

## S.S. Malattie Linfoproliferative

### Studio prospettico dei fattori di prognosi molecolari e cellulari della leucemia linfatica cronica

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

*Programma:* a - Definizione del profilo di rischio individuale in pazienti con neoplasia in fase iniziale o avanzata

*Responsabile scientifico:* Giovanna Cutrona

*Altro personale della struttura partecipante al progetto:* Simona Zupo, Mauro Megna

*Anno di inizio:* 2009

*Durata:* 36 mesi

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

*Altre strutture IST partecipanti:* S.C. Oncologia Medica C (M. Ferrarini, D. Reverberi, R. Massara)

*Tipologia progetto:* clinico-epidemiologica osservazionale

*Area di interesse:* diagnostica

*Soggetti cofinanziatori:* GISL; Compagnia di San Paolo

#### *Background*

La leucemia linfatica cronica (CLL) è una malattia linfoproliferativa caratterizzata dall'accumulo di linfociti B di piccola taglia nel sangue periferico e negli organi linfoidi periferici. La B-CLL è una malattia che insorge nell'anziano con una incidenza di 3-4 casi su 100.000. Il decorso clinico è eterogeneo, alcuni pazienti sopravvivono per lungo tempo senza bisogno di intervento terapeutico, altri soccombono rapidamente. In passato si pensava che la malattia fosse di accumulo di linfociti B immuno-incompetenti con un apparato apoptotico difettivo. Attualmente la B-CLL è considerata una patologia di cellule B immunocompetenti che si rinnovano continuamente. Le capacità proliferative variano a seconda dei casi e la risposta antigenica è probabilmente coinvolta nella regolazione della proliferazione del clone leucemico.

Negli ultimi dieci anni sono stati identificati diversi marcatori prognostici. Tra questi, tre importanti che possono predire con una certa precisione il decorso clinico dei pazienti con CLL, sono CD38, ZAP-70, e stato mutazionale dei geni VH delle immunoglobuline. Sia l'espressione del CD38 che dello ZAP-70 hanno un alto valore prognostico indipendente, tuttavia per definire i casi positivi o negativi le metodiche di misurazione devono ancora essere standardizzate per un uso clinico di routine. A questi marcatori si aggiungono le anomalie cromosomiche, quali la delezione del 17q13 (che coinvolge il gene p53) e dell'11q22-23 che sono di cattiva prognosi. Tuttavia queste anomalie si osservano nelle fasi tardive di malattia.

Nel tentativo di chiarire il peso che i marcatori di prognosi già studiati hanno, da soli o in combinazione, all'esordio e durante il corso della malattia è stato approvato e attivato dal GISL (gruppo Italiano linfomi) nel 2007 un protocollo osservazionale prospettico O-CLL1-"Prospective Collection of Biological Data of Prognostic Relevance in Patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia" nell'ambito del quale gli studi biologici e molecolari su almeno 500 pazienti con CLL saranno centralizzati nel nostro istituto. Questo anche allo scopo di standardizzare le metodiche di misurazione dei fattori di prognosi e testarne di nuovi, oltre che valutare il significato prognostico di nuove alterazioni cromosomiche possibilmente patogenetiche della malattia.

#### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

L'obiettivo principale del progetto è di sviluppare un indice prognostico biologico in pazienti con leucemia linfatica cronica in stadio Binet A alla diagnosi che non necessitano di terapia in accordo con le linee guida NCI e validare in maniera prospettica lo score proposto basato sulla presenza/assenza di 1, 2, o 3 marcatori di prognosi sfavorevoli come CD38, ZAP-70 e stato mutazionale dei geni IgV. Sulla base di questo sistema di score i pazienti saranno divisi in tre gruppi: basso rischio (score 0), rischio intermedio (score 1) e alto rischio (score 2-3), con decorso clinico significativamente differente.

