

SINDROMI MIELODISPLASTICHE

CLINICA E MECCANISMI MOLECOLARI

R. Piazza (rocco.piazza [at] unimib.it)

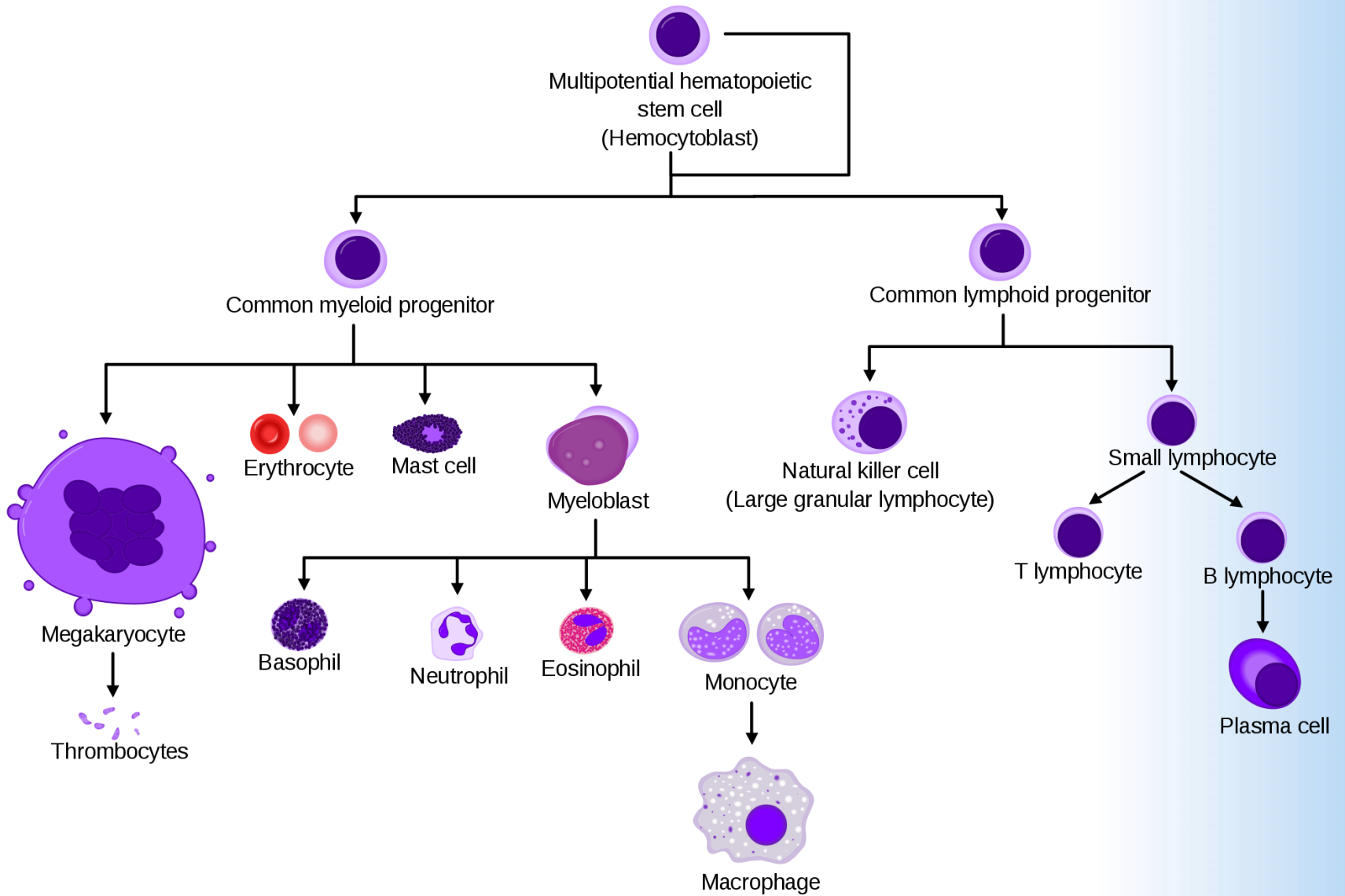
SINDROMI MIELODISPLASTICHE

**INSIEME ETEROGENEO DI PATOLOGIE CLONALI
CARATTERIZZATE DA UNA DIFETTOSA PRODUZIONE DI
CELLULE EMATICHE, LE CUI MANIFESTAZIONI PRINCIPALI
SONO CITOPENIA PERIFERICA E DISEMOPOIESI**

Midollo ricco displastico

Pancitopenia periferica

Evoluzione clonale in leucemia acuta



By Mikael Häggström and A. Rad - Image:Hematopoiesis

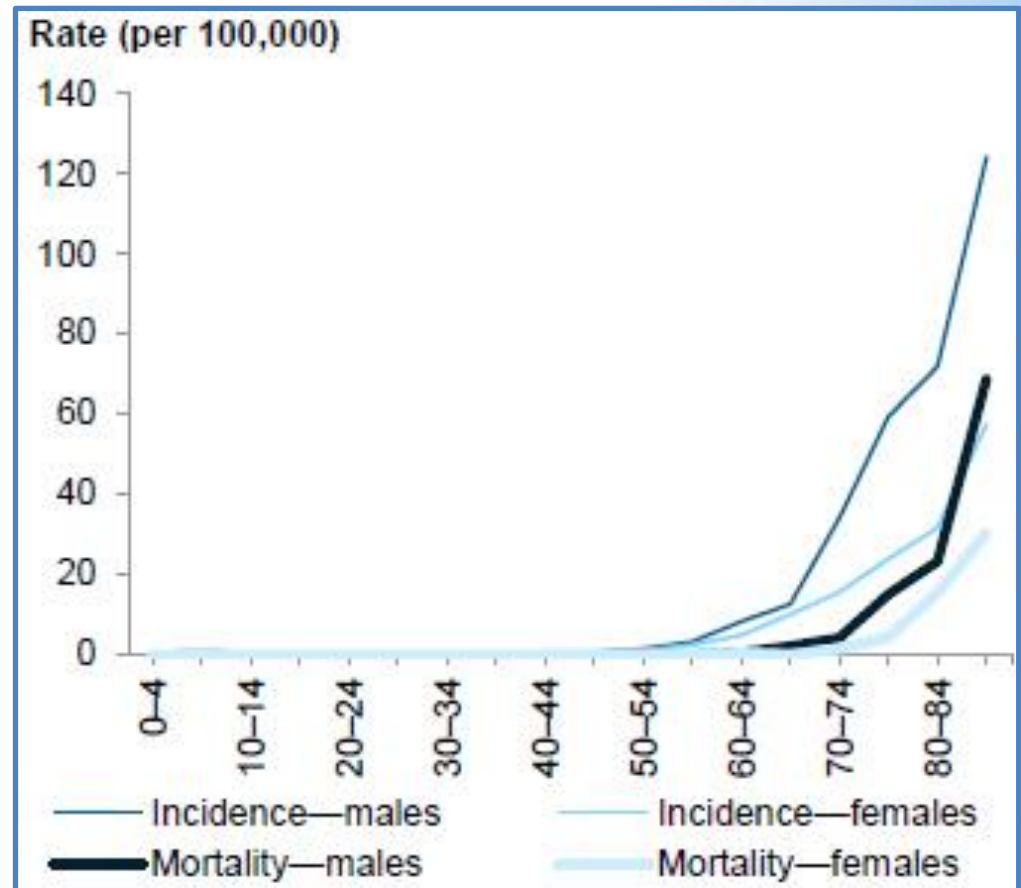
MDS - EPIDEMIOLOGIA

INCIDENZA GLOBALE: 5/100000/ANNO

INCIDENZA \geq 65 ANNI: 20-50/100000/ANNO

LE MDS COLPISCONO PIU' FREQUENTEMENTE GLI UOMINI CHE LE DONNE. SI TRATTA DI UNA PATOLOGIA DELL'ANZIANO: L'ETA' MEDIA ALLA DIAGNOSI E' 70 ANNI.

LE MDS POSSONO MANIFESTARSI DE NOVO O POSSONO COMPARIRE A SEGUITO DI TERAPIE CHEMIOTERAPICHE O RADIANTI



MDS – FATTORI DI RISCHIO

**CIRCA IL 90% DELLE MDS SI MANIFESTA SENZA ALCUNA CAUSA NOTA.
SONO STATI IDENTIFICATI ALCUNI FATTORI DI RISCHIO:**

- **FUMO (TABACCO)**
- **RADIAZIONI IONIZZANTI**
- **MOLECOLE ORGANICHE (BENZENE, TOLUENE, XYLENE, CLORAMFENICOLO)**
- **METALLI PESANTI**
- **ERBICIDI**
- **PESTICIDI**
- **FERTILIZZANTI**
- **PETROLIO E DERIVATI**

MDS – CRITERI CLASSIFICATIVI

MORFOLOGICI

- Displasia
 - Sideroblasti ad anello
- Blasti

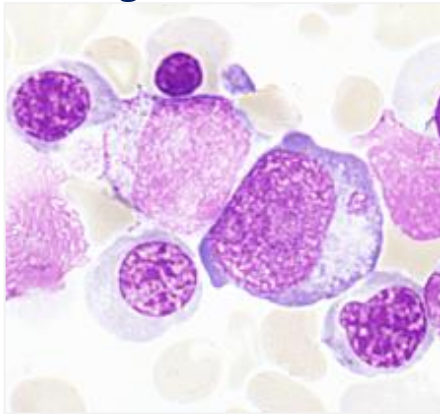
CITOGENETICI

MOLECOLARI

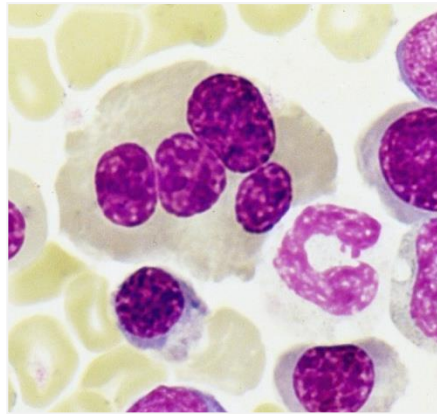
MDS – QUADRO DISPLASTICO

DISERITROPOIESI

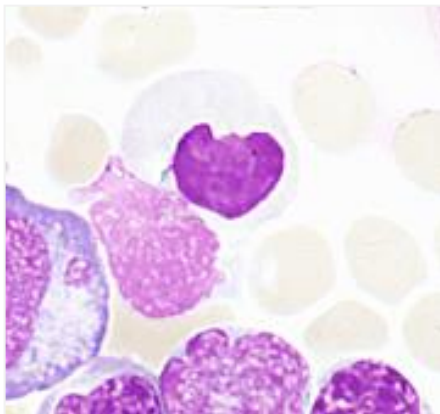
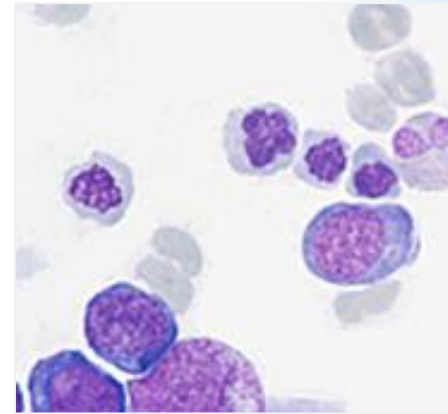
Megaloblastosi



