

Il Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare

Notevoli sono stati gli sviluppi scientifici del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare (EOMM) durante gli ultimi 30 anni di attività ed in modo particolare durante il periodo della sua direzione prima da parte del Prof. Cesare Peschle (dal 1982 al 2007) e del Prof. Ruggero De Maria (dal 2008 a tutt'oggi).

In una fase iniziale che si situa dal 1982 al 1987 il Dipartimento di EOMM si è strutturato come Laboratorio selettivamente dedicato alla ricerca ed all'attività istituzionale nel settore ematologico. Durante questi anni il Laboratorio di Ematologia ha contribuito in maniera rilevante allo studio dell'ematopoiesi embrionaria umana ed, in modo particolare, allo studio dell'eritropoiesi ed ai cambiamenti della sintesi delle globine che avvengono durante questa fase dello sviluppo ontogenetico. Fondamentali sono stati e tutt'oggi citati come contributi importanti studi relative alla caratterizzazione dell'ematopoiesi a livello del sacco vitellino e del fegato fetale nelle sue fasi iniziali di sviluppo e di colonizzazione emopoietica. Questi studi, insieme all'analisi dei cambiamenti della sintesi delle catene globiniche, occorrenti nella serie eritroide primitiva embrionale ed in quella definitiva fetale, hanno consentito di formulare un modello di sviluppo dell'ematopoiesi embrionale/fetale tutt'oggi ritenuto come valido.

In questa fase sono iniziati, in collaborazione con il Prof. E. Boncinelli, una serie di studi miranti a chiarire il ruolo di fattori trascrizionali appartenenti alla famiglia degli homeobox nello sviluppo tissutale umano. In particolare, alcuni di questi studi hanno consentito di suggerire un ruolo essenziale per alcuni di questi homeobox nello sviluppo embrionario umano ed hanno rappresentato l'oggetto di alcune pubblicazioni su *Nature*, *Genes and Development* ed altre prestigiose riviste.

Nel 1988 il Laboratorio di Ematologia è stato ribattezzato ed diventato il Laboratorio di Ematologia ed Oncologia. Questo cambiamento, motivato dalla necessità di avere nell'Istituto un Laboratorio che si occupasse sotto il profilo di ricerca e sotto quello istituzionale di una problematica così rilevante per la salute, è stato fortemente voluto dal Prof. Peschle e dal Dott. Testa ed è stato fortemente supportato dal Prof. F. Pocchiari, all'epoca Direttore dell'ISS. La scelta di creare un Laboratorio di Ematologia ed Oncologia risultava poi anche largamente confortata da scelte analoghe effettuate in altre prestigiose istituzioni biomediche e

pienamente supportata anche dall'osservazione che storicamente la disciplina dell'ematologia ha fornito i modelli e le esperienze cliniche iniziali nel trattamento chemioterapico moderno delle neoplasie. Questa scelta strategica fondamentale ha poi avuto, come si vedrà in seguito, un'influenza fondamentale nello sviluppo successivo del Laboratorio di Ematologia.

Intorno agli anni 1990 uno stimolo fondamentale allo sviluppo del Laboratorio di Ematologia ed Oncologia è stato fornito da una serie di studi sperimentali che hanno consentito per la prima volta di ottenere nell'uomo la purificazione ad omogeneità dei progenitori/cellule staminali a partire dal sangue periferico umano adulto o dal midollo osseo o dal sangue di cordone e che sono state coronate da una rimarchevole pubblicazione sulla rivista Science. Questo studio ha rappresentato il volano per lo sviluppo di una serie di studi miranti a chiarire le basi cellulari e molecolari della differenziazione emopoietica. In tal senso la tecnica della purificazione dei progenitori emopoietici è stata considerevolmente supportata dal successivo sviluppo di una tecnica di coltura cellulare che consente di ottenere in maniera selettiva il differenziamento di questi progenitori nelle varie linee emopoietiche. Pertanto, le due metodologie messe insieme hanno rappresentato lo scheletro di supporto essenziale per lo sviluppo di una serie di studi miranti a chiarire: (a) l'espressione e la funzione biologica di una serie di fattori trascrizionali, quali GATA-1, GATA-2, Tal-1, NF-E2, Rb, PML e PLZF nel processo differenziativo (questi studi hanno rappresentato l'oggetto di una serie di pubblicazioni su Blood, Journal of Clinical Investigation e Molecular and Cellular Biology); (b) il ruolo dei meccanismi apoptotici nel controllo del differenziamento ematopoietico ed in modo particolare dell'eritropoiesi (questi studi hanno rappresentato l'oggetto di una serie di pubblicazioni, di cui una particolarmente rimarchevole per il suo carattere innovativo nell'argomento specificamente pubblicata sulla rivista Nature); (c) i meccanismi di controllo della megacariocitopoiesi, con particolare riferimento allo studio dei meccanismi autocrini e paracrine legati al rilascio di citochine quali il VEGF o altri fattori (questi lavori hanno rappresentato l'oggetto di una serie di pubblicazioni su Blood); (d) i meccanismi molecolari di controllo del metabolismo del ferro nelle cellule eritroidi, con particolare riferimento all'analisi dei meccanismi molecolari che determinano l'iperespressione del recettore 1 della transferrina nelle cellule eritroidi (questi studi hanno costituito l'oggetto di una serie di pubblicazioni su Blood e su Journal