Gli obiettivi secondari saranno i seguenti:

1. Produzione di un grande database di almeno 500 casi di leucemia linfatica cronica classificati secondo marcatori di prognosi classici (ZAP-70, CD38, stato mutazionale dei geni IgV e la maggior parte delle alterazioni citogenetiche tipiche della CLL).
2. Standardizzazione delle metodiche per l'analisi dei marcatori di prognosi CD38 e ZAP-70
3. Determinazione e validazione di nuovi marcatori capaci di distinguere nuovi sottogruppi di CLL in clinica. I casi di CLL saranno testati per altri marcatori che sono espressi in maniera variabile, come il CD22 e le immunoglobuline di superficie IgM e IgD o IgG e IgA (come intensità media di fluorescenza, MFI). Infatti studi preliminari sulla proliferazione/apoptosi/sopravvivenza di cellule di CLL stimulate in vitro via IgM o IgD di superficie, hanno dimostrato differenze nelle vie di trasduzione di segnale attivate dai due diversi isotipi, le quali possono spiegare il differente esito della stimolazione stessa. Le differenze in magnitudine di risposta dipendono anche dall'espressione delle Ig di superficie (MFI) che possono diventare un utile marcatore prognostico facile da testare.

## Programmazione 2009-2001

- Inoltre sono stati fatti degli studi preliminari sull'identificazione di molecole che sono espresse in maniera differenziale nei sottogruppi di CLL (come TNFR11, TNFR1, PTEN, CRY1, SRI, LPL, IL21-R, IL23-R). Questi marcatori saranno validati a livello cellulare mediante citofluorimetria e/o e testate per il loro valore predittivo in clinica.
- Valutazione di nuove alterazioni cromosomiche possibilmente patogenetiche della malattia mediante analisi SNP (studio integrato genomico).

### *Impatto assistenziale certo o potenziale*

La standardizzazione dei marcatori di prognosi già conosciuti e la validazione nell'ambito di una casistica ben studiata di pazienti all'esordio di malattia e alla progressione ha un'importanza notevole nella decisione di quali marcatori utilizzare per conoscere e individuare precocemente i casi di CLL (circa il 30%) che vanno incontro rapidamente a progressione di malattia e poi a morte nonostante le attuali terapie.

In aggiunta la validazione di nuovi marcatori prognostici e anomalie cromosomiche capaci di distinguere nuovi sottogruppi di CLL in clinica possono essere di valido aiuto nella classificazione di questa malattia e modificare in ultima analisi l'attuale approccio terapeutico soprattutto nei casi a cattiva prognosi.

### *Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi*

1) Sviluppo di un indice prognostico biologico in pazienti con leucemia linfatica cronica.

Circa 500 pazienti in stadio Binet A alla diagnosi che non necessitano di terapia in accordo con le linee guida NCI saranno testati nel nostro centro per validare in maniera prospettica lo score proposto basato sulla presenza/assenza di 1, 2, o 3 marcatori di prognosi sfavorevoli come CD38, ZAP-70 e stato mutazionale dei geni IgV. Sulla base di questo sistema di score i pazienti saranno divisi in tre gruppi: basso rischio (score 0), rischio intermedio (score 1) e alto rischio (score 2-3), con decorso clinico significativamente differente.

2) Produzione di un grande database di casi di leucemia linfatica cronica.

Tutti i casi classificati secondo marcatori di prognosi classici (ZAP-70, CD38, stato mutazionale dei geni IgV e la maggior parte delle alterazioni citogenetiche tipiche della CLL) saranno all'occorrenza utilizzati per successivi studi di determinazione e validazione di nuovi marcatori capaci di distinguere nuovi sottogruppi di CLL in clinica. I casi di CLL saranno testati per altri marcatori che sono espressi in maniera variabile, come il CD22 e le immunoglobuline di superficie IgM e IgD o IgG e IgA (come intensità media di fluorescenza, MFI). Inoltre saranno validate molecole come TNFR11, TNFR1, PTEN, CRY1, SRI, LPL, IL21-R, IL23-R che hanno dimostrato già in studi preliminari con GEP su una piccola casistica di essere espressi in maniera differenziale nei sottogruppi di CLL.

3) Standardizzazione delle metodiche per l'analisi dei marcatori di prognosi CD38 e ZAP-70.

Il CD38 sarà testato in tripla fluorescenza con i marcatori tipici delle cellule di CLL CD19 e CD5 usando l'anticorpo CD38-PE della Becton Dickinson. Lo ZAP-70 sarà testato in fluorescenza e in western blot. Alla fine sarà attuato uno studio col programma di statistica SPSS correlando l'espressione dei marcatori all'andamento di malattia. L'end point sarà il tempo al trattamento.