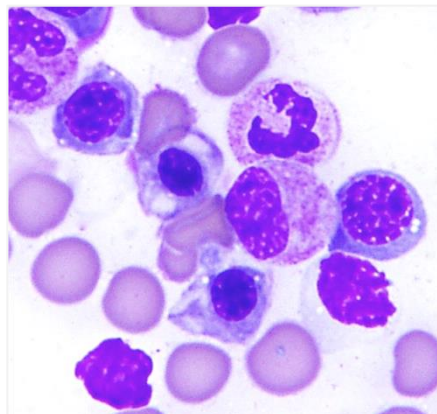
Multinuclearità



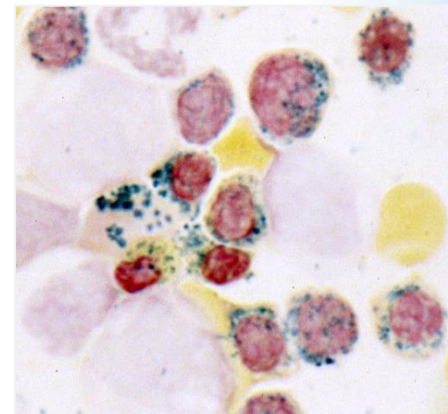
Lobulazione nucleare



Picnosi



Cytoplasmic fraying

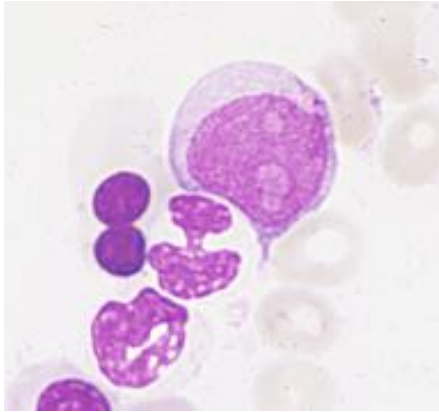


Ring sideroblasts

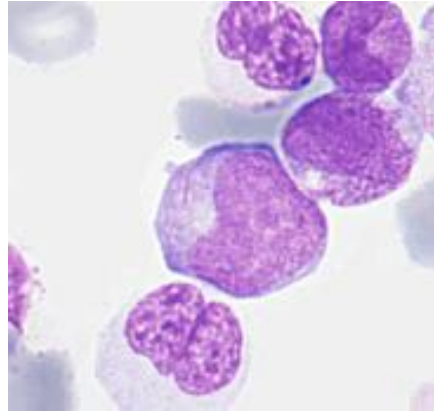
MDS – QUADRO DISPLASTICO

DISGRANULOPOIESI

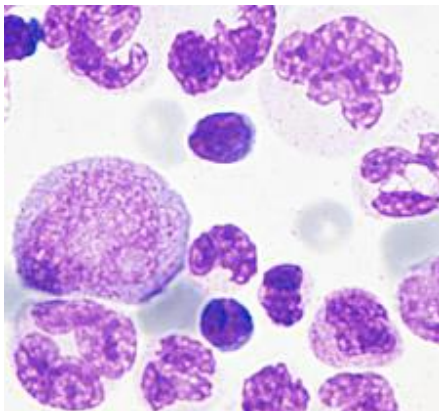
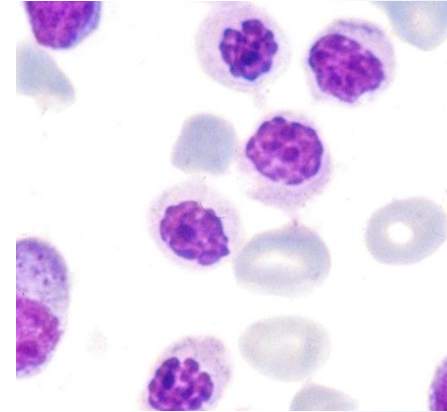
Mieloblasti anomali



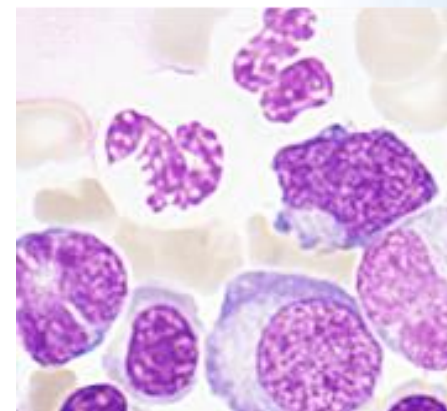
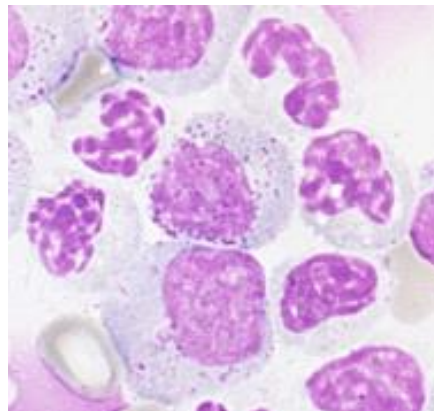
Auer rod



Ipolobulazione



Forma abnorme del nucleo

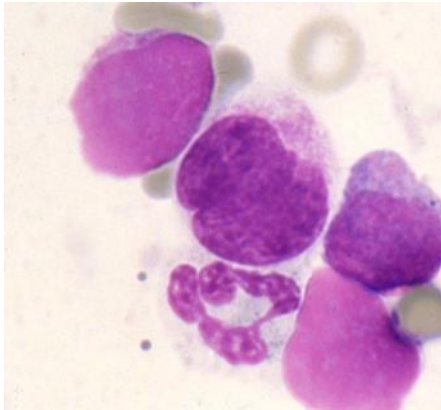


Ipogranulazione

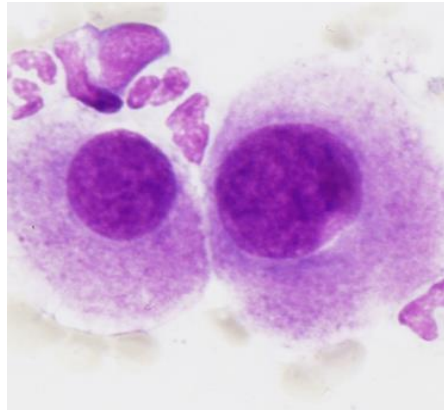
MDS – QUADRO DISPLASTICO

DISGRANULOPOIESI

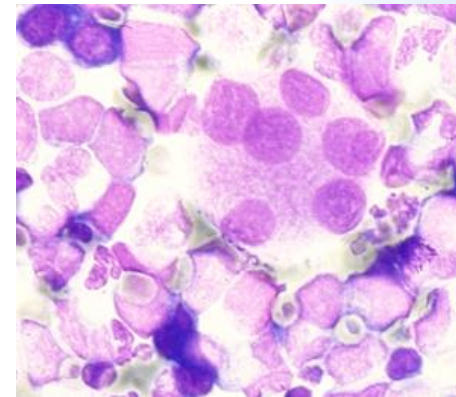
Micromegacariociti



Nuclei ipolobati



Megacariociti multinucleati



MDS – WHO 2016

- MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)
- MDS with multilineage dysplasia
- MDS-MLD with ring sideroblasts (RS)
- MDS-SLD with ring sideroblasts

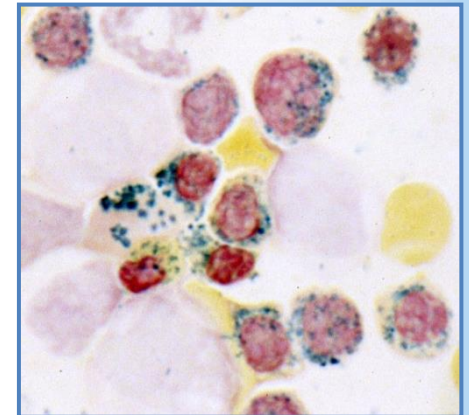
≥15% RS
Oppure
5% RS e mutazione SF3B1

MDS with isolated del(5q)

