



XLIX
CONGRESSO
NAZIONALE
AIEOP

TPM2 e TP53: i nuovi biomarcatori per la stratificazione dei pazienti pediatrici affetti da linfoma di Burkitt

Gaia Martire

Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino

Università degli Studi di Padova

Bologna, 01 Ottobre 2024



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



Fondazione
ISTITUTO DI RICERCA
PEDIATRICA



Il sottoscritto GAIA MARTIRE

*ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-
Regione del 5 novembre 2009,*

dichiara

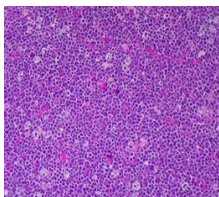
☒ *che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti
portatori di interessi commerciali in campo sanitario*

☐ *che negli ultimi due anni ha avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti
portatori di interessi commerciali in campo sanitario:*

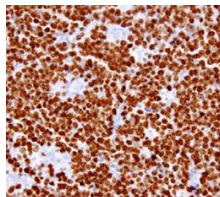
-
-
-

Background

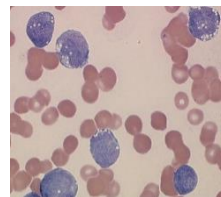
Il **Linfoma di Burkitt (LB)** è il sottogruppo di linfomi non-Hodgkin più frequente in età pediatrica.



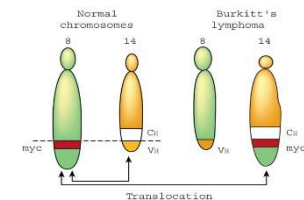
molto omogeneo per
dimensioni e forma
cellulare



altamente proliferativo



marcatori e
immunoglobuline
clonali di superficie



translocazione cromosomica
 $t(8;14)(q24,q32)$

Nonostante gli attuali trattamenti chemioterapici siano estremamente efficaci, la probabilità di sopravvivenza per i pazienti con **recidiva** rimane ancora molto scarsa, **inferiore al 30%**.



Obiettivi del progetto

1

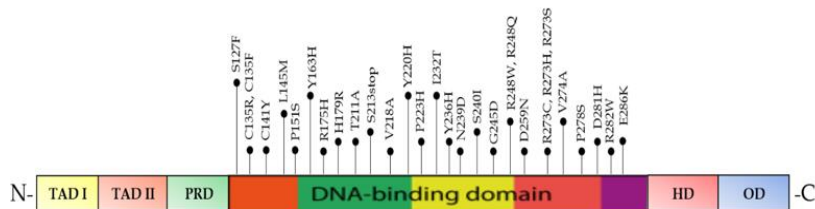
Con l'obiettivo di identificare nuovi biomarcatori per la valutazione del rischio, abbiamo condotto uno **studio mutazionale del DNA binding Domain di TP53** in un'ampia coorte di pazienti affetti da linfoma di Burkitt

2

Abbiamo eseguito un'**analisi trascrittomica a singola cellula** su una piccola coorte di campioni tumorali per indagare l'eterogeneità del linfoma di Burkitt e le caratteristiche che distinguono i *responder* alla terapia dai *non responder*



Analisi mutazionale del DBD di TP53

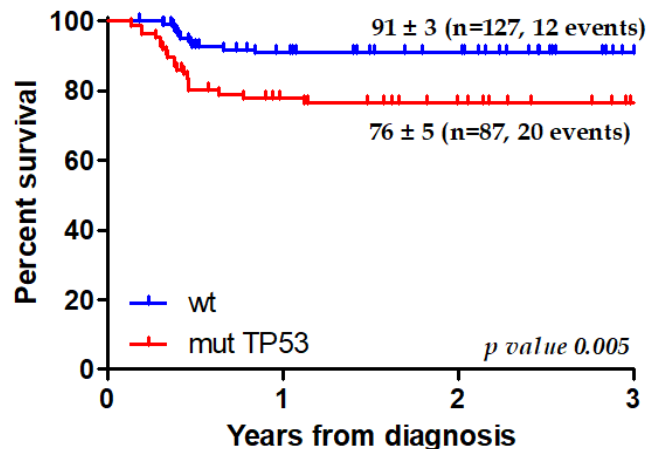


Vieler M and Sanyal S, Cancers (2018)

