

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

Sabato 28 aprile 2018

Un poco di “biologia” della MF

Vittorio Rosti

***IRCCS Policlinico San Matteo
Pavia***

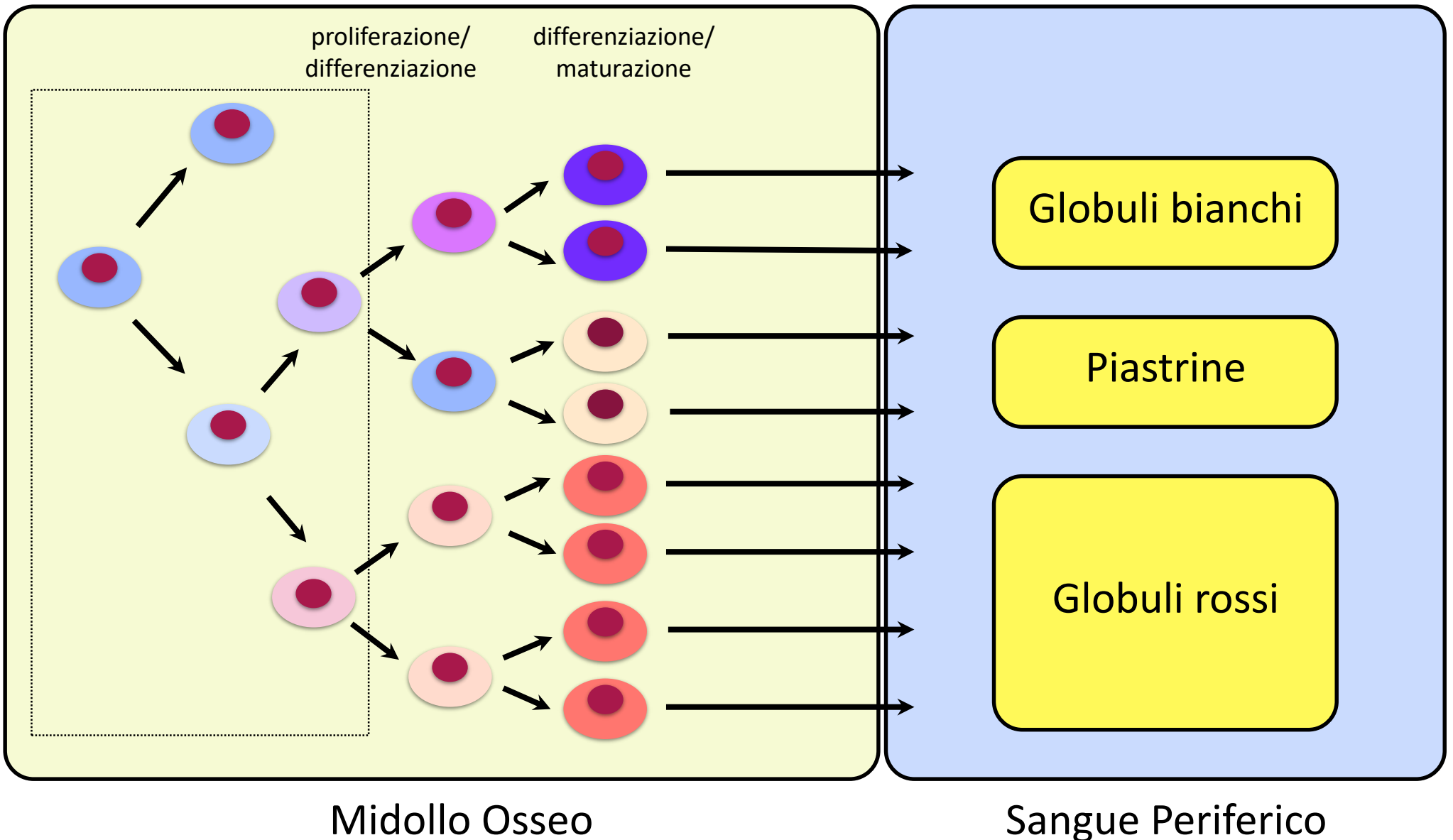


La mielofibrosi e' una malattia cronica della cellula staminale emopoietica che fa parte, insieme alla policitemia vera ed alla trombocitemia essenziale, delle neoplasie mieloproliferative croniche Philadelphia negative [Ph-neg MyeloProliferative Neoplasms o MPNs]

