% dei pazienti
  - *Rischio più elevato di progressione a mielofibrosi*
- *MPL*: mutazioni dell'esone 10 nel 4-5% dei pazienti
- Circa il 10% dei pazienti non hanno mutazioni di *JAK2*, *CALR* o *MPL* (cosiddetti pazienti tripli negativi)
  - *Decorso clinico indolente (favorevole)*
  - *(Trombocitosi ereditarie)*

## Mielofibrosi primaria: geni mutanti e loro rilevanza clinica

- *JAK2* (V617F): presente nel 60-65% dei pazienti
  - *Decorso clinico intermedio*
- *CALR*: mutazioni dell'esone 9 nel 25-30% dei pazienti
  - *Decorso clinico indolente (favorevole)*
- *MPL* mutazioni dell'esone 10 nel 4-5% dei pazienti
  - *Decorso clinico intermedio*
- Circa il 5-10% dei pazienti non hanno mutazioni di *JAK2*, *CALR* o *MPL* (cosiddetti pazienti tripli negativi)
  - *Decorso clinico sfavorevole*

# Mielofibrosi primaria: modelli prognostici che tengono conto sia delle caratteristiche cliniche dei pazienti sia dei loro geni mutanti



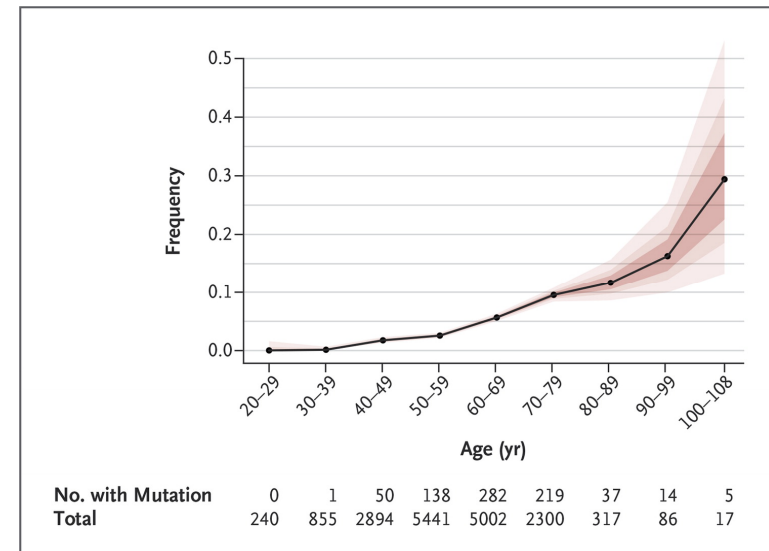
# Geni mutanti responsabili delle neoplasie mieloproliferative e geni mutanti cooperanti

Cosiddetti "*MPN-driver genes*"

- *JAK2*: V617F o mutazioni dell'esone 12
- *CALR*: mutazioni dell'esone 9
- *MPL*: mutazioni dell'esone 10