- Analisi mutazionale degli **esoni 5, 6, 7 e 8** del DNA binding Domain di TP53 attraverso Sanger sequencing
- Coorte di **214 pazienti** pediatrici affetti da linfoma di Burkitt
- Pazienti trattati secondo il protocollo **AIEOP LNH-97** (n=196) o il protocollo **Inter B-NHL ritux 2010** (n=18)



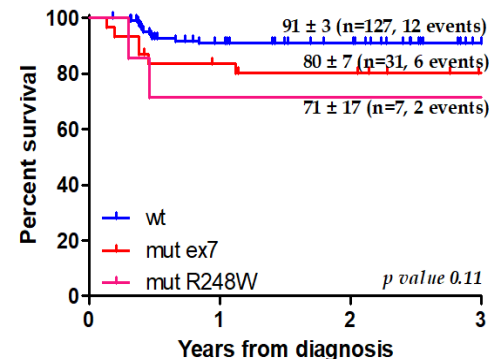
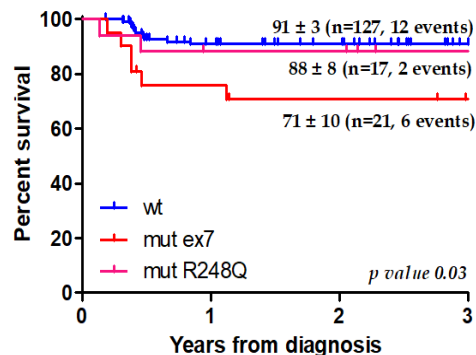
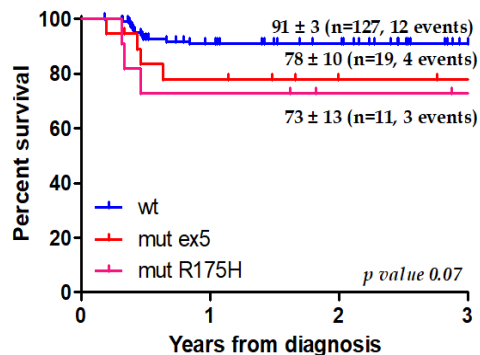
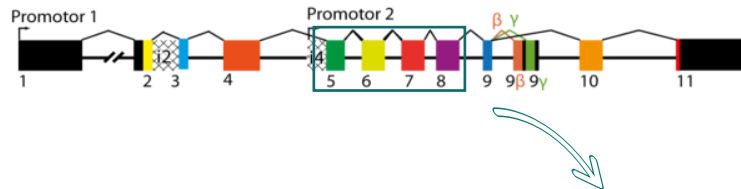
Le mutazioni di TP53 hanno un impatto prognostico



Patients' characteristics	Patients, N	Events, N	3-year PFS % (SE%)	Univariate P	Multivariate P	Hazard Ratio (95% CI)
Gender						
Male	180	24	86 (3)	0.088	NS	-
Female	34	8	76 (7)			
Median age in years						
<7.7	111	14	87 (3)	0.293	NS	-
>7.7	103	18	85 (3)			
BM involvement*						
No	188	27	80 (8)	0.518	-	-
Yes	26	5	77 (10)			
CNS involvement						
No	200	30	84 (3)	0.968	-	-
Yes	14	2	85 (10)			
Risk group#						
1-2-3 and B	45	1	98 (2)	0.01	NS	-
4 and C	166	30	81 (3)			
Stage°						
1-2	38	1	97 (3)	0.0259	NS	-
3-4	176	31	82 (3)			
MDD						
Neg	122	14	88 (3)	0.109	NS	-
Pos	92	18	80 (4)			
Rituximab						
No	147	26	82 (3)	0.092	0.0318	0.4 (0.1-0.9)
Yes	66	6	90 (4)			
TP53						
WT	127	12	90 (3)	0.0055	0.0247	2.3 (1.1-4.9)
Mut	87	20	77 (5)			