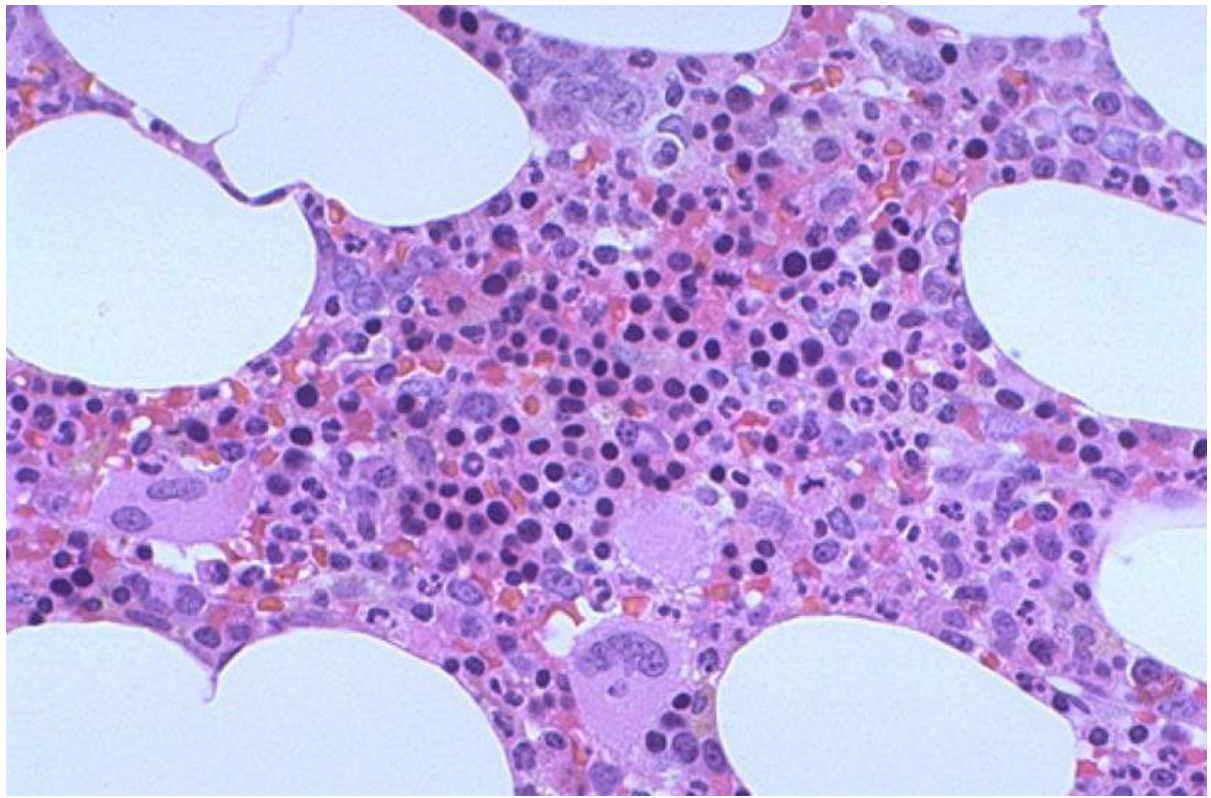
La malattia insorge come tale in una cellula staminale emopoietica del midollo osseo che, per cause che ancora non sono state chiarite, va incontro ad una alterazione del DNA

Cellula staminale emopoietica

Una cellula capace di dare origine ad altre cellule emopoietiche che moltiplicandosi si differenziano e producono le cellule mature che si trovano nel sangue periferico (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine)



Midollo osseo
emopoietico

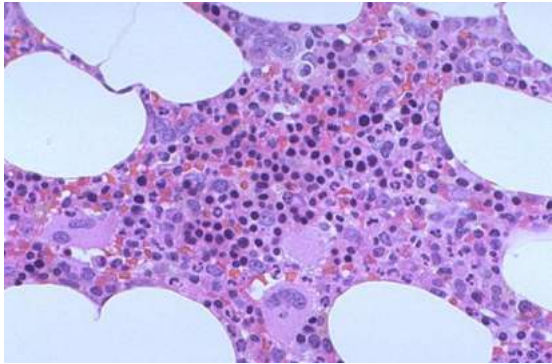


Sangue periferico



Turnover giornaliero del midollo osseo

M.O.



ogni giorno

S.P.



eritrociti: 120×10^9

granulociti: 200×10^9

piastrine: 150×10^9

linfociti: 20×10^9

Questo processo deve essere finemente regolato

Mielofibrosi

Mielo: che avviene nel midollo osseo

Fibrosi: che implica la presenza, con diversi livelli di intensità, di una fibrosi, cioè di un tessuto fibroso che altera la struttura del midollo osseo emopoietico, sostituendosi a quest'ultimo e riducendone pertanto l'attività emopoietica

Megacariociti

Cellule del midollo osseo dalle quali, per progressiva maturazione e successiva disgregazione, derivano le piastrine. Alcune loro alterazioni di forma e di disposizione all'interno del midollo osseo sono caratteristiche della mielofibrosi e su queste loro caratteristiche si fonda la diagnosi della malattia

