

## STUDIO ARRAY-BASED COMPARATIVE GENOMIC HYBRIDIZATION DEI LINFOMI PRIMITIVI CUTANEI EPIDERMOTROPI AGGRESSIVI CD8+

Daniele Fanoni<sup>1</sup>, Francesca Novara<sup>2</sup>, Luigia Venegoni<sup>1</sup>, Orsetta Zuffardi<sup>2</sup>, Carlo Crosti<sup>1</sup>, Emilio Berti<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Anestesiologia, Terapia Intensiva e Scienze Dermatologiche, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano - Università degli Studi di Milano

<sup>2</sup>Dipartimento di Malattie Umane ed ereditarie, Sezione di Genetica Medica, Università di Pavia

<sup>3</sup>Università di Milano Bicocca

Il linfoma cutaneo a cellule T citotossico CD8+ epidermotropo aggressivo (AeCD8+cx) è una forma molto rara di linfoma cutaneo a cellule T, appartenente al gruppo dei linfomi a cellule T primitivi cutanei periferici non altrimenti specificati (PC-PTL/NOS), secondo la classificazione WHO/EORTC del 2005, ed è stato descritto per la prima volta da Berti et al. nel 1999. Questo tipo di neoplasia presenta una proliferazione epidermotropa di linfociti T CD8+ citotossici (TIA-1+, GrB+, Perforin+), a decorso clinico aggressivo non responsivi alla polichemioterapia e al trapianto. Abbiamo condotto un'analisi di Array-based Comparative Genomic Hybridization (arrayCGH) su DNA estratto dalle lesioni cutanee di 13 pazienti affetti da AeCD8+cx al momento della diagnosi. Dai risultati è emersa la presenza di alcune regioni cromosomiche alterate in un numero significativo di pazienti. Tra queste le più interessanti risultano essere le amplificazioni del 3p21, 7q, 8q24, 11q12-q13, 16p, 17q, trisomia 19, e 22q, oltre alla delezione del 9p21. All'interno di queste regioni sono contenuti molti geni coinvolti nella regolazione di processi biologici che possono giocare un ruolo fondamentale nella patogenesi o nello sviluppo di questo linfoma. Nella delezione del 9p21 emerge la nullisomia dei geni CDKN2A e CDKN2B che sono inibitori specifici delle chinasi ciclina-dipendente che si legano alla ciclina D. Risulta quindi che l'impossibilità di inibire l'attivazione di questa ciclina possa portare ad una iperattività di quest'ultima con conseguente aumentata proliferazione linfocitaria. Per quanto riguarda le regioni amplificate sembrerebbero essere importanti alcuni geni che portano ad una aumentata attivazione del JAK/STAT signaling pathway. In particolare le duplicazioni di JAK3, STAT3 e STAT5 potrebbero giustificare il fenotipo a cellule CD8 e il comportamento aggressivo dei linfociti neoplastici. L'amplificazione di JAK3 è dovuta alla presenza di trisomia 19 totale o parziale. In questo cromosoma sembrano essere contenuti diversi geni che se overespressi portano ad una proliferazione incontrollata di linfociti come ad esempio JUNB, JUND, KIR3DL2, AKT2, LYL1 e RELB.

Questi dati costituiscono la base per l'interpretazione molecolare di questa patologia e andranno corredati con le analisi di espressione genica e RT-PCR al fine di determinare un miglior approccio terapeutico.