MDS with excess blasts

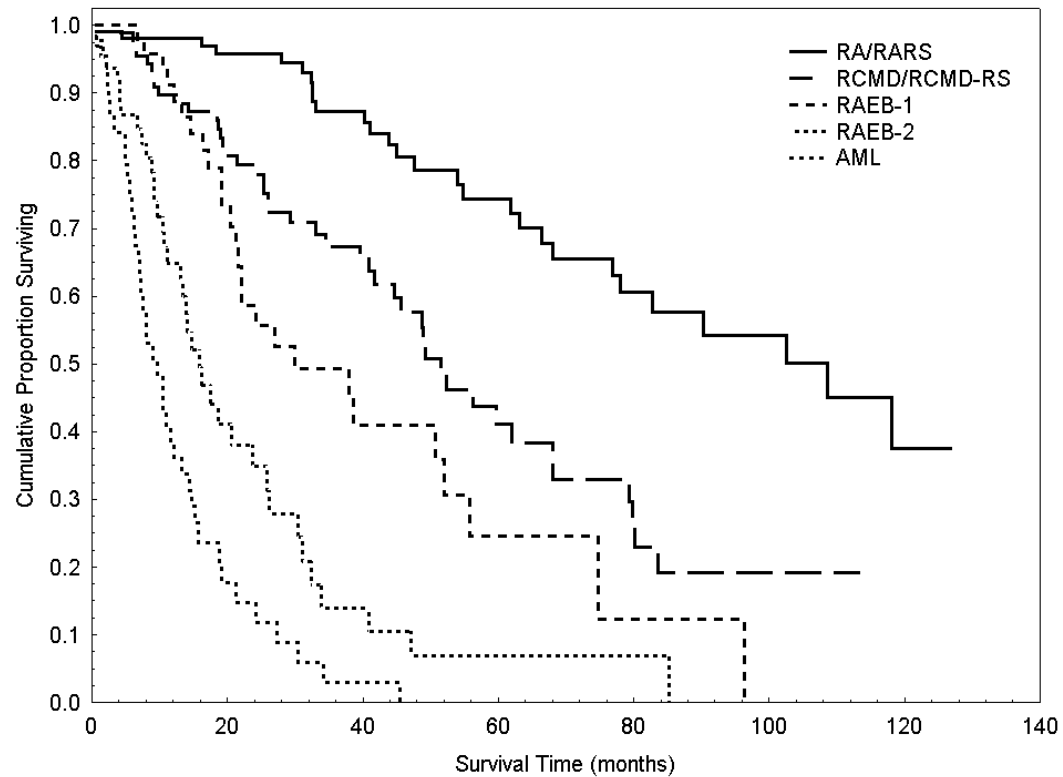
- MDS-EB1 (Blasti 5-9%)
- MDS-EB2 (Blasti 10-19%)

MDS, unclassifiable (MDS-U)



MDS – SOPRAVVIVENZA

Overall survival (P<0.001)



J Clin Oncol 2005;23:7594-603

MDS – CLINICA

LO SVILUPPO DI UNA MDS PUO' ESSERE PRECEDUTO, ANCHE DI ANNI, DA UNA CONDIZIONE DI ANEMIA MACROCITICA NON ACCOMPAGNATA DA CARENZA DI VITAMINA B12 O FOLATI.

ESAMI EMOCROMOCITOMETRICI RIPETUTI NEL TEMPO CHE INDICHINO DEFICIT DI UNA O PIU' LINEE DOVREBBERO INDURRE A CONSIDERARE UNA POSSIBILE DIAGNOSI DI MDS.

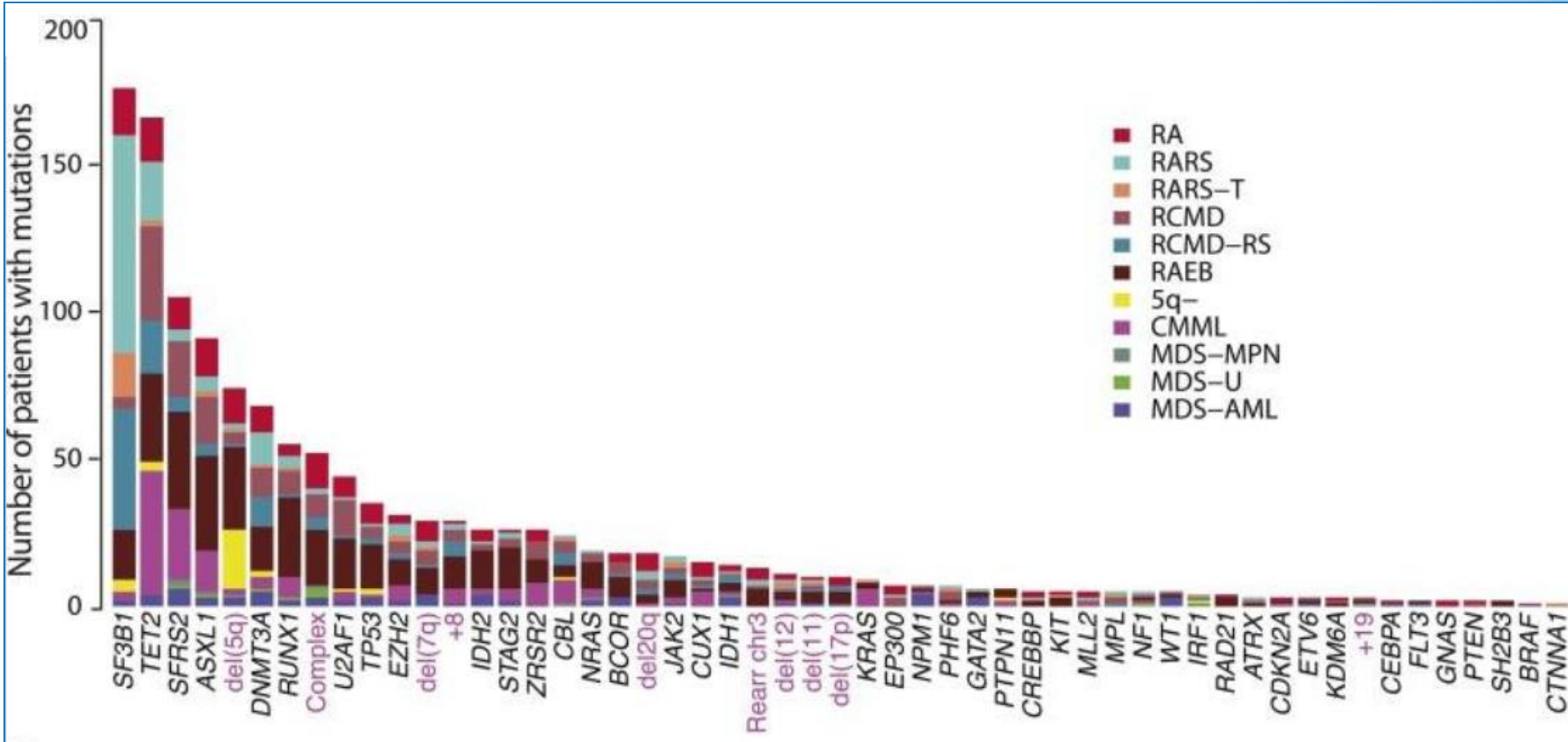
MDS – CLINICA

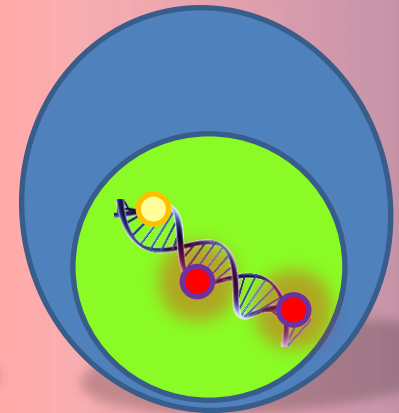
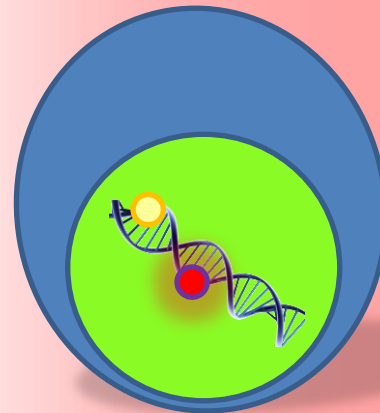
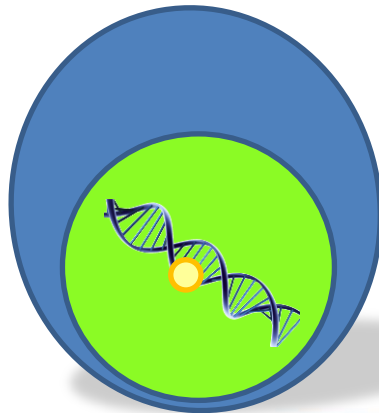
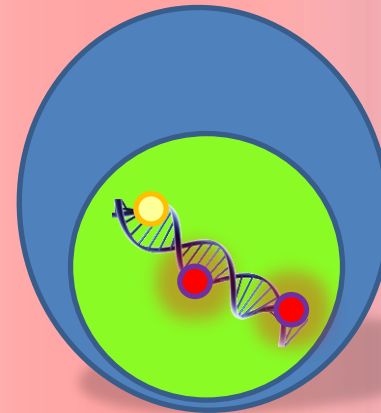
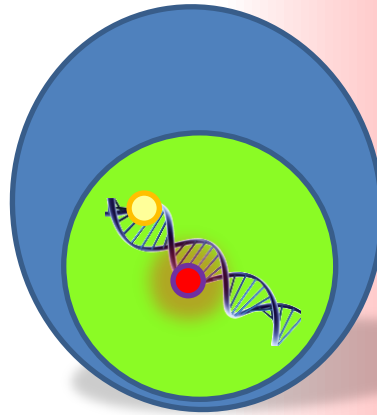
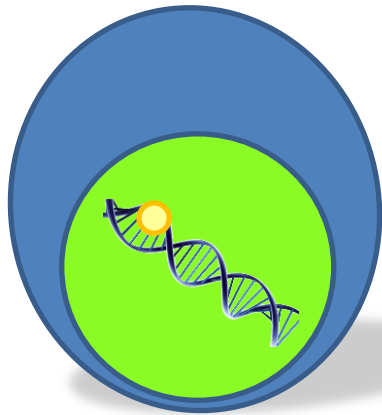
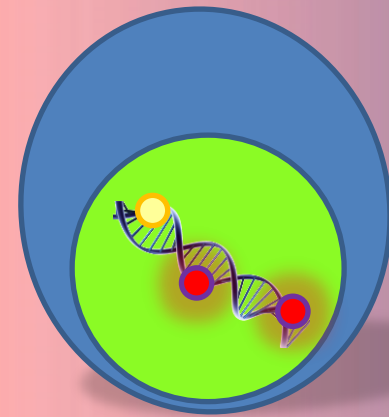
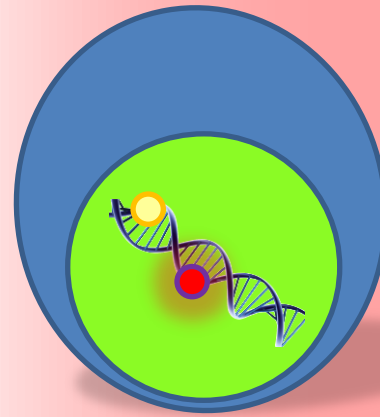
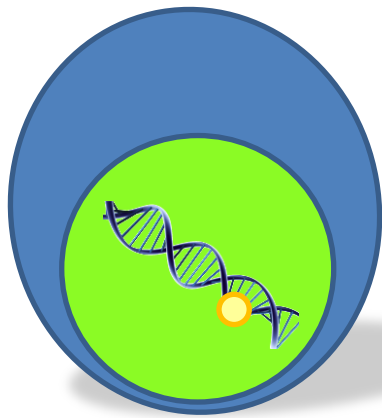
IL SINTOMO PIU' TIPICO E' **L'ASTENIA**, IN CASO DI DEFICIT DELLA FILIERA ERITROIDE, CHE PUO' ANCHE PRECIPITARE UNA CONDIZIONE DI SCOMPENSO CARDIACO IN PAZIENTI CON DEFICIT CARDIACO DI BASE.

