



Monza, 23 Ottobre 2006

Progetto di Ricerca:

**Valutazione della malattia residua minima (MRM)
nei bambini italiani affetti da Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA):
una strategia innovativa per la modulazione della terapia ed il miglioramento della sopravvivenza**

Introduzione

La Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) è la forma più frequente di leucemia pediatrica, con circa 350 nuovi casi ogni anno in Italia. Nonostante i significativi miglioramenti ottenuti nel trattamento della LLA del bambino, il 25-30% dei casi presenta una ripresa della malattia a distanza variabile di tempo dalla diagnosi. Tra i molteplici parametri clinici e biologici che si sono dimostrati predittivi del rischio di ricaduta, la valutazione della risposta alle prime fasi di terapia costituisce il parametro più efficace nell'identificare sottogruppi di pazienti con diverso andamento clinico.

Diverse sono le possibilità di valutazione; tuttavia le tecniche convenzionali non si sono rivelate sufficientemente sensibili per valutare lo stato di remissione a causa del limite di sensibilità (non superiore all'1-5%). Al contrario, la ricerca di metodi innovativi, basati prevalentemente su tecniche molecolari, ha aperto nuove prospettive nel campo del monitoraggio dei pazienti affetti da patologie tumorali.

In particolare il nostro gruppo nel contesto di un progetto cooperativo svolto in collaborazione con il Gruppo "Berlin-Frankfurt-Munster-BFM", ha dimostrato che nei pazienti pediatrici affetti da LLA, il monitoraggio molecolare della malattia minima residua (MRM), valutata nei primi tre mesi di terapia, costituisce il parametro più sensibile e specifico per discriminare pazienti con diversa prognosi. Tale variabile risulta indipendente da altri parametri clinici e di laboratorio (età, sesso, conta dei globuli bianchi, immunofenotipo, risposta iniziale al trattamento con farmaci steroidei), utilizzati per definire il gruppo di rischio in pazienti affetti da LLA (1).

I dati fino ad ora prodotti nei 5 anni di protocollo clinico hanno confermato la rilevanza dell'utilizzo della MRM per la stratificazione dei pazienti con LLA, fornendo il razionale per il suo impiego più esteso e continuativo in studi clinici controllati che possano verificare l'impatto sulla sopravvivenza di nuovi trattamenti farmacologici, sempre più personalizzati al diverso rischio di ricaduta.

Nonostante i progressi nella definizione delle caratteristiche genetiche della LLA, i pazienti presentano un'elevata eterogeneità nella risposta al trattamento basato sull'identificazione di diverse fasce di rischio. La comprensione delle basi molecolari di tale risposta sia in riferimento alle caratteristiche della malattia che ai determinanti individuali di risposta, costituisce la prospettiva più idonea per ipotizzare trattamenti sempre più adeguati e mirati.

Recentemente, metodologie di analisi genomica a largo spettro, hanno introdotto un'ulteriore possibilità di classificare i pazienti secondo caratteristiche di espressione genica o di alterazione specifica del DNA.

L'analisi del profilo di espressione mediante "microarray" di DNA ad alta densità, ha consentito l'identificazione di sottotipi genetici di LLA pediatrica e di nuove categorie e sottoclassi di malattia (3).

Inoltre, l'analisi di aberrazioni genomiche non visibili al microscopio può essere compiuta mediante l'utilizzo di piattaforme capaci di valutare l'alterazione di 100.000 diversi nucleotidi varianti (SNP) distribuiti lungo tutto il genoma (4-6).

In tale prospettiva si ritiene che l'uso combinato dell'analisi di MRM e del profilo genomico, le metodologie più all'avanguardia nell'ambito della LLA pediatrica, potrà permettere di identificare nuovi gruppi di rischio, per una stratificazione più accurata dei pazienti a diversi trattamenti.