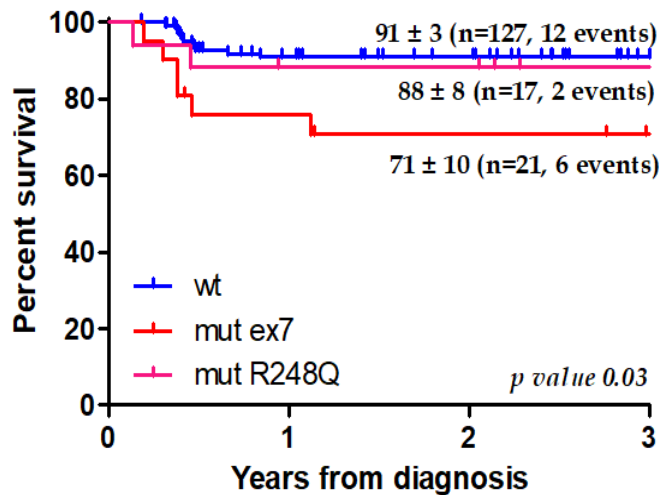
BM: bone marrow; CI: Confidence Interval; CNS: central nervous system; MDD: minimal disseminated disease; PFS: progression-free survival (defined as the time elapsed between date of diagnosis to the date of the first event [relapse, refractory disease, disease progression] or to the date of the last follow up); SE: standard error; WT: wild-type; Mut: mutated; NS: not significant. *BM involvement was defined on the basis of smear morphological examination. °St Jude staging system.³⁵ #Risk group 1-4 was defined according to the treatment protocols of the patients, i.e., AIEOP LNH97⁶ and risk group B-C according to Inter B-NHL Ritux 2010.⁴

Le principali mutazioni *hotspot* di TP53

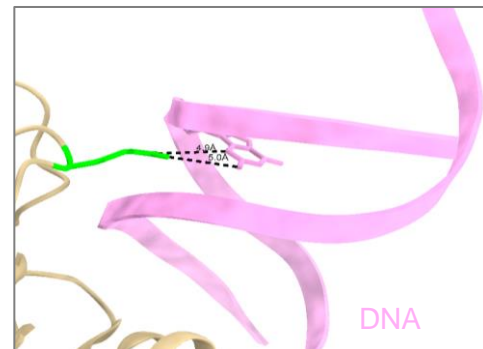




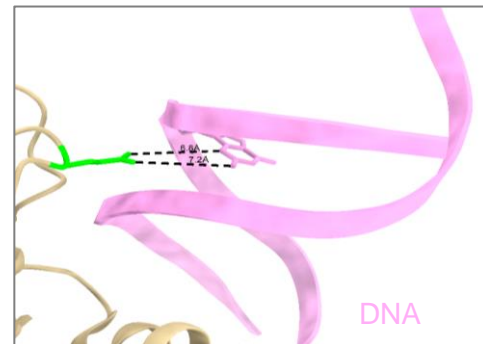
La mutazione R248Q non è associata a prognosi sfavorevole



