

## Caratterizzazione del profilo di espressione di *FLT3* nella leucemia linfoblastica acuta per nuove possibili opportunità di terapia mirata

Peccatori Nicolò<sup>1</sup>, Procopio Simona<sup>1</sup>, Rebellato Stefano<sup>1</sup>, Quadri Manuel<sup>1</sup>, Curto Alessia<sup>1</sup>, Valsecchi Luigia<sup>1</sup>, Villa Sara<sup>1</sup>, Saitta Claudia<sup>1</sup>, Cazzaniga Giovanni,<sup>1,2</sup> Bardini Michela <sup>1</sup>, Fazio Grazia <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italia

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano-bicocca, Monza, Italia

Le mutazioni del gene *FLT3* rappresentano una delle più frequenti alterazioni genetiche della leucemia mieloide acuta pediatrica e dell'adulto e rivestono una grande importanza dal punto di vista prognostico e terapeutico grazie alla disponibilità di specifici ed efficaci inibitori di *FLT3* (FLT3i). Il possibile ruolo di *FLT3* nel contesto della Leucemia Linfoblastica Acuta pediatrica a fenotipo B (B-LAL) è invece ancora poco noto. Vengono di seguito presentate alcune evidenze preliminari dell'over-espressione di *FLT3* in specifici sottogruppi di LAL come possibile nuovo target terapeutico.

In primo luogo, è stata esaminata l'espressione di *FLT3* in diversi sottotipi molecolari di LAL tramite RNA-seq in una coorte di pazienti arruolati ai protocolli AIEOP-BFM 2009/2017 e Interfant-06 individuando i sottogruppi ZNF384r, KMT2Ar e PAX5r come quelli caratterizzati da maggiore over-espressione di *FLT3*. Questo dato è stato successivamente validato tramite quantificazione con RT-qPCR dell'espressione di *FLT3* negli stessi pazienti ed in linee cellulari che presentano gli stessi geni di fusione.

A seguire, sui campioni derivati da Patient Derived Xenograft (PDX) della coorte di pazienti PAX5r e KMT2Ar è stato eseguito un *drug screening* esteso, tramite una piattaforma semi-automatizzata di *high-throughput screening* (HTS) con 174 farmaci antineoplastici. Dall'HTS è emersa una diffusa sensibilità (DSS>10) a diversi FLT3i (Midostaurina, Lesatutinib, Quizartinib, Sorafenib, Gilteritinib, Crenolanib) sia per *KMT2Ar* (DSS medio 27.4) che per PAX5r (DSS medio 24.5).

Abbiamo selezionato Gilteritinib, un inibitore di 2° generazione, sulla base dello screening e della sua nota efficacia nell'inibizione di *FLT3*. In seguito ne abbiamo testato l'efficacia in monoterapia dapprima su una linea cellulare PAX5r (NALL1) e successivamente sui blasti di PAX5r PDX (n=4). Da questi dati preliminari, emerge come l'over-espressione di *FLT3* in specifici sottogruppi di pazienti potrebbe rappresentare una opportunità di terapia personalizzata anche nel contesto della B-LLA. Ulteriori studi saranno estesi nei diversi sottogruppi anche in combinazione con chemioterapici.