4) Valutazione di nuove alterazioni cromosomiche possibilmente patogenetiche della CLL.

Questo studio sarà condotto in collaborazione col gruppo del Prof Antonino Neri (Fondazione IRCCS Policlinico, Milano) mediante analisi SNP (studio integrato genomico).

### *Track record*

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.

Leukemia Res. 11:1575/1578, 2007

Sabattini E.-Ordaz R.-Campidelli C.-Zinzani PL.-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

De Totero 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(2):517/524, 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.

Conal heterogeneity in CLL cells: superior response to surface IgM cross-linking in CD38, ZAP-70 positive cells.

Haematologica 93(3): 413/422, 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 Delilliers G.-Morabito F.-Ferrarini M.-Neri A.

Molecular and transcriptional characterization of 17p loss in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Genes Chromosomes Cancer 47(9):781/793, 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(4):374/380, 2008

## Programmazione 2009-2001

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(1):62/67, 2008

Cro L.-Morabito F.-Zucal N.-Fabris S.-Lionetti M.-Cutrona G.-Rossi F.-Gentile M.-Ferrario A.-Ferrarini M.-Molica S.-Neri A.-Baldini L.  
CD26 expression in mature B-cell neoplasia: its possible role as a new prognostic marker in B-CLL. Hematol. Oncol. Epub Feb 26, 2009

Molica S.-Digiesi G.-Mauro F.-Mirabelli R.-Cutrona G.-Vitelli G.-Morabito F.-Iuliano F.-Foà 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. 33(1):162/165,2009

Molica S.-Digiesi G.-Mirabelli R.-Cutrona G.-Antenucci A.-Molica M.-Giannarelli D.-Sperduti I.-Morabito F.-Neri A.-Baldini L.-Ferrarini M.  
Serum level of CD26 predicts time to first treatment in early B-chronic lymphocytic leukemia.  
Eur. J. Haematol. Epub May 2, 2009

Morabito F.-Cutrona G.-Gentile M.-Matis S.-Todoerti K.-Colombo M.-Sonaglio C.-Fabris S.-Reverberi D.-Megna M.-Spriano M.-Lucia E.-Rossi E.-Callea V.-Mazzone C.-Festini G.-Zupo S.-Molica S.-Neri A.-Ferrarini M.  
Definition of progression risk based on combinations of cellular and molecular markers in patients with Binet stage A chronic lymphocytic leukaemia.  
Br. J. Haematol. 146(1):44/53, 2009

Gentile M.-Cutrona G.-Neri A.-Molica S.-Ferrarini M.-Morabito F.  
Predictive value of beta2-microglobulin (beta2-m) levels in chronic lymphocytic leukemia since Binet A stages.  
Haematologica 94(6):887/888, 2009

**Miglioramento e standardizzazione delle tecniche di diagnostica molecolare per la determinazione dei marcatori genici predittivi nei carcinomi polmonari e del colon-retto. Applicabilità di questa problematica diagnostica alla organizzazione sanitaria della Regione Liguria**

*Linea di ricerca:* 3 - ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

*Programma:* b - Predizione della risposta ai trattamenti, inclusa la possibilità di valutare precocemente la risposta definitiva

*Responsabile Scientifico:* Simonetta Zupo

*Altro personale della struttura partecipante al progetto:* Giannamaria Cerruti, Carlotta Massucco

*Anno di inizio:* 2009

*Durata:* 36 mesi

*Parole chiave:* marcatori genici predittivi; carcinoma colon retto; NSCLC; K-RAS; EGFR

*Altre strutture IST partecipanti:* S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini); S.S. Genomica Funzionale (U. Pfeffer); S.C. Oncologia Medica A (F. Grossi)

*Altri Enti coinvolti:* S.C. Oncologia Medica, A.O.U. San Martino, Genova (A. Sobrero)

