



MicroRNA e Ipossia, una nuova sfida per il trattamento delle Leucemie

C. Labbaye*, I. Spinello*, M.T. Quaranta*, E. Saulle*

*Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci / Dipartimento Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare

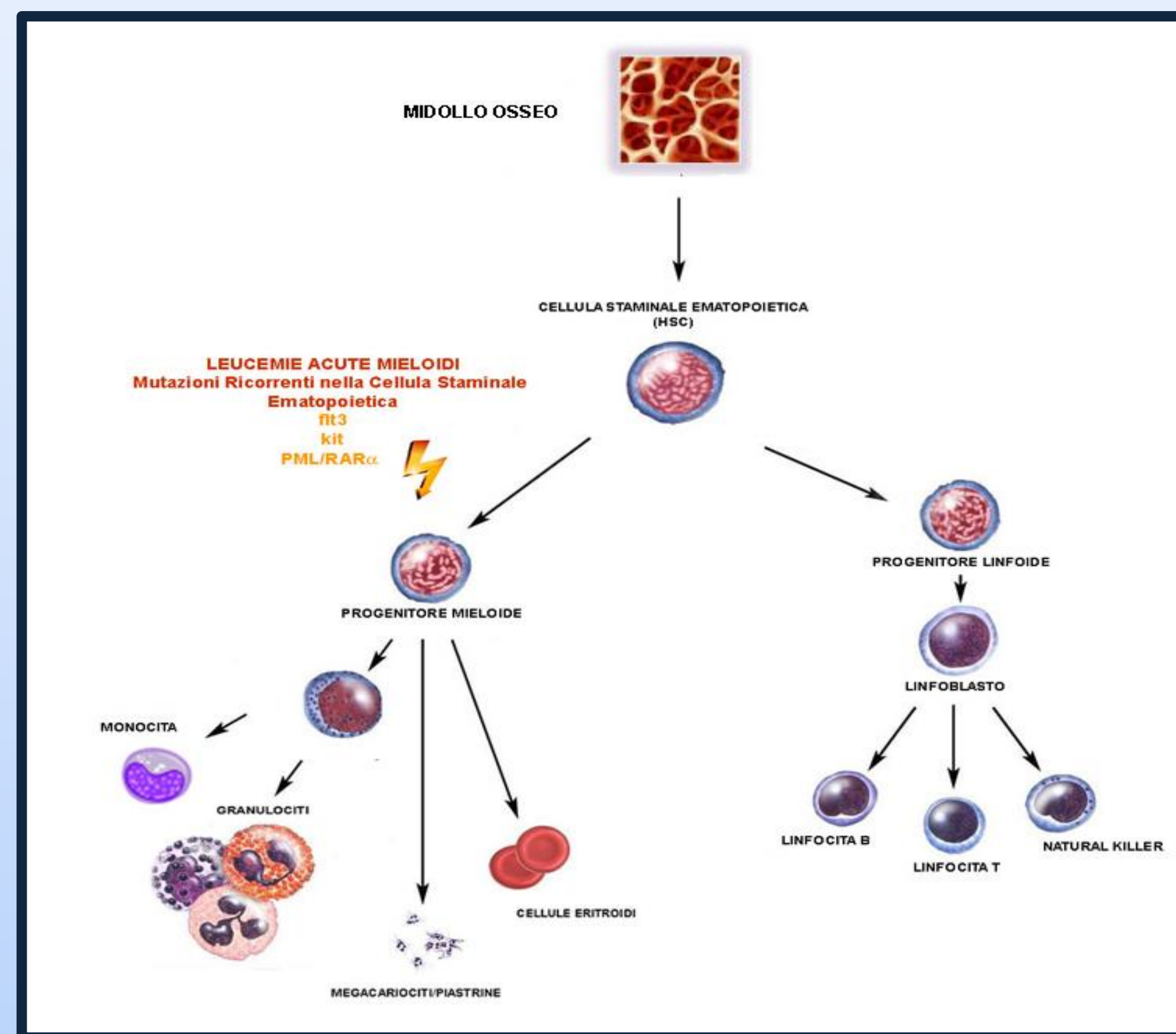
La Leucemia Acuta Mieloide

L'ematopoiesi è un processo complesso a più stadi che dà luogo alla formazione di tutte le cellule mature circolanti nel sangue periferico. Le cellule normali presenti nel sangue (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) prendono origine da cellule immature dette anche cellule staminali o blasti che si trovano nel midollo osseo.