ALTRI SINTOMI COMUNI SONO: **PETECCHIE, ECCHIMOSI, EPISTASSI E SANGUINAMENTI GENGIVALI**. SONO CAUSATI DA UNA BASSA CONTA PIASTRINICA. E' BENE TENERE PRESENTE CHE, SE LA MDS COINVOLGE ESCLUSIVAMENTE LA FILIERA MEGACARIOCITICA E LE CARATTERISTICHE DISPLASTICHE NON VENGONO ADEGUATAMENTE RILEVATE, LA MDS PUO' ESSERE CONFUSA CON UNA TROMBOCITOPENIA AUTOIMMUNE!

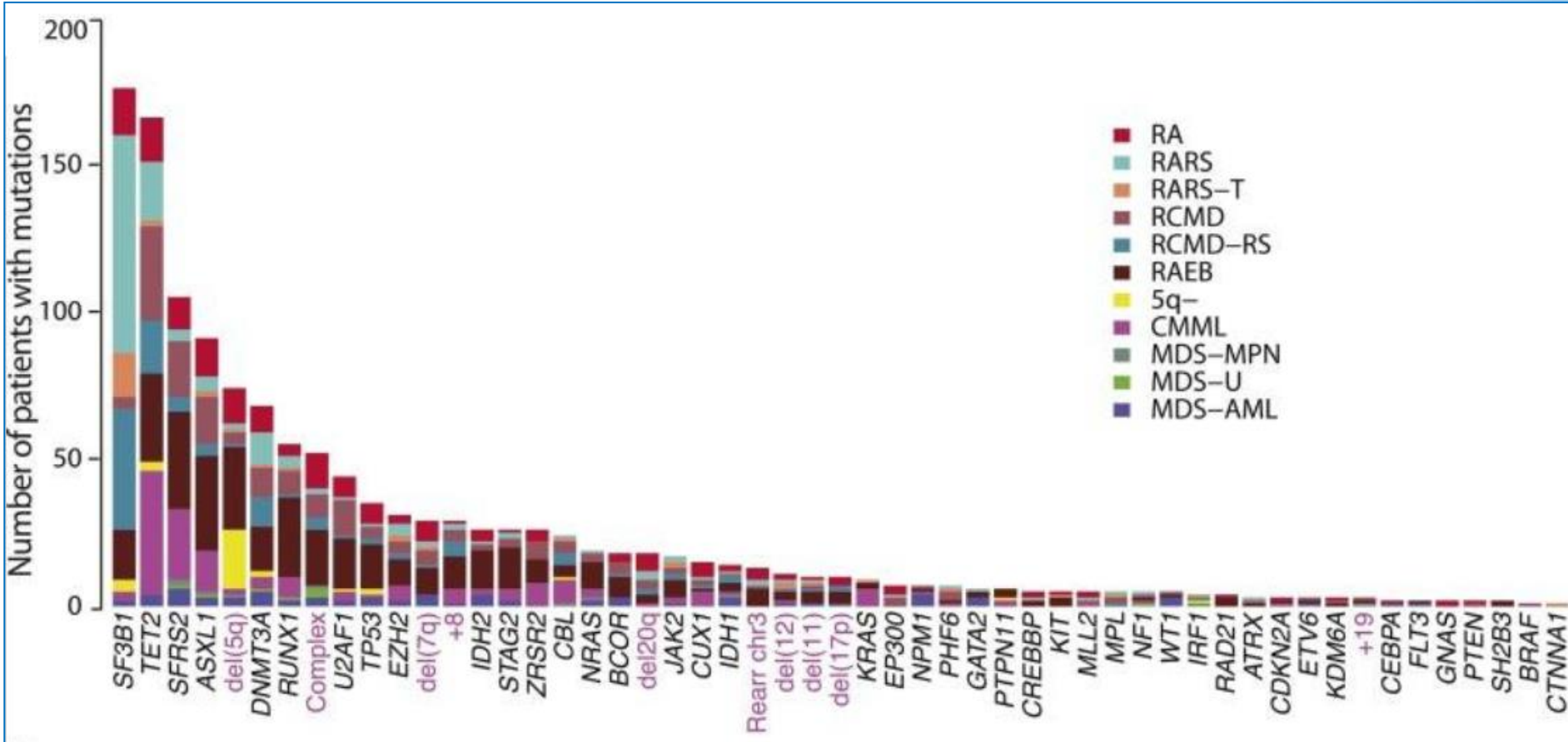
FEBBRE, TOSSE, INFEZIONI RICORRENTI POSSONO ESSERE PRESENTI SE MDS SI MANIFESTA CON LEUCOPENIA.