*Tipologia progetto:* clinico-epidemiologica osservazionale

*Area di interesse :* diagnostica

### *Background*

La cura delle malattie oncologiche sta subendo una vera e propria rivoluzione legata alla crescita esponenziale delle conoscenze scientifiche e delle possibilità tecnologiche di cui oggi si dispone. Un elevatissimo numero di nuovi markers con possibile significato prognostico e predittivo di sensibilità alle diverse opzioni terapeutiche sono costantemente al vaglio per essere aggiunte alle indagini già presenti nella pratica clinica. L'obiettivo è quello di avere un pattern di informazioni di natura biologica finalizzate a caratterizzare ogni singolo paziente in base al rischio e alle capacità di risposta ai vari tipi di trattamento oggi disponibili. Questo allo scopo di evitare trattamenti laddove non siano necessari ed individuare invece gli strumenti terapeutici più efficaci per i casi ad elevato rischio di evoluzione sfavorevole. Questo approccio diagnostico/prognostico, che vede associare alle tecniche tradizionali nuovi markers genetici, in alcuni casi è già una realtà per cui sulle basi di informazioni di questa natura vengono adottate strategie terapeutiche differenziate. Un esempio è rappresentato dallo studio del gene k-ras che è frequentemente mutato nei tumori umani, in particolare nel cancro del colon retto ma non solo (per es. pancreas, polmone). Mutazioni nei codoni 12-13 dell'esone 2 del gene

## Programmazione 2009-2001

k-ras sono associate a prognosi sfavorevole e conferiscono resistenza ai trattamenti con cetuximab o panitumumab nei pazienti con tumore al colon retto metastatico. Per questo motivo l'EMEA ha approvato l'uso del cetuximab e del panitumumab per il trattamento del tumore al colon retto metastatico solo in pazienti con neoplasie k-ras wild type. Lo stato mutazionale del gene EGFR nelle cellule di NSCLC è un altro esempio di biomarker con significato predittivo per il trattamento con erlotinib. Nonostante siano entrate rapidamente nella pratica clinica, queste indagini sono ancora da considerarsi in fase di studio per quanto riguarda le gli aspetti metodologici. Infatti non è ancora stata eseguita una vera e propria standardizzazione che definisca la metodica da utilizzarsi, i parametri di sensibilità, di specificità e i cut off con significato clinico.

Oltre a tutto ciò, purtroppo i markers genetici fino ad oggi individuati hanno dimostrato un potere predittivo parziale. Per esempio, nel caso del tumore del colon-retto, il marker k-ras wild type non identifica tutti i pazienti responsivi alla terapia con cetuximab/panitumumab, una percentuale significativa di pazienti (30-40%) comunque non risponde alla terapia. Questo vuol dire che sono necessari nuovi markers molecolari da aggiungere a quelli noti, da ricercare nelle pathways legate alla proliferazione, differenziamento e morte cellulari e che potrebbero spiegare la resistenza a questi tipi di terapia. Effettivamente molti geni sono già in esame da questo punto di vista; sono però necessarie validazioni perché possono essere considerati markers predittivi di utilizzo clinico.

### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

L'oggetto del progetto riguarda lo studio di biomarkers molecolari con significato prognostico e/o predittivo di risposta a specifiche terapie nei seguenti tumori: polmone, colon-retto.

Obiettivo generale: l'obiettivo generale della presente proposta è quello di fornire al SSN, uno strumento operativo attraverso il quale precise problematiche cliniche di natura molecolare possano essere affrontate mediante tecnologie all'avanguardia, riproducibili e il cui costo sia contenuto entro limiti accettabili e che seguano stringenti criteri di appropriatezza e qualità. Quindi, il primo obiettivo è quello di assicurare a tutti i pazienti oncologici della Regione Liguria, anche se provenienti da piccoli centri periferici, tutte le indagini molecolari già introdotte nella pratica clinica e ormai indispensabili per un approccio terapeutico corretto seguendo gli standard di qualità e appropriatezza descritti.

### Obiettivi specifici:

1) Definire la tecnica "gold standard" per la determinazione di ogni singola indagine clinica che tenga presente anche degli aspetti economici, di tempo e di applicabilità ad una routine clinica. Questo allo scopo di definire una serie di parametri di sensibilità e specificità che a tutt'oggi ancora non sono stati definiti, per cui queste indagini debbono essere considerate ancora sperimentali dal punto di vista clinico.

2) Trasferire, una volta che le metodiche siano state validate e standardizzate dall'IST, le conoscenze e le attività ai laboratori periferici che abbiano le competenze e le attrezzature adeguate per indagini molecolari.