La presenza di fibrosi NON è un requisito necessario per porre la diagnosi di mielofibrosi [mielofibrosi prefibrotica]

Mielofibrosi: Neoplasia Mieloproliferativa Cronica Philadelphia negativa

Neoplasia

Processo patologico caratterizzato da proliferazione abnorme di cellule di un tessuto, che si sono rese indipendenti dai meccanismi di regolazione della crescita

Mieloproliferativa

Mielo: che avviene nel midollo osseo a carico delle cellule della serie mieloide, cioè globuli rossi, bianchi piastrine

Proliferativa: che implica, almeno nelle fasi iniziali, una eccessiva proliferazione di queste cellule e dei loro progenitori

Cronica

Vi è uno sviluppo e progressione della malattia che ha un andamento non acuto ma della durata di alcuni anni

Philadelphia negativa

Non si riscontra la presenza del cromosoma "Philadelphia" cioè di un cromosoma anomalo che invece si trova sempre nella leucemia mieloide cronica

Se e' vero che non conosciamo ancora la causa della mielofibrosi, sappiamo pero' che la malattia si sviluppa in seguito ad una alterazione, ovverossia una **MUTAZIONE** del DNA che insorge, **ad un certo momento della nostra vita**, in una cellula staminale emopoietica del midollo osseo

Mutazione

Un evento che altera la struttura di un GENE, cioe' di una sequenza di DNA che contiene una specifica informazione che, tramite la sintesi di una proteina, regola una funzione dell'organismo

Nella mielofibrosi i **geni** interessati da queste mutazioni sono:

JAK-2

Janus Kinase-2

V617F

CALR

Calreticulin

TIPO 1


TIPO 2

MPL

Myeloproliferative
Leukemia

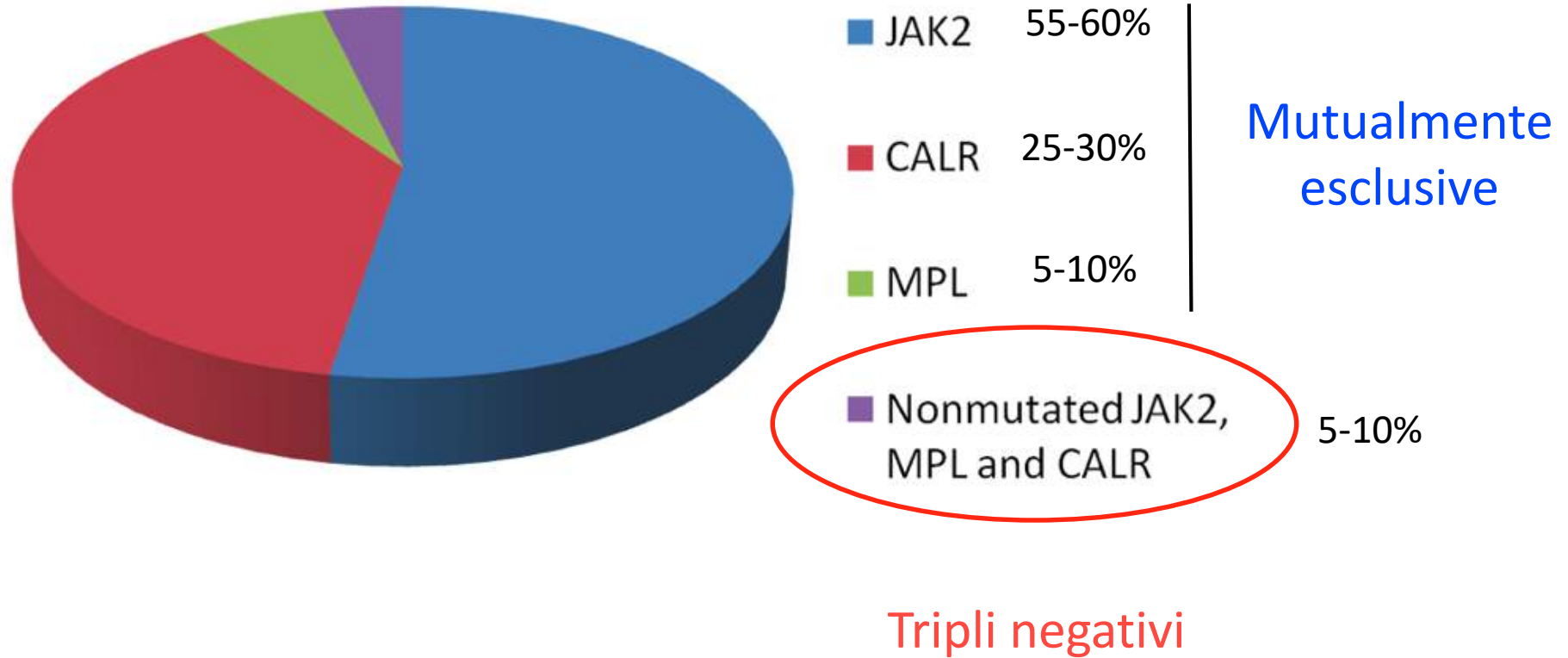
W515L

W515K



Le proteine prodotte da questi geni mutati non funzionano correttamente e, in maniera piu' o meno diretta, alterano il sistema [via di segnale] che regola la proliferazione delle cellule mieloidi del midollo osseo

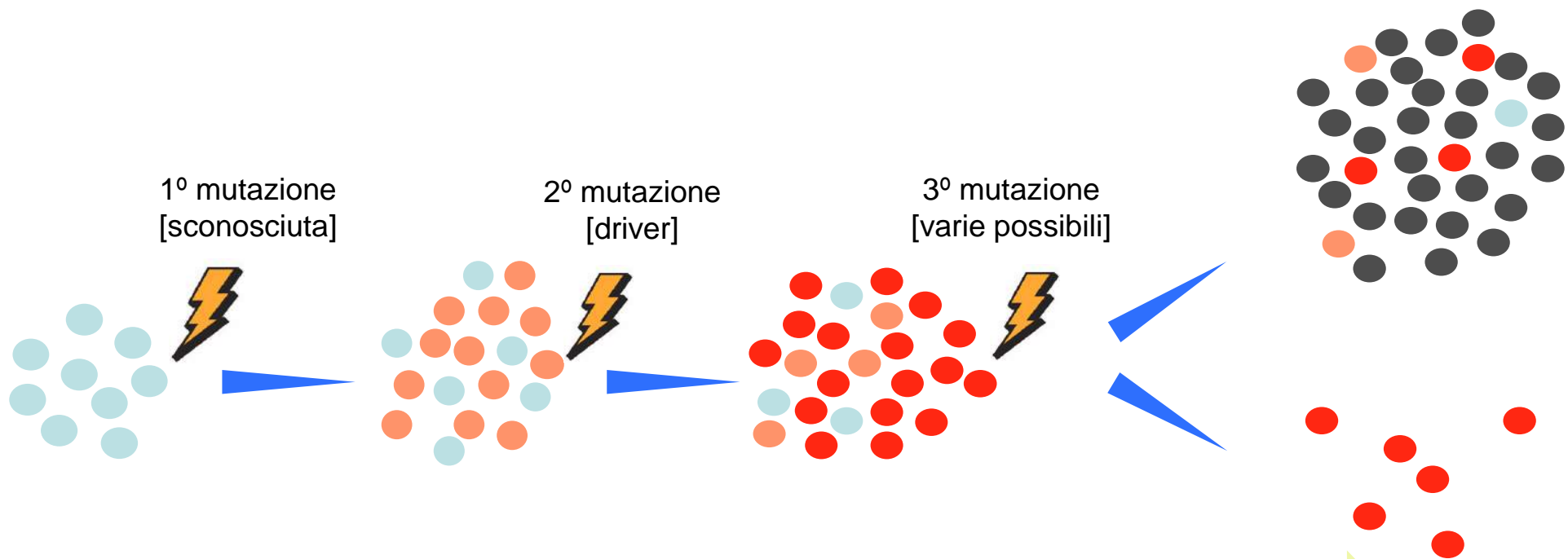
Frequenza delle mutazioni “driver” nei pazienti con mielofibrosi



Queste mutazioni condizionano la comparsa della malattia e ne determinano il fenotipo [“driver” mutations]

E' verosimile che esista, o esistano, una o piu' mutazioni a carico di altri geni che precedono le mutazioni driver e che rappresentano il primo evento nella storia biologica [non clinica] della malattia

Esistono poi delle mutazioni [di secondo livello] che possono apparire dopo la comparsa della mutazione driver e possono condizionare il decorso della malattia



evoluzione biologica

evoluzione clinica

alterazioni dell'emocromo e dello SSP

aumento delle CD34 circolanti, eventi vascolari

ingrossamento della milza, sintomi sistemici e prurito

alterazioni biochimiche [LDH, PCR]

fase accelerata

citopenia

Perché il midollo diventa fibrotico ?

Perché la milza si ingrossa ?

Perché si suda di notte/si ha prurito/febbre ?

Perché il midollo diventa fibrotico ?

Perché la milza si ingrossa ?

Perché si suda di notte/si ha prurito/febbre ?