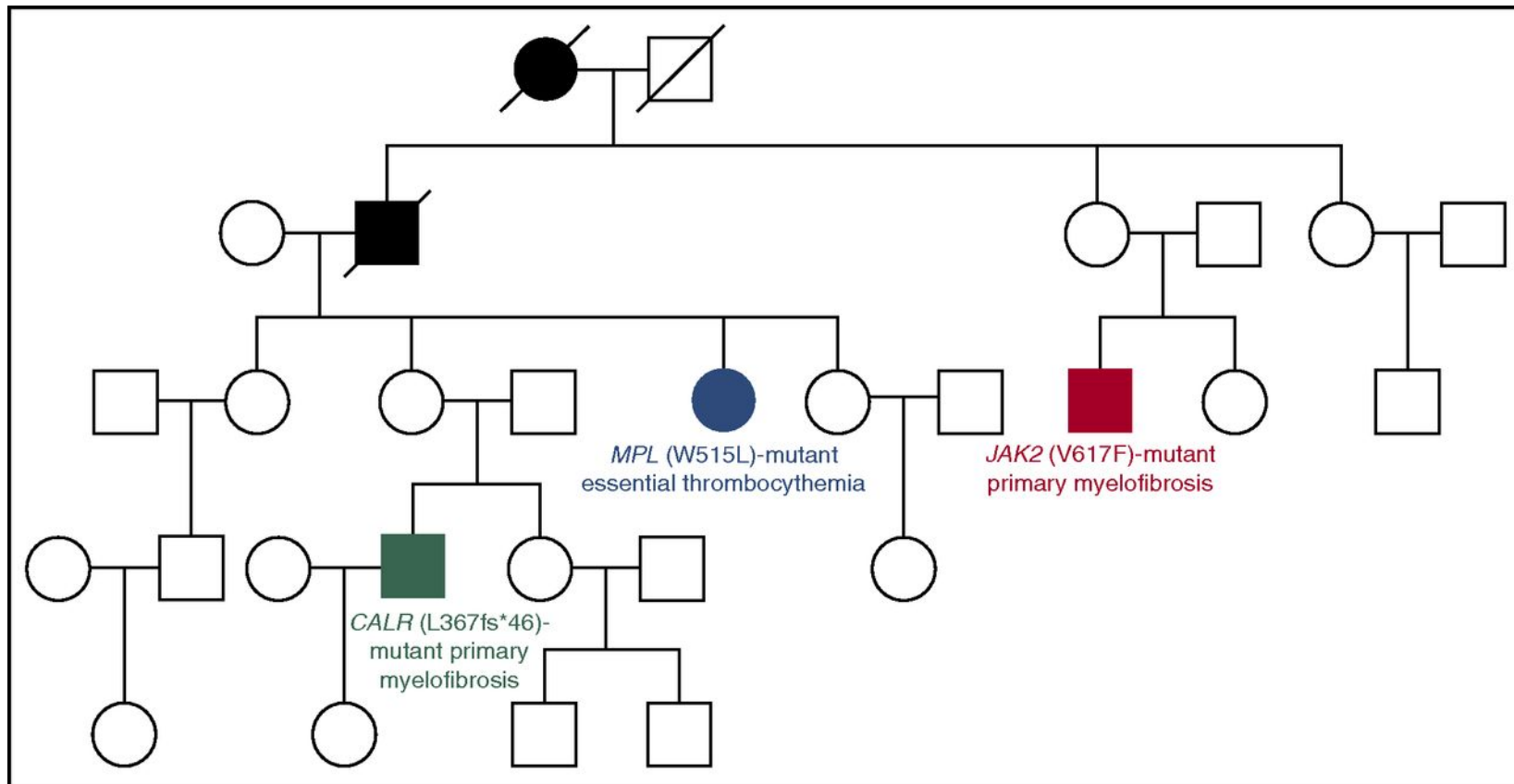
Cosiddetti geni mutanti cooperanti

- *DNMT3A*, *TET2*
- *ASXL1*
- *EZH2*
- *SRSF2*, *SF3B1*
- *TP53*, ....

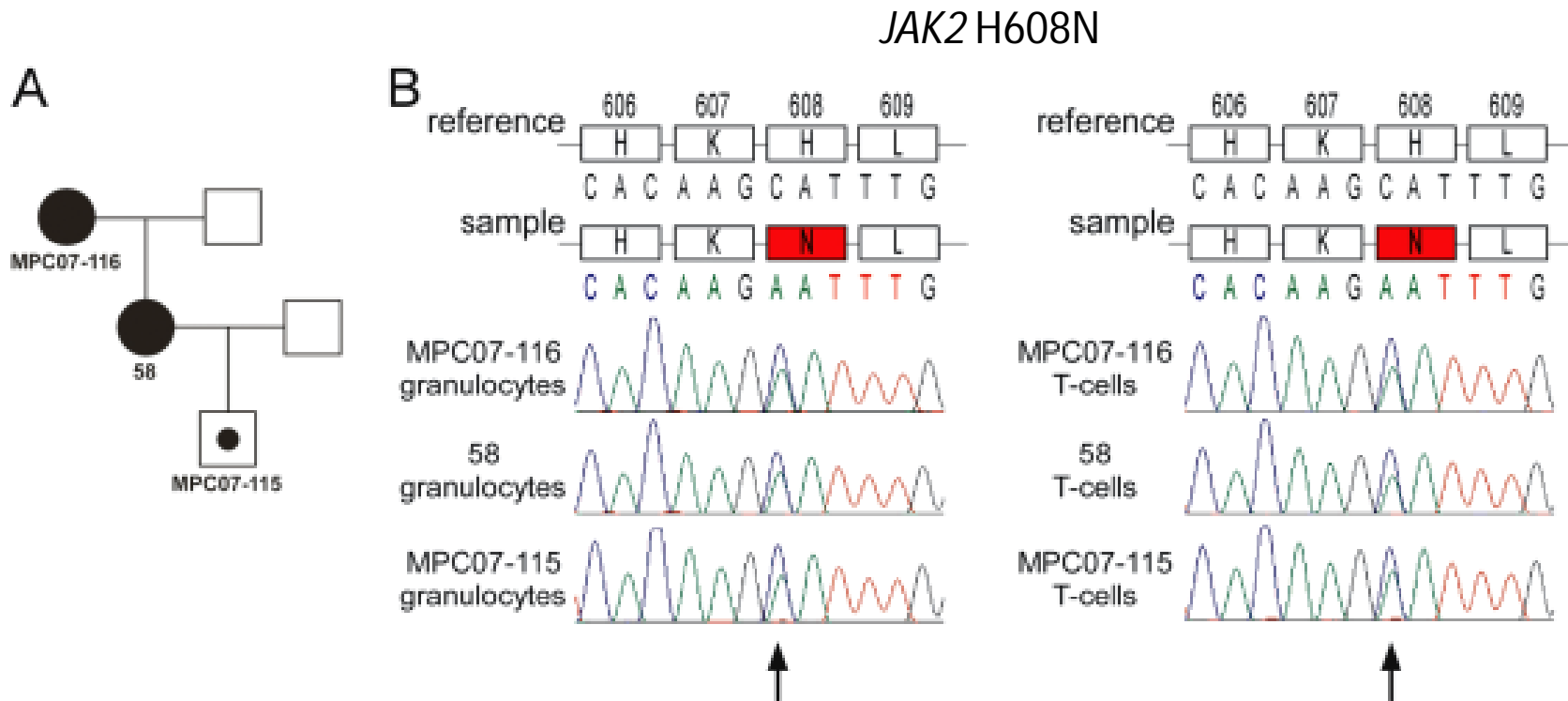




# Predisposizione genetica a sviluppare neoplasie mieloproliferative



# Trombocitosi ereditaria (mutazioni costitutive – ereditarie- di *JAK2* o *MPL*)



# Precision medicine initiative



**Mission statement:** *"To enable a new era of medicine through research, technology, and policies that empower patients, researchers, and providers to work together toward development of individualized treatments" (Jan 30, 2015)*

# Precision medicine vs personalized medicine

**Precision medicine**  
**Personalized medicine**

