



In prima linea contro le istiocitosi: il Meyer, centro di riferimento nazionale

Le istiocitosi sono un gruppo molto eterogeneo di disordini caratterizzati dalla proliferazione e dall'accumulo tissutale di fagociti mononucleati. Si distinguono: i disordini che originano dalle cellule dendritiche, il cui capostipite è la istiocitosi a cellule di Langerhans (ICL), e i disordini correlati ai macrofagi, rappresentati dalla linfoistocitosi emofagocitica (LE). Si tratta di malattie rare, che possono colpire qualsiasi età, con manifestazioni cliniche e decorso variabili. La U.O. di Oncoematologia è da anni in prima linea nella cura e nella ricerca di queste malattie, per le quali rappresenta il centro di riferimento nazionale, riconosciuto dalla associazione italiana di Oncoematologia Pediatrica.

È sotto la guida del Dott. Aricò, che nel 2009 ho iniziato ad occuparmi di istiocitosi, insieme alla biologa genetista, Valentina Cetica, successivamente affiancata da Benedetta Ciambotti, Maria Luisa Coniglio e Martina Da Ros. La crescente attività clinica e di laboratorio ci ha permesso di acquisire rapida esperienza, fino a raggiungere importanti riconoscimenti, come la selezione tra i giovani ricercatori del Meyer, che mi ha dato l'opportunità di effettuare un periodo di formazione presso il *Boston Children's Hospital*, e la vincita del premio Anna Meyer nel 2014 con un articolo apparso sul *Journal of Allergy and Clinical Immunology*¹.

Passione e determinazione, oltre al forte senso di responsabilità, sono gli elementi che ci hanno spinto, negli anni successivi, a portare avanti l'attività. Le collaborazioni internazionali avviate, a

Elena Sieni

Dipartimento di Oncoematologia, SODc Tumori pediatrici e trapianto di cellule staminali, AOU Meyer, Firenze
elena.sieni@meyer.it



Elena Sieni

partire dal 2010 con la partecipazione al progetto "Cure HLH" finanziato dalla comunità europea e poi ai gruppi di lavoro della *Histiocyte Society*, sono state determinanti nel sostenere questo percorso che ha portato alla mia nomina come Coordinatore europeo dello studio EURO-HIT-HLH e Coordinatore nazionale dello studio LCH-IV, rispettivamente per la cura della HLH e della LCH.

Grazie alla lungimiranza del Dr Favre e alla collaborazione del Dr Bambi, oggi, il laboratorio istiocitosi è riconosciuto come sezione del laboratorio di genetica, sotto la responsabilità della Prof.ssa Giglio, e si appoggia al Servizio Trasfusionale per la citofluorimetria.

La principale attività del laboratorio è rappresentata dalla diagnostica delle forme familiari di HLH (FHL), rara immunodeficienza causata da mutazioni in geni coinvolti nella citotossicità, che porta rapidamente a morte se non riconosciuta e trattata precocemente². I risultati dello studio funzionale, disponibili entro 24-72 ore, permettono di confermare il sospetto di FHL e indirizzare l'analisi di mutazione portando alla diagnosi definitiva nella maggior dei casi. I casi rimanenti, privi di marcatore genetico, vengono inseriti in un progetto di ricerca volto all'identificazione

di nuovi geni-malattia tramite tecniche di sequenziamento massivo. Sempre per ricerca, i pazienti con sindrome da attivazione macrofagica associata a malattie reumatologiche³ e i pazienti con alcuni tipi di linfoma⁴ vengono studiati dal punto di vista funzionale e genetico nell'ipotesi che difetti parziali della citotossicità possano agire da fattori predisponenti.

Un altro filone di ricerca riguarda la LCH. Da alcuni anni, insieme ai neurologi e ai radiologi del nostro Ospedale, ci occupiamo della complicità neurodegenerativa della LCH, che colpisce una piccola percentuale di pazienti a rischio portando a deterioramento neurologico progressivo, e per la quale, ad oggi, metodi di valutazione e trattamento non sono codificati. I risultati di questo studio, recentemente pubblicato su *PlosOne*⁵, hanno portato alla definizione di un protocollo neuro-radiologico innovativo capace di identificare i pazienti nelle fasi precoci della malattia, potenzialmente suscettibili di trattamento, e di monitorizzarli nel tempo. La recente scoperta del ruolo di mutazioni somatiche attivanti di alcuni oncogeni nella eziopatogenesi della LCH, ci ha spinto ad esplorare la presenza di tali mutazioni nella nostra casistica con metodiche di *next generation*. Il progetto è di estendere lo studio a tutti i pazienti italiani tramite centralizzazione di campioni biotipici ed ematici, allo scopo di porre le basi per l'impiego di terapie mirate in sottogruppi di pazienti ad alto rischio.

Consapevoli che quello che facciamo è solo una goccia nell'oceano, ci auguriamo che sempre più giovani si appassionino alla ricerca e possano provare lo stesso entusiasmo che ogni giorno ci guida verso nuovi e più ambiziosi orizzonti. •

Bibliografia

1. Cetica V, Hackmann Y, Grieve S, et al. Patients with Griscelli syndrome and normal pigmentation identify RAB27A mutations that selectively disrupt MUNC13-4 binding. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 135: 1310-8.
2. Sieni E, Cetica V, Hackmann Y, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: when rare

diseases shed light on immune system functioning. Front Immunol 2014; 5: 167.

3. Ciambotti B, Mussolin L, d'Amore ES, et al. Monoallelic mutations of the perforin Gene may represent a predisposing factor to childhood anaplastic large cell lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36: 359-65.
4. Sieni E et al. Monoallelic mutations of FHL-related genes predispose to macrophage activation syndrome. *Haematologica* 2013; 98.
5. Sieni E, Barba C, Mortilla M, et al. Early diagnosis and monitoring of neurodegenerative Langerhans Cell Histiocytosis. *PlosOne* 2015; 10: e0131635.