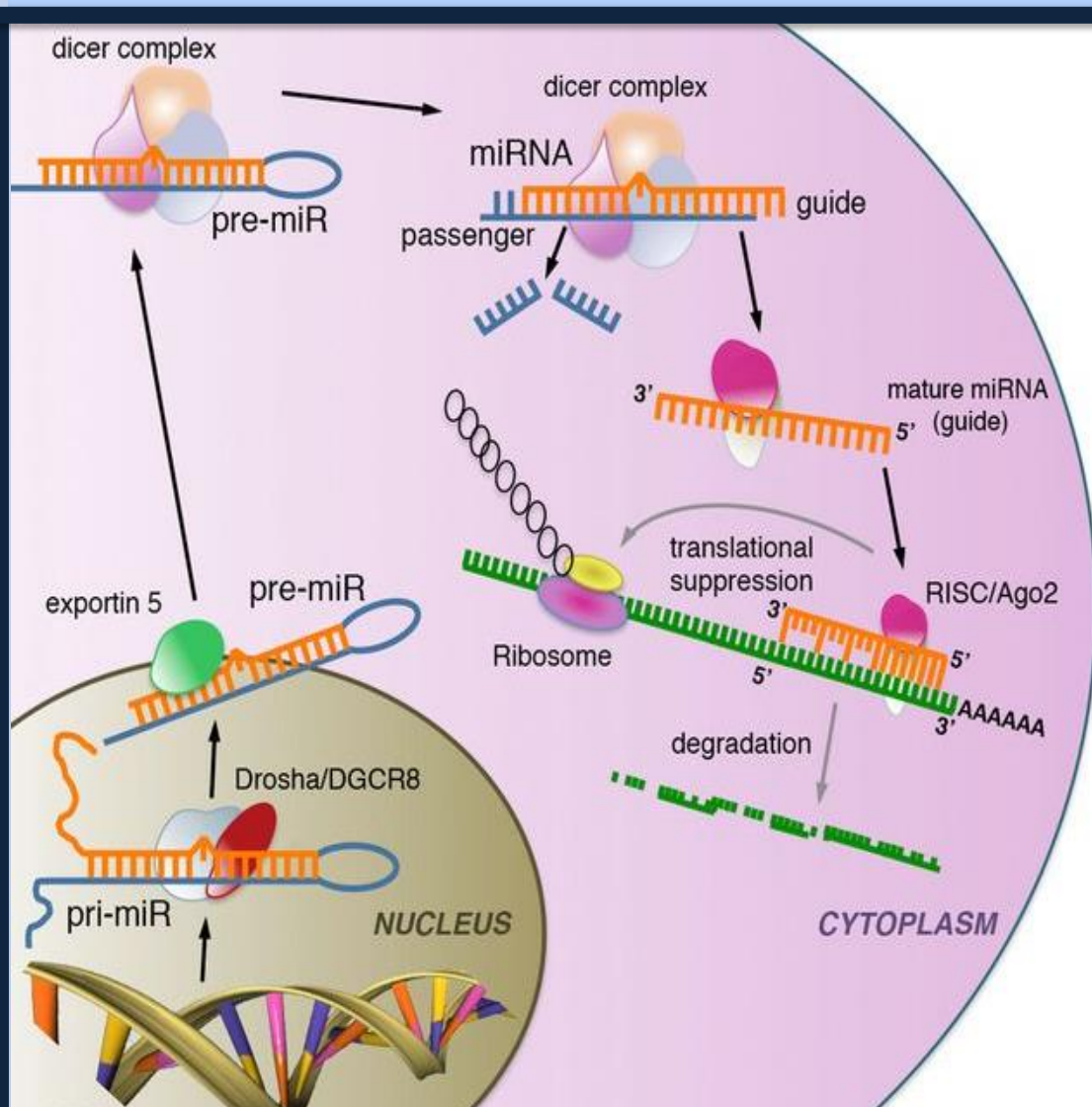
La leucemia è un tumore delle cellule del sangue.