SEDE

Clinica Pediatrica, Università di Milano - Bicocca
Nuovo Ospedale San Gerardo, Via Pergolesi, 33
20052 Monza (Mi) Italia C.F. 95587550153
Tel. Segr.: +39 039 233 3513 Fax: +39 039 2301646
E-mail: fondazione.tettamanti@pediatriamonza.it

CENTRO DI RICERCA M. TETTAMANTI

Nuovo Ospedale San Gerardo - Via Pergolesi, 33
20052 Monza (Mi) Italia
Tel.: +39 039 233 3661 Fax: +39 039 233 2167
Tel. Amm.: +39 039 233 2530
E-mail: fondazione.tettamanti@pediatriamonza.it



Fondazione M. Tettamanti
M. De Marchi
Eretta in Ente morale
con D.P.R. 24/02/87
Trib. Milano no. 413/15/413

Lo caratterizzazione funzionale dei profili di espressione genica e di alterazione strutturale del DNA nei pazienti pediatrici con LLA consentirà inoltre di identificare le vie di risposta e resistenza ai farmaci, oltre che individuare nuovi geni bersaglio per terapie specifiche che prevedano l'utilizzo di farmaci mirati all'attivazione o in attivazione di vie metaboliche preferenziali.

Scopo del progetto

- Il progetto si propone l'obiettivo primario di monitorare la MRM in pazienti pediatrici affetti da LLA, quale parametro più efficace per la determinazione del rischio di ricadere e quindi per indicare la terapia più adeguata.
- Si associano una serie di obiettivi più specifici di valutazione di diverse opzioni terapeutiche nei diversi gruppi di pazienti identificati mediante l'analisi della MRM:
- Un ulteriore obiettivo riguarda la caratterizzazione di nuovi sottogruppi di pazienti mediante analisi genomica con tecnologie avanzate.

Il progetto coinvolge tutti i Centri italiani dell'Associazione Italiana Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP), e il "Berlin-Frankfurt-Munster"(BFM), gruppo leader di coordinamento dei centri di emato-oncologia operanti in Germania, Austria e Svizzera.

Fattibilità del progetto

Il Centro di ricerca della Fondazione M. Tettamanti è il Laboratorio di riferimento per l'analisi della MRM in tutti i casi di bambini affetti da LLA diagnosticati in Italia presso i Centri AIEOP (circa 350/anno). E' stato calcolato che il costo per paziente della valutazione della MRM ai fini dell'arruolamento nel protocollo è di circa Euro 1000.

L'analisi con SNP arrays lungo tutto il genoma verrà eseguita su mediante tecnologia Affymetrix (Affymetrix GeneChip® Human Mapping 100K SNP arrays) presso l'Università di Milano-Bicocca (Consorzio Genopolis, Prof. Ricciardi-Castagnoli).

L'analisi del profilo di espressione genica verrà eseguita mediante tecnologia Affymetrix (Affymetrix HG-U133® Plus 2.0 oligonucleotide microarrays), presso i laboratori di Padova (Infant ALL e SR-PCR) e Monza (PTPN11).

Il progetto richiede un tempo di svolgimento di circa 3 anni, che corrisponde ad un periodo sufficiente di osservazione per verificarne i risultati.

Prof. Andrea Biondi
Direttore Scientifico
Fondazione Tettamanti

SEDE

Clinica Pediatrica, Università di Milano - Bicocca
Nuovo Ospedale San Gerardo, Via Pergolesi, 33
20052 Monza (Mi) Italia C.F. 95587550153
Tel. Segr.: +39 039 233 3513 Fax: +39 039 2301646
E-mail: fondazione.tettamanti@pediatriamonza.it

CENTRO DI RICERCA M. TETTAMANTI

Nuovo Ospedale San Gerardo - Via Pergolesi, 33
20052 Monza (Mi) Italia
Tel.: +39 039 233 3661 Fax: +39 039 233 2167
Tel. Amm.: +39 039 233 2530
E-mail: fondazione.tettamanti@pediatriamonza.it