



XIX CONGRESSO
NAZIONALE
SIES 2026

**Caratterizzazione molecolare di una coorte di
pazienti con Policitemia Vera: uno studio
monocentrico**