Nelle persone affette da leucemia vi è una proliferazione incontrollata di queste cellule che interferisce con la crescita e lo sviluppo delle normali cellule del sangue. Se la malattia prende origine dalle cellule linfoidi del midollo osseo (dalle quali si sviluppano i globuli bianchi chiamati linfociti) si parla di **leucemia linfoide**, se invece la cellula di partenza è di tipo mieloide (dalla quale si sviluppano globuli rossi, piastrine e globuli bianchi diversi dai linfociti) si parla di **leucemia mieloide**. Le leucemie vengono comunemente distinte in **acute** e **croniche**, sulla base della velocità di progressione della malattia.

I nostri studi* hanno contribuito alla comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari alla base dell'ematopoiesi normale e patologica, in particolare nella **leucemia acuta mieloide (LAM)**, la forma di leucemia acuta più frequente nell'adulto-anziano con un'età media >60 anni. Diversi fattori, genetici ed ambientali, aumentano la probabilità di ammalarsi di LAM, anche se solo alcuni sono i fattori accertati (es. benzene e derivati, radiazioni ionizzanti, farmaci alchilanti).



*Labbaye C et al. **J Clin Invest.** 1995; **Oncogene.** 1999; **Oncogene.** 2002. Quaranta MT et al. **Oncogene.** 2006. Spinello I et al. **Oncogene.** 2009. Saulle E et al. **PLoS One.** 2012; Saulle et al. **J Hematol Oncol.** 2016.



MicroRNA e Leucemie

Alla fine degli anni novanta sono stati identificati nuove classi di piccoli RNA chiamati microRNA (miRNA), non codificanti per proteine, che servono come guida per indurre la degradazione dell'RNA bersaglio o per bloccare il processo di sintesi proteica, modulando in tal modo un ampio spettro di processi fisiologici.

- Nelle leucemie sono stati identificati diversi miRNA espressi in maniera specifica e differenziale nei sottogruppi più comuni delle LAM.
- I nostri studi*** hanno permesso di identificare il **miRNA-146a** come un miRNA coinvolto nell'ematopoiesi, deregolato nelle LAM e responsabile del controllo dell'espressione del **CXCR4**, un recettore chiave per la mobilizzazione delle cellule la cui elevata espressione è associata a prognosi negativa nelle LAM.

*Labbaye C, Spinello I, Quaranta MT, et al. **Nat Cell Biol.** 2008. Spinello I, Quaranta MT, et al. **Blood Cancer J.** 2011.

