

S.S. Malattie Linfoproliferative

Caratterizzazione molecolare delle malattie linfoproliferative. Identificazione di possibili bersagli terapeutici e di fattori prognostici molecolari

Linea di ricerca: 2- Interazioni ospite-tumore

Programma: f - Sviluppo preclinico e di fase I di terapie biologiche antitumorali: immunoterapia, immunoterapia adottiva, terapie "antisense", terapia antiangiogenica, terapia genica e terapia cellulare

Responsabile: Simona Zupo

Partecipanti: Giannamaria Cerruti, Mauro Megna

Durata: 2006-2008

Parole chiave: malattie linfoproliferative; microRNA; linfomagenesi

Altre strutture IST: S.C. Trasferimento Genico (R. Gherzi); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini); S.C. Oncologia Medica C (M. Ferrarini)

Altri Enti coinvolti: Columbus University, Ohio, USA (C.M. Croce); A.O. San Martino, Genova (M. Carella); Università di Verona, (A. Scarpa); Università di Bologna (S. Pileri)

Tipologia progetto: preclinica

Area di interesse: diagnostica

Soggetti cofinanziatori: Istituto Superiore di Sanità

Background

Lo sviluppo della tecnologia dei microarray che permette di analizzare contemporaneamente l'espressione di migliaia di geni o dei microRNA ha rivoluzionato le conoscenze sulla linfomagenesi e ha permesso l'individuazione di profili di espressione genica o di singoli geni con significato diagnostico o prognostico. Un esempio recente di questo tipo di studio riguarda la leucemia linfatica cronica dove, mediante caratterizzazione molecolare GEP, si è individuata una proteina citoplasmatica zap70 che ha un potente significato prognostico. La determinazione citofluorimetrica della proteina zap70 è entrata nella pratica clinica insieme ad altri fattori prognostici di natura biologica. Anche ricerche sui profili di espressione dei microRNA in pazienti affetti da LLC hanno portato a scoperte importanti sui meccanismi patogenetici di questa malattia. Si sono infatti individuati due micro RNA miRNA 15a e 16-1 implicati fisiologicamente nella regolazione negativa di bcl2. Nella maggior parte dei casi questi miRNA sono deleti o mutati e questo provoca una espressione di bcl2 deregolata e conseguente alterazione nei meccanismi apoptotici della cellula leucemica di LLC. Allo scopo di poter proseguire in questo progetto si sono eseguiti studi di GEP e di regolazione di micro RNA in popolazioni neoplastiche purificate da pazienti affetti da malattie linfoproliferative a cellule T e B.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

L'obiettivo del progetto è individuare geni o pattern di espressione genica che possano essere trasferiti nella pratica clinica e utilizzati come markers molecolari a scopo diagnostico o prognostico/predittivo di risposta farmacologica.

Beneficiari

Pazienti affetti da malattie linfoproliferative.

Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

Le attività svolte in questi tre anni si sono concentrate principalmente su due aspetti:

A) studi fenotipici e di GEP condotti su diverse patologie linfoproliferative T allo scopo di individuare nelle varie entità caratteristici pattern fenotipici e genici, associabili a meccanismi patogenetici diversi e a popolazioni normali di origine distinte. L'utilizzo finale di queste informazioni è di tipo clinico per l'individuazione di markers con significato diagnostico/prognostico o da utilizzare come target terapeutici.

B) studio di espressione dei miRNA presenti nei linfociti neoplastici di alcune patologie linfoproliferative. Questo allo scopo di determinare se sono presenti alterazioni nell'espressione o nella regolazione di miRNA che possano essere coinvolte nei meccanismi di trasformazione neoplastica.

A) Per quanto riguarda il primo punto, sono stati analizzati GEP dal seguente materiale: linfomi T angioimmunoblastici (AILT), Peripheral T cell lymphoma not otherwise specified (PTCL/NOS), anaplastic large T cell lymphoma (ALCL), sottopopolazioni linfocitarie T normali (T resting, T attivate, T CD4+, T CD8+ etc). Questo studio è stato condotto allo scopo di analizzare la relazione esistente tra i vari tipi di linfomi periferici e riconoscere il programma cellulare deregolato per individuare eventuali nuovi target terapeutici. Dai risultati ottenuti emerge che: il linfoma angioimmunoblastico e il PTCL /NOS sono due entità distinte dal punto di vista genico che originano da sottopopolazioni linfocitarie T normali differenti. Infatti, le cellule T di AILT sembrano originare dalla trasformazione neoplastica di linfociti T CD4+ attivati con il fenotipo della cellula follicolare helper. L'analisi dell'espressione genica ha inoltre evidenziato la deregolazione di alcuni geni, alcuni dei quali possono essere considerati nuovi candidati per terapie geniche, per esempio PDGFRA e VEGF. Lo studio dei GEP nei PTCL/NOS invece ha dimostrato come i linfociti T neoplastici di questa patologia possano essere divisi in due sottogruppi in base alla loro vicinanza alle popolazioni