3) Individuare nuovi marcatori che possano ulteriormente stratificare i pazienti oncologici sulle basi del rischio e sulle basi della loro sensibilità a specifici trattamenti. In particolare, per il carcinoma colon retto si intende identificare e validare markers biologici predittivi della risposta a trattamenti con anti EGFR in pazienti con ca. colon retto e stato mutazionale di k-ras wild type. Si vuole indagare se la presenza di mutazioni su geni coinvolti nella pathway di k ras, ma più a valle di k-ras (braf-mek-erk1-erk2), possano identificare i pazienti con k-ras non mutato ma non sensibili alle terapie con anti EGFR.

Per il ca. polmone, in pazienti affetti da NSCLC, si valuteranno alcuni marcatori (ERCC1, RRM1, TS, EGFR, K-Ras) sia come espressione che come presenza di mutazioni somatiche oncogeniche e si metteranno in relazione alla risposta dei pazienti a specifiche strategie terapeutiche

### *Impatto assistenziale certo o potenziale*

La realizzazione del progetto sarà in grado di: 1) assicurare a tutti i pazienti oncologici della Regione Liguria, anche se seguiti nelle diverse ASL ed Aziende, una identica, moderna e mirata strategia terapeutica supportata da tutte le indagini molecolari attualmente disponibili nella pratica clinica, con un conseguente notevole risparmio della spesa sanitaria. 2) migliorare le conoscenze sulla problematica di risposta alle terapie identificando ulteriori nuovi marcatori biologici.

### *Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi*

Diverse metodiche di laboratorio possono essere impiegate per l'analisi mutazionale di geni come KRAS EGFR, BRAF ecc., presenti nel tessuto neoplastico in pazienti con carcinoma del colon-retto e del polmone.

Indipendentemente dagli studi molecolari che si intendono eseguire, dal tipo di tumore in esame o dalla procedura utilizzata, il primo requisito della ricerca è l'attenta valutazione e selezione del campione da analizzare da parte dell'anatomo-patologo. Infatti, il campione da prelevare per la diagnosi e per studi molecolari deve essere effettuato in piena area neoplastica evitando, per quanto possibile, aree necrotiche e componenti tissutali normali. La possibilità di individuare mutazioni geniche risente notevolmente della percentuale di cellule mutate nel campione e quindi delle caratteristiche dell'area di tessuto destinata all'analisi molecolare, dove la percentuale di cellule di carcinoma infiltrante nel tessuto da sottoporre allo studio non deve essere inferiore al 70%. Nel caso in cui il campione all'origine contenga cellule di carcinoma infiltrante in misura uguale o superiore al 70% la dissezione non è necessaria; alternativamente l'anatomo-patologo deve provvedere a selezionare le aree tumorali mediante dissezioni tissutali che possono essere sostanzialmente distinte in: a) microdissezioni laser; b) macrodissezioni eseguite manualmente su fette distese su vetrino o direttamente sul blocchetto di tessuto paraffinato. Da questo campionamento si procede con l'estrazione del DNA o RNA e si procede con le indagini progettate.

Le tecniche utilizzate per lo studio delle mutazioni geniche saranno: amplificazione mediante PCR e la sequenza diretta dell'amplificato, pyrosequencing o real time pcr. Per quanto riguarda il Ca colon-retto, si eseguiranno le indagini di routine per lo stato mutazionale di k-ras e egfr in tessuti neoplastici di pazienti provenienti da strutture sanitarie regionali utilizzando le tre tecniche parallelamente, allo scopo di mettere a punto la tecnica migliore per ottenere un dato clinico sicuro, tenendo conto anche dei parametri economici e di semplicità di esecuzione come necessario per una indagine da eseguire su larga scala.

## Programmazione 2009-2001

Si vorranno inoltre indagare altri geni presenti nella pathway di attivazione di k ras (pten, braff, etc) che potrebbero essere mutati o de-regolati in questa neoplasia e rappresentare un fattore predittivo/prognostico aggiuntivo, che potrebbe selezionare i pazienti che pur avendo kras non mutato non risulterebbero responsivi alla terapia con anti EGFR.

Per lo studio di espressione genica si utilizzerà la tecnica di Real Time PCR e per lo studio di validazione dei dati di espressione genica a livello proteico si utilizzeranno la citofluorimetria e western blot. I marcatori biologici selezionati saranno inoltre valutati con metodiche di immunoistochimica, indipendentemente dai livelli di espressione del RNA messaggero.