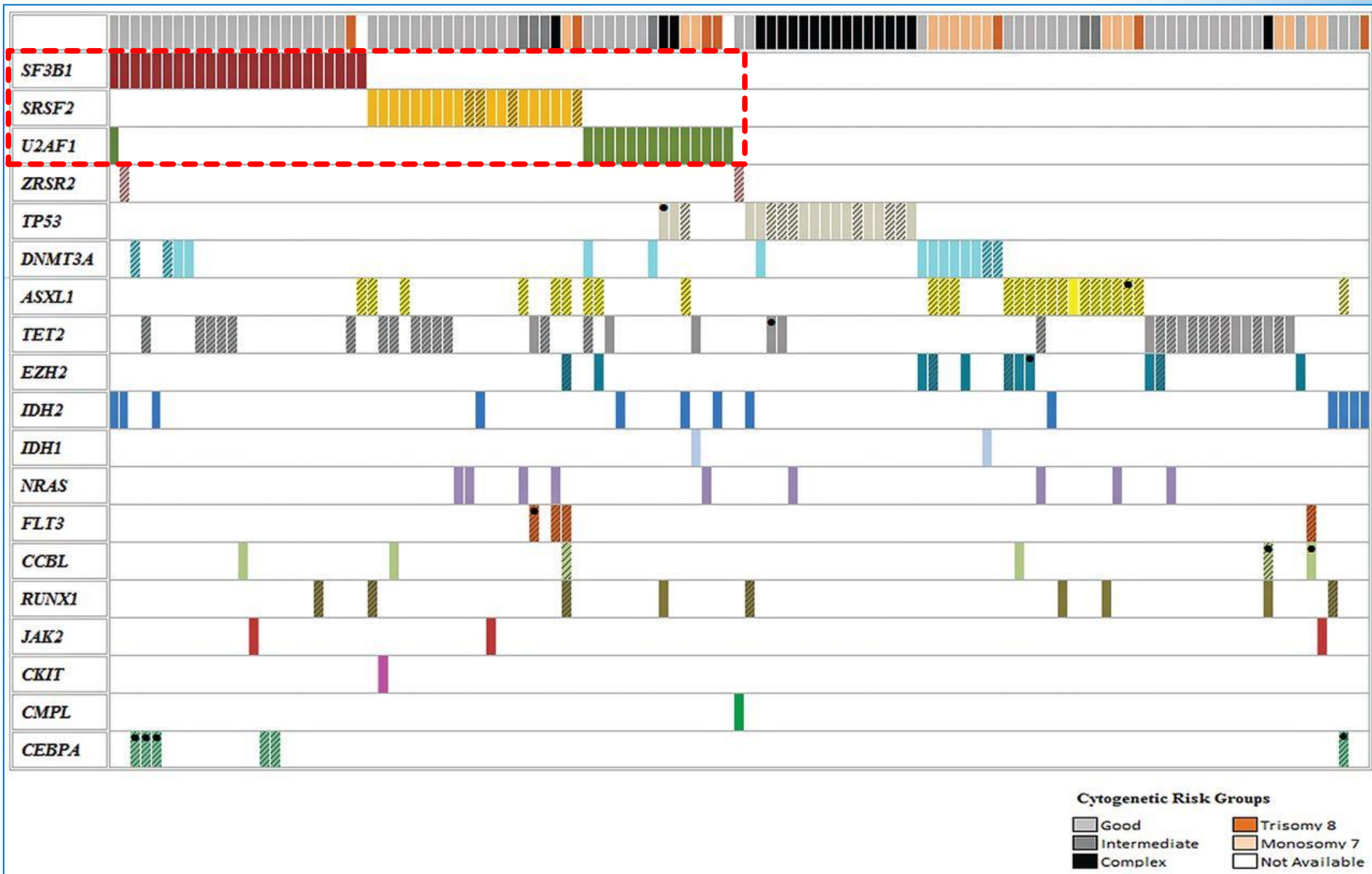
SINDROMI MIELODISPLASTICHE





SINDROMI MIELODISPLASTICHE





SF3B1

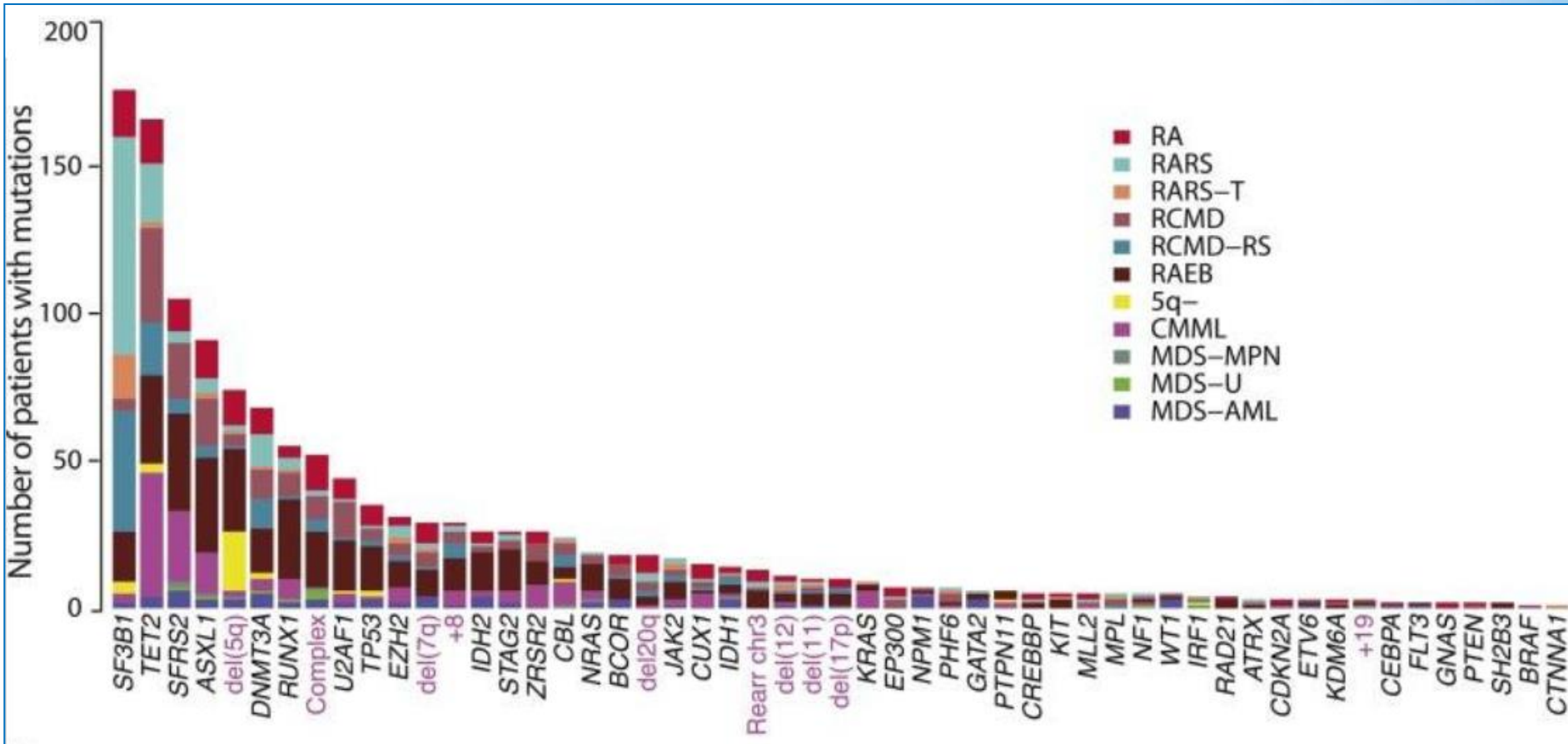
SPLICING FACTOR 3B, SUBUNIT 1

SRSF2

SERINE/ARGININE-RICH SPLICING FACTOR 2

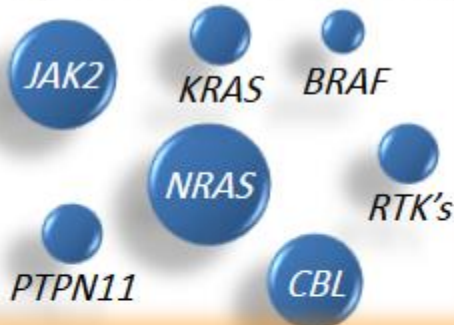
U2AF1

SPLICING FACTOR U2AF 35 KDa SUBUNIT



MUTAZIONI PER GRUPPI FUNZIONALI

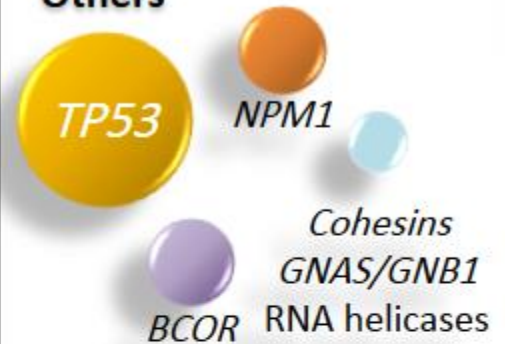
Tyrosine Kinase Pathway



Transcription Factors



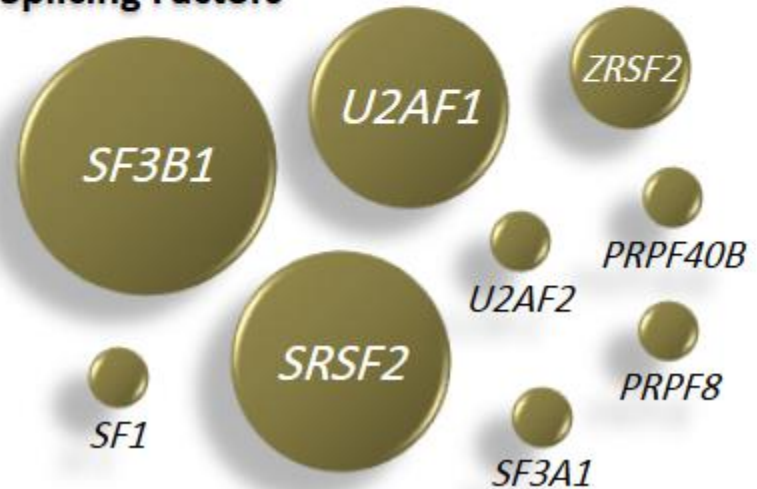
Others



Epigenetic Dysregulation

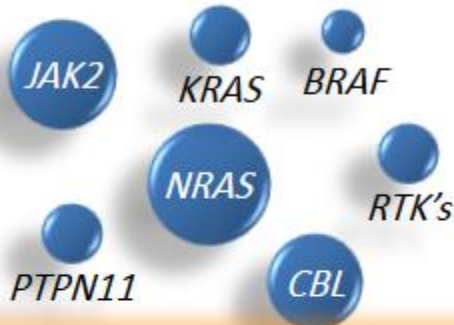


Splicing Factors



MUTAZIONI PER GRUPPI FUNZIONALI

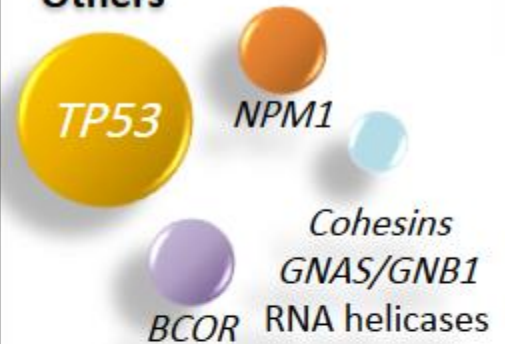
Tyrosine Kinase Pathway



Transcription Factors



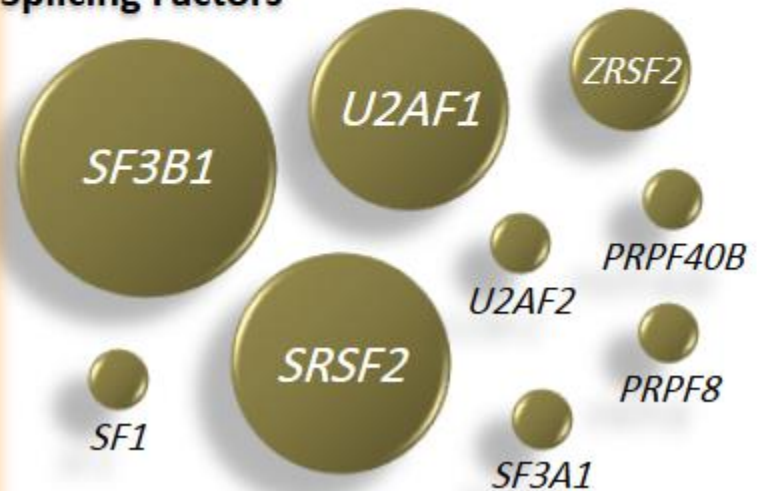
Others



Epigenetic Dysregulation



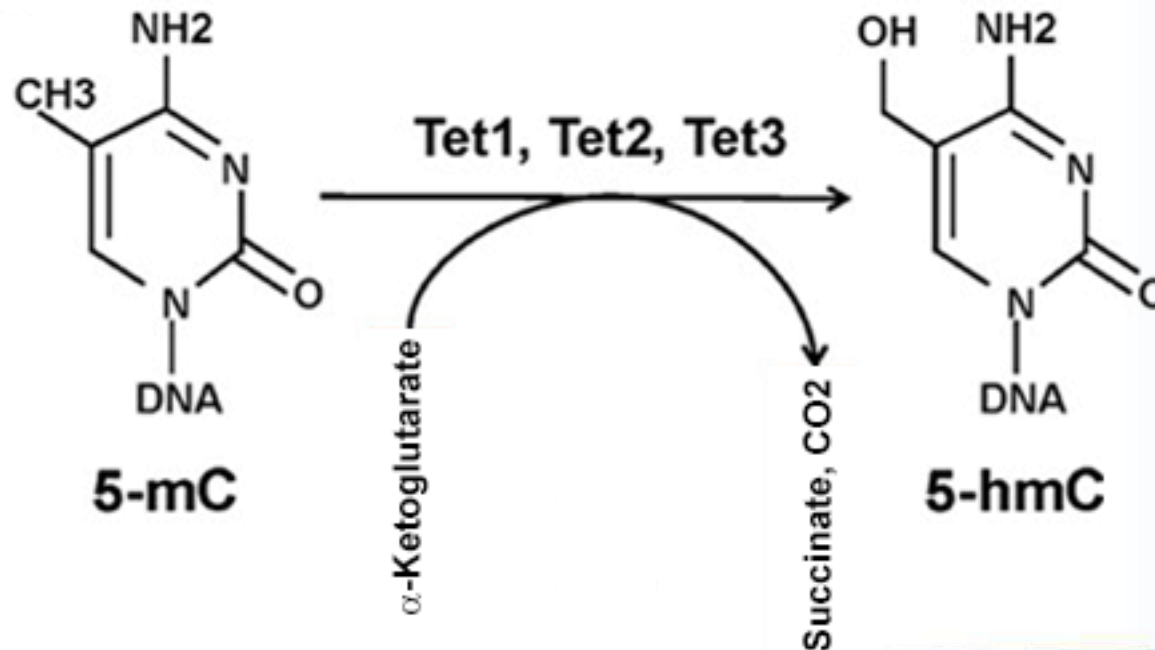
Splicing Factors



MDS - DISREGOLAZIONE EPIGENETICA

TET2 E', INSIEME AD SF3B1, IL GENE PIU' FREQUENTEMENTE MUTATO IN MDS. MUTAZIONI INATTIVANTI DI TET2 SONO PRESENTI IN CIRCA IL 20% DEI PAZIENTI MDS OLTRE CHE IN PATOLOGIE MIELOPROLIFERATIVE, LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRONICA ED AML SECONDARIE.