Consuntivo progetti RC 2006-2008

linfocitarie T normali circolanti CD4+ o CD8+. Interessante è l'osservazione che queste signatures geniche non riflettono la reale espressione in membrana delle molecole CD4 e CD8. Inoltre, una attenta comparazione di dati di espressione genica ottenuti sui linfomi con quelli ottenuti sulla controparte normale corrispondente hanno rivelato la disregolazione di circa 155 geni che controllano funzioni che sono tipicamente danneggiate nelle cellule neoplastiche (trasduzione del segnale, proliferazione, apoptosi). La disregolazione di alcuni di questi geni sono stati validati in immunostochimica in situ, come per esempio l'espressione di PDGFRa e Bcl10. Queste osservazioni aprono la via all'uso di farmaci nuovi, quali gli inibitori delle tirosin kinasi o degli istoni-deacetilasi. Inoltre l'espressione differenziale di alcuni markers come CXCL13 e PD1 nei AILT può essere d'aiuto diagnostico per la distinzione di questo linfoma da PTCL/NOS .

B) Studi recenti hanno suggerito un ruolo essenziale di miR-155 nell'organizzazione della risposta immunitaria, e più specificatamente nel determinarne l'ampiezza e la durata (Rodriguez et al., 2007; Thai et al., 2007). Per esempio studi sul fenotipo di topi in cui il gene codificante miR-155 era stato deletato avevano dimostrato un suo ruolo essenziale nel differenziamento linfocitario B (Rodriguez et al., 2007; Thai et al., 2007). Partendo da queste osservazioni abbiamo voluto studiare la regolazione del miRNA 155 nelle cellule B di linfoma per vedere se potesse avere un ruolo nella linfomagenesi. Abbiamo iniziato le ricerche sul linfoma follicolare valutando la regolazione del miRNA 155 nelle cellule del linfoma purificate in seguito a stimolazione in vitro con CD40I e anti IgM, stimolo che mima la stimolazione che avviene in vivo nel centro germinativo. Abbiamo effettuato la stessa stimolazione su preparati di cellule B normali del centro germinativo purificate da tonsilla. Abbiamo quindi confrontato la risposta alla stimolazione in vitro nelle cellule neoplastiche e nella loro controparte normale in termini di espressione di miRNA 155 sia maturo che suo pri-miRNA. I risultati finora ottenuti mostrano che la stimolazione con CD40L+anti IgM ab provoca sulle cellule normali del centro germinativo una buona espressione a sei ore del precursore pri miRNA, a cui segue la presenza di miRNA155 maturo a 18h. Al contrario, nelle cellule B purificate da pazienti affetti da linfoma follicolare, non si osserva alcun aumento del miRNA 155 maturo e solo un lieve aumento non significativo del pri miRNA 155 rispetto a quello osservato nelle cellule coltivate in solo medium.

Questi dati suggeriscono che nella pathway di stimolazione indotta da CD40ligand e anti IgM ab esiste una differenza nell'espressione di miRNA155 tra la cellula B normale e la cellula B di linfoma. E' stato dimostrato recentemente che uno dei target che viene inibito da miRNA 155 in maniera post trascrizionale nei linfociti è la proteina con attività nucleare AID (Acitvation induced Cytidine deaminase). Questa proteina è un forte mutante del DNA, è finemente regolata ed è coinvolta nei meccanismi di ipermutazione somatica e switch recombination a carico dei geni delle Ig, meccanismi che si osservano fisiologicamente nelle cellule B del centro germinativo. Molto spesso questi meccanismi fisiologici sono causa, quando deregolati, di traslocazioni cromosomiche e mutazioni patogenetiche. Abbiamo voluto definire se nel nostro modello in vitro la regolazione di miRNA 155 influisce sulla presenza di AID nelle cellule. In effetti, alla mancanza di induzione di miRNA 155 nelle cellule B di linfoma follicolare è correlata una mancanza di inibizione di AID che rimane elevata mentre nelle cellule B normali del centro germinativo all'aumento di miRNA 155 segue l'inibizione dell'espressione di AID. Risultati analoghi a quelli osservati nelle cellule B del centro germinativo normali sono stati ottenuti quando si utilizzava una linea di linfociti B originata da un linfoma di burkitt, a dimostrazione che la regolazione alterata di miRNA 155 è specifica del linfoma follicolare. Questi dati sono preliminari ma suggeriscono che miRNA155 potrebbe agire da tumor suppressor riducendo l'attività oncogenica di AID o di altre proteine pericolose e che la sua non indicibilità nei linfomi follicolari potrebbe provocare un mancato controllo sulla trasformazione neoplastica (manoscritto in preparazione).

