

Dottorato di Ricerca in Medicina Traslazionale e di Precisione

Nome: Vincenzo

Cognome: Sammartano

Ciclo: 37°

Laurea: Medicina e Chirurgia

ORCID: 0000-0002-8475-5114



Progetto di Ricerca/Research Project

Impatto prognostico e implicazioni terapeutiche dell'evasione immunitaria mediata dal CD47-SIRPα nei pazienti con leucemia acuta mieloide

Prognostic impact and treatment implications of CD47- SIRPα mediated immune evasion in patients with acute myeloid leukemia

Il CD47 è una proteina di membrana del cosiddetto "don't eat me signal" dell'immunità innata, capace di inibire la fagocitosi legandosi al recettore SIRPα presente sulla superficie dei macrofagi. Le neoplasie ematologiche esprimono alti livelli di CD47 e le interazioni tra il CD47 espresso sulle cellule tumorali e il SIRPα dei macrofagi inibiscono la fagocitosi e determinano l'evasione immunitaria delle cellule neoplastiche. Un'elevata espressione di CD47 nei pazienti con leucemia acuta mieloide (LAM) è stata associata a prognosi sfavorevole e relapse di malattia. Nuovi approcci terapeutici attraverso farmaci progettati per colpire l'interazione tra CD47 e SIRPα sono attualmente in fase di studio in trials clinici. Lo scopo di questo progetto è confermare ed estendere le nostre conoscenze sulla rilevanza clinica dell'evasione immunitaria mediata dal CD47-SIRPα nei pazienti con LAM. Verranno studiate le correlazioni tra l'espressione del CD47 ed altri meccanismi di evasione immunitaria all'interno del microambiente tumorale. L'espressione del CD47 sarà valutata mediante citofluorimetria nei campioni di sangue midollare o periferico dei pazienti con nuova diagnosi di LAM. Ulteriori conoscenze ci aiuteranno a chiarire il ruolo prognostico e la rilevanza clinica dell'evasione immunitaria mediata da CD47-SIRPα nei pazienti con LAM per poter identificare un sottogruppo di pazienti che potrebbe trarre il massimo beneficio dalle emergenti terapie bloccanti il CD47/SIRPα.

The cell surface glycoprotein CD47 is a critical "don't eat me" signal to the innate immune system, which inhibits phagocytosis by binding the inhibitory immunoreceptor, signal regulatory protein alpha (SIRPα). Hematological malignancies express high levels of CD47 and interactions between CD47 expressed on cancer cells and SIRPα on macrophages inhibit phagocytosis and result in tumor immune evasion. High expression of CD47 in patients with acute myeloid leukemia (AML) has been associated with poor prognosis and disease relapse.

Since outcomes of refractory and relapsed AML patients are consistently disappointing with 5-year overall survival rates of ~10%, novel therapeutic approaches are warranted and drugs designed to target the CD47-SIRP α interaction are currently being studied in clinical trials. This project aim is to confirm and extend the knowledge about the clinical relevance of CD47- SIRP α mediated immune evasion in patients with AML. Correlations between CD47 expression and other mechanisms of immune evasion within tumor microenvironment will be investigated. CD47 expression will be evaluated by flow cytometry in bone marrow and peripheral blood samples from newly diagnosed AML patients. Further knowledge will help us to elucidate the prognostic role and the clinical relevance of CD47- SIRP α mediated immune evasion in patients with AML to identify a subset of patients who would have the most benefit from emerging CD47/SIRP α blocking therapies. In conclusion, this study may result in treatment implications, principally in terms of biomarker strategies for patient selection and the identification of effective therapeutic combinations with CD47/SIRP α targeting agents.