of Biological Chemistry); (e) i meccanismi ed i fattori di crescita, quali alcune citochine, che possono indurre la sintesi di emoglobina fetale in cellule umane eritroidi adulte (questi studi hanno consentito l'identificazione del Kit Ligando quale citochina, che aggiunta in vitro a colture di progenitori eritroidi normali o derivati da pazienti affetti da beta-talassemia determina una spiccata riattivazione dell'espressione delle catene gamma dell'emoglobina; questi studi hanno costituito l'oggetto di una serie di pubblicazioni di Blood); (f) la cinetica di espressione dei principali recettori dei fattori di crescita emopoietici durante il differenziamento emopoietico normale (vari studi su questo argomento sono stati pubblicati sulla rivista Blood).

Più di recente è stato sviluppato un importante filone di ricerca relativo allo studio dell'espressione e della funzione di micro RNA (miR), piccoli RNA che svolgono un ruolo fondamentale nei meccanismi molecolari di controllo dell'espressione genica attraverso meccanismi post-trascrizionali. Questi studi sono stati condotti in vari settori: infatti, oltre a studi che hanno consentito d'identificare l'importante ruolo svolto da alcuni miR nel controllo di alcune vie differenziative ematopoietiche (vedi una serie di pubblicazioni, fra le quali spiccano due lavori pubblicati sulla rivista Nature Cell Biology) ed in processi oncogenetici (vedi una serie di studi, fra i quali è stato particolarmente considerevole uno studio pubblicato sulla rivista Nature Medicine e che ha consentito di dimostrare l'importante ruolo del cluster di miR 15a-16-1 nel carcinoma prostatico), è stato anche effettuato uno studio che ha permesso di documentare il ruolo svolto dal miR-133 nell'ipertrofia cardiaca (questo studio ha originato una pubblicazione su Nature Medicine). Altri studi hanno consentito di rivelare anomalie nell'espressione di alcuni miR in alcune forme di leucemia mieloide cronica e di determinare poi il loro possibile ruolo nella patogenesi di queste leucemie.

Nel 2003, in seguito alla suddivisione dell'Istituto in Dipartimenti e non più in Laboratori, il Laboratorio di Ematologia ed Oncologia si è trasformato in Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare, diretto dal Prof Peschle fino al 2007 e poi dal 2008 a tutt'oggi dal Prof De Maria.

In questi ultimi anni di attività il Dipartimento ha sempre di più sviluppato le proprie competenze nel settore della ricerca oncologica. In tal senso, in modo sommario possono essere identificati due grandi filoni: (a) studio delle leucemia acute mieloidi; studio delle cellule staminali tumorali (CST). Un filone iniziale è

stato focalizzato sullo studio delle leucemie acute mieloidi. Questo primo filone è stato rivolto nel tempo allo studio: (a) delle anomalie quantitative dell'espressione di alcuni recettori di membrane di fattori di crescita (quali il recettore dell'interleuchina-3 e dell'Flt3 Ligando) non associate a mutazioni degli stessi (questi studi hanno consentito d'identificare delle LAM a prognosi negative e d'identificare possibili bersagli terapeutici ed hanno generato una serie di pubblicazioni su Blood e su altre riviste ematologiche); (b) dei meccanismi molecolari attraverso i quali la proteina di fusione PML/RARalfa determina una protezione dall'apoptosi, un blocco differenziativo ed un vantaggio proliferativo delle cellule di Leucemia Acuta Promielocitica (questi studi, condotti in collaborazione con i Prof Pelicci PG e Grignani F hanno originato una serie di pubblicazioni rilevanti sull'argomento, fra le quali spiccano alcuni lavori pubblicati su Cell, Journal of Clinical Investigation, EMBO Journal e Cancer Research).

Il secondo filone di ricerca, di più recente sviluppo nel Dipartimento si è focalizzato sull'identificazione e caratterizzazione delle CST, cioè di quelle cellule che iniziano e che mantengono il processo tumorale. Gli studi condotti nel Dipartimento hanno consentito d'identificare e caratterizzare da un punto di vista fenotipico e funzionale (come capacità di generare tumori dopo inoculo in animali immunodeficienti) le CST presenti in vari tipi di tumori solidi. In tal senso particolarmente rimarchevoli sono gli studi condotti nel carcinoma del colon e nei glioblastomi e che hanno originato due pubblicazioni sulla rivista Nature. Attualmente, sono in corso una serie di studi miranti ad ottimizzare la tecnologia di ottenimento delle CST, a sviluppare delle vere e proprie banche di linee cellulari di cellule staminali tumorali isolate a partire dai tumori più frequenti e di caratterizzare, utilizzando queste cellule, il profilo di espressione genica e di determinare lo spettro di sensibilità a vari tipi di agenti anti-tumorali. E' atteso che questi studi possano contribuire all'individuazione di terapie più selettive ed efficaci per alcuni tumori.