Elenco pubblicazioni:

De Toter D.-Meazza R.-Zupo S.-Cutrona G.-Matis S.-Colombo M.-Balleari E.-Pierri I.-Fabbi M.-Capaia M.-Azzarone B.-Gobbi M.-Ferrarini M.-Ferrini S.

Interleukin/21 receptor (IL/21R) is up regulated by CD40 triggering and mediates preapoptotic signals in chronic lymphocytic leukemia B cells.

Blood 107:3708/3715, 2006

Donisi P.-Di Lorenzo N.-Riccardi M.-Paparella A.-Sarpellon C.-Zupo S.-Bertoldo G.-Minotto C.-Stracca Pansa V. Pattern and distribution of immunoglobulin VH gene usage in a cohort of B/CLL patients from a northeastern region of Italy.

Diagn. Mol. Pathol. 15:206/215, 2006

Pileri S.-Piccaluga P.-Agostinelli C.-Zupo S.-Facchetti F.-Falini B.-Ferrarini M.-Gallamini A.-Novero D.-Paulli M.-Zinzani P.-Dalla Favera R.

Gene expression analysis of peripheral T cell lymphoma not otherwise specified reveals two distinct subgroups and recurrent PDGFR/alpha deregulation.

Haematologica Rep. 2:66/67, 2006

Ropolo M.-Geroldi A.-Degan P.-Andreotti V.-Zupo S.-Poggi A.-Reed A.-Kelley M.-Frosina G.

Accelerated repair and reduced mutagenicity of oxidative DNA damage in human bladder cells expressing the E. coli FPG protein.

Int. J. Cancer 118:1628/1634, 2006

Calin G.A.-Liu C.G.-Ferracin M.-Hyslop T.-Spizzo R.-Sevignani C.-Fabbri M.-Cimmino A.-Lee E.J.-Wojcik SE.-Shimizu M.-Tili E.-Rossi S.-Taccioli C.-Pichiorri F.-Liu X.-Zupo S.-Herlea V.-Gramantieri L.-Lanza G.-Alder H.-Rassenti L.-Volinia S.-Schmittgen T.D.-Kipps TJ.-Negrini M.-Croce C.M.

Ultraconserved regions encoding ncRNAs are altered in human leukemias and carcinomas.

Cancer Cell. 12:215/229, 2007

Dominietto A.-Pozzi S.-Miglino M.-Albarracin F.-Piaggio G.-Bertolotti F.-Grasso R.-Zupo S.-Raiola A.-Gobbi M.-Frassoni F.-Bacigalupo An.

Consuntivo progetti RC 2006-2008

Donor lymphocyte infusions for the treatment of minimal residual disease in acute leukemia. Letter.
Blood 109:5063/5064, 2007

Gargiulo L.-Lastraioli S.-Cerruti G.-Serra M.-Loiacono F.-Zupo S.-Luzzatto L.-Notaro R.
Highly homologous T cell receptor beta sequences support a common target for autoreactive T cells in most patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
Blood 109:5036/5042, 2007

Piccaluga P.-Agostinelli C.-Califano A.-Carbone A.-Fantoni L.-Ferrari S.-Gazzola A.-Gloghini A.-Righi S.-Rossi M.-Tagliafico E.-Zinzani P.-Zupo S.-Baccarani M.-Pileri S.
Gene expression analysis of angioimmunoblastic lymphoma indicates derivation from T follicular helper cells and vascular endothelial growth factor deregulation.
Cancer Res. 67:10703/10710, 2007

