

Progetto di ricerca per GdL LLA 15.03.2021

Presentato da Giacomo Gotti, Monza

Studio della frequenza e del significato prognostico delle mutazioni ricorrenti nei pazienti pediatrici affetti da leucemia linfoblastica acuta di tipo B

L'introduzione delle tecniche di *next-generation sequencing* ha permesso di espandere enormemente la conoscenza della leucemia linfoblastica e dei suoi meccanismi biologici. Tuttavia, l'utilizzo della informazioni genetiche nella pratica clinica è ancora limitato. In questo studio proponiamo di studiare la frequenza e il significato prognostico delle mutazioni ricorrenti in specifici sottogruppi di pazienti affetti da LLA di tipo B, quali:

- **Pazienti con LLA di tipo iperdiploide:** il cariotipo iperdiploide è l'alterazione citogenetica più frequente, rappresentando circa il 30% dei casi e caratterizzata generalmente da prognosi buona. Tuttavia, un numero elevato di recidive si colloca all'interno di questo gruppo, per cui si rende necessario l'identificazione di nuovi fattori prognostici per implementare la stratificazione di questi pazienti. Precedenti studi hanno riportato l'associazione tra mutazioni a carico di specifici geni, quali *CREBBP* e RAS pathway, nelle recidive di LLA e l'associazione con la risposta alla terapia (Mullighan *et al*, *NEJM* 2011; Inthal *et al*, *Leukemia* 2012). Inoltre, *CREBBP* è descritto come gene regolatore della risposta ai glucocorticoidi. Sebbene il significato prognostico nel trattamento di prima linea sia ancora poco definito, studi preliminari hanno mostrato l'associazione tra mutazioni di *CREBBP* e RAS pathway con la risposta alla malattia e al rischio di recidiva in pazienti trattati secondo protocollo del Dana-Farber Cancer Institute (Gotti *et al*, *ASH*, 2020). Nel nostro studio ci proponiamo di definire la frequenza di queste mutazioni e di esplorare il loro significato prognostico in una coorte iniziale di 50 pazienti con cariotipo iperdiploide trattati secondo protocollo AIEOP 2009 (diagnosi 2015-2016). Le analisi verranno eseguite presso il Laboratorio Tettamanti, Monza (Dr. Gianni Cazzaniga). Sulla base di una valutazione intermedia si provvederà successivamente ad espandere la casistica alla coorte di pazienti iperdiploidi arruolati al protocollo AIEOP 2009. Inoltre, ci si propone di collaborare con il DFCI ALL Consortium (Dr. Lewis Silverman) per validare il significato prognostico di queste mutazioni in una coorte di controllo sottoposta ad un diverso protocollo chemioterapico.
- **Pazienti con riarrangiamenti di *KMT2A*:** i riarrangiamenti a carico di *KMT2A* (*MLL*) sono una rara alterazione genetica che si presenta in circa il 2% dei pazienti con LLA di tipo B e si associa generalmente a prognosi inferiore. Sebbene per i pazienti di età <1 anno, che più frequentemente presentano riarrangiamenti di *KMT2A*, sono state riportate associazioni tra la presenza di

mutazioni a carico di altri geni, quali RAS pathway, e il loro significato prognostico (*Driessen et al, Haematologica 2013*), in letteratura non sono riportati studi sul significato di queste mutazioni nei pazienti di età >1 anno. Visto il limitato numero di pazienti nei singoli gruppi di studio, ci si propone di collaborare con il gruppo DFCI ALL Consortium (Dr. Lewis Silverman) per espandere la coorte di pazienti con riarrangiamenti di KMT2A e studiare la frequenza di mutazioni e il loro eventuale significato clinico. Le analisi verranno eseguite presso il Laboratorio Tettamanti, Monza (Dr. Gianni Cazzaniga), e i pazienti verranno selezionati in base alla disponibilità dei campioni degli ultimi 20 anni e precedenti al protocollo AIEOP-BFM 2017.

Questo studio risulta quindi importante per lo studio del significato clinico di mutazioni ricorrenti all'interno della casistica AIEOP e permette, in collaborazione con altri gruppi, di validare il loro significato clinico per una eventuale implementazione della stratificazione del rischio e esplorare la possibilità di introdurre nuovi farmaci target.