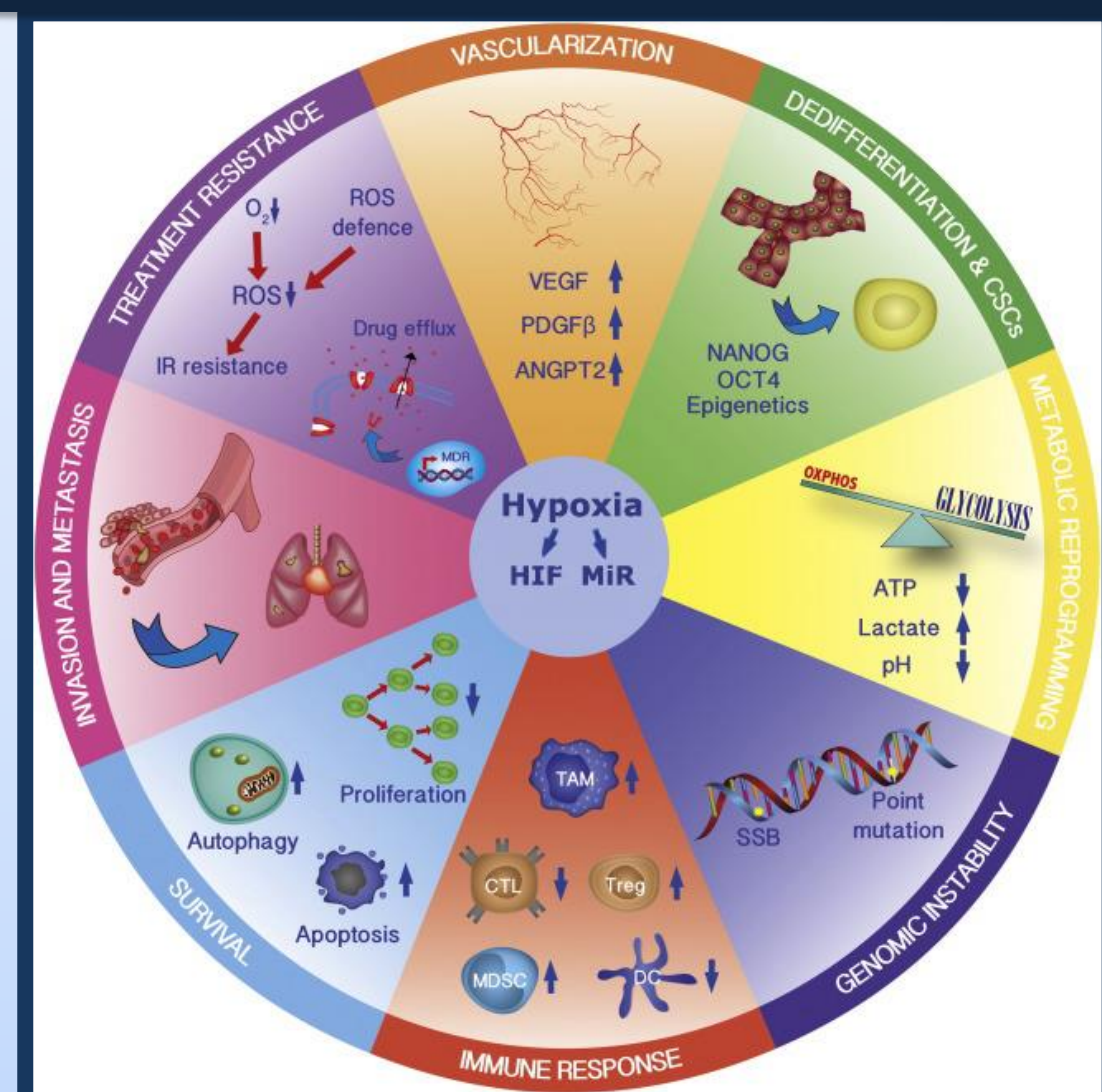
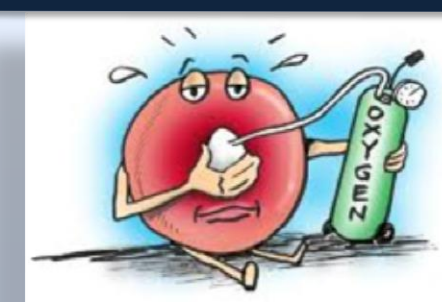