Piccaluga P.P.-Agostinelli C.-Califano A.-Rossi M.-Basso K.-Zupo S.-Went P.-Klein U.-Zinzani P.L.-Baccarani M.-Dalla Favera R.-Pileri S.A.
Gene expression analysis of peripheral T cell lymphoma, unspecified, reveals distinct profiles and new potential therapeutic targets.
J. Clin. Invest. 117:823/834, 2007

Ropolo M.-Degan P.-Foresta M.-D'errico M.-Lasiglie' D.-Dogliotti E.-Casartelli G.-Zupo S.-Poggi A.-Frosina G.
Complementation of the oxidatively damaged DNA repair defect in Cockayne syndrome A and B cells by Escherichia coli formamidopyrimidine DNA glycosylase.
Free Radic. Biol. Med. 42:1807/1817, 2007

Sabattini E.-Rocio O.-Campidelli C.-Zinzani P.-Callea V.-Zupo S.-Cutrona G.-Morabito F.-Ferrarini M.-Pileri S.
B cell chronic lymphocytic leukaemia small lymphocytic lymphoma: role of ZAP/70 determination on bone marrow biopsies.
J. Clin. Pathol. 60:627/632, 2007

Cutrona G.-Colombo M.-Matis S.-Fabbi M.-Spriano M.-Callea V.-Vigna E.-Gentile M.-Zupo S.-Chiorazzi N.-Morabito F.-Ferrarini M.
Clonal heterogeneity in chronic lymphocytic leukemia cells: superior response to surface IgM cross linking in CD38, ZAP/70 positive cells.
Haematologica 93:413/422, 2008

Caratterizzazione del repertorio anticorpale utilizzato dalle cellule di LLC: ricadute conoscitive e prognostico/terapeutiche

Linea di ricerca: 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

Programma: a - Caratterizzazione del paziente con diagnostica convenzionale e biologica finalizzata all'ottimizzazione del trattamento

Responsabile: Giovanna Cutrona

Partecipanti: Simona Zupo, Mauro Megna

Durata: 2006-2008

Parole chiave: leucemia linfatica cronica; stimolazione antigenica; fattori prognostici; immunoglobuline di superficie

Altre strutture IST: S.C. Oncologia Medica C (M. Ferrarini, R. Massara); S.C. Terapia Immunologica (M. Fabbi)

Altri Enti coinvolti: S.C. Ematologia, Ospedale di Cosenza (F. Morabito); S.C. Oncologia Medica, Ospedale di Catanzaro (S. Molica); S.C. Ematologia, Ospedale S. Martino di Genova (A.M. Carella)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica osservazionale

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Soggetti cofinanziatori: AIRC; MIUR FIRB; Compagnia San Paolo

Background

Il nostro laboratorio si dedica da diversi anni agli studi del repertorio del recettore di superficie delle cellule B (BCR) usato dalle cellule della leucemia linfatica cronica (LLC), al fine anche di valutare se le cellule neoplastiche hanno mantenuto la capacità di tradurre il segnale via BCR dopo la definitiva trasformazione neoplastica. Inoltre ci siamo sempre interessati agli studi delle cellule B normali nell'ottica di individuare la controparte normale di differenti patologie linfoproliferative. Recentemente è stato proposto (anche dal nostro gruppo) che l'espansione clonale nella LLC sia sostenuta dalla stimolazione di autoantigeni. I BCR delle LLC non mutate spesso presentano polireattività tipica degli anticorpi naturali e riconoscono diversi antigeni, compresi gli autoantigeni. La continua stimolazione di

Consuntivo progetti RC 2006-2008

queste cellule da parte di autoantigeni porta all'espressione di vari markers inclusi ZAP-70 e CD38 e promuove la trasduzione del segnale via BCR. Le cellule attivate proliferano in vivo con l'aiuto di cellule accessorie e citochine. Questa stimolazione non si verifica nel caso delle LLC mutate perché gli anticorpi codificati da geni IgVH/VL non sono autoreattivi. Queste cellule risultano meno attivate e non esprimono ZAP-70 e CD38 e sono caratterizzate da una forma leucemica meno aggressiva. Per essere validato, questo modello richiede ancora delle informazioni sul repertorio genico dei sottogruppi di LLC, sulle modalità di stimolazione delle cellule di LLC e possibilmente sulla loro controparte normale e sul segnale rilasciato alle cellule neoplastiche attraverso il BCR.

