

Venerdì, 29 Agosto 2025

Lo studio dell'Università di Trento e di quella di Yale

Leucemia pediatrica acuta, verso una terapia

L'Università di Trento e quella di Yale hanno individuato un potenziale percorso di trattamento medico per la leucemia megacarioblastica acuta. Si tratta di un tipo di tumore del sangue che colpisce in particolare individui in età infantile. Lo studio aiuta a comprendere il coinvolgimento dell'RNA nello sviluppo della malattia e apre a nuovi possibili sistemi terapeutici. L'articolo ha ottenuto la copertina della rivista specializzata Blood.

La leucemia megacarioblastica acuta (Amkl) è una forma rara e aggressiva di leucemia mieloide acuta che colpisce i megacariociti, le cellule che producono le piastrine. Si manifesta più comunemente nella fascia di età pediatrica, di solito sotto i cinque anni, in particolare in soggetti con sindrome di Down. In Italia colpisce circa sei-sette persone all'anno.

Ad oggi le terapie principali consistono nella chemioterapia e nel trapianto di cellule staminali. Ma non sempre chi riceve questi trattamenti risponde alle cure. Tra i motivi, c'è la scarsa conoscenza del meccanismo di azione della patologia.

Uno strumento in più per affrontare la malattia potrebbe arrivare da uno studio condotto dall'Università di Yale insieme all'Università di Trento. Nel gruppo di ricerca internazionale c'è **Toma Tebaldi**, professore di Biologia molecolare al Dipartimento di Biologia cellulare, computazionale e integrata dell'Università di Trento che è tra i co-corresponding author dell'articolo scientifico.

Il lavoro è frutto della collaborazione tra il laboratorio di RNA and Disease Data Science guidato dal docente, il policlinico di Milano con Giulia Biancon, e i laboratori della Yale University, con Madeline Mayday e Manyi Wei e con a capo Diane Krause e Stephanie Halene. Hanno partecipato anche **Irene Moratti** e **Christian Ramirez**, entrambi del team di Tebaldi.

Gli autori e le autrici, dopo aver analizzato molteplici dati di sequenziamento dell'RNA, hanno identificato il meccanismo alla base della relazione tra lo sviluppo della malattia e una specifica alterazione genetica che si verifica principalmente durante l'infanzia e che provoca la formazione di una proteina mutante. Si tratta in pratica di due geni che normalmente nel genoma sono separati e che invece vanno a formare una proteina unica (RBM15-MKL1) attraverso un processo di fusione. Fusione che provoca il tumore.

Hanno quindi ipotizzato che la proteina mutante alteri un processo (chiamato modifica m6A), che serve ad indirizzare il comportamento di particolari RNA responsabili della trasmissione di informazioni genetiche dal DNA. Hanno infine scoperto che la proteina mutante può legare e modificare l'RNA, dirottando i normali processi di m6A e cambiando il modo in cui l'RNA si comporta normalmente, attivando in particolare in una via di segnalazione critica per i tumori, chiamata WNT.

Dal punto di vista clinico, lo studio rivela il meccanismo di insorgenza di questo tipo di leucemia e rappresenta un passo avanti nella comprensione della malattia. Dal punto di vista della biologia molecolare, aggiunge di un tassello importante per capire l'impatto delle alterazioni dell'RNA sulle malattie umane.

Quali le prospettive che si aprono?

«Adesso che sappiamo che la proteina mutante agisce sull'RNA e sulle sue modifiche, l'obiettivo è provare a usare terapie innovative e farmaci mirati, già in fase di sviluppo, che vadano a colpire le alterazioni dell'RNA per correggerle», risponde **Toma Tebaldi**.

Parlando di RNA, negli ultimi mesi sono stati annunciati tagli alla ricerca negli Usa, uno dei paesi leader in questo ambito. Qualche preoccupazione non manca. «Gli strumenti di collaborazione con gli enti statunitensi stanno cambiando, e bisognerà trovare nuove soluzioni per accedere a fondi comuni», ammette Tebaldi.

Lo studio dal titolo "RBM15-MKL1 fusion protein promotes leukemia via m6A methylation and WNT pathway activation" è pubblicato su Blood (<https://doi.org/10.1182/blood.2024027712>) e ha ottenuto la

copertina della versione cartacea dell'ultimo numero della rivista appena pubblicato

<https://ashpublications.org/blood/issue/146/9>

È stato supportato finanziariamente anche da Airc, oltre che con fondi ministeriali del Pnrr.

(p.si.)