R248 wt

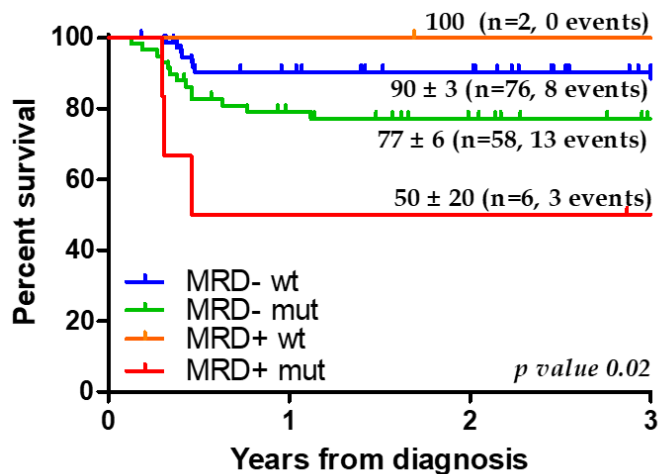


R248Q



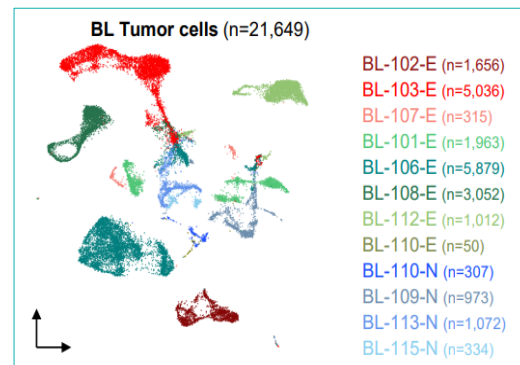
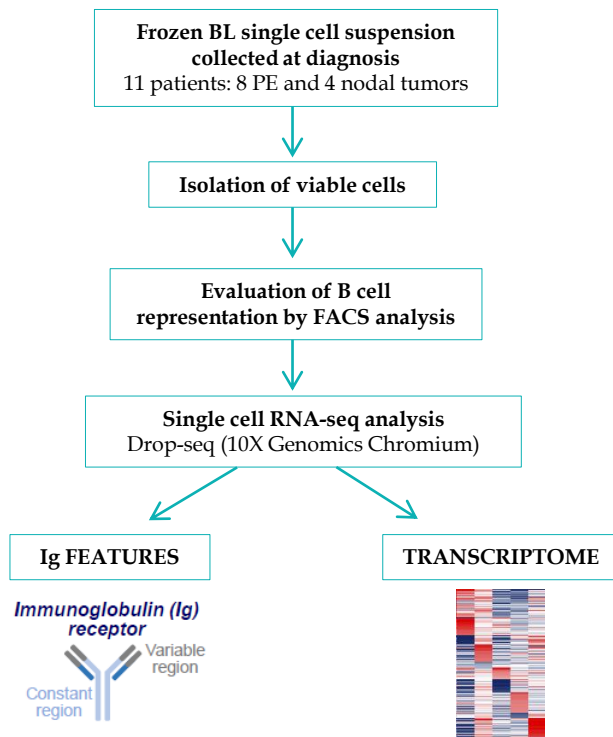


...e per quanto riguarda l'MRD?

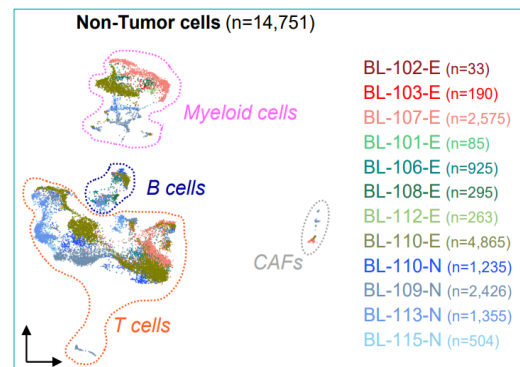


! very high risk patients ?

Le cellule tumorali hanno caratteristiche trascrizionali paziente-specifico



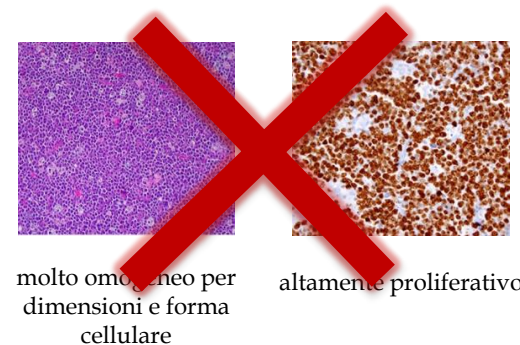
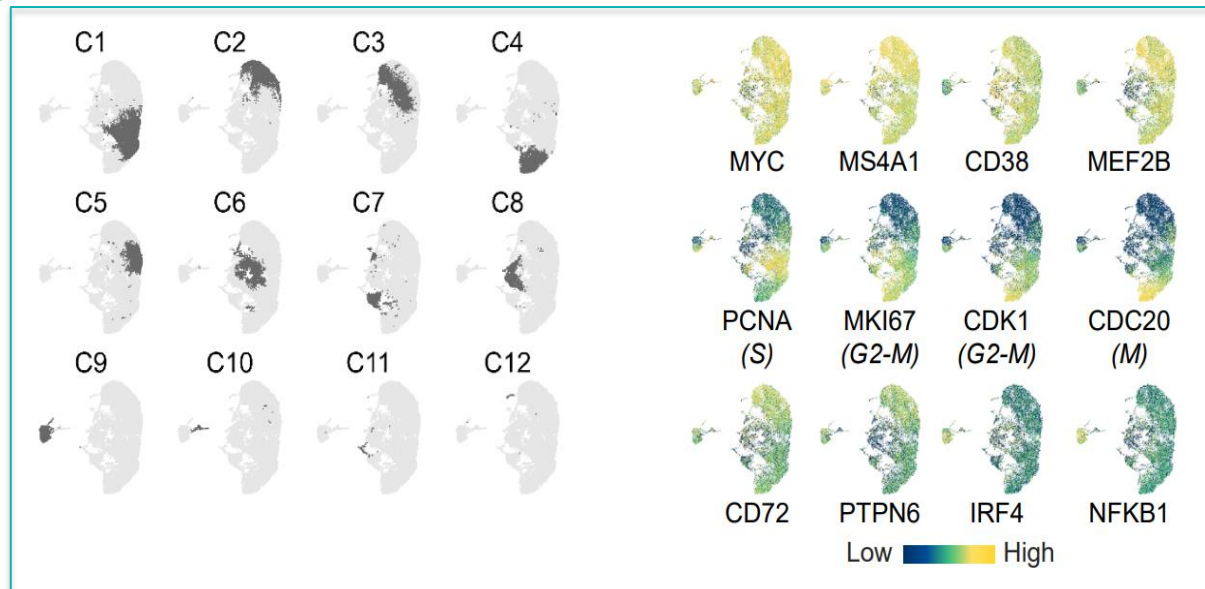
Le cellule tumorali di pazienti diversi si raggruppano in cluster separati