Queste informazioni contribuiranno a suggerire nuove strategie terapeutiche nel futuro, soprattutto in quanto si potrà sottoporre a terapia tempestiva quei pazienti con prognosi sfavorevole senza attendere la progressione, come da prassi prima dell'avvento dei marcatori di prognosi.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

L'obiettivo generale di questo progetto è di espandere gli studi del repertorio genico utilizzato dai sottogruppi di LLC paragonandoli con quelli delle sottopopolazioni di cellule B normali purificate da milza, tonsilla o sangue periferico. Questo permetterà di valutare la reale portata del fenomeno di sbilanciamento del repertorio anticorpale e della presenza dei recettori ripetuti.

Questo studio è volto a chiarire l'annoso problema dell'origine cellulare della LLC (dalle cellule della zona marginale, dalle cellule memoria post centro germinativo, dalle cellule del mantello follicolare?). Queste nozioni hanno ricadute ovviamente concettuali, ma anche pratiche in quanto permettono di impostare nuove strategie terapeutiche.

Beneficiari

I beneficiari di questo studio sono i pazienti con LLC. La dimostrazione di recettori comuni a varie LLC potrà suggerire terapie con anticorpi monoclonali anti-idiotipo, che sarebbero assolutamente specifici per il clone neoplastico. Inoltre, studi strutturali su questi recettori potrebbero permettere di risalire all'antigene stimolante con ovvie ricadute epidemiologiche e di medicina preventiva. Infine, la scoperta della linea di origine della cellula neoplastica porterebbe alla enunciazione di nuove strategie terapeutiche possibilmente fondate sulle conoscenze sulla modalità di homing delle cellule o sulla possibilità di inibire il traffico cellulare con anticorpi monoclonali e/o citochine.

Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

Abbiamo analizzato 500 nuovi casi di LLC per le sequenze dei geni VH. I dati raccolti sono stati inseriti in un database già avviato per permettere lo studio delle frequenze dell'espressione dei geni V e quindi per valutare la portata del fenomeno di sbilanciamento del repertorio anticorpale e della presenza dei recettori ripetuti. La VH più rappresentata è la famiglia delle VH3 con 226 casi (45,2%). Nell'ambito della VH3 le VH3.23, VH3.30 e la VH3.7 sono le più rappresentate. La VH3.21, associata a cattiva prognosi e piuttosto rappresentata nei paesi del Nord Europa (12%; Tobin G. et al 2003 Blood 101(12):4952-7), si conferma rara (11 /500 casi, 2,2%) in accordo con uno studio condotto in una casistica ampia di LLC nelle popolazioni mediterranee (2,9%; Ghia P et al. 2005 Blood.105(4):1678-85). I geni delle famiglie VH1 e VH4 sono rappresentati rispettivamente per il 22,80% (114 casi) e per il 20,6% (103 casi). Nell'ambito della famiglia VH1 una tra le più rappresentate è la VH1.69 (26,3%, 30 casi) che è di solito associata a prognosi infausta. Nel caso della VH4 il 42,7% (44 casi) sono VH4.34. Infine nell'ambito delle VH meno rappresentate la VH2 è stata riscontrata nel 6% dei casi ed in particolare la VH2.5 nell'ambito della famiglia è quella più rappresentata (83,3%); la VH5 è stata trovata nel 3% dei casi; la VH6 nel 2% e la VH7 nello 0,34% dei casi.

In parallelo abbiamo studiato il repertorio anticorpale delle sottopopolazioni di cellule B normali separate mediante cell-sorting da tre tonsille di bambini sottoposti a tonsillectomia di routine e successivamente da quattro milze di individui sani adulti che ne hanno subito la rimozione chirurgica in seguito a trauma.