Per ottimizzare le condizioni sperimentali, sarà inizialmente condotto uno studio di fattibilità su linee cellulari di ca. e su un sampling di materiale tumorale congelato. Lo stesso approccio sperimentale verrà applicato per lo studio di carcinoma polmonare.

Prevediamo inoltre di ampliare l'analisi dei marcatori, inserendo lo studio dei profili di espressione, tramite piattaforme di microarray.

Le informazioni preliminari saranno ottenute su campioni di pazienti che arriveranno all'Istituto da varie Strutture Oncologiche del territorio ligure per lo studio dello stato mutazionale di k ras e EGFR, rispettivamente in casi di carcinoma colon rettale e NSCLC.

Infine, sarà condotto uno studio retrospettivo su materiale paraffinato per validare i risultati ottenuti dagli studi descritti sia metodologici, per quanto riguarda k-ras e egfr, sia per correlare l'espressione di questi nuovi marcatori biologici con dati clinici e patologici registrati in un'ampia casistica retrospettiva.

Nel primo anno di attività si ipotizza di ottenere i dati inerenti l'aspetto tecnologico, quindi arrivare a definire la tecnica più valida per la determinazione di k- ras e egfr. Inoltre, si intende mettere a punto metodiche di sequenziamento per alcuni altri geni con possibili implicazioni cliniche (per esempio braf), per poi testarle su una casistica nel frattempo raccolta per entrambe le patologie.

### *Track record*

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(11):5036/5042, 2007

Piccaluga PP.-Agostinelli C.-Califano A.-Carbone A.-Fantoni L.-Ferrari S.-Gazzola A.-Gloghini A.-Righi S.-Rossi M.-Tagliafico E.-Zinzani PL.-Zupo S.-Baccarani M.-Pileri SA.

Gene expression analysis of angioimmunoblastic lymphoma indicates derivation from T follicular helper cells and vascular endothelial growth factor deregulation.

Cancer Res. 67(22):10703/10710, 2007

Piccaluga PP.-Agostinelli C.-Califano A.-Rossi M.-Basso K.-Zupo S.-Went P.-Klein U.-Zinzani PL.-Baccarani M.-Dalla Favera R.-Pileri SA.

Gene expression analysis of peripheral T cell lymphoma, unspecified, reveals distinct profiles and new potential therapeutic targets.

J. Clin. Invest. 117(3):823/834, 2007

Tiseo M.-Ardizzoni A.-Cafferata MA.-Loprevite M.-Chiaramondia M.-Filiberti R.-Marroni P.-Grossi F.-Paganuzzi M.

Predictive and prognostic significance of neuron-specific enolase (NSE) in non-small cell lung cancer.

Anticancer Res. 28:507/513, 2008

Airoldi I.-Di Carlo E.-Cocco C.-Caci E.-Cilli M.-Sorrentino C.-Sozzi G.-Ferrini S.-Rosini S.-Bertolini G.-Truini M.-Grossi F.-Galletta LJ.-Ribatti D.-Pistoia V.

IL-12 can target human lung adenocarcinoma cells and normal bronchial epithelial cells surrounding tumor lesions.

PLoS One 1; 4(7):e6119, 2009

Morabito F.-Cutrona G.-Gentile M.-Matis S.-Todoerti K.-Colombo M.-Sonaglio C.-Fabris S.-Reverberi D.-Megna M.-Spriano M.-Lucia E.-Rossi E.-Callea V.-Mazzone C.-Festini G.-Zupo S.-Molica S.-Neri A.-Ferrarini M.

Definition of progression risk based on combinations of cellular and molecular markers in patients with Binet stage A chronic lymphocytic leukaemia.

Br. J. Haematol. 146(1):44/53, 2009

Sobrero A.

Molecular markers of chemotherapy in advanced colorectal cancer: back to square one.

Eur. J. Cancer 45(11):1902/1903, 2009

Peeters M.-Siena S.-Van Cutsem E.-Sobrero A.-Hendlisz A.-Cascinu S.-Kalofonos H.-Devercelli G.-Wolf M.-Amado RG.

Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy.

Cancer 115(7):1544/1554, 2009