



sfuggire al sistema immunitario - spiega Luca Vago -. Studiare questi meccanismi di evasione e trovare strategie efficaci per ostacolarli è uno dei nostri obiettivi di ricerca».

### **Il meccanismo epigenetico che spiega la metà circa delle recidive post trapianto**

Già in uno studio precedente, pubblicato nel 2019 su Nature Medicine, il gruppo diretto da Luca Vago, in collaborazione con il professor Fabio Ciceri e la professoressa Chiara Bonini, aveva scoperto che nel 40% dei casi di recidiva post trapianto, la scomparsa delle proteine HLA non può essere spiegata da mutazioni genetiche nel DNA del tumore.

Nei 3 anni successivi alla scoperta, il team di ricerca del prof. Vago ha unito le forze con il gruppo di Raffaella Di Micco, esperta delle modificazioni non genetiche che regolano il comportamento delle cellule del sangue, e insieme hanno identificato il preciso meccanismo epigenetico responsabile della scomparsa delle proteine HLA e il modo per invertirlo, rendendo la leucemia di nuovo riconoscibile dal sistema immunitario. «La ricerca ha sempre più bisogno di mettere a sistema competenze ed expertise diverse, perché solo un approccio multidisciplinare permette di ridurre la complessità biologica e trovare risposte efficaci ai bisogni clinici dei pazienti - afferma Raffaella Di Micco, co-coordinatrice dello studio pubblicato oggi su Cancer Discover -. Il nostro lavoro nasce proprio da un progetto pilota promosso dal nostro istituto per mettere insieme competenze di ricerca di base e clinica. Attraverso un lavoro di squadra che ha utilizzato le più innovative tecnologie per lo studio di genoma ed epigenoma, e che ha coinvolto anche un gruppo di bioinformatici del San Raffaele, abbiamo identificato il complesso proteico grazie a cui le cellule tumorali nascondono le loro proteine HLA: un noto silenziatore di geni chiamato PRC2». PRC2 agisce 'nascondendo' la porzione di DNA che corrisponde a un gene e rendendo così impossibile la sintesi della proteina corrispondente da parte della cellula.

«Nel caso delle cellule leucemiche in recidiva, la porzione di DNA nascosta da PRC2 è proprio quella che codifica per le proteine di superficie HLA. Si tratta di una strategia di sopravvivenza estremamente vantaggiosa per la

leucemia dopo un trapianto da donatore, perché le proteine HLA sono proprio il bersaglio che i linfociti T trapiantati usano per riconoscerle e ucciderle,» aggiunge Valentina Gambacorta, prima autrice dello studio, che ha lavorato in questi tre anni facendo la spola tra i due gruppi di ricerca di Vago e Di Micco.

### **Bloccare le recidive: identificati dei farmaci sperimentali potenzialmente efficaci**

La scoperta non sarebbe stata possibile senza la strettissima collaborazione tra il laboratorio di ricerca di Luca Vago e l'Unità di Ematologia e Trapianto di Midollo diretta dal prof. Fabio Ciceri, in cui Vago stesso svolge la sua attività di ematologo clinico.

«Per scoprire il ruolo di PRC2 abbiamo confrontato tra loro i campioni di sangue raccolti longitudinalmente dai nostri pazienti in due momenti diversi: alla prima diagnosi della malattia e nella fase di recidiva dopo trapianto - spiega Luca Vago -. L'accesso ai campioni clinici ci ha anche permesso di testare con successo l'efficacia di alcuni inibitori di PRC2, farmaci sperimentali che si candidano a diventare le prime terapie potenzialmente utili contro questo tipo di recidive post trapianto. Gli esperimenti sono stati condotti in cellule in coltura e in topi di laboratorio in cui è stato possibile riprodurre in parte la malattia umana».

Gli inibitori di PRC2 sono già in via di sperimentazione clinica avanzata per altri tumori ematologici e solidi, sulla base di meccanismi di azione diversi rispetto a quello, del tutto nuovo, scoperto dai ricercatori del San Raffaele e descritto oggi su Cancer Discovery.