La purificazione delle diverse sottopopolazioni di cellule B è stata effettuata mediante tecniche citofluorimetriche sulla base della diversa espressione di alcuni marcatori di membrana distintivi delle sottopopolazioni di cellule B (CD19, CD38, IgD), che ha consentito di isolare le cellule B normali che risiedono nella zona marginale (MZ), nel mantello follicolare (FM), nei centri germinativi (GC) e le cellule transizionali immature (TR). Al fine di analizzare il loro repertorio dei geni per le immunoglobuline (Ig), dalle sottopopolazioni selezionate è stato allestito un ampio numero di cloni molecolari ed il cDNA del gene VHDJH, che codifica per la catena pesante delle Ig, è stato amplificato e sequenziato. Sono state analizzate le famiglie geniche più frequentemente utilizzate nei pazienti affetti da LLC ossia la VH1, la VH3 e la VH4. Le analisi mutazionali dei segmenti genici VH delle Ig effettuate hanno dimostrato che le cellule B MZ delle tonsille e delle milze hanno porzioni VH1 sia mutate che non mutate, come accade per le cellule B GC, mentre le cellule B FM e B TR presentano prevalentemente riarrangiamenti non mutati. Questo sembrerebbe avvalorare l'ipotesi dell'origine comune dalle cellule B della zona marginale dei casi LLC mutati e non mutati.

In seguito abbiamo concentrato l'attenzione allo studio del repertorio genico VDJ espresso dalle sottopopolazioni B del centro germinativo (GC) e della zona marginale (MZ) della milza. Gli studi effettuati su 4 diverse milze hanno permesso di ottenere circa 750 sequenze equamente suddivise tra GC e MZ. L'analisi delle sequenze ottenute ha permesso di evidenziare che, la percentuale di sequenze mutate era simile nelle due popolazioni (76,3% di sequenze mutate per GC vs 78,1% per MZ). Questa prima analisi indica che la MZ della milza è diversa dalla corrispondente MZ della tonsilla (o meglio definita area sub-epiteliale) dove la percentuale di cloni mutati era meno rappresentata (circa il 50% delle sequenze era mutate). La media di mutazioni della regione VH era di 4,78% per i GC e 5,2% per la MZ. Successivamente si è condotta l'analisi delle distribuzioni dei geni VH utilizzati dalle due popolazioni al fine di confrontare il repertorio con quello utilizzato dalle LLC. L'analisi di distribuzione dei geni V ha evidenziato uno "skewed usage" di determinati geni come il VH1-2, il VH1-18, il VH1-69, il VH4-34 e il VH4-39. In particolare si è osservato un uso preferenziale del gene VH4-34 nella MZ e un uso preferenziale dei geni VH1-18 e VH4-39 nel GC.

Per meglio definire alcune similitudini con il repertorio delle LLC, le sequenze sono state suddivise in mutate e non mutate. Tra i cloni mutati si è osservata una differenza nell'utilizzo di determinati geni. Il VH4-31 era per esempio maggiormente utilizzato dal GC, mentre il VH1-3 era utilizzato quasi esclusivamente dalla MZ. Tra i cloni non mutati si osservava di nuovo un differente utilizzo dei diversi geni, con un uso preferenziale dei geni VH4-39, VH3-21 nel GC, mentre i geni VH1-2, VH1-8 e VH4-34 venivano utilizzati dalle cellule della MZ. Questi ultimi risultati tuttavia devono essere confermati su un più ampio numero di sequenze, poiché il numero minore di sequenze non mutate incluse nell'analisi potrebbe riflettere uno sbilanciamento dell'uso di geni intra campione.

Consuntivo progetti RC 2006-2008

L'analisi dettagliata delle sequenze ottenute ha inoltre permesso di identificare la presenza di un fenomeno di espansione clonale, accompagnato da una estesa diversificazione, osservato quasi esclusivamente nella MZ della milza.

Il processo di diversificazione e' stato osservato in diverse milze e non sembra essere limitato a sequenze che utilizzano un particolare gene, sebbene, in una milza, si osservi una espansione e diversificazione di gruppi di cloni che utilizzano esclusivamente il gene VH1-69. La presenza di diversificazione nella MZ e' interessante perché sembra suggerire che le cellule possano mutare il loro recettore al di fuori del centro germinativo, mediante una risposta T-indipendente.

