



Terzo nucleo tematico: Le patologie oncologiche del sangue Le cellule staminali

Percorso di potenziamento-orientamento

“BIOLOGIA CON CURVATURA BIOMEDICA”

*Dr. Massimo Martino
specialista in Ematologia*

Cellule primitive, non specializzate

Autorinnovamento

.....replicare se stessa

una singola cellula staminale può....



....differenziarsi in diversi tipi di cellule



Differenziamento

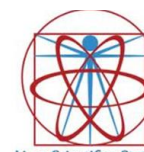
Le cellule staminali



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



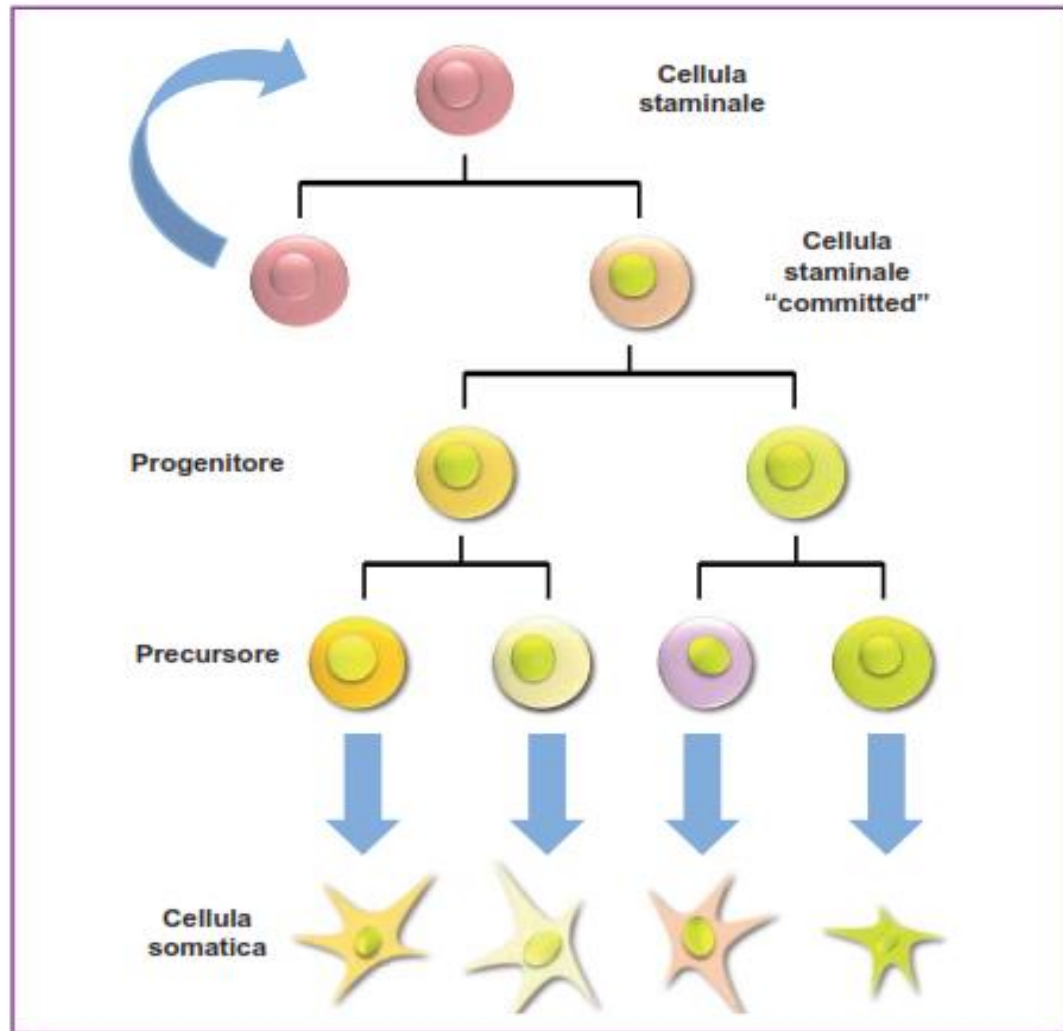
Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



ASSOCIAZIONE PROVINCIALE DEI MEDICI CHIRURGI E DEI DONTOIATRI
REGGIO CALABRIA

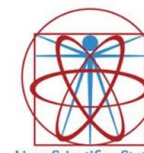
Le cellule staminali

Divisione cellulare asimmetrica

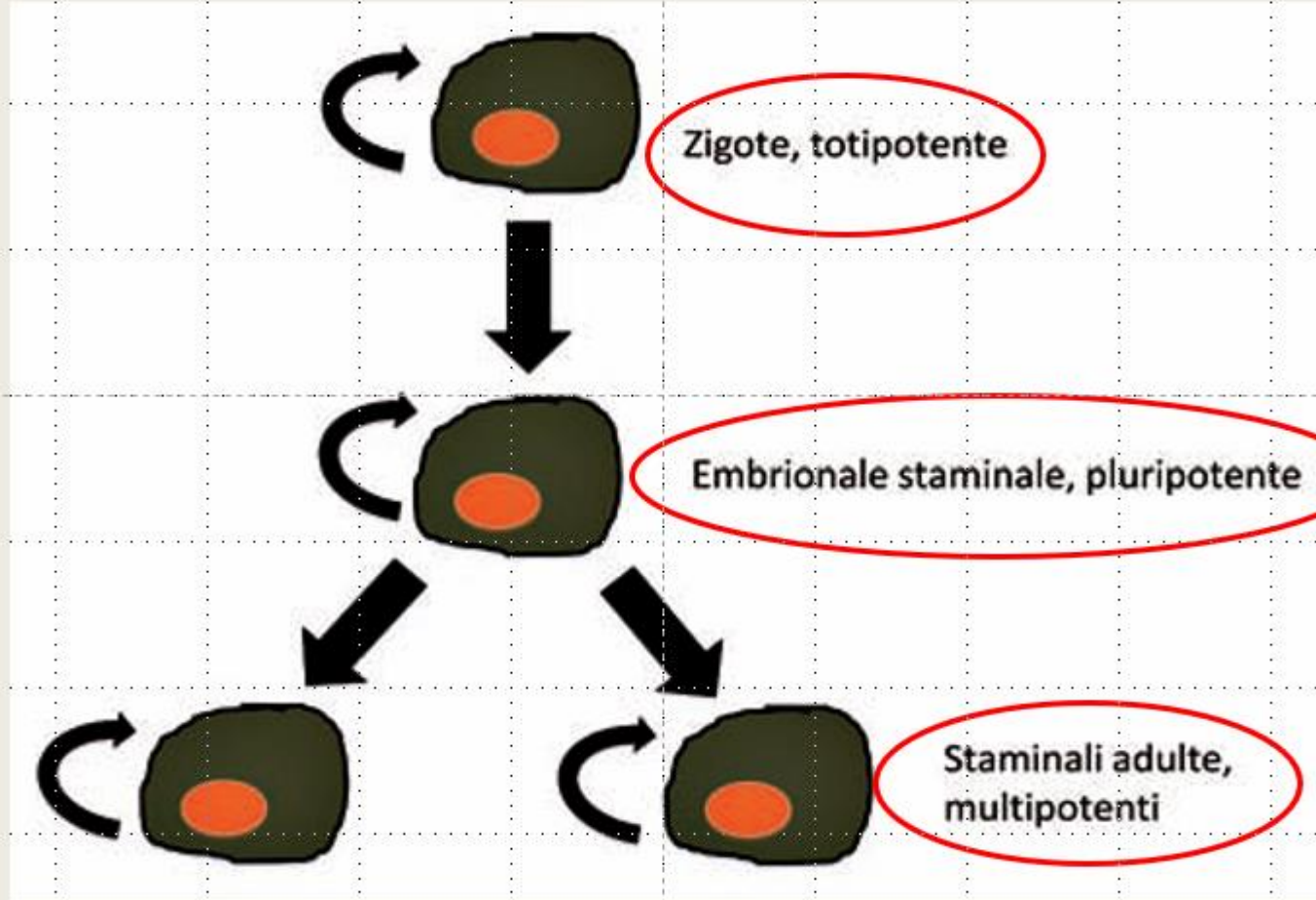


Una delle due cellule che si originano in seguito alla divisione cellulare di una cellula staminale è "destinata" (in inglese "committed") specializzarsi in uno dei possibili tipi di cellula somatica di cui è formato l'organismo

Gli stadi attraverso cui passa prima di raggiungere la completa specializzazione sono quello di cellula progenitore e di cellula precursore

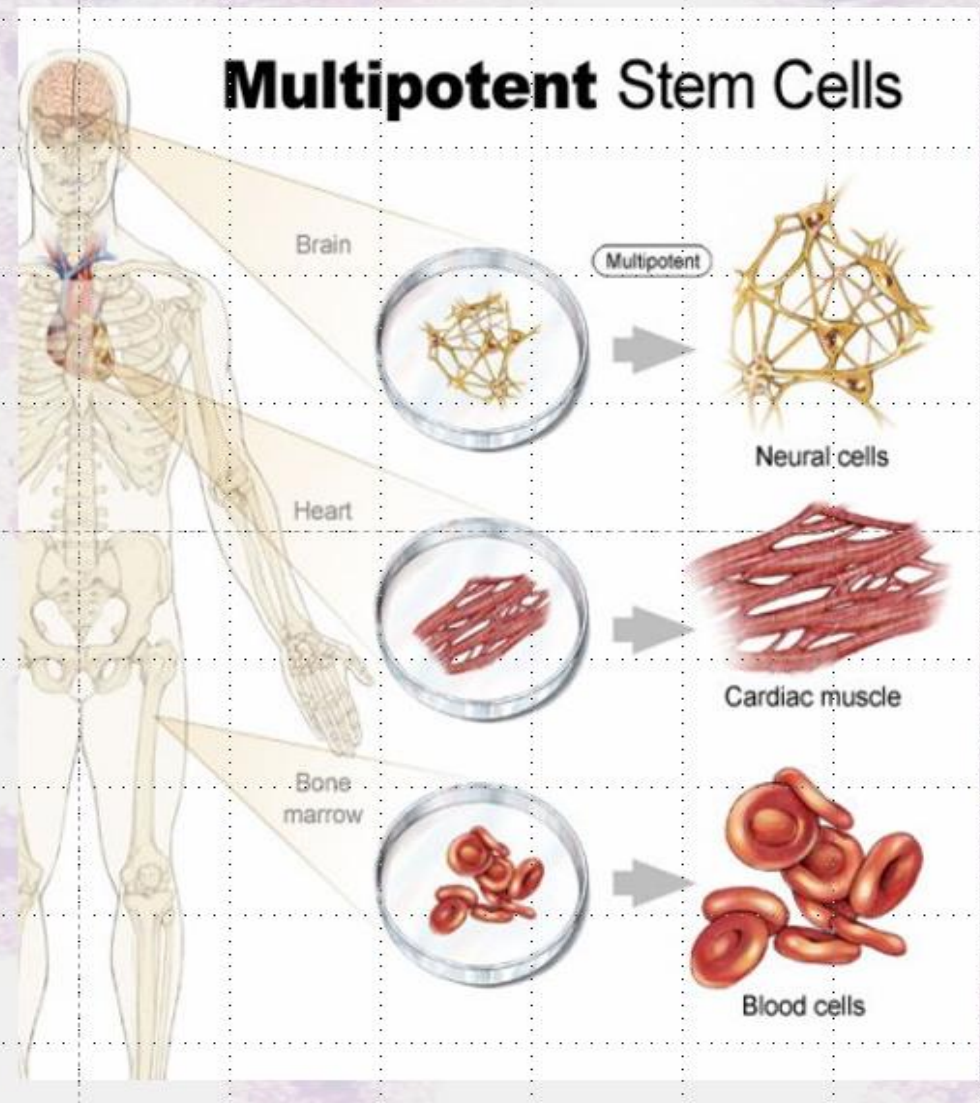


Gerarchia delle cellule staminali

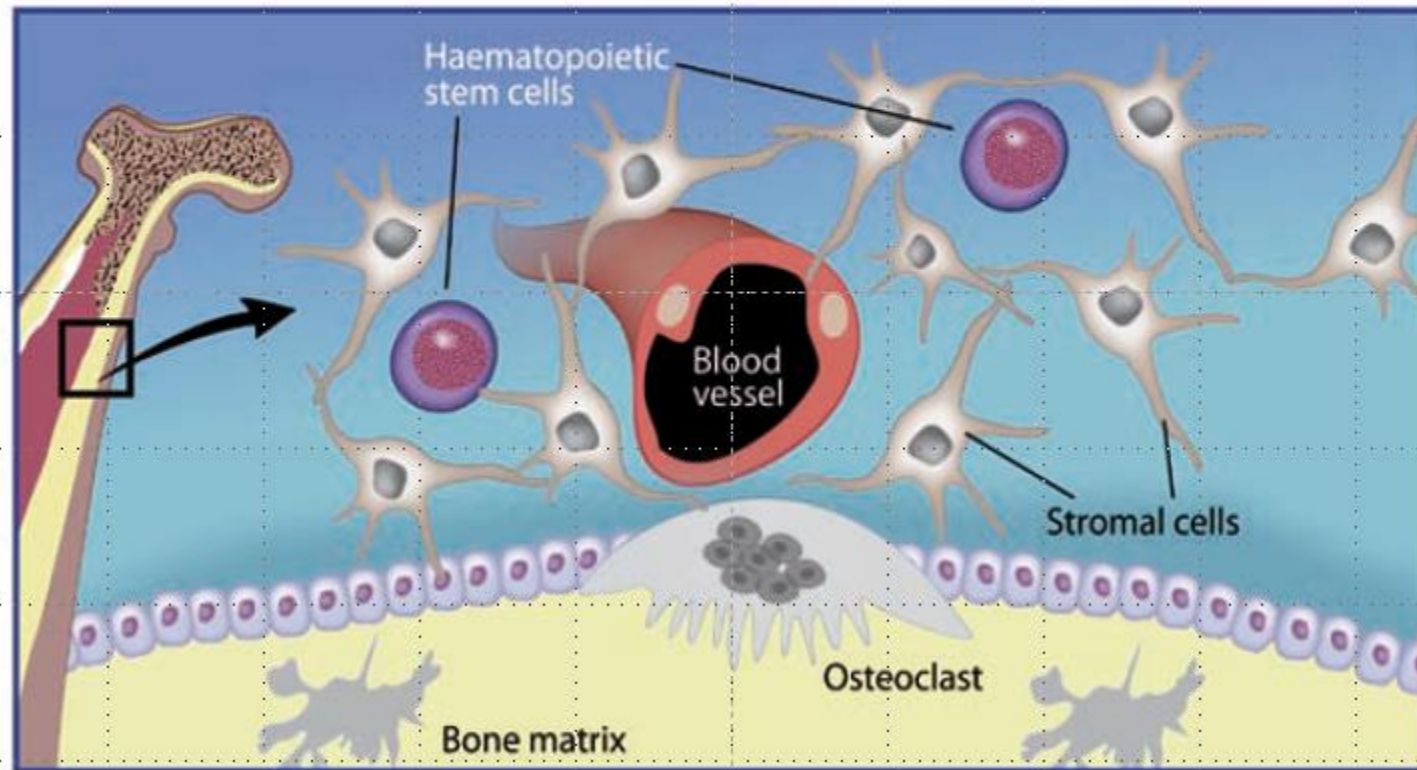


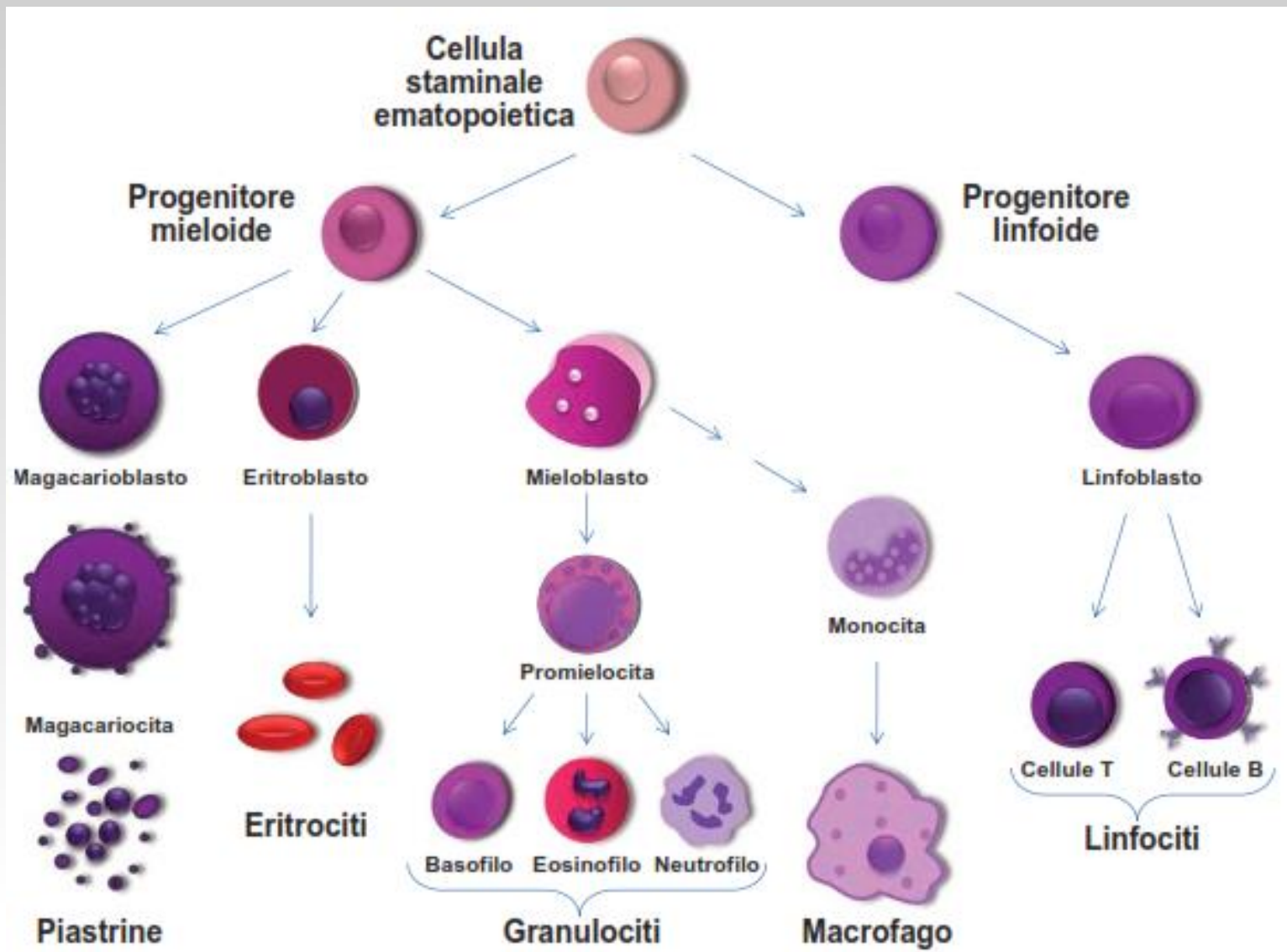
Multipotenti: cellule maggiormente differenziate rispetto alle precedenti, sono in grado di dare luogo a tutti i tipi cellulari del tessuto di appartenenza.

Vengono considerate multipotenti le cellule staminali dell'adulto, come le cellule ematopoietiche e le mesenchimali.



Microambiente del midollo osseo

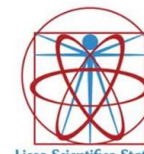




Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



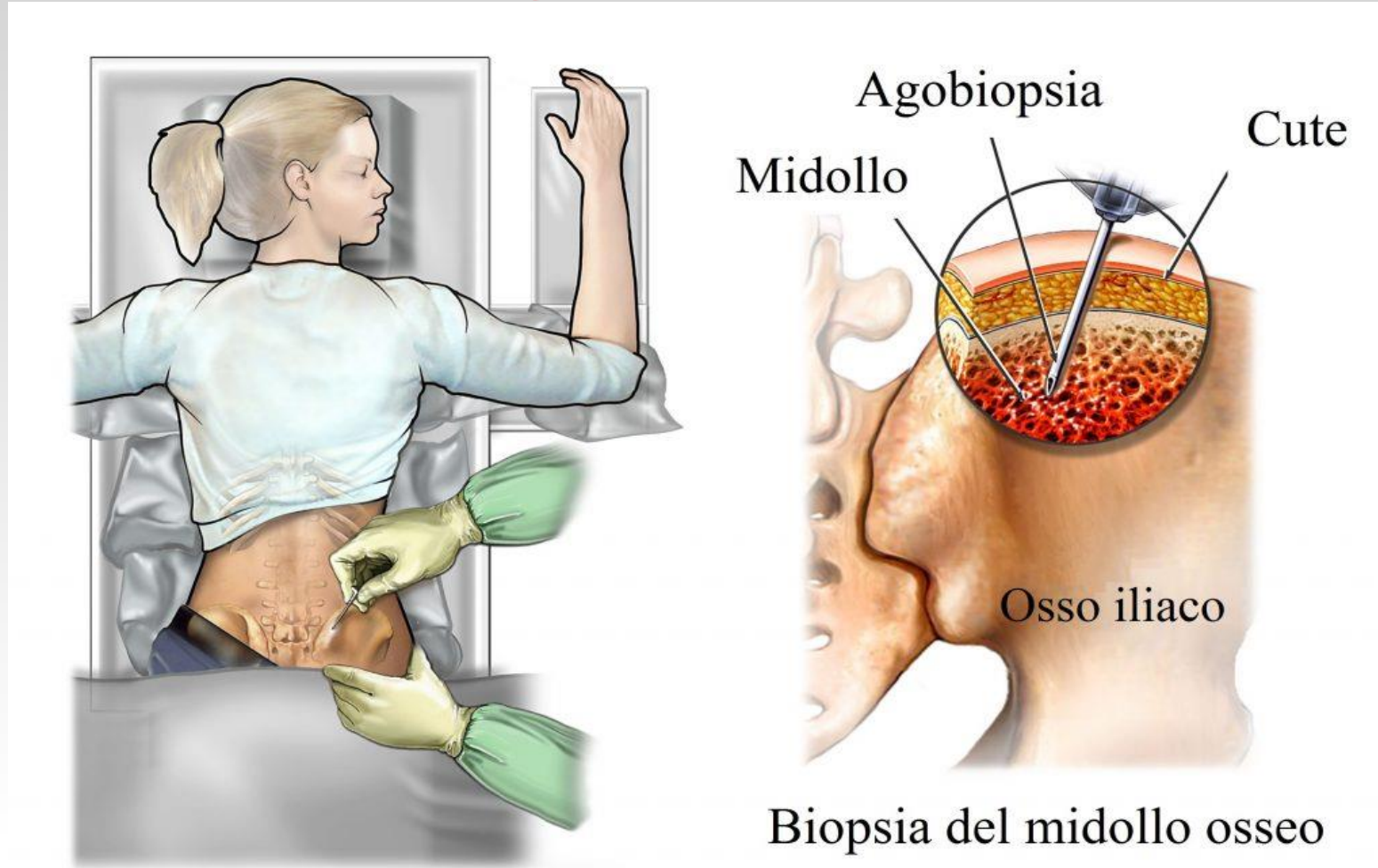
Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Esame diagnostico del midollo



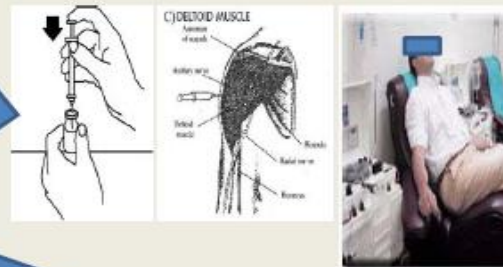
Sorgenti possibili

Cellule Staminali Multipotenti (adulte)

Midollo Osseo



Sangue Periferico



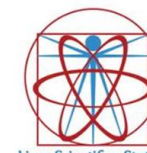
Cordone ombelicale



Liquido Amniotico



Placenta



Cellule staminali raccolte da midollo osseo



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



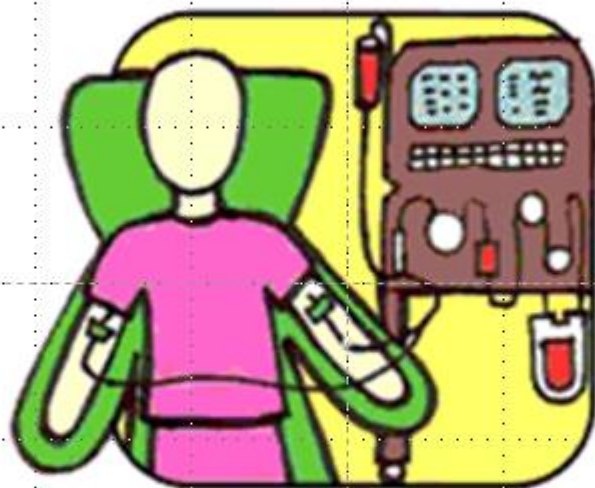
Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Cellule staminali raccolte dal sangue periferico



Somministrazione
Fattore di Crescita



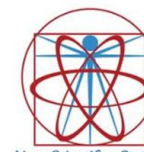
Dopo 5 giorni aferesi



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Cellule staminali Cordone Umbelicale



Laboratorio Manipolazione Cellulare



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Congelamento



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca

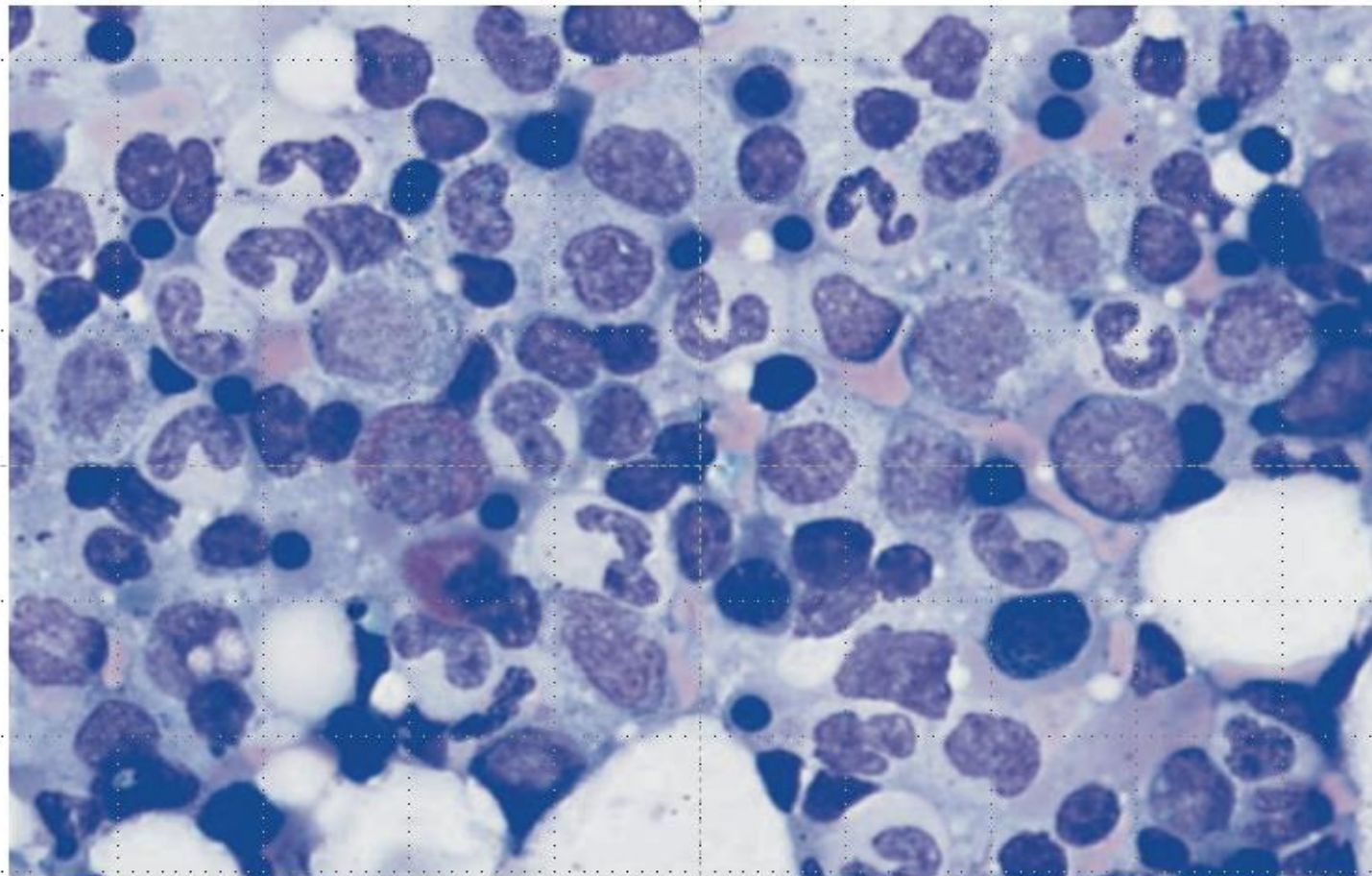


Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



ASSOCIAZIONE PROVINCIALE DEI MEDICI CHIRURGI E DEI DONTOIATRI
REGGIO CALABRIA

La valutazione diagnostica del midollo osseo



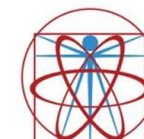
NORMALE



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



LEUCEMIE

- SONO TUMORI MALIGNI DEL SISTEMA EMOLINFPOIETICO.
- ORIGINANO DA CELLULE STAMINALI.
- SONO DETERMinate DA ALMENO UNA (SPESSO PIU' DI UNA) ALTERAZIONE GENICA CHE GENERA UN CLONE DI CELLULE LEUCEMICHE.
- PROLIFERAZIONE NON CONTROLLATA
- MATURAZIONE DIFETTIVA
- SI DISTINGUONO IN MIELOIDI E LINFATICHE E IN
 - CRONICHE: QUANDO LA SOPRAVVIVENZA SPONTANEA SI MISURA IN ANNI
 - ACUTE: QUANDO LA SOPRAVVIVENZA SPONTANEA SI MISURA IN MESI O SETTIMANE

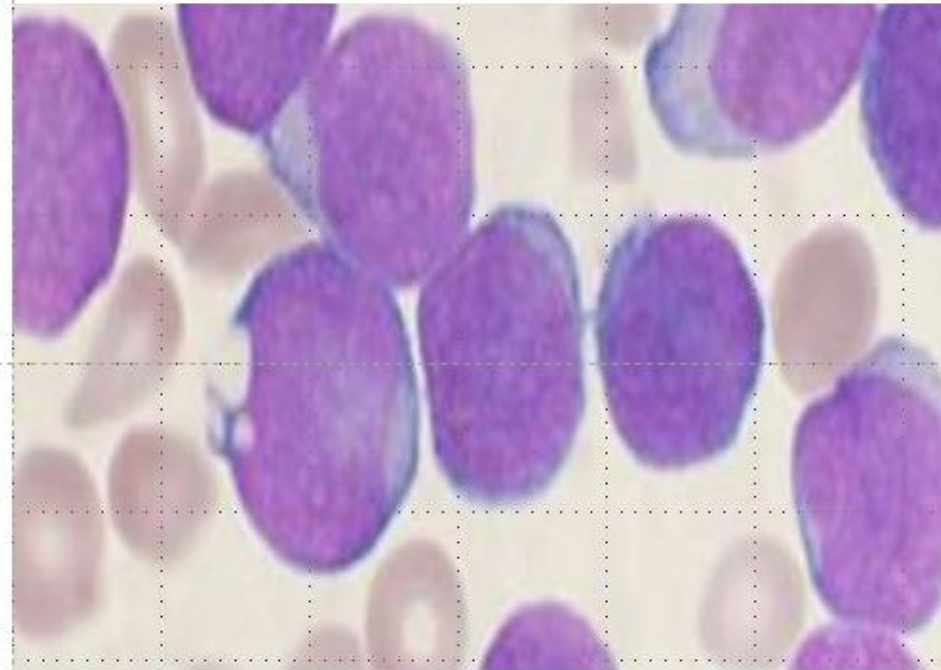
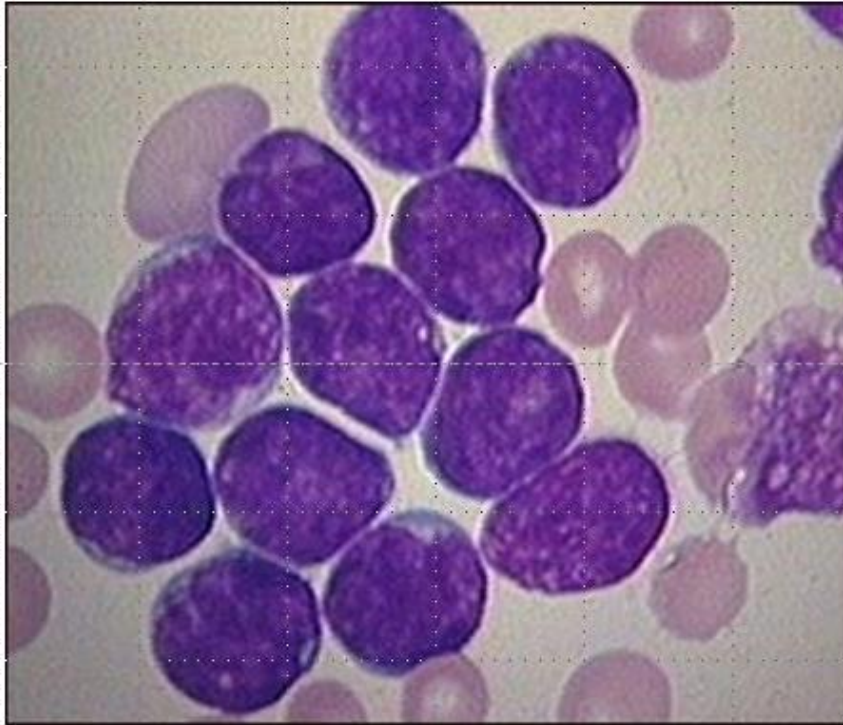


LEUCEMIE ACUTE

- SONO TUMORI MALIGNI DEL SISTEMA EMOLINFOPOIETICO.
- ORIGINANO DA **CELLULE STAMINALI** RESIDENTI NEL MIDOLLO.
- SONO PRODOTTE DA ALTERAZIONI GENICHE SPESSO MULTIPLE CHE DETERMINANO UN DIFETTO DI MATURAZIONE (PER CUI LE CELLULE STAMINALI NON DANNO PIU' ORIGINE A CELLULE FUNZIONALMENTE MATURE – NON MATURANO) E DI PROLIFERAZIONE (PER CUI LE CELLULE LEUCEMICHE PROLIFERANO IN MODO INCONTROLLATO)



La valutazione diagnostica del midollo osseo



PATOLOGICO: LEUCEMIA ACUTA



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



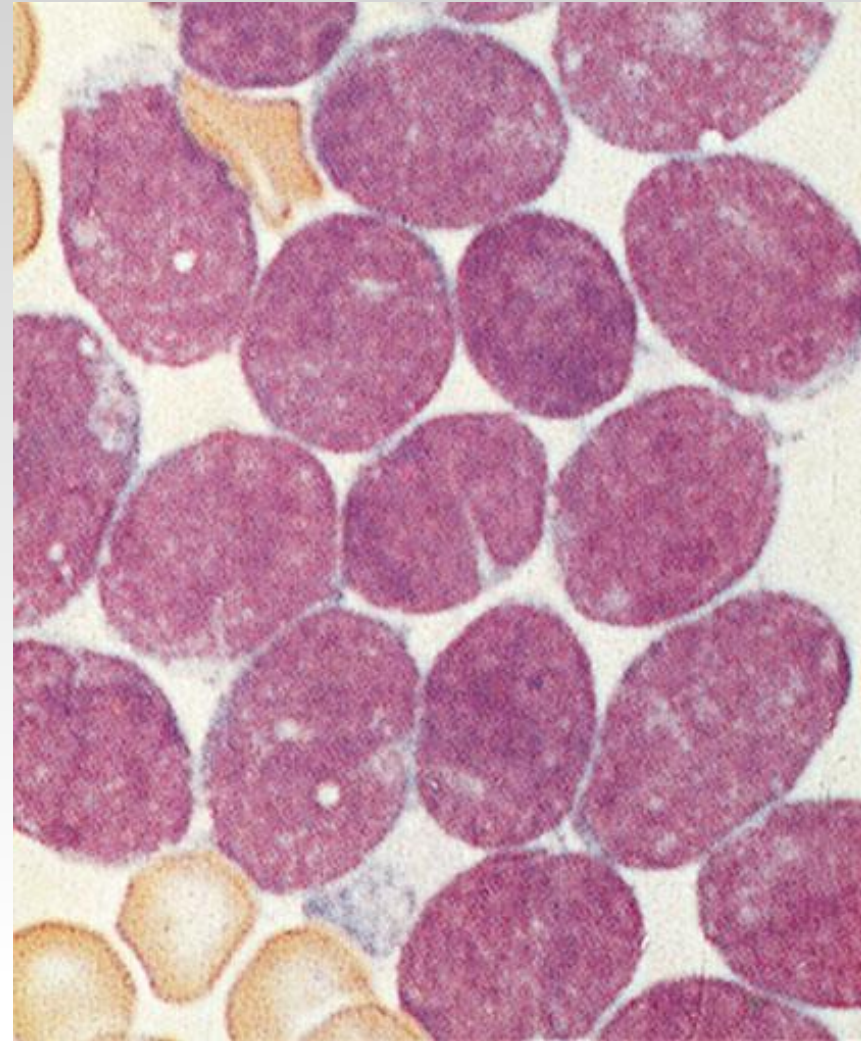
Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE



LEUCEMIA ACUTA LINFOIDE



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca

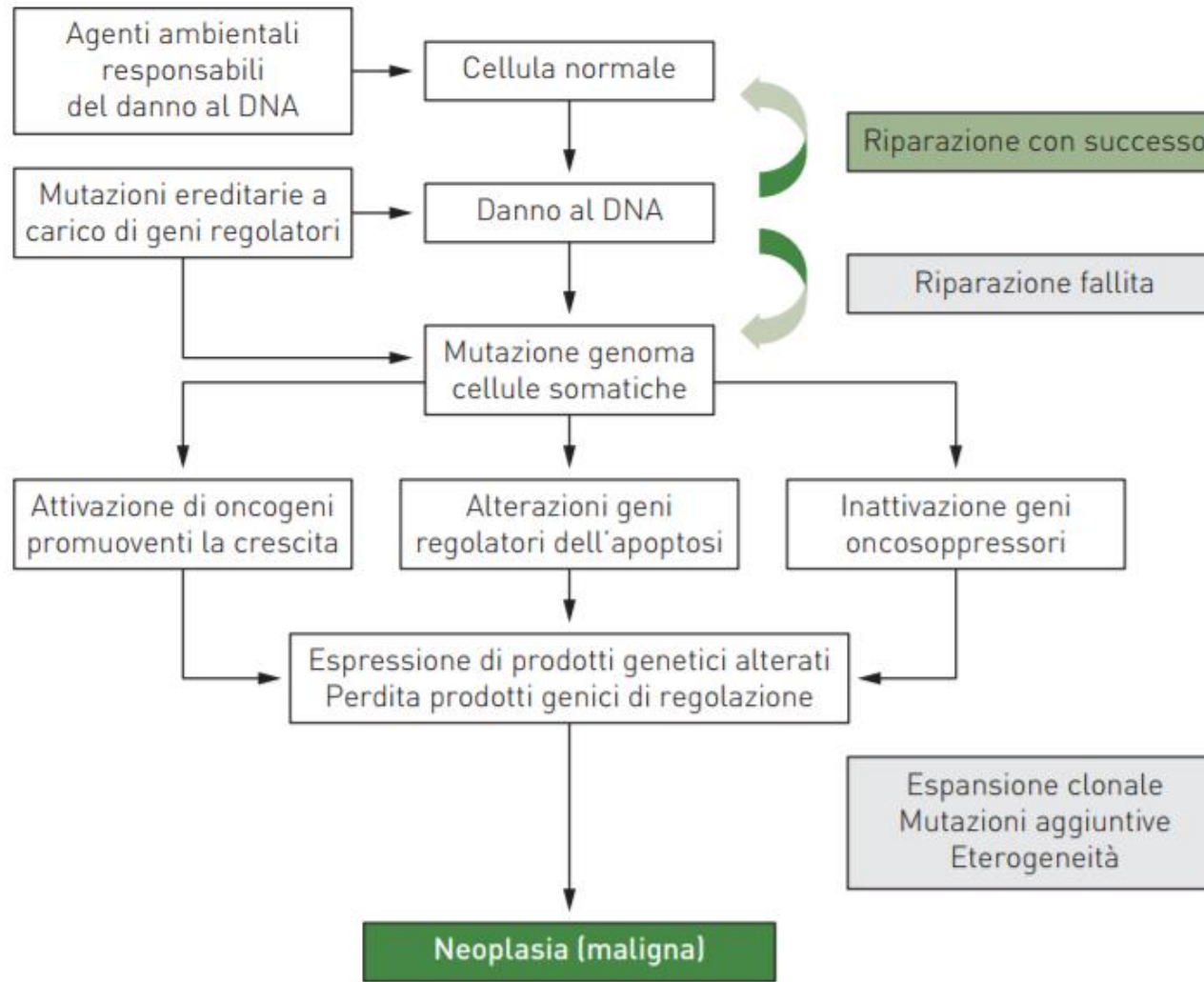


Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Le vie della cancerogenesi

«vie cancerogenetiche»



Quali sono i fattori di rischio dei tumori?

Fattore di rischio	Quota di tumori attribuibili a vari fattori di rischio	
	USA, 2012*	Regno Unito, 2010**
	%	%
Tabacco	33	19
Dieta	5	19
Sovrappeso, obesità	20	5
Inattività fisica	5	1
Abuso di bevande alcoliche	3	4
Fattori occupazionali	5	4
Infezioni	8	3
Radiazioni ionizzanti e esposizione a raggi UV	2	5
Inquinamento ambientale	2	-



Agenti cancerogeni per l'uomo e relativi tumori associati

	Sufficiente evidenza negli umani	Limitata evidenza negli umani
Agenti chimici e composti		
Formaldeide	Leucemia, nasofaringe	Cavità nasali e seni paranasali
Benzene	Leucemia	
Agenti occupazionali		
Alluminio	Polmone, vie urinarie	
Alcool isopropilico	Cavità nasali e seni paranasali	
Metalli		
Cromo	Polmone	Cavità nasali e seni paranasali
Nichel	Polmone, cavità nasali e seni paranasali	
Polveri e fibre		
Asbesto	Laringe, polmone, mesotelioma, ovaio	Colon-retto, faringe, stomaco
Polveri di cuoio, polveri di legno	Cavità nasali e seni paranasali	
Radiazioni		
Radio 222	Polmone	Leucemia
Radio 226 e radio 228	Osso, processo mastoide, seni paranasali	
Agenti biologici		
Virus Epstein-Barr	Linfomi, nasofaringe	Carcinoma linfoepiteliale, stomaco
Virus epatite B, C	Carcinoma epatocellulare	Colangiocarcinoma
Papilloma virus 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cervice	
Helicobacter pylori	Linfoma, stomaco	

Agenti cancerogeni per l'uomo e relativi tumori associati

	Sufficiente evidenza negli umani	Limitata evidenza negli umani
Abitudini personali		
Alcool	Mammella, colon-retto, laringe, fegato, esofago, cavità orale, faringe	Pancreas
Fumo di tabacco	Leucemia mieloide, cervice, colon-retto, rene, laringe, fegato, polmone, cavità nasali e seni paranasali, esofago, cavo orale, ovaio, pancreas, faringe, stomaco, uretere, vescica; in figli di fumatori: epatoblastoma	Mammella; in figli di fumatori: leucemia
Farmaci		
Ciclosporine	Linfomi non-Hodgkin, cute, altre sedi	
Estrogeni in menopausa	Endometrio, ovaio	Mammella
Contraccettivi con estrogeni e progesterone	Mammella, cervice, fegato	
Estrogeni e progesterone in menopausa	Mammella, endometrio	



LEUCEMIE ACUTE

- **ACCUMULO DI CELLULE IMMATURE (BLASTICHE) NEL MIDOLLO E NEI TESSUTI**
- **CELLULE BLASTICHE NEL SANGUE (LEUCEMIA, SANGUE BIANCO)**
- **INSUFFICIENTE PRODUZIONE D CELLULE MATURE (ERITROCITI, GRANULOCITI, PIASTRINE)**
- **SINTOMI E SEGNI “TUMORALI” (DA INFILTRAZIONE ACCUMULO IN ORGANI / TESSUTI)**
- **SINTOMI E SEGNI DI INSUFFICIENZA MIDOLLARE: ANEMIA, INFEZIONI, EMORRAGIE**



Diagnosi di Leucemia Acuta

ANNI '70

ESAME MORFOLOGICO DEI BLASTI

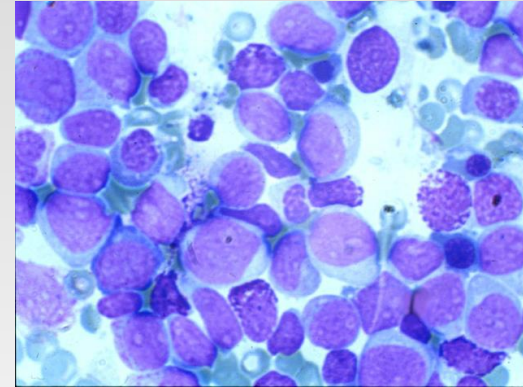
STRISCIO DI SP O S.MIDOLLARE COLORATO CON MAY

GRUNWALD-GIEMSA

IDENTIFICAZIONE LINEA:



- **LINFOIDE**
- **MIELOIDE**
- **MONOCITOIDE**
- **ERITROIDE**



MAY GRUNWALD-GIEMSA= soluzione di eosina e blu di metilene in alcool metilico che serve anche da fissativo.
GIEMSA= soluzione di eosina e di azur II in una miscela in parti uguali di glicerina ed alcool metilico.



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci

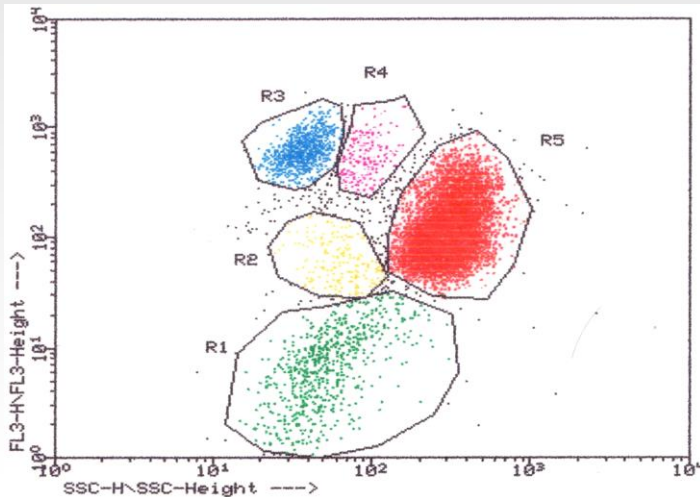


ANNI '80

ANTICORPI MONOCLONALI
(\Leftrightarrow Ag membrana cellulare, citoplasma, nucleo)

MICROSCOPIA A FLUORESCENZA

CITOFLUORIMETRIA



- ANALISI VELOCE, PRECISA, SENSIBILE IDENTIFICAZIONE LINEA CELLULARE
- VALUTAZIONE ETEROGENEITA'/STADIO MATURATIVO
- INDIVIDUAZIONE CARATT.FENOTIPICHE CORRELABILI CON GENOTIPO O UTILI PER LA MALATTIA MINIMA RESIDUA



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca

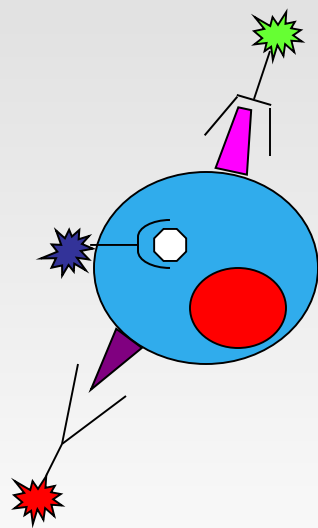


Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci

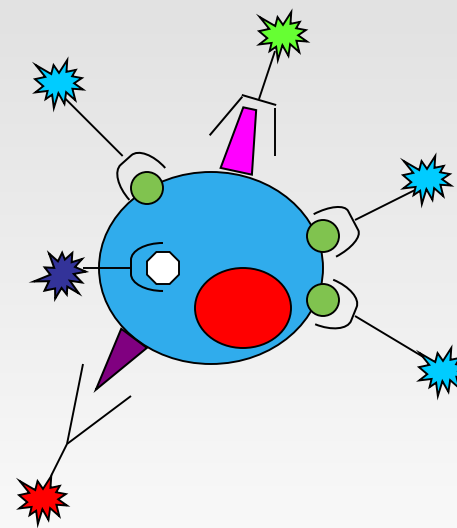


Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e Dentisti
REGGIO CALABRIA

ANALISI IMMUNOFENOTIPICA DELLE LEUCEMIE ACUTE



Cellula normale



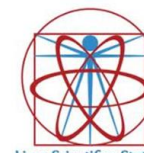
Cellula neoplastica



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



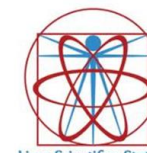
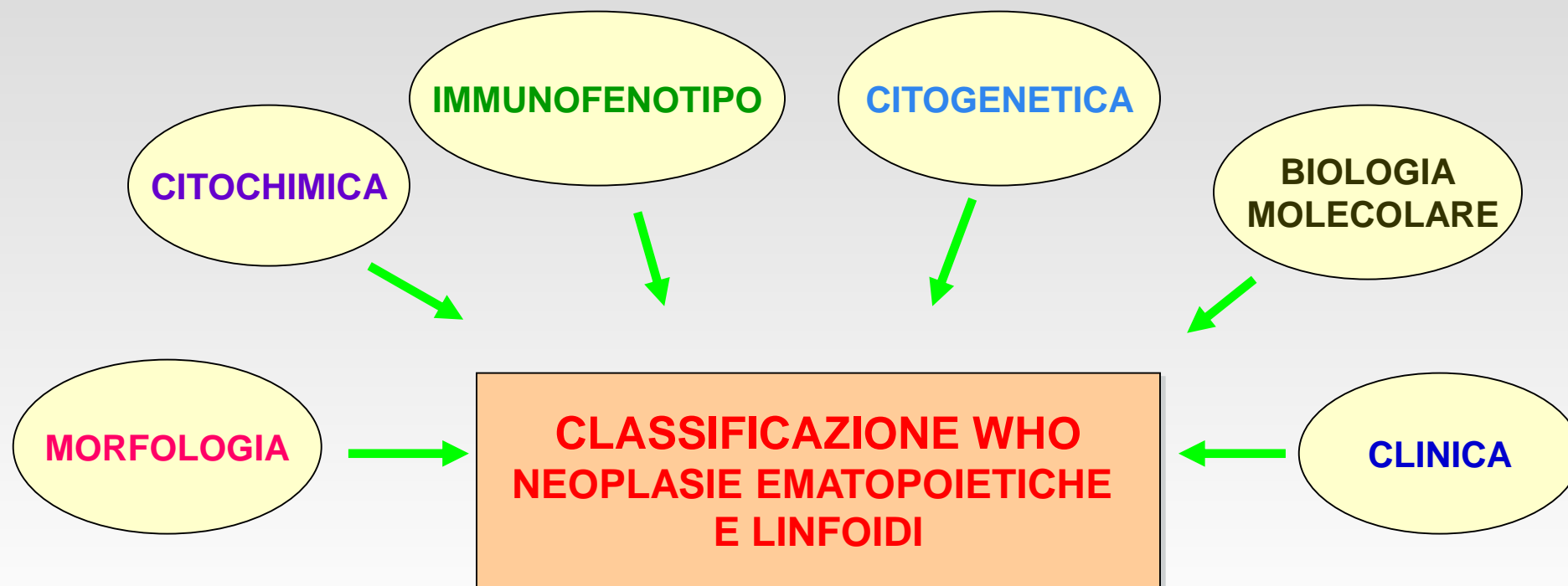
LEUCEMIE ACUTE

CRITERI CLASSIFICATIVI

1. **MORFOLOGICI** (IL FENOTIPO MORFOLOGICO SI BASA SULLA MORFOLOGIA DELLE CELLULE BLASTICHE COME SI VEDONO AL MICROSCOPIO OTTICO, COLORATE COL MAY-GRUNWALD-GIEMSA)
2. **IMMUNOFENOTIPICI** (FENOTIPO “IMMUNOLOGICO” PERCHE’ SI BASA SUL RICONOSCIMENTO DI PROTEINE CON ANTICORPI MONOCLONALI)
3. **CROMOSOMICI O CITOGENETICI** (FENOTIPO CROMOSOMICO, CHE SI BASA SULLA PRESENZA DI ALTERAZIONI CROMOSOMICHE MICROSCOPICAMENTE RILEVABILI)
4. **GENOTIPICI** (GENOTIPO) CHE SI BASA SU ALTERAZIONI GENICHE SPECIFICHE (GENI DI FUSIONE, DELEZIONI GENICHE)



Diagnosi di Leucemia Acuta



LEUCEMIE ACUTE

PATOGENESI DEI QUADRI CLINICO-PATOLOGICI

1. LA PROLIFERAZIONE SENZA MATURAZIONE DELLE CELLULE BLASTICHE LEUCEMICHE DETERMINA
 - INFILTRAZIONE E DANNO DI TESSUTI E ORGANI: LINFONODI, MILZA, CUTE, SISTEMA NERVOSO CENTRALE, SCHELETRO, ECC. (SINTOMI E SEGNI TUMORALI).
2. LA MANCATA O INSUFFICIENTE PRODUZIONE DI ERITROCITI, GRANULOCITI E PIASTRINE DETERMINA
 - ANEMIA
 - INFEZIONI
 - EMORRAGIE



PIASTRINOPENIA

Leucemia mieloide acuta:
petecchie emorragiche che ricoprono la parte superiore del torace e la faccia in una piastrinopenia grave.



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



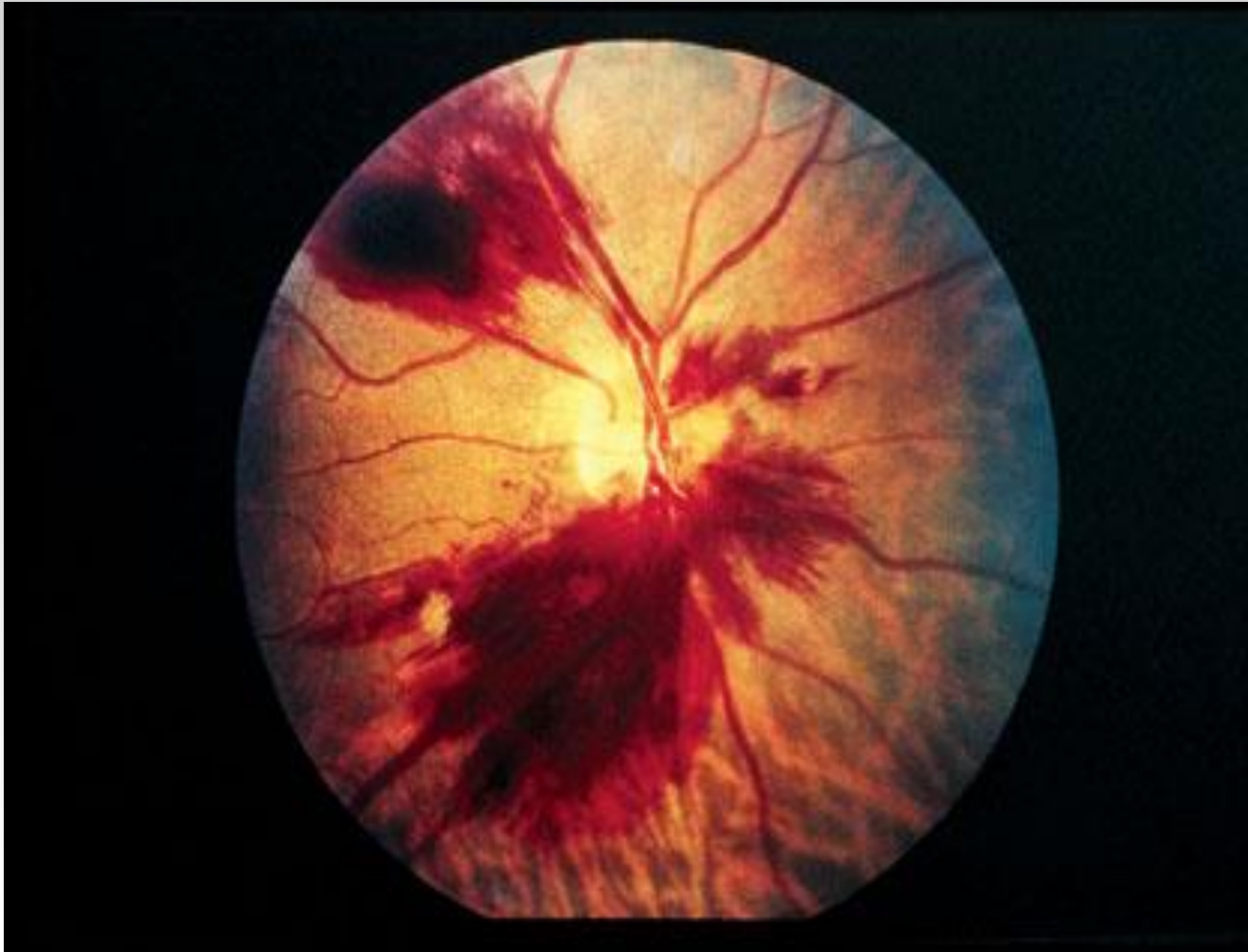
Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



PIASTRINOPENIA



**Emorragia retinica in un
paziente con LEUCEMIA
MIELOIDE ACUTA ed
importante trombocitopenia.**



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca

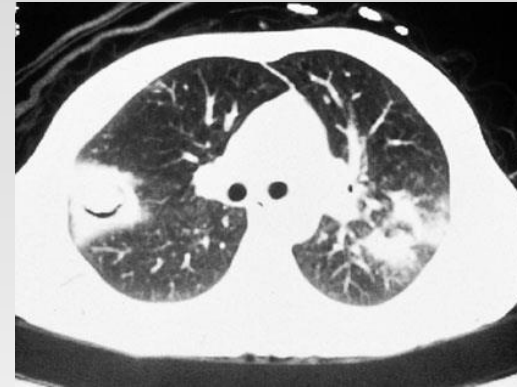
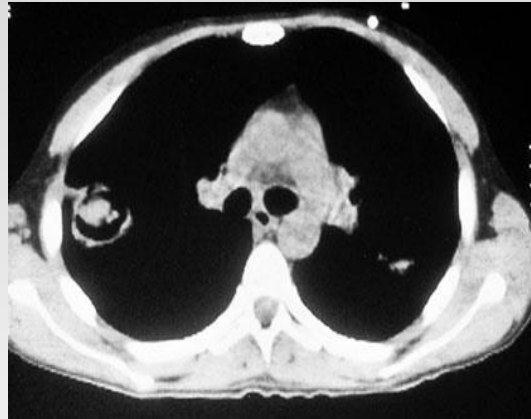
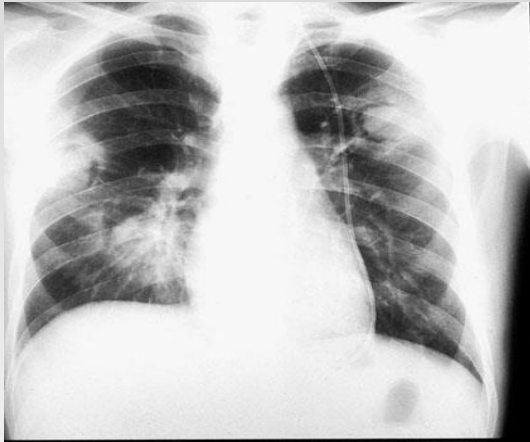


LEUCOPENIA-NEUTROPENIA = INFEZIONI

Leucemia mieloide acuta: è stato isolato *Staphylococcus aureus* (a) da un'infezione dell'orbita destra e tessuto circostante e (b) da un'ulcera necrotica eritematosa della cute



LEUCOPENIA-NEUTROPENIA = INFEZIONI, ASPERGILLOSI



Leucemia mieloide acuta: questa donna di 32 anni ha ricevuto ripetute chemioterapie per malattia refrattaria. Sono visibili tre cavità micotiche: (a) radiografia; (b, c) scansioni di tomografia computerizzata (TC). [(b, c)



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci

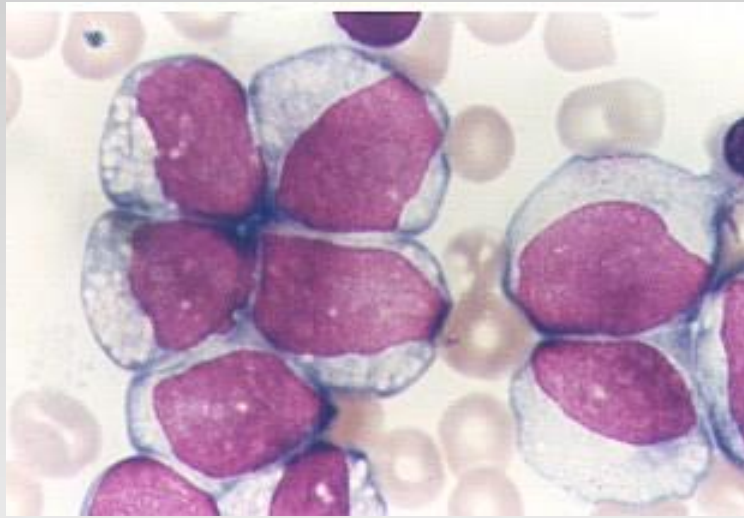


LEUCEMIE ACUTE MIELOIDI

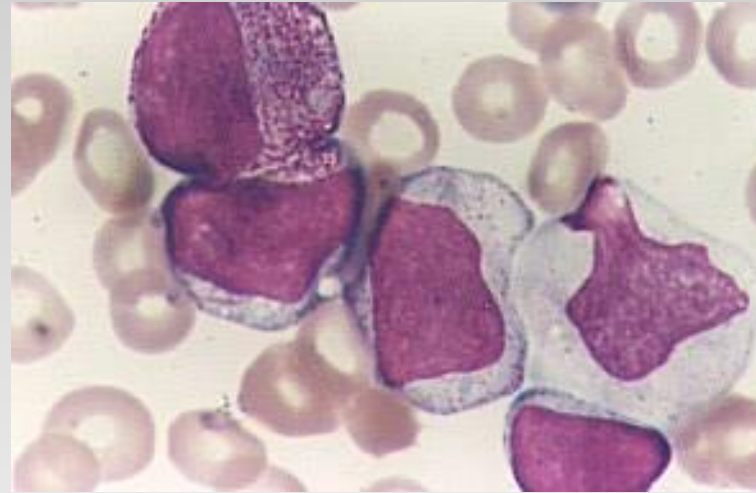
- LA FREQUENZA AUMENTA CON L'ETA' (ETA' MEDIANA 60-65 ANNI)
- SI DISTINGUONO IN
 - LEUCEMIE ACUTE "DE NOVO"
 - LEUCEMIE ACUTE SECONDARIE (A SINDROMI MIELODISPLASTICHE, AD ESPOSIZIONE AD AGENTI ONCOGENI NOTI, ...)
- I QUADRI CLINICO-PATOLOGICI SONO PREVALENTEMENTE QUELLI DELL'INSUFFICIENZA MIDOLLARE (ANEMIA, EMORRAGIE, INFEZIONI)
- L'INTERESSAMENTO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E' RARO



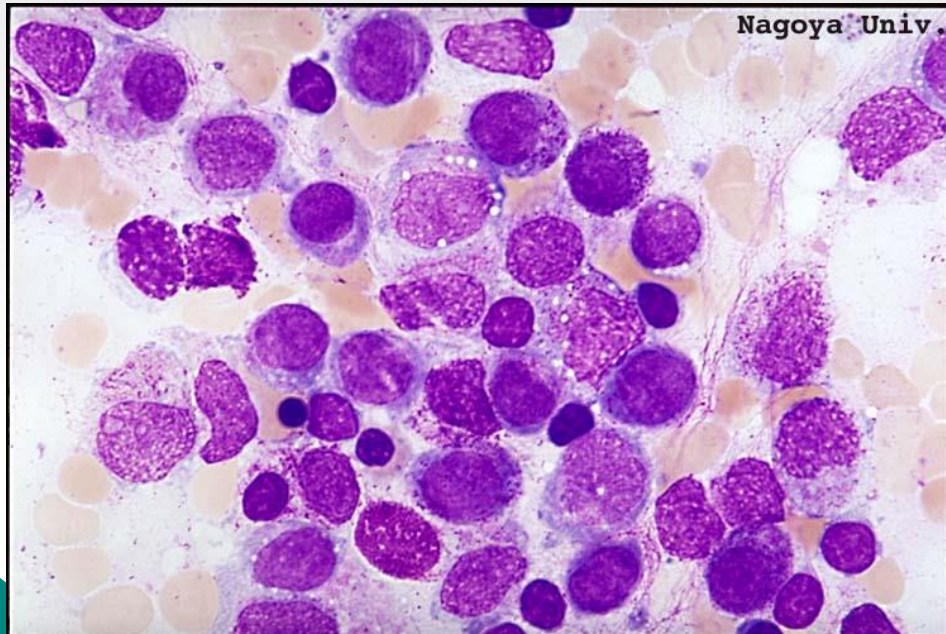
M1



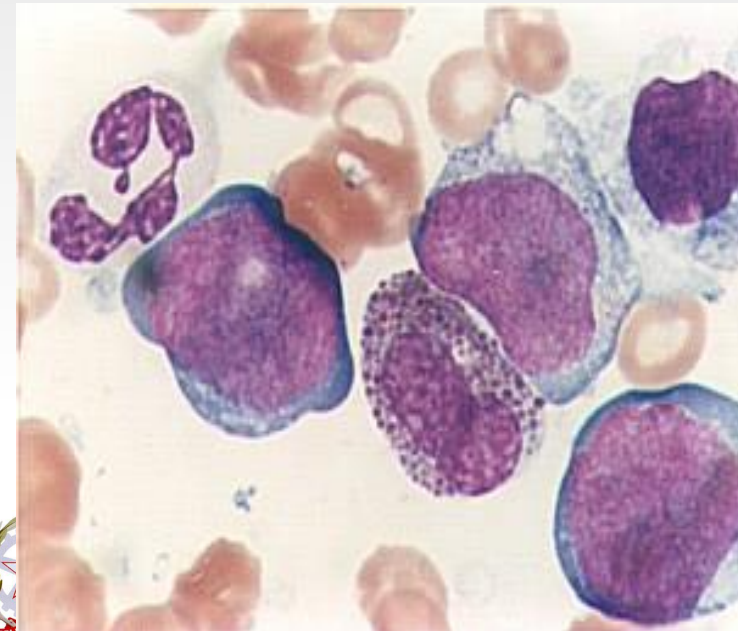
M2



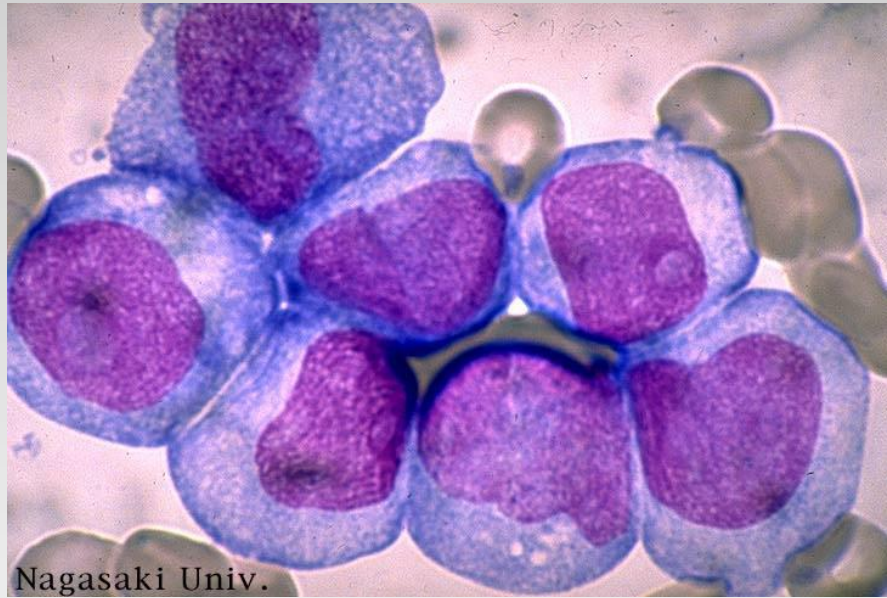
M3



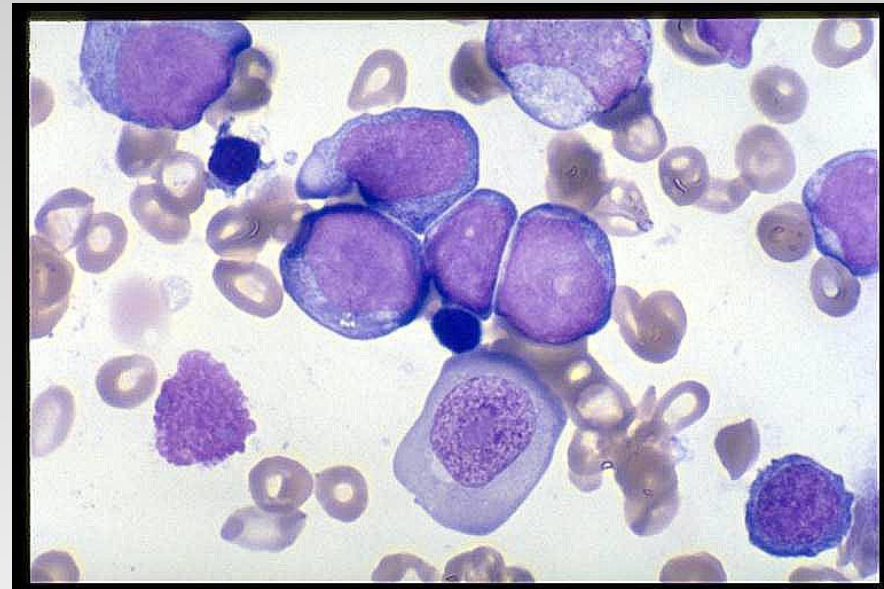
M4



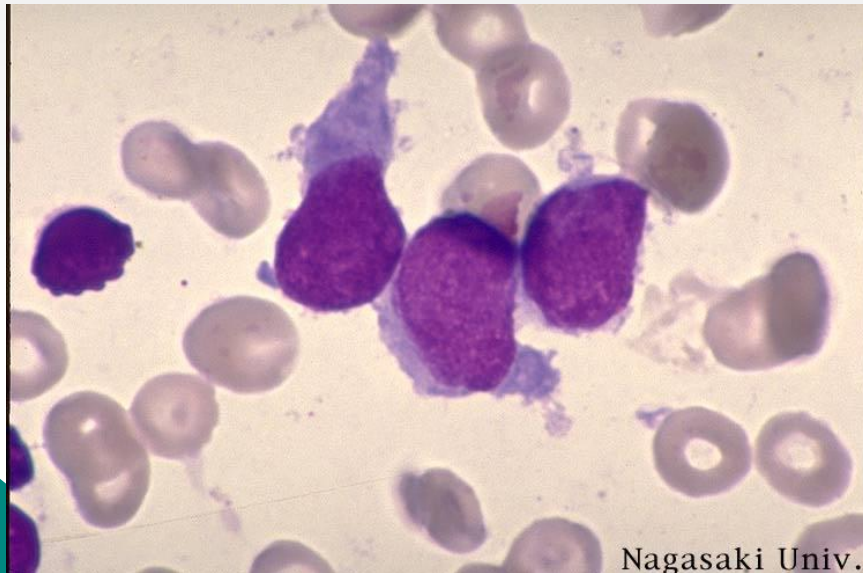
M5



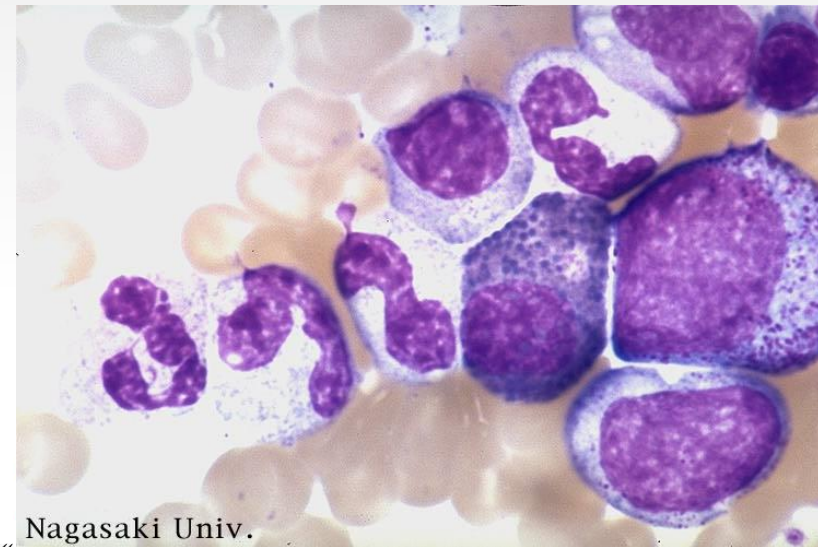
M6



M7



Normal BM



LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE

- **FREQUENZA MAGGIORE NEI BAMBINI. SONO IL TUMORE IN ASSOLUTO PIU' FREQUENTE NELLE ETA' PEDIATRICHE**
- **80% B-LINFOCITARIE (20% Ph POS)**
- **20% T-LINFOCITARIE**
- **LINFOADENOMEGALIE (SUPERFICIALI E MEDIASTINICHE)**
- **SPLENOMEGALIA**
- **SISTEMA NERVOSO CENTRALE**



LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE (LAL) CRITERI MORFOLOGICI (FAB)

L1. LINFOBLASTI PICCOLI, MORFOLOGICAMENTE OMOGENEI (BAMBINI)

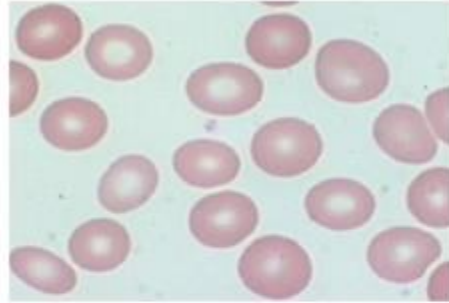
L2. LINFOBLASTI MORFOLOGICAMENTE ETEROGENEI (ADULTI)

L3. LINFOBLASTI IPERBASOFILI E VACUOLATI (RARA, MENO DEL 5%)

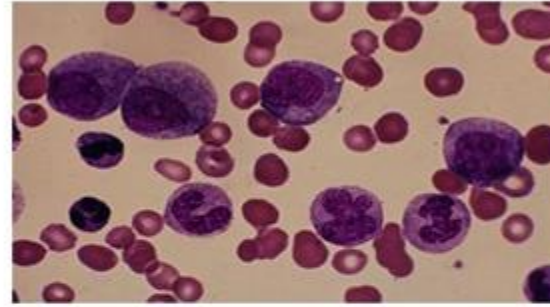


Leucemia Mieloide Cronica (LMC)

Sangue Periferico

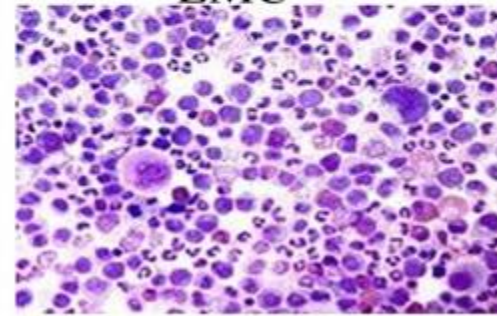
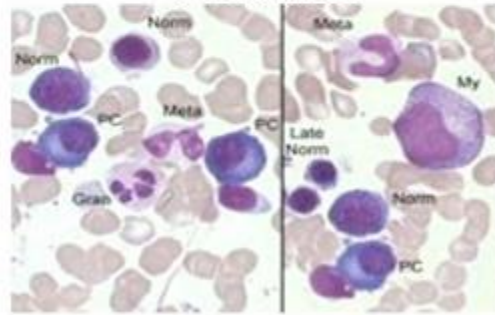


Normale



LMC

Midollo osseo



Cromosoma Philadelphia (Ph) presente nel 95% dei pazienti con LMC



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri

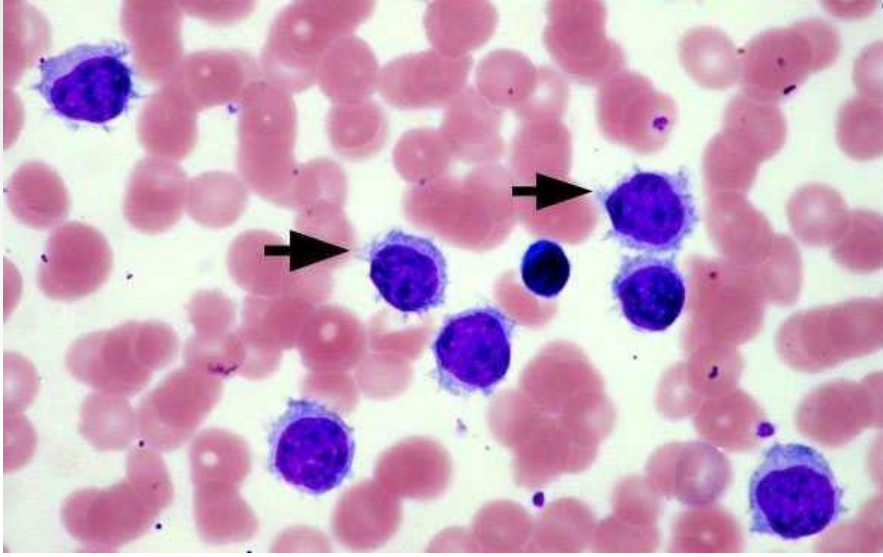
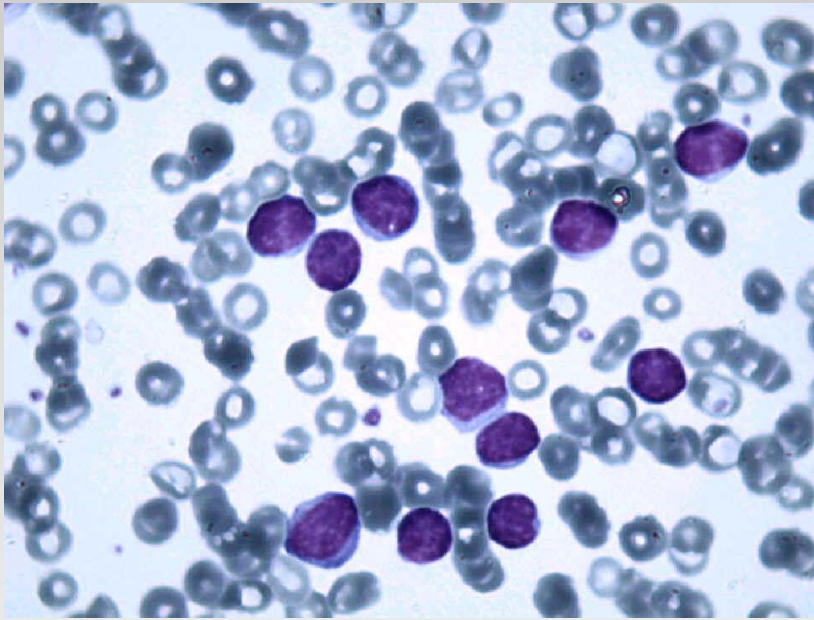
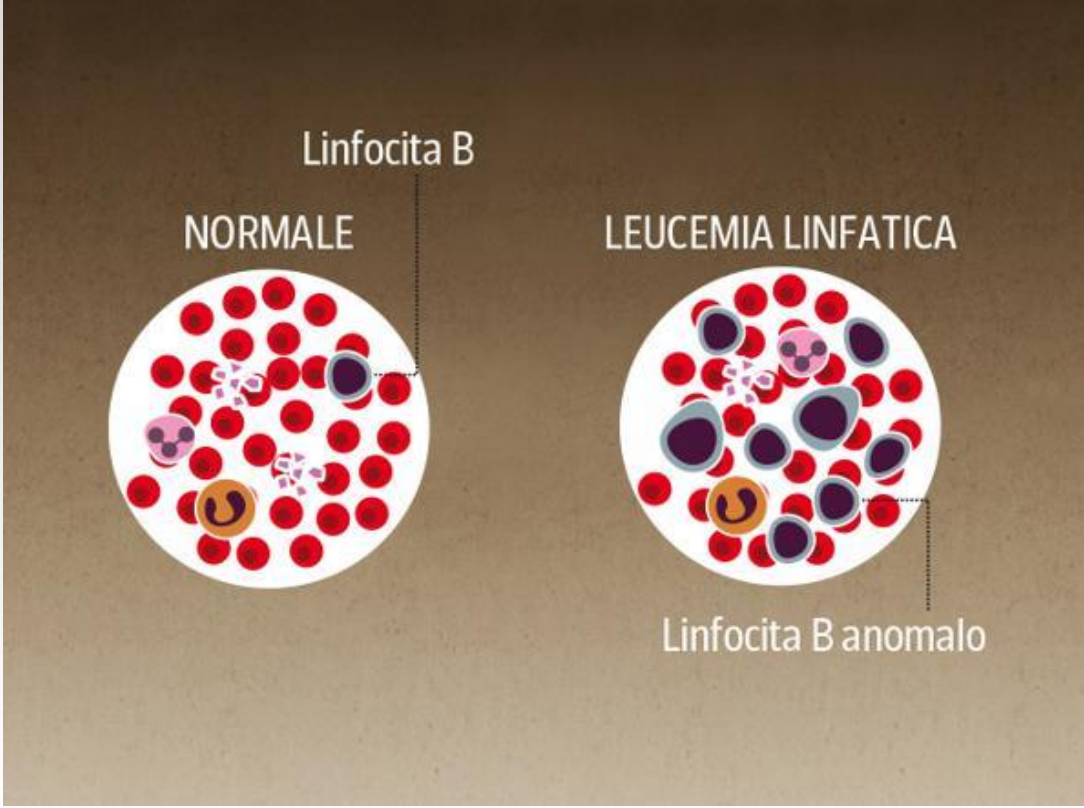


Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci





Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci

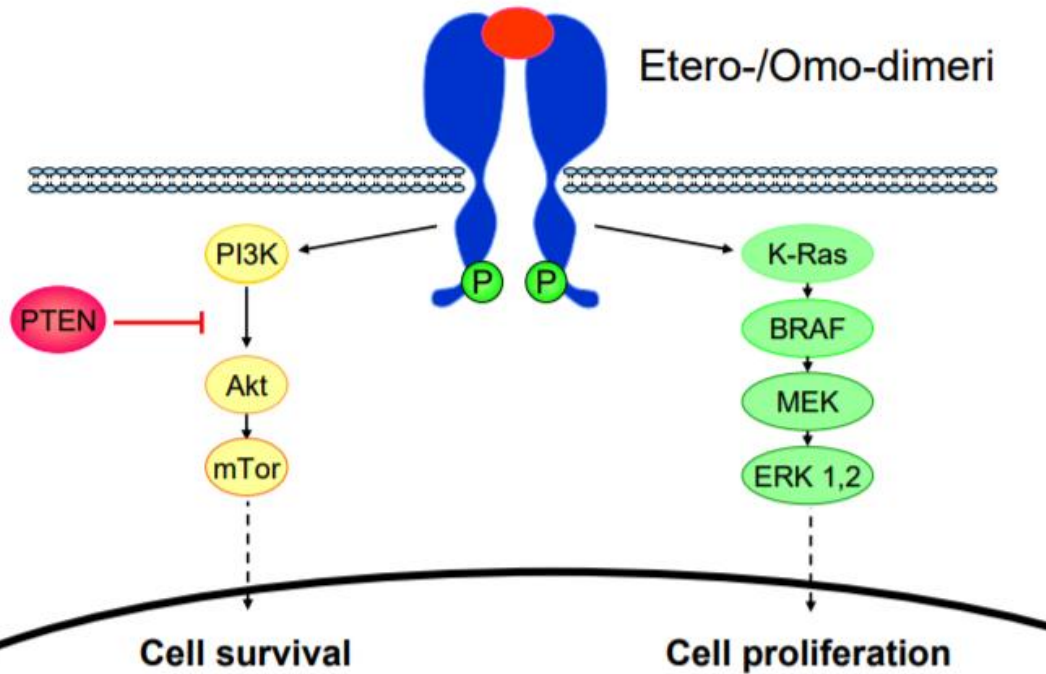


ORDINE PROVINCIALE DEI MEDICI CHIRURGI E DENTISTI
REGGIO CALABRIA

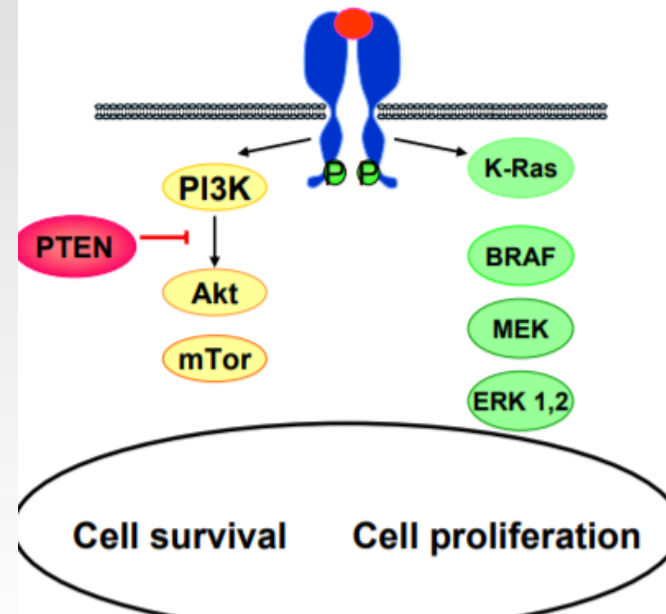
LEUCEMIE

CONCETTI GENERALI DI TERAPIA

Cellula normale



Cellula neoplastica



Alterazioni del recettore

- Sovraespressione proteica (amplificazione genica)
- Mutazioni

Alterazioni di proteine di trasduzione

- Mutazioni
- Perdita



LEUCEMIE

CONCETTI GENERALI DI TERAPIA



Chemioterapia dei tumori

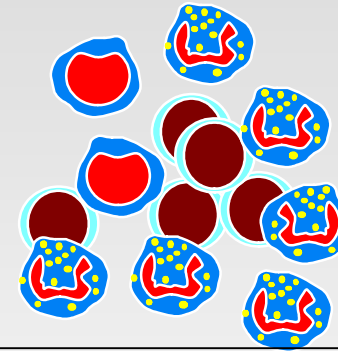
Somministrazione di più sostanze chimiche allo scopo di eliminare le cellule tumorali e impedirne la proliferazione. Nel corso della terapia vengono eliminate anche quelle cellule sane che, come quelle tumorali, sono caratterizzate da una veloce replicazione (come le cellule dei bulbi piliferi, del sangue, della mucosa gastrica). Di solito vengono somministrati più farmaci antineoplastici secondo una procedura chiamata *polichemioterapia*



Cosa è il trapianto di cellule staminali emopoietiche

Per trapianto si intende la sostituzione di un midollo osseo malato o non funzionante, con cellule staminali sane in grado di rigenerare tutte le cellule del sangue, ricostituendo le normali funzioni ematologiche e immunologiche.

Cellule staminali



1. Preparazione chemioterapia



2. Somministrazione chemioterapia



3. Infusione cellule staminali allogeniche

4. Fase di attesa per la rigenerazione delle cellule del sangue



Cellule staminali emopoietiche

Molte le indicazioni al trapianto

Emolinfopatie

Leucemie

Linfomi

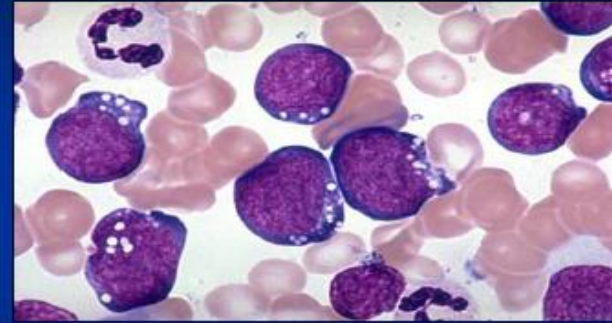
Mielomi

Mielodisplasie

Aplasie Midollari

M. Autoimmuni

Tumori



Errori Genetici

Talassemie

A. Fanconi

Emofilie



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



LEUCEMIE

Terapia di supporto: Sangue e Piastrine



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



LEUCEMIE

Terapia di Profilassi: Antibiotici



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Resistenza agli antineoplastici

Farmacologica

- "Santuari" farmacocinetici
- Scarso assorbimento
- Dose bassa
- Schema inadeguato

Fisiologica

- Volume eccessivo della neoplasia
- Presenza di aree di ipossia (dove vi è bassa frazione di crescita e minore capacità di penetrazione del farmaco)

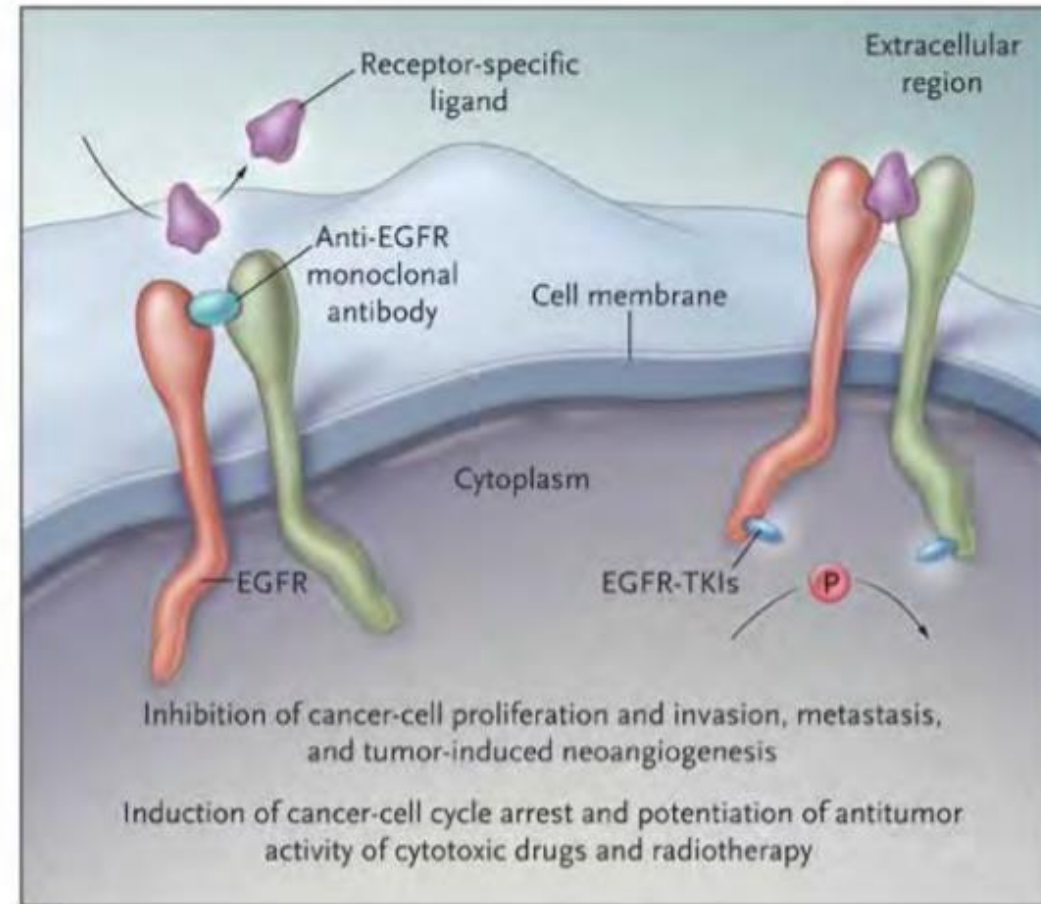
Cellulare

- **Intrinseca**: presente già alla prima somministrazione del farmaco
- **Acquisita**



„Target therapy“

- Anticorpi monoclonali diretti contro la parte extracellulare del recettore
- Inibitori del dominio tirosin-chinasico del recettore situato nella componente citosolica del recettore
- Inibitori di proteine di trasduzione



Ciardiello and Tortora, N Engl J Med 2008



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



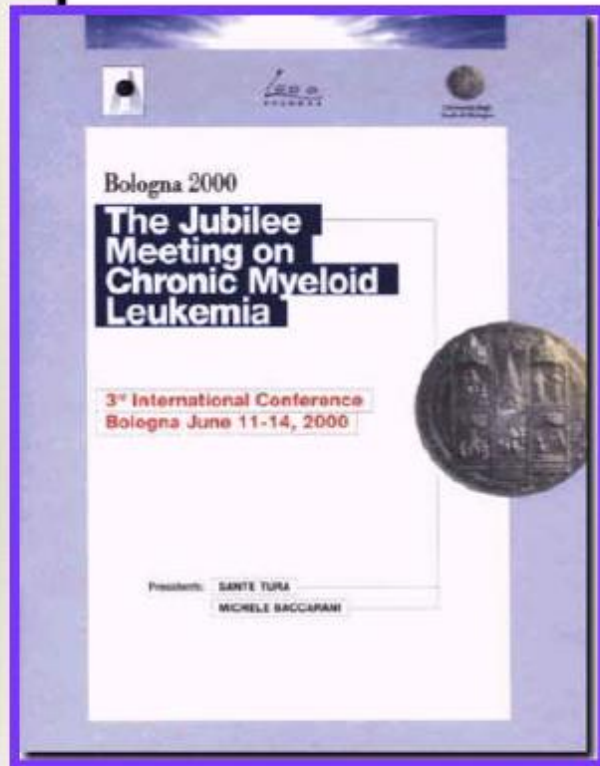
Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Una svolta epocale

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

EDITORIALS



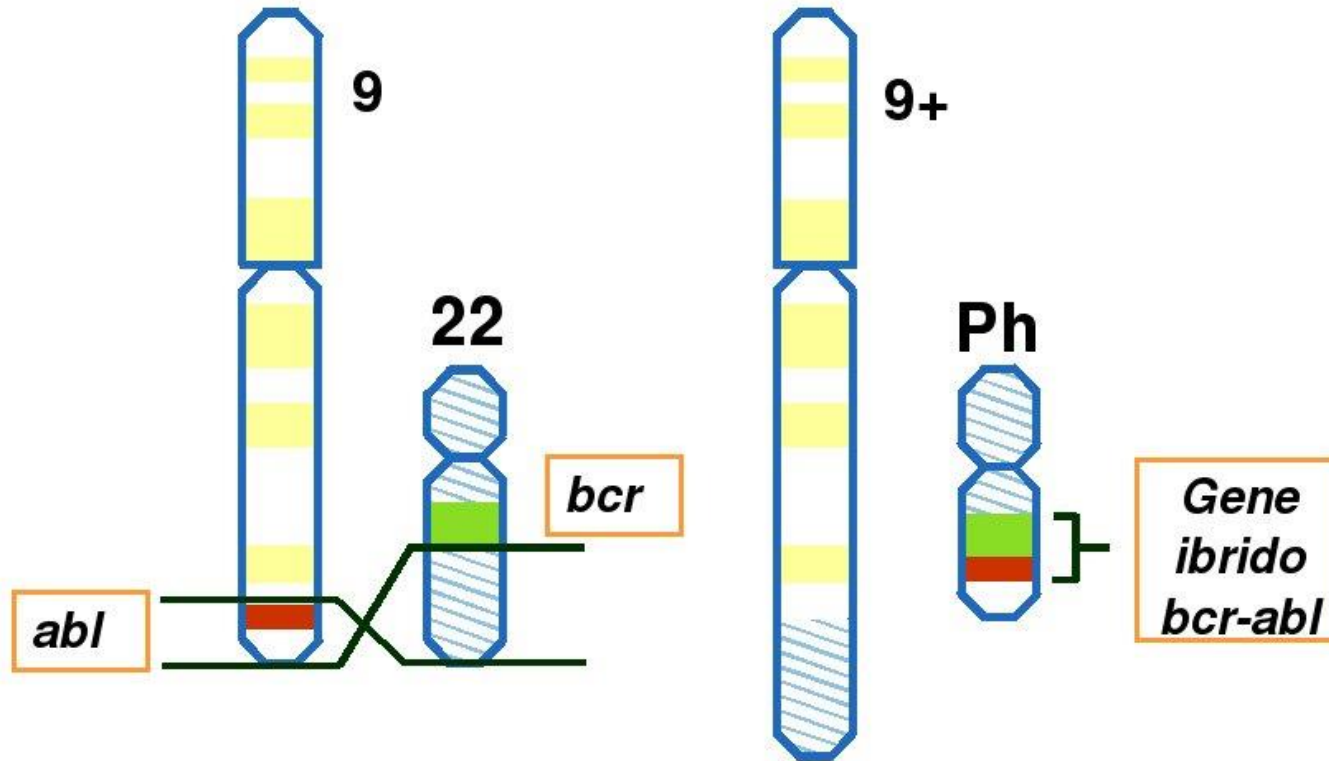
Imatinib Changed Everything

Dan L. Longo, M.D.

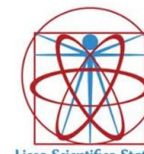
N ENGL J MED 376;10 NEJM.ORG MARCH 9, 2017



Il cromosoma Philadelphia (Ph)



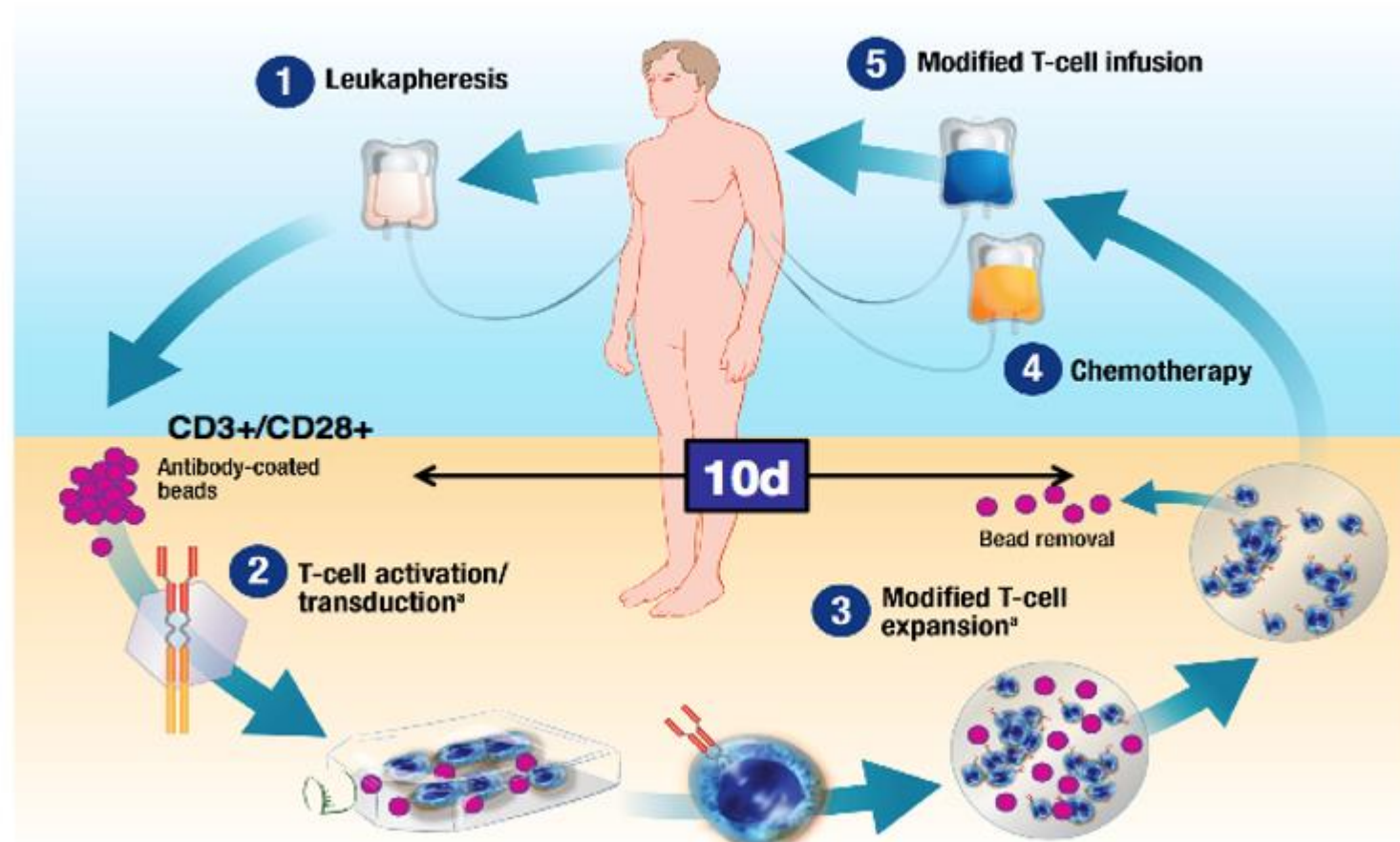
A seguito di una traslocazione, il gene Abelson (ABL - *abl*) passa dal cromosoma 9 alla regione di raggruppamento dei punti di rottura (Breakpoint Cluster Region, BCR, in inglese) del cromosoma 22, con formazione di un gene chimera Bcr-Abl. La proteina di fusione è una tirosin-chinasi sempre attiva.



Le Car-T Cell al centro della ricerca anti-cancro

CART19 Study Overview*

Porter DL, et al. *N Engl J Med.* 2011;365(8):725-733
Kalos M, et al. *Sci Transl Med.* 2011;3:95ra73
Grupp S, et al. *N Engl J Med.* 2013;368:1509-1518



La terapia cellulare con linfociti geneticamente modificati