Il fatto che la sicurezza e la tollerabilità di questi farmaci sia già stata ampiamente sperimentata negli esseri umani promette di accelerare l'avvio delle prime sperimentazioni cliniche di questi inibitori nei pazienti con leucemia mieloide acuta. «Il risultato ottenuto, partire dalle necessità cliniche dei pazienti con leucemia mieloide acuta per tornare da loro con nuovi potenziali strumenti terapeutici, conferma una volta di più la formula vincente del modello San Raffaele, nel quale l'attività clinica del reparto informa l'attività di ricerca di base e viceversa», concludono Raffaella Di Micco e Luca Vago.

Tratto da [nursesimes.org](http://nursesimes.org)





800 59 11 47

dal lunedì al venerdì  
orario d'ufficio

## DIREZIONE

Via G. Murat 85 - 20159 Milano  
Tel: 02 69008117 - Fax 02 69016332  
**Sito Internet: [www.emo-casa.com](http://www.emo-casa.com)  
[info@emo-casa.com](mailto:info@emo-casa.com)**



ETS

### Come aiutarci:

- a mezzo versamento c/c postale 40444200 intestato a: **Progetto Emo-Casa ETS**
- con bonifico bancario Monte dei Paschi di Siena Ag. 51 - Milano  
cod. IBAN IT22 N 01030 01658 000061127249
- con bonifico bancario Banca Popolare di Sondrio Ag. 15 - Milano  
cod. IBAN IT23 R056 9601 6140 0000 3788 X80
- devolvendo il 5 per mille alla nostra Associazione c.f. 97205190156 usando:  
mod. integrativo CUD; mod. 730/1-bis redditi; mod. unico persone fisiche

#### 16124 Genova P.tta Jacopo da Varagine 1/28

Tel. 010 2541440

Fax 010 2473561

E-mail: [progettoemocasaonlus.ge@gmail.com](mailto:progettoemocasaonlus.ge@gmail.com)

#### 35138 Padova Via Bezzecca, 4/c

Tel. 049 8713791

Fax 049 8714346

Banca Intesa Sanpaolo

Filiale Via Montà 109 - Padova

IBAN IT66 W030 6912 1331 0000 0101 464

E-mail: [emocasa.pd@gmail.com](mailto:emocasa.pd@gmail.com)

Delegazione Padova - Rovigo - Treviso - Venezia  
Vicenza

#### 38122 Trento Via Zara, 4

Tel. e Fax 0461 235948

Cassa Rurale di Trento

Filiale di Trento - Via Grazioli

IBAN IT03 H083 0401 8330 0000 9791 479

E-mail: [progetto.emo.casa.onlus.tn@gmail.com](mailto:progetto.emo.casa.onlus.tn@gmail.com)

Delegazione Trento - Belluno - Bolzano

#### 28100 Novara Via Gnifetti, 16

Tel. e Fax 0321 640171

E-mail: [emocasa.novara@gmail.com](mailto:emocasa.novara@gmail.com)

Delegazione Novara - Asti - Biella - Verbania  
Vercelli

#### 37134 Verona Via Rovigo, 23

Tel. 045 8205524

Fax 045 582608

Banca Intesa Sanpaolo

Filiale Viale del Lavoro 8 - Verona

IBAN IT32 K030 6918 4681 0000 0004 555

E-mail: [progetto.emocasa.vr@gmail.com](mailto:progetto.emocasa.vr@gmail.com)

Delegazione Verona - Brescia - Mantova

#### 48121 Ravenna Via Pellegrino Matteucci, 20

Tel. e Fax 0544 217106

E-mail: [emo.ra@libero.it](mailto:emo.ra@libero.it)

Delegazione di Ravenna - Forlì/Cesena - Rimini

#### Unità mobile

Sede Ponente Ligure:

P.zza della Libertà 10/1 - 17055 Toirano (SV)

Tel. 347 5745626

**Emoflash**

MENSILE ORGANO UFFICIALE DELL'ASSOCIAZIONE "Progetto Emo-Casa ETS"

Direzione, Redazione, Amministrazione, Via G. Murat 85 - 20159 Milano • tel: 02 69008117 - fax 02 69016332

Direttore Responsabile: Tesolin Flavio

Comitato di Redazione: Nosari Anna Maria Rita, Crugnola Monica, Zaffaroni Livio, Maggis Francesco, De Miccoli Rita, Andreescu Luminita Mihaela

Iscrizione Tribunale di Milano N. 174 del 16/03/1998 - Fotocomposizione: LimprontaGrafica Milano - Stampa: Grafica Briantea srl - Usmate (MI)