La controparte non tumorale segrega in base al tipo cellulare



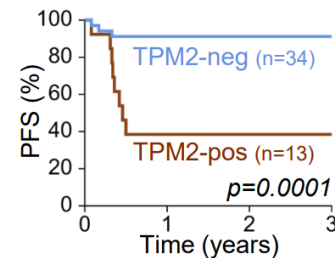
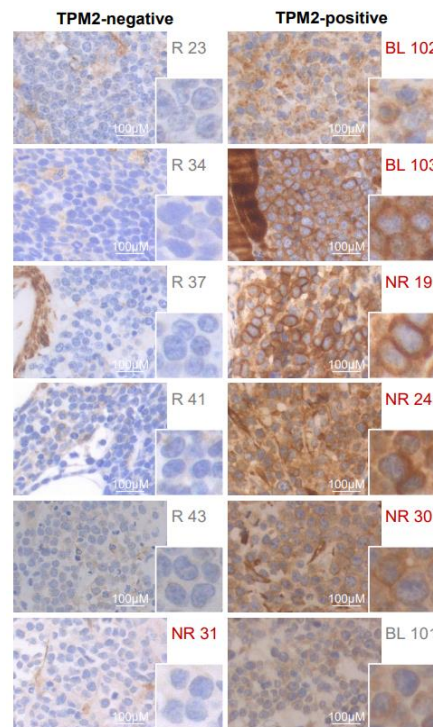
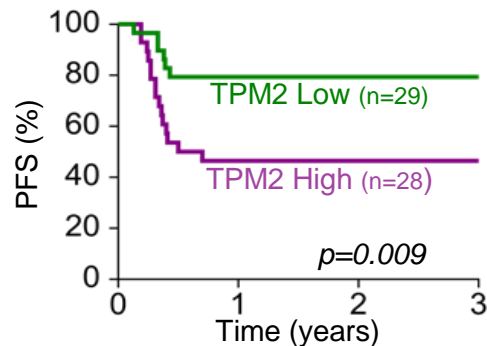
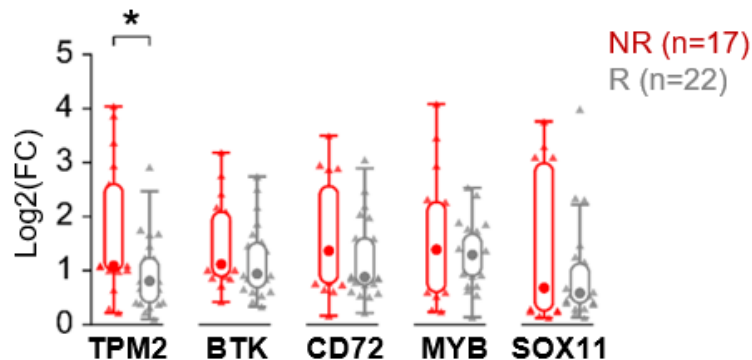
Le cellule tumorali mostrano un trascrittoma eterogeneo