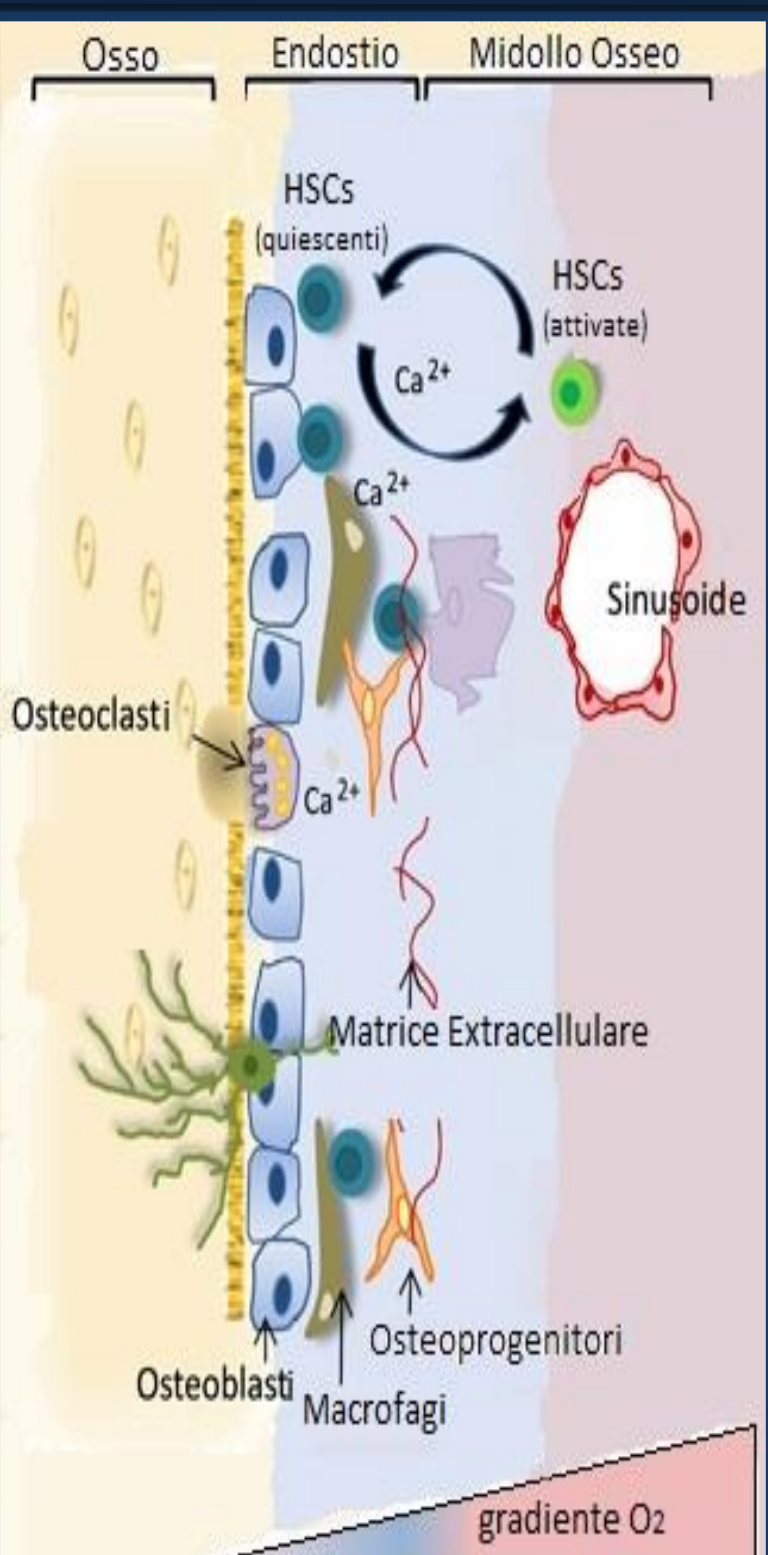
L'importanza del Microambiente Midollare