Elenco pubblicazioni:

Cutrona G.-Colombo M.-Matis S.-Reverberi D.-Dono M.-Tarantino V.-Chiorazzi N.-Ferrarini M.
B lymphocytes in humans express ZAP/70 when activated in vivo.
Eur. J. Immunol. 36:558/569, 2006

De Toter D.-Meazza R.-Zupo S.-Cutrona G.-Matis S.-Colombo M.-Balleari E.-Pierri I.-Fabbi M.-Capaia M.-Azzarone B.-Gobbi M.-Ferrarini M.-Ferrini S.
Interleukin/21 receptor (IL/21R) is up regulated by CD40 triggering and mediates preapoptotic signals in chronic lymphocytic leukemia B cells.
Blood 107:3708/3715, 2006

Dono M.-Burgio V.-Colombo M.-Sciacchitano S.-Reverberi D.-Tarantino V.-Cutrona G.-Chiorazzi N.-Ferrarini M.
CD5+ B cells with the features of subepithelial B cells found in human tonsils.
Eur. J. Immunol. 37:2138/2147, 2007

Molica S.-Cutrona G.-Vitelli G.-Mirabelli R.-Molica M.-Digiesi G.-Ribatti D.-Ferrarini M.-Vacca A.
Markers of increased angiogenesis and their correlation with biological parameters identifying high risk patients in early B cell chronic lymphocytic leukemia.
Leuk. Res. 31:1575/1578, 2007

Sabattini E.-Rocio O.-Campidelli C.-Zinzani P.-Callea V.-Zupo S.-Cutrona G.-Morabito F.-Ferrarini M.-Pileri S.
B cell chronic lymphocytic leukaemia small lymphocytic lymphoma: role of ZAP/70 determination on bone marrow biopsies.
J. Clin. Pathol. 60:627/632, 2007

Airoldi I.-Cocco C.-Giuliani N.-Ferrarini Mar.-Colla S.-Ognio E.-Taverniti G.-Di Carlo E.-Cutrona G.-Perfetti V.-Rizzoli V.-Ribatti D.-Pistoia V.
Constitutive expression of IL/12Rbeta2 on human multiple myeloma cells delineates a novel therapeutic target.
Blood 112:750/759, 2008

Cutrona G.-Colombo M.-Matis S.-Fabbi M.-Spriano M.-Callea V.-Vigna E.-Gentile M.-Zupo S.-Chiorazzi N.-Morabito F.-Ferrarini M.
Clonal heterogeneity in chronic lymphocytic leukemia cells: superior response to surface IgM cross linking in CD38, ZAP/70 positive cells.
Haematologica 93:413/422, 2008

De Toter D.-Meazza R.-Capaia M.-Fabbi M.-Azzarone B.-Balleari E.-Gobbi M.-Cutrona G.-Ferrarini M.-Ferrini S.
The opposite effects of IL/15 and IL/21 on CLL B cells correlate with differential activation of the JAK/STAT and ERK1/2 pathways.
Blood 111:517/524, 2008

Fabris S.-Mosca L.-Todoerti K.-Cutrona G.-Lionetti M.-Intini D.-Matis S.-Colombo M.-Agnelli L.-Gentile M.-Spriano M.-Callea V.-Festini G.-Molica S.-Lambertenghi G.-Morabito F.-Ferrarini M.-Neri A.
Molecular and transcriptional characterization of 17p loss in B cell chronic lymphocytic leukemia.
Genes Chromosomes Cancer 47:781/793, 2008

Molica S.-Digiesi G.-Mauro F.-Mirabelli R.-Cutrona G.-Vitelli G.-Morabito F.-Iuliano F.-Foa' R.-Ferrarini M.
Increased serum BAFF (B cell activating factor of the TNF family) level is a peculiar feature associated with familial chronic lymphocytic leukemia.
Leuk. Res. Epub Jun 13, 2008

Molica S.-Vitelli G.-Cutrona G.-Todoerti K.-Mirabelli R.-Digiesi G.-Giannarelli D.-Sperduti I.-Molica M.-Gentile M.-Morabito F.-Neri A.-Ferrarini M.
Prognostic relevance of serum levels and cellular expression of adiponectin in B cell chronic lymphocytic leukemia.
Int. J. Hematol. 88:374/380, 2008

Molica S.-Vitelli G.-Cutrona G.-Todoerti K.-Mirabelli R.-Digiesi G.-Morabito F.-Neri A.-Ferrarini M.
Serum thrombopoietin compared with ZAP/70 and immunoglobulin heavy chain gene mutation status as a predictor of time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia.
Leuk. Lymphoma 49:62/67, 2008

Presentazioni a convegni:

Ferrarini M.-Dono M.-Burgio V.L.-Morabito F.-Colombo M.-Cutrona G.-Chiorazzi N.

Consuntivo progetti RC 2006-2008

The cell of origin of chronic lymphocytic leukaemia.

Hematology the European haematology association education program: 180/185. 11th Congress, Amsterdam 15-18
Giugno, 2006