Abbiamo identificato **12 clusters di cellule tumorali** con caratteristiche diverse
(dopo aver applicato una batch correction per ridurre il rumore di fondo dato dalle caratteristiche paziente-specifiche)

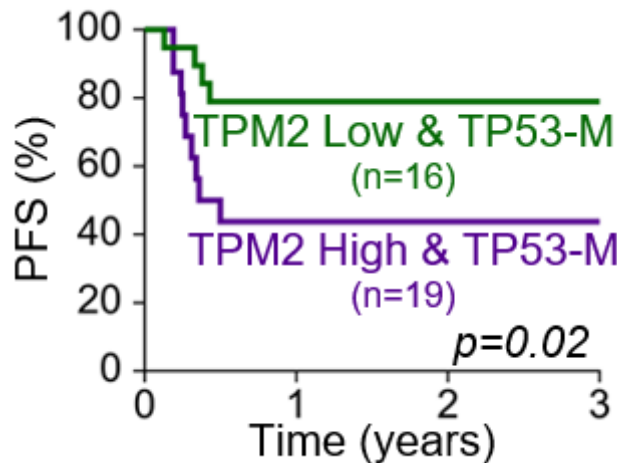


TPM2 contribuisce alla resistenza alla terapia nel Burkitt





TPM2 ha impatto prognostico più «forte» delle mutazioni di TP53

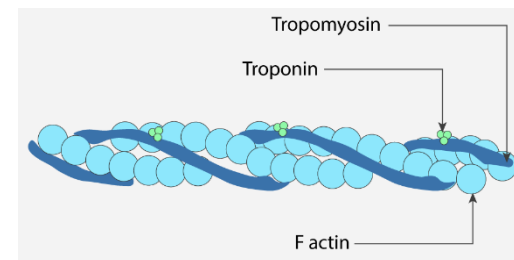


L'espressione di **TPM2** è significativamente associata a una prognosi negativa anche nel sottoinsieme di pazienti *high-risk* con mutazioni di TP53



β -Tropomiosina (TPM2)

- Ha un ruolo centrale nella regolazione calcio-dipendente della contrazione muscolare
- Stabilizza i filamenti di actina del citoscheletro nelle cellule non muscolari
- Possibile coinvolgimento nella motilità cellulare



Conclusioni



Abbiamo dimostrato l'**impatto prognostico delle mutazioni di TP53** per l'identificazione di pazienti pediatrici ad alto rischio di fallimento del trattamento.



**nuovo protocollo
B-NHL 2025**



L'analisi trascrittomica a singola cellula ha rivelato un'inaspettata ed elevata **eterogeneità inter- e intra-tumorale**.



L'espressione elevata di **TPM2** nei non-responder suggerisce il **suo contributo nella resistenza** alla terapia nel BL e fornisce un nuovo potenziale biomarcatore per la diagnosi precoce di pazienti «*very high risk*».

Pubblicazioni

TP53 DNA binding domain mutational status and rituximab-based treatment are independent prognostic factors for pediatric Burkitt lymphoma patients stratification
Martire G. et al., *Haematologica*. 2024

Single-cell transcriptomics of pediatric Burkitt lymphoma reveals intra-tumor heterogeneity and markers of therapy resistance
Corinaldesi C. et al., *Leukemia*. 2024 (accepted September 27)



Ringraziamenti

Laboratorio Diagnostica Molecolare Linfomi

Prof. Lara Mussolin

Alessia Danieli
Lavinia Ferrone
Gaia Martire
Matteo Marzi
Domenico Rizzato
Rebekka Salzmänn
Anna Tosato
Elisa Tosato



Fondazione
ISTITUTO DI RICERCA
PEDIATRICA



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



REGIONE DEL VENETO
**Azienda
Ospedale
Università
Padova**



**Clinica di Oncoematologia Pediatrica
e Trapianto di Cellule Staminali**
Direttore Prof. Alessandra Biffi

Dr. Elisa Carraro

Dr. Marta Pillon

Dipartimento di Medicina
Prof. Marco Pizzi

**Columbia University, New York
Institute for Cancer Genetics**

Prof. Katia Basso

Prof. Riccardo Dalla-Favera