Le cellule staminali ematopoietiche e leucemiche sono in ipossia

Per ipossia si intende l'abbassamento della concentrazione di ossigeno molecolare al di sotto dei valori considerati fisiologici (normossia) per uno specifico tessuto; essa svolge un ruolo importante nella funzione del midollo osseo, sito di emopoiesi durante tutta l'età adulta ed organo fisiologicamente ipossico.

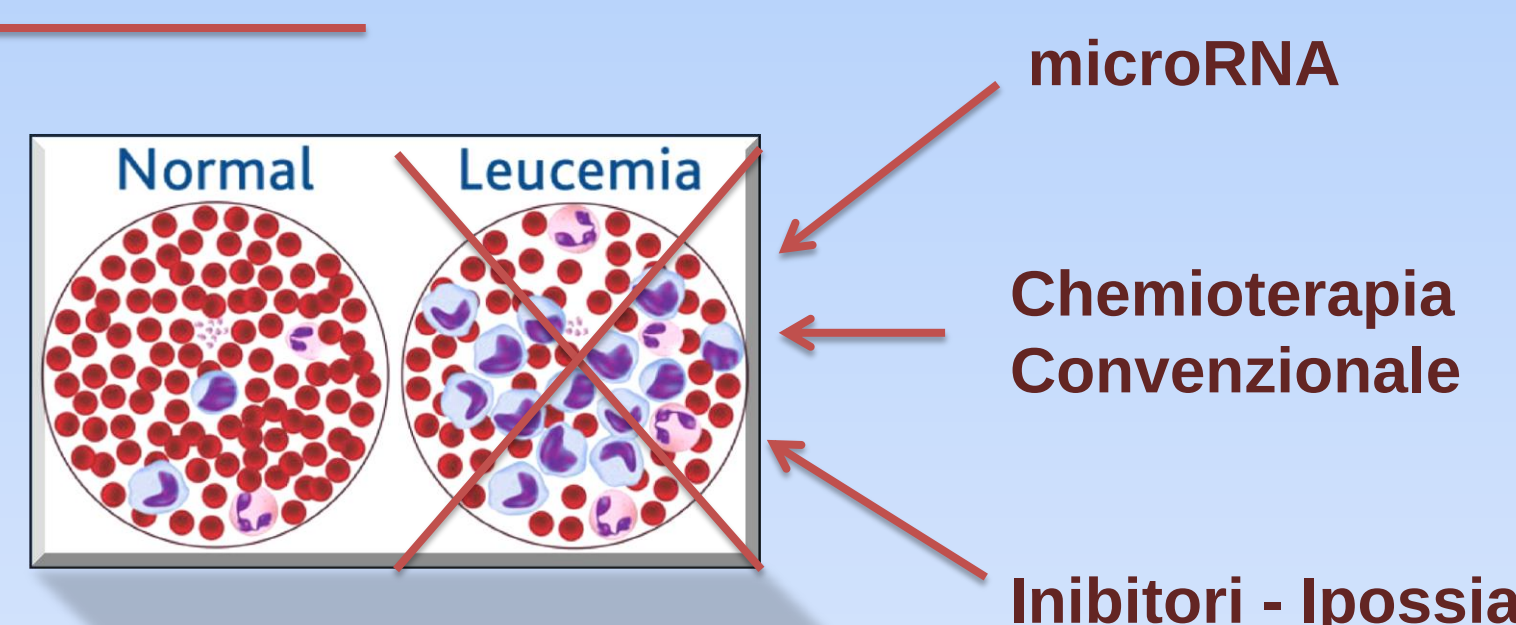
- In ipossia, le cellule attivano risposte di tipo adattativo per riportare l'ossigeno a livelli compatibili con un corretto funzionamento del metabolismo, delle richieste bioenergetiche e ossido-riduttive.
- Una delle risposte a livello molecolare consiste nell'attivazione di fattori HIF, inducibili dall'ipossia, coinvolti nella regolazione di geni e microRNA nelle cellule ematopoietiche, normali e leucemiche.
- I fattori HIF svolgono un ruolo significativo nella progressione della leucemia.
- In un ambiente ipossico le cellule leucemiche che sono resistenti ai trattamenti chemioterapici, sono responsabili della ricaduta della malattia.
- I nostri studi*** in questo ambito hanno permesso di identificare un nuovo asse regolatorio HIF-1 α /miR-146a/CXCR4, attivato nelle cellule leucemiche in ipossia, in grado di abbassare il livello del CXCR4 e quindi di ridurre la resistenza delle cellule leucemiche ai trattamenti con chemioterapici.

*Spinello I et al. **Haematologica.** 2015; Paolillo R et al. **PLoS One.** 2015.



Oggi e domani, la ricerca per la Leucemia

I progressi fatti nei trattamenti delle leucemie hanno permesso un aumento della sopravvivenza dei pazienti, tuttavia, poiché la LAM è la leucemia acuta più comune negli adulti, la sua incidenza è destinata ad aumentare con il progressivo invecchiamento della popolazione e quindi rimane uno dei maggiori problemi di sanità pubblica.



Poiché l'ipossia gioca un ruolo cruciale per la progressione e la ricaduta delle leucemie, lo studio dell'impatto dell'ipossia sulla regolazione dei geni bersaglio e dei microRNA nelle leucemie acute mieloidi è fondamentale per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche da combinare con quelle convenzionali (es. chemioterapici), utilizzando nuovi inibitori dell'ipossia o manipolando microRNA per migliorare la sensibilità ai farmaci delle cellule leucemiche.