



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore

Comunicato stampa

Giornata della Ricerca 2013

Le basi farmacologiche, genetiche e cliniche della terapia personalizzata

Roma, venerdì 7 giugno 2013

Piccole variazioni di un gene determinano caratteristiche biologiche che influenzano la prognosi dei pazienti con linfoma non Hodgkin

In occasione della Giornata della ricerca ematologi dell'Università Cattolica presentano studio su personalizzazione della terapia in alcuni tumori del sangue, tra cui il temibile linfoma diffuso a grandi cellule B

Roma, 7 giugno 2013 – Ricercatori dell'Unità Operativa di Ematologia dell'Università Cattolica – Policlinico A. Gemelli di Roma hanno scoperto geni per predire la prognosi di un tumore che colpisce soprattutto adulti e anziani, il linfoma diffuso a grandi cellule B. Differenze genetiche nel gene per il fattore trascrizionale NF-kappa B (molecola che media la traduzione del gene in proteina) sono infatti risultate associate a diversa produzione di una citochina, l'interleuchina-6. Le concentrazioni ematiche di interleuchina-6 si associano a una diversa prognosi del paziente dopo il trattamento d'elezione, la combinazione fra chemioterapia e l'immunoterapia con l'anticorpo rituximab.

Questi i risultati presentati oggi in occasione della Giornata della Ricerca 2013, promossa dalla Facoltà di Medicina e chirurgia dell'Università Cattolica, quest'anno dedicata a "Le basi farmacologiche, genetiche e cliniche della terapia personalizzata" e che si svolge presso l'Auditorium dell'Ateneo del Sacro Cuore.

In uno studio pubblicato sulla rivista *Leukemia & Lymphoma*, il gruppo del professor **Giuseppe Leone**, Direttore dell'UOC di Ematologia del Policlinico A. Gemelli, ha dimostrato che variazioni genetiche nel gene per il fattore trascrizionale NF-kappa B, un elemento di chiave per la regolazione della produzione di citochine, si associa a livelli diversi di interleuchina-6 nel plasma. I



livelli di interleuchina-6 indicano la prognosi del singolo paziente e se sarà o meno sensibile alla chemioterapia. Nel Linfoma di Hodgkin (*Clinical Cancer Research*), invece, è il polimorfismo della “Glutathione S-transferasi P1” che gioca un ruolo rilevante nel determinare la risposta alla classica terapia con ABVD (una combinazione di agenti chemioterapici che si usa per il trattamento del linfoma di Hodgkin): la probabilità di sopravvivenza a 5 anni era vicina al 100% nei pazienti con doppia copia del gene GSTP1 (105)Val/(105)Val.

Il linfoma diffuso a grandi cellule B costituisce il 35% di tutti i linfomi non Hodgkin, è un linfoma ad alto grado di malignità, ma può rispondere molto bene alle attuali terapie, specie nei giovani; colpisce circa 3000 persone ogni anno nel nostro Paese. L'Italia è uno dei Paesi d'Europa con maggiore incidenza di linfomi, specie nel sesso maschile (secondo solo alla Finlandia nel sesso maschile).

Gli esperti hanno studiato i livelli plasmatici di alcune molecole tra cui l'interleuchina-6 in 167 pazienti e 99 soggetti di controllo. Hanno trovato che i livelli di interleuchine nel sangue sono associati a differenze genetiche individuali (polimorfismi) nel gene che codifica il fattore trascrizionale NF-kappa B. Studiando la prognosi di 137 pazienti in relazione con le concentrazioni ematiche di interleuchina-6 è emerso che alte concentrazioni sono predittive di prognosi non favorevole dopo il trattamento standard, che consiste in una polichemioterapia associata alla immunoterapia con il rituximab.

Ma sempre sul fronte dei polimorfismi genetici gli ematologi dell'Università Cattolica-Policlinico A. Gemelli studiano numerosi geni che possono permettere di personalizzare la terapia di molti tumori, tra cui le leucemie secondarie alla cura di un precedente tumore: i geni scovati dal gruppo del professor Leone, possono predire se un paziente trarrà beneficio da un dato farmaco o se invece risentirà in maniera eccessiva dei suoi effetti collaterali, permettendo così di personalizzare le terapie.

“Abbiamo in particolare preso in esame la suscettibilità individuale ad andare incontro a leucemie secondarie - spiega l'ematologo della Cattolica Leone - trattamenti oncologici, che si riscontrano nell'1-2% dei pazienti con neoplasia primitiva trattati con chemio-radioterapia”.

“Abbiamo messo in evidenza una particolare suscettibilità ad andare incontro a leucemia mieloide acuta delle pazienti con pregresso tumore alla mammella -



aggiunge Leone -: questo potrebbe essere in relazione a una sensibilità individuale ai farmaci legata alla presenza di particolari varianti genetiche che codificano per enzimi deputati alla detossificazione (degradazione del farmaco) o deputati alla riparazione del DNA”. I ricercatori hanno dimostrato che le leucemie secondarie possono rispondere ai farmaci demetilanti (Azacitidina e decitabina) e quindi essere avviati al trapianto (*J Hematol Oncol. 2012 Aug 1;5:44*), l’analisi dei polimorfismi risultava utile quando alla Azacitidina veniva associata l’acido valproico (VPA) in quanto i portatori della variante del citocromo 450 CYP2C19*2 richiedevano dosi più alte di VPA per raggiungere la concentrazione Target.

“Attualmente stiamo anche studiando se gli oncogeni della mammella BCRA1 e BCRA2 siano a loro volta geni predisponenti alla leucemia secondaria (fattori leucemogeni)”.

Ufficio stampa Roma - ufficiostampa@rm.unicatt.it
Tel. 06 30154442 – 06 30154295 – Fax 06 3055032