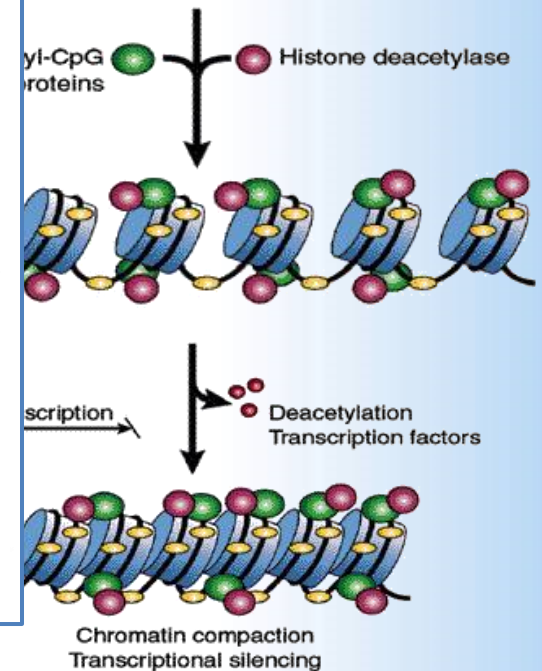
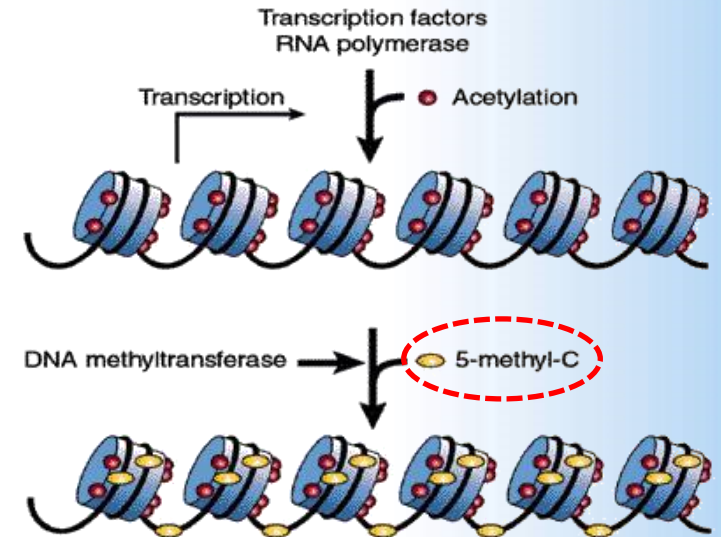
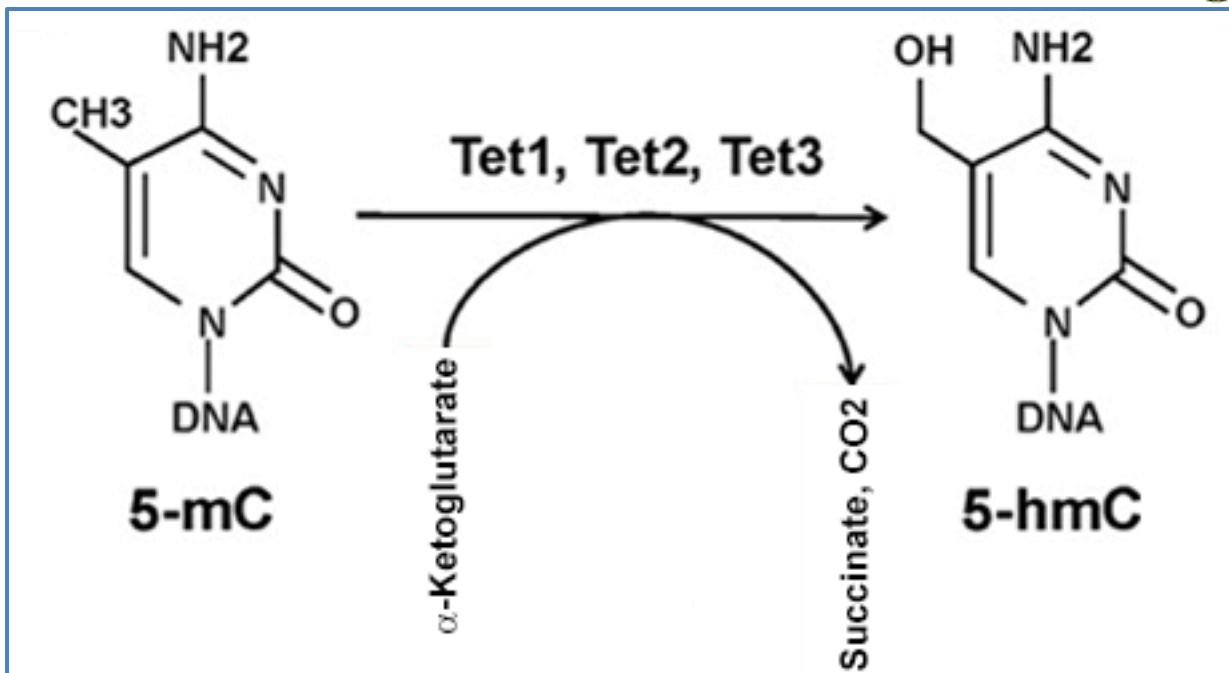
TET2 CODIFICA UNA DIOSSIGENASI IN GRADO DI CONVERTIRE LA 5-METILCITOSINA IN 5-IDROSSIMETILCITOSINA, INNESCANDO IL PROCESSO CHE PORTERA' ALLA DEMETILAZIONE DELLA METILCITOSINA



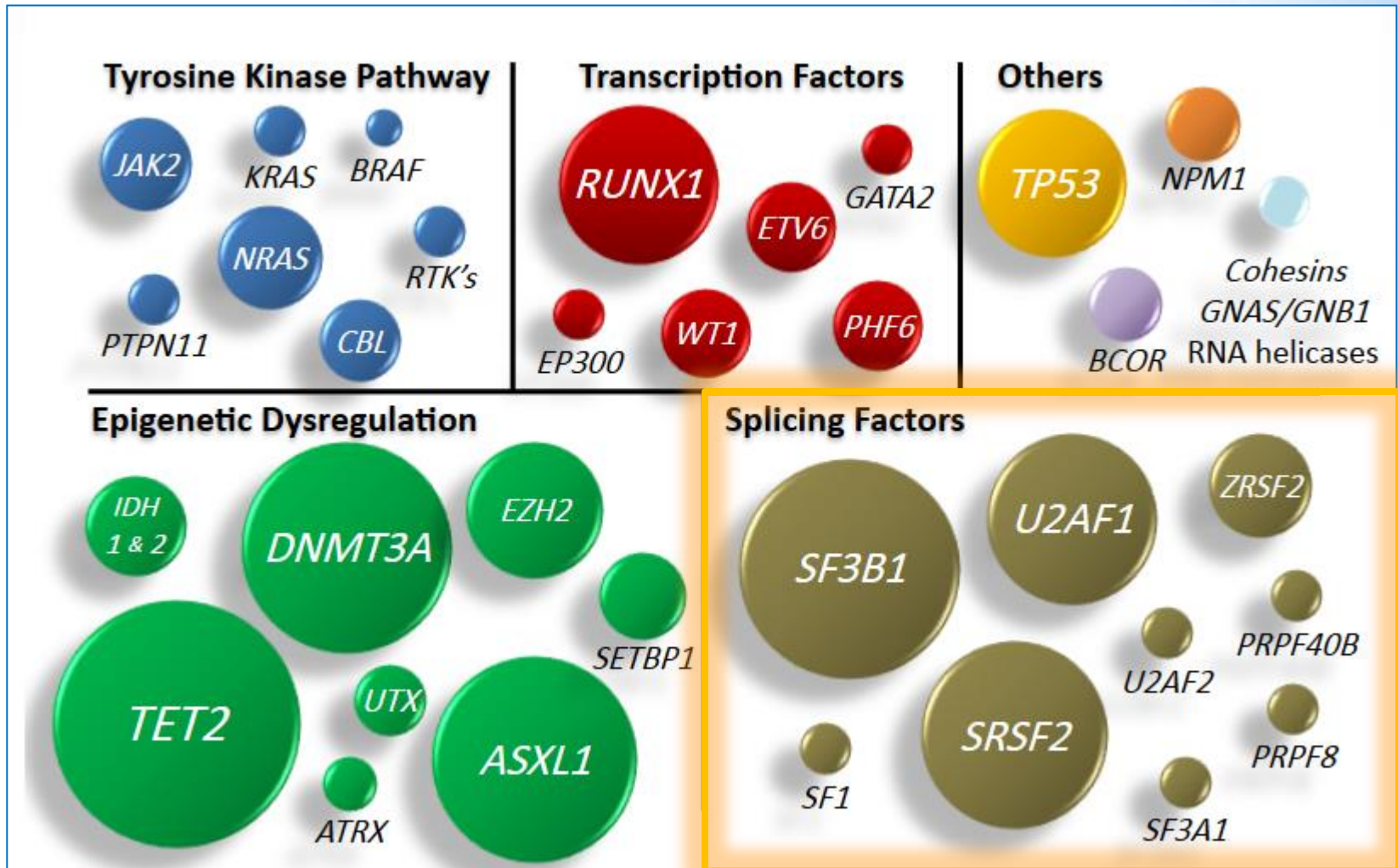
EUCROMATINA



METILAZIONE DEL DNA GENOMICO

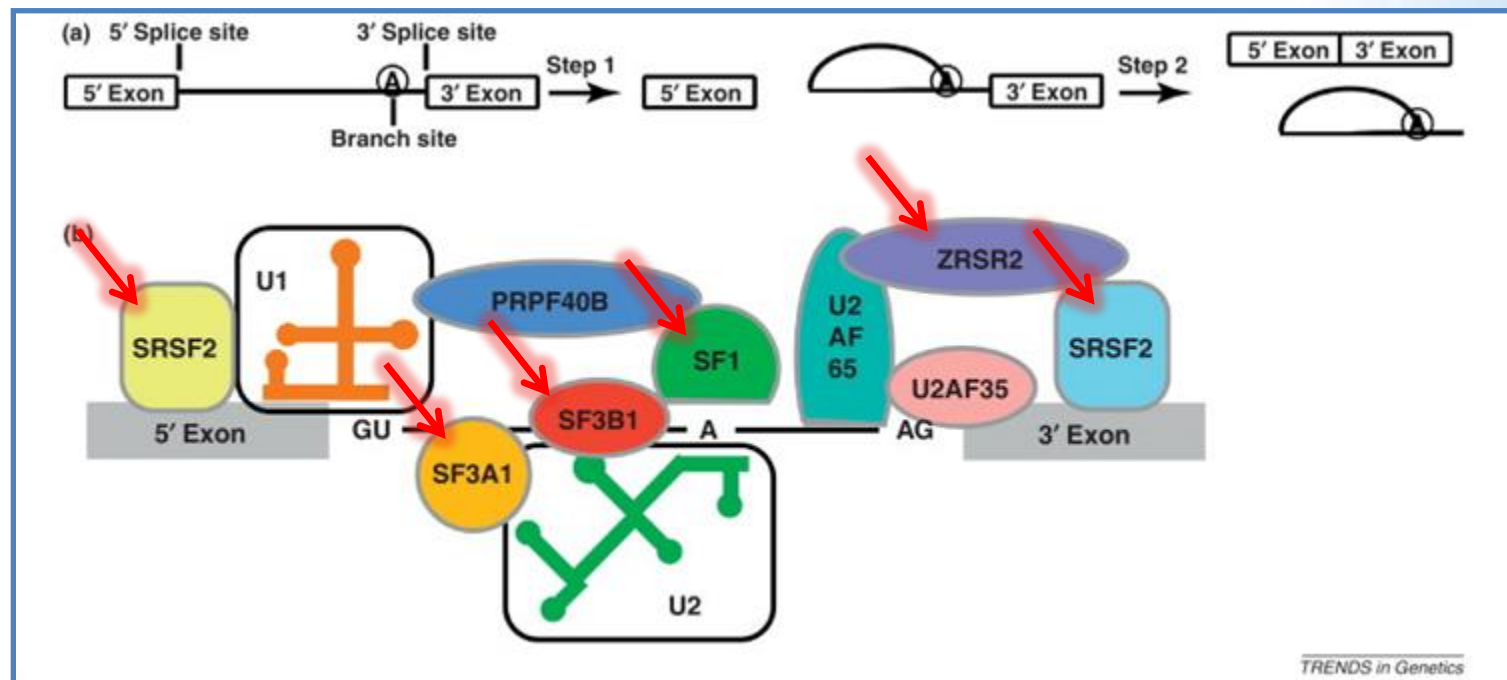


MUTAZIONI PER GRUPPI FUNZIONALI



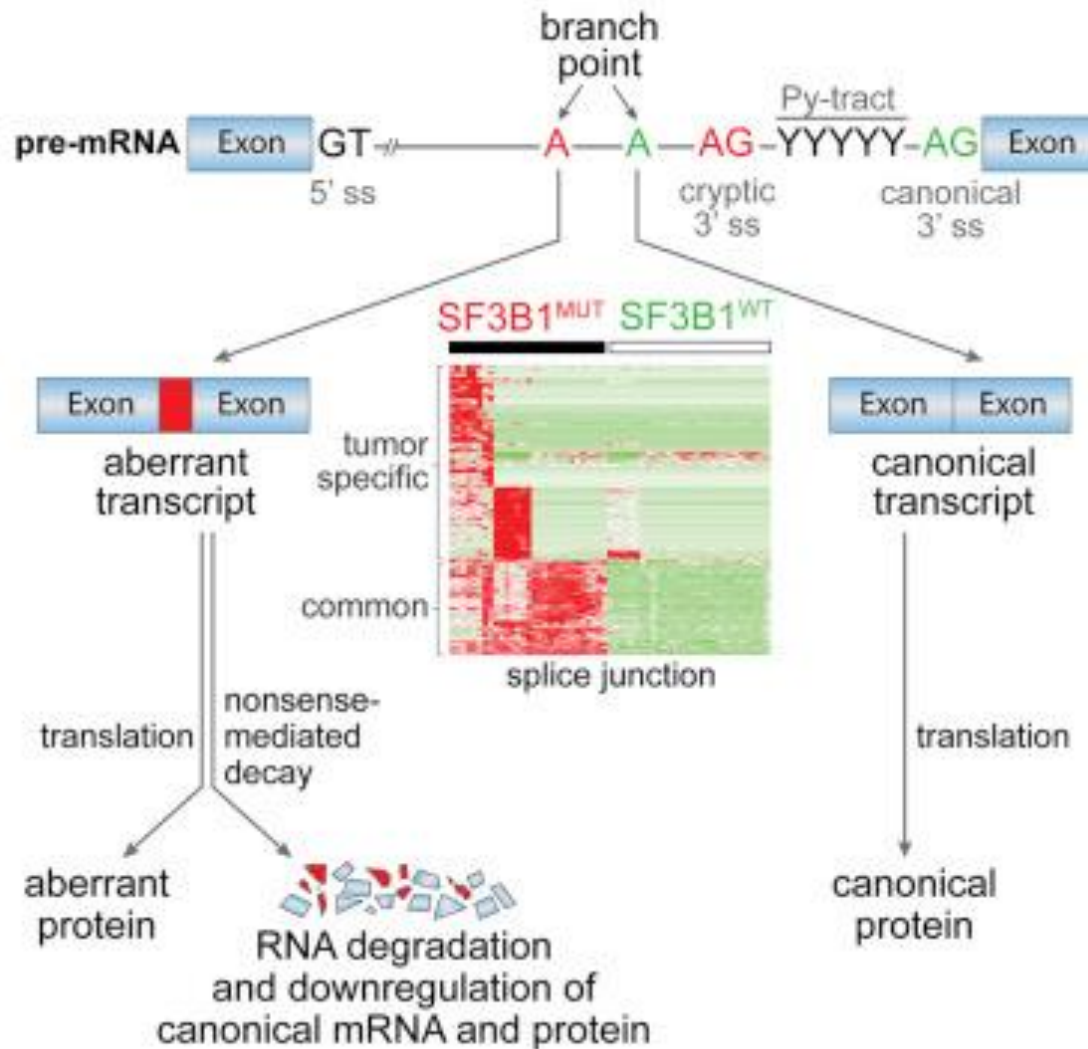
MDS – DISREGOLAZIONE DELLO SPLICING

SF3B1 CODIFICA PER LA SUBUNITA' 1 DEL COMPLESSO DI SPLICING 3b. TALE COMPLESSO, INSIEME AL 3a ED ALL'RNA 12S, FORMA IL COMPLESSO RIBONUCLEOPROTEICO U2 (U2 snRNP). U2 LEGA L'RNA NELLA REGIONE CHE PRECEDE L'INTRON BRANCH SITE E CONTRIBUISCE AL CORRETTO SPLICING.





MUTAZIONI DI SF3B1 – RUOLO BIOLOGICO

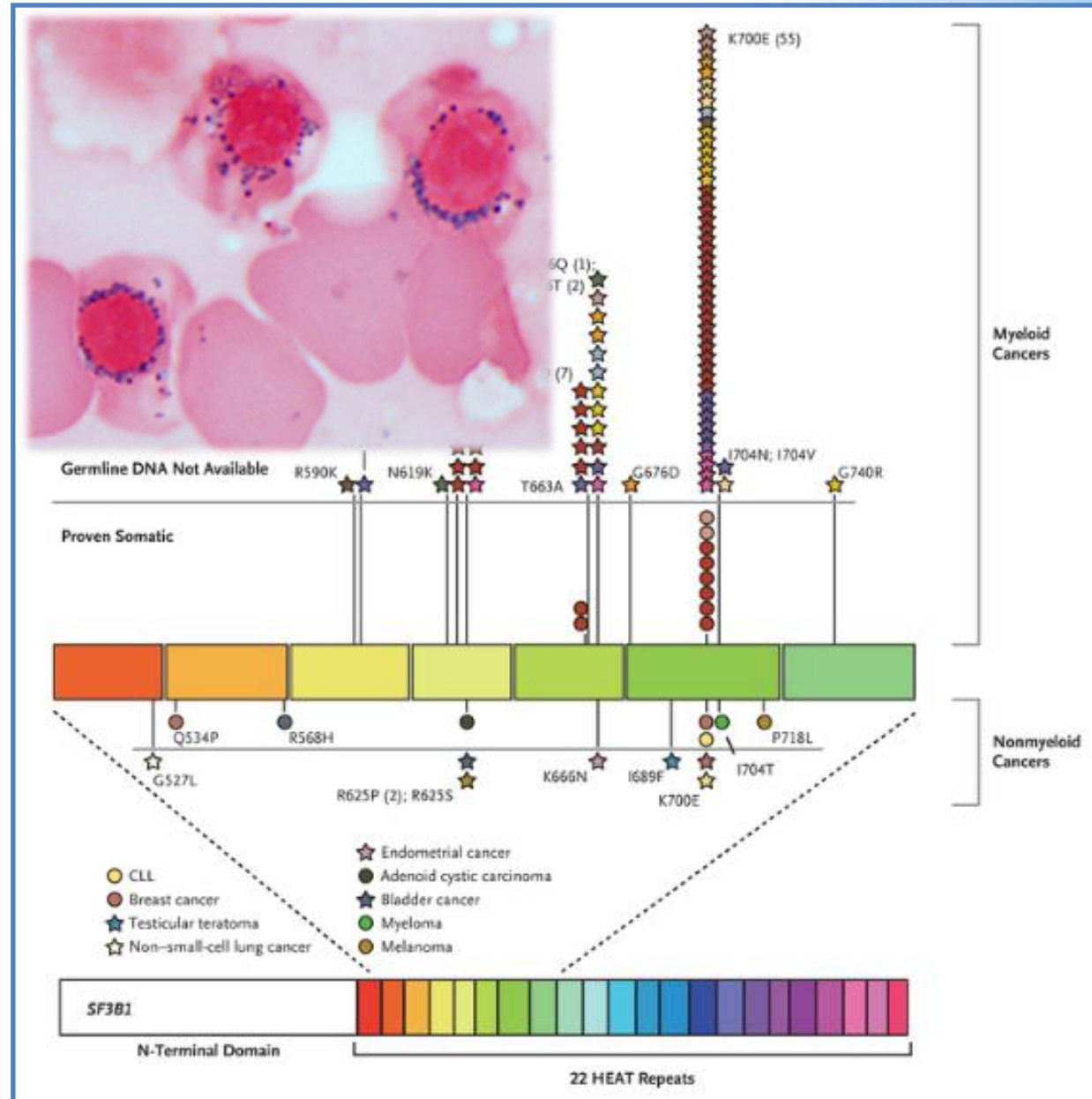


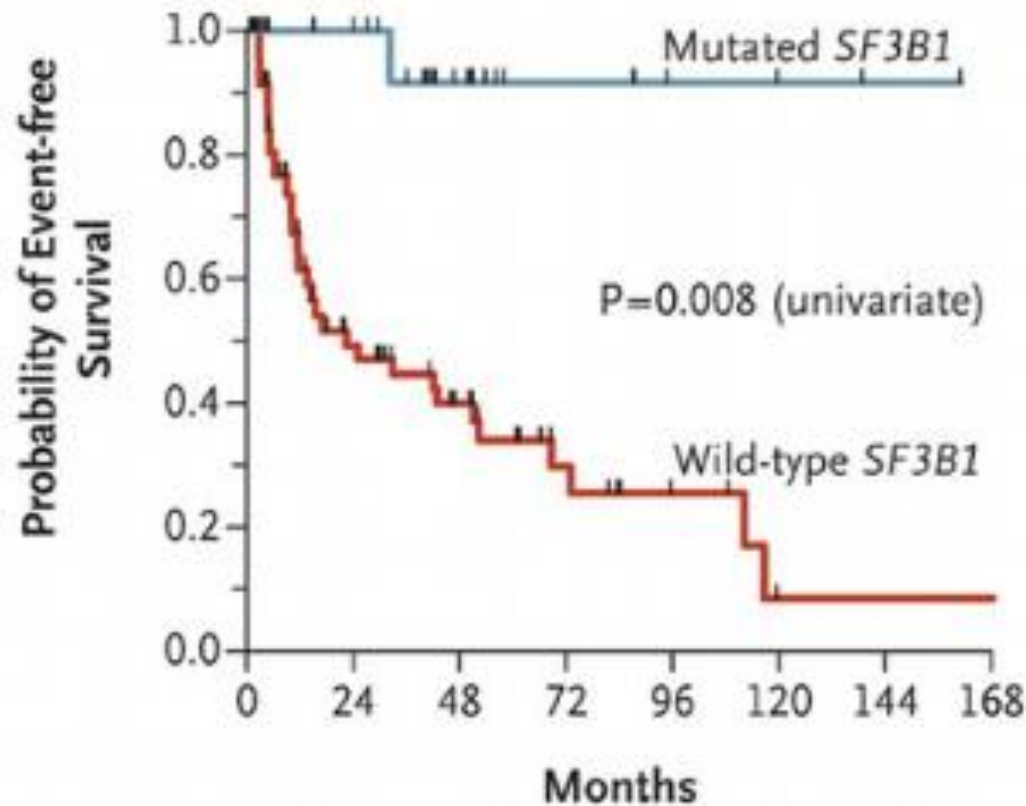
Cell Rep. 2015 Nov 3;13(5):1033-45

MUTAZIONI SF3B1 – RUOLO BIOLOGICO

MUTAZIONI A CARICO DEL GENE SF3B1 SONO STATE IDENTIFICATE TRAMITE WHOLE-EXOME SEQUENCING. TALI MUTAZIONI SI VERIFICANO NEL 68-75% DELLE MDS-RS (MDS CON SIDEROBLASTI AD ANELLO) E NELL'81% DELLE MDS/MPN-RS-T (MDS/MPN CON SIDEROBLASTI AD ANELLO E CON TROMBOCITOSI) MENTRE SONO RARE NELLE ALTRE MDS. I PAZIENTI AFFETTI DA MDS-RS POSITIVI PER MUTAZIONI DI SF3B1 HANNO UNA PROGNOSI FAVOREVOLE.

Papaemmanuil E. et al. N Engl J Med 2011; 365:1384-1395



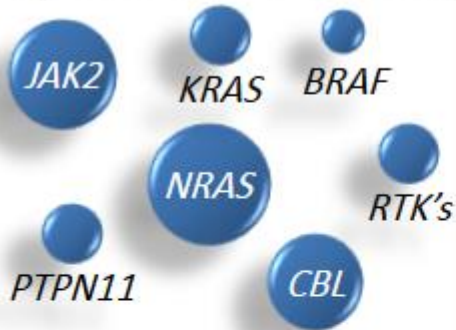


Papaemmanuil E. et al. N Engl J Med 2011; 365:1384-1395

UN'ANALISI STATISTICA DI EVENT-FREE SURVIVAL IN PAZIENTI MDS CARATTERIZZATI DA PRESENZA O ASSENZA DI UNA MUTAZIONE SOMATICA IN SF3B1 HA DIMOSTRATO COME LA PRESENZA DELLA MUTAZIONE RAPPRESENTI UN **FATTORE PROGNOSTICO POSITIVO**.

CAVEAT: L'ANALISI E' STATA FATTA SULL'INTERA POPOLAZIONE MDS, NON SU RARS.

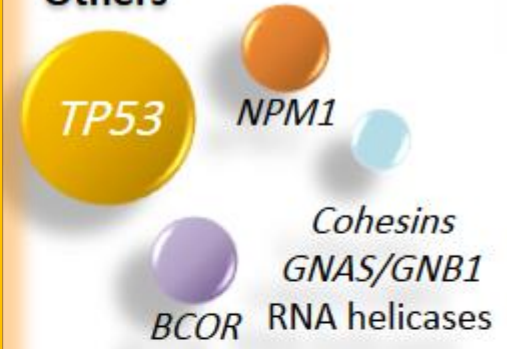
Tyrosine Kinase Pathway



Transcription Factors



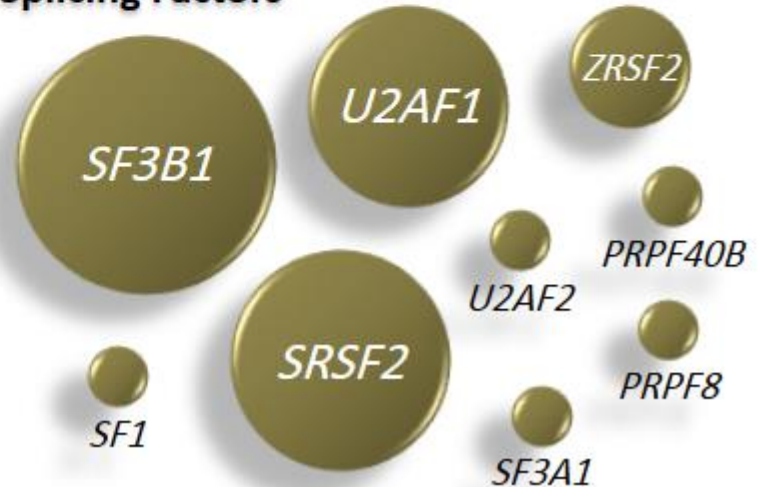
Others



Epigenetic Dysregulation



Splicing Factors



MDS - TRATTAMENTO

IL TRATTAMENTO PRINCIPALE NELL'AMBITO DELLE MDS E' STATO, TRADIZIONALMENTE, ESCLUSIVAMENTE BASATO SU TERAPIA DI SUPPORTO, IN PARTICOLARE PER I PAZIENTI CON CITOPENIA SINTOMATICA E/O AD ELEVATO RISCHIO DI INFEZIONI O SANGUINAMENTI.

LE TRASFUSIONI SONO IN GENERE RISERVATE AL TRATTAMENTO DI SANGUINAMENTI ACUTI O DI ANEMIE CARATTERIZZATE DA ASTENIA IMPORTANTE.

IN MOLTI CENTRI VENGONO EFFETTUATE TRASFUSIONI PIASTRINICHE SE I LIVELLI DI PIASTRINE SI RIDUCONO A MENO DI 10000/mm³.

MDS - TRATTAMENTO

CHEMIOTERAPIA DI INDUZIONE TIPO 'AML'

SCHEMA DIRETTAMENTE IMPORTATO DAL TRATTAMENTO DI INDUZIONE UTILIZZATO NELLE AML. E' POSSIBILE UTILIZZARLO NELLE MDS AD ALTO RISCHIO, IN PARTICOLARE QUELLE CARATTERIZZATE DA UN ECCESSO DI BLASTI

TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO ALLOGENICO

IL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO ALLOGENICO E' L'UNICO TRATTAMENTO POTENZIALMENTE CURATIVO. IL SUO USO E' TUTTAVIA LIMITATO DALLA ELEVATA TOSSICITA', CHE NE LIMITA L'APPLICABILITA' AI SOLI PAZIENTI GIOVANI. VISTO CHE LE MDS SONO MALATTIE PRESSOCHE' ESCLUSIVE DELL'ETA' AVANZATA

CONCLUSIONI

LE MDS SONO PER MOLTI ASPETTI PATOLOGIE ETEROGENEE ACCOMUNATE DA UN DEFICIT NELLA CAPACITA' DI DIFFERENZIAMENTO

LA DISREGOLAZIONE DI PATHWAY EPIGENETICI GIOCA UN RUOLO CHIAVE NELL'EZIOPATOGENESI DI QUESTE MALATTIE

IL RUOLO DEI MECCANISMI DI SPLICING E' SICURAMENTE ALTRETTANTO IMPORTANTE MA ANCORA OGGI IN PARTE MISTERIOSO

ALTRE LESIONI GENETICHE, QUALI LE MUTAZIONI DI KRAS, CBL E RUNX1 CONFERISCONO ALLA PATOLOGIA DISPLASTICA DI BASE UNA MAGGIORE AGGRESSIVITA' CLINICA ED UN FENOTIPO LEUCEMICO

GRAZIE PER L'ATTENZIONE