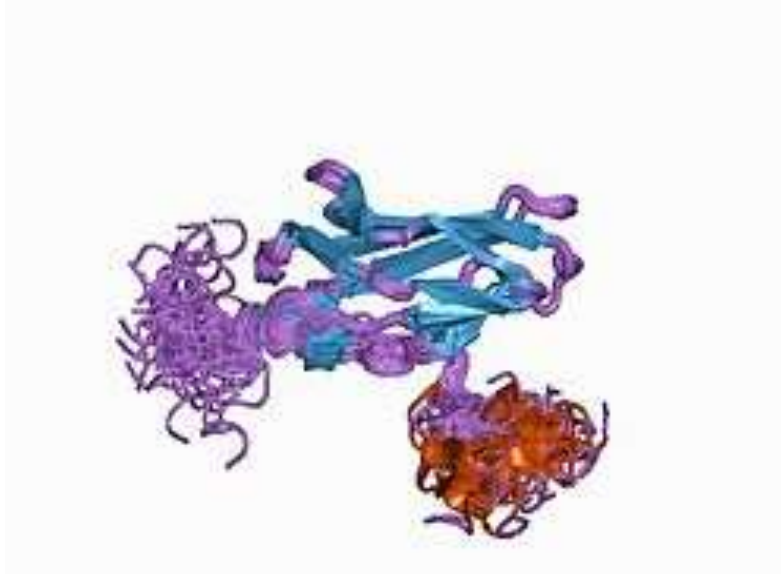


23Gennaio

## **Disturbo piastrinico familiare *RUNX1*: CD74 sopprime l'infiammazione e previene l'ematopoiesi difettosa**

I pazienti con disturbo piastrinico familiare non solo presentano trombocitopenia e disfunzione piastrinica, ma sono anche a più alto rischio di sviluppare neoplasie ematologiche.



La disfunzione piastrinica familiare (FPD) è associata a mutazioni germinali *RUNX1*, che stabiliscono uno stato preleucemico e aumentano il rischio di sviluppare leucemia. Attualmente, non esistono strategie di intervento per prevenire la progressione della leucemia.

*Owen CJ et al. Five new pedigrees with inherited RUNX1 mutations causing familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancy. Blood. 2008 Dec 1;112(12):4639-45.*

*Chen MJ et al. Runx1 is required for the endothelial to haematopoietic cell transition but not thereafter. Nature. 2009 Feb 12;457(7231):887-91*

Un team di 14 centri di ricerca coordinati dal Knight Cancer Institute, Oregon Health & Science University, Portland,



**KNIGHT  
CANCER INSTITUTE**  
*Oregon Health & Science University*

nel report

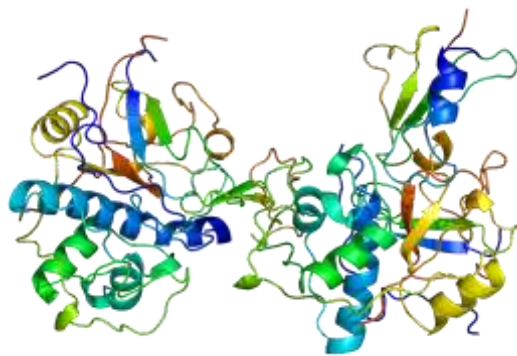
*Mohammadhosseini M et al.*

**Targeting the CD74 signaling axis suppresses inflammation  
and rescues defective hematopoiesis in *RUNX1*-familial platelet disorder.**

*Sci Transl Med. 2025 Jan 8;17(780):eadn9832.*

Sono stati utilizzati campioni di pazienti con disturbo piastrinico familiare causato da mutazioni *RUNX1* e hanno trovato una differenziazione alterata delle cellule mieloidi e megacariopoiesi insieme a percorsi infiammatori e di pro-sopravvivenza aumentati.

Questi percorsi sono stati collegati a un aumento della segnalazione **CD74** nei pazienti con malattia preleucemica. L'inibizione genetica e farmacologica di **CD74** o dei target a valle **JAK1/2 e mTOR** nelle cellule dei pazienti o nei topi **mutanti RUNX1** ha limitato l'infiammazione e la differenziazione patogena.



#### CD74

La catena gamma dell'antigene di istocompatibilità di classe II HLA, nota anche come catena invariante associata agli antigeni HLA-DR o CD74 (Cluster of Differentiation 74), è una proteina che nell'uomo è codificata dal gene CD74. La catena invariante (abbreviata Ii) è un polipeptide che svolge un ruolo critico nella presentazione dell'antigene. È coinvolta nella formazione e nel trasporto di complessi peptidici MHC di classe II per la generazione di risposte delle cellule T CD4+. La forma di superficie cellulare della catena invariante è nota come CD74. CD74 è un recettore di superficie cellulare per il fattore inibitorio della migrazione dei macrofagi citochinici (MIF).

Questi risultati suggeriscono che l'inibizione della segnalazione **CD74** potrebbe essere una potenziale strategia terapeutica per questi pazienti.

Il **sequenziamento dell'RNA** a singola cellula ( $n = 10$ ) combinato con l'analisi funzionale di campioni di pazienti con *RUNX1*-FPD ( $n > 75$ ) ha rivelato che le **cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC) FPD** mostravano una maggiore differenziazione mieloide e sopprimevano la megacariopoiesi a causa dell'aumentata attivazione di vie di prosopravvivenza e infiammatorie.

Il midollo osseo di pazienti con ***RUNX1*-FPD** conteneva un elevato ambiente citochinico, esercitando **uno stress infiammatorio cronico sulle HSPC.**

Le HSPC *RUNX1*-FPD erano mieloidi, avevano un maggiore auto-rinnovamento ed erano resistenti all'esaurimento mediato dall'infiammazione, inoltre ha mostrato un'elevata espressione di trascrizione e proteine di CD74 allo stadio preleucemico rispetto a quella dei controlli sani, che è rimasta elevata dopo la trasformazione del paziente in leucemia.

Inoltre, la segnalazione mediata da CD74 è stata esagerata nelle HSPC *RUNX1*-FPD rispetto ai controlli sani, portando all'attivazione dei percorsi mTOR e JAK/STAT con una maggiore produzione di citochine.

Il targeting genetico e farmacologico di CD74 con ISO-1 e i suoi target a valle JAK1/2 e mTOR ha invertito i difetti di differenziazione *RUNX1* -FPD in vitro e in vivo e ha ridotto l'infiammazione. Complessivamente questi risultati evidenziano che **l'infiammazione è un evento precoce nella patogenesi di *RUNX1* -FPD e la segnalazione CD74 è uno dei driver di questa infiammazione.**

**Il riutilizzo di JAK1/2i (ruxolitinib) e mTORi (sirolimus) e la promozione dell'impiego degli inibitori di CD74 in ambito clinico come strategia di intervento precoce potrebbero essere utili per migliorare il fenotipo dei pazienti con *RUNX1* -FPD e prevenire la progressione mieloide.**

**Dove vai, tu, America, la notte,  
nella tua macchina scintillante?**

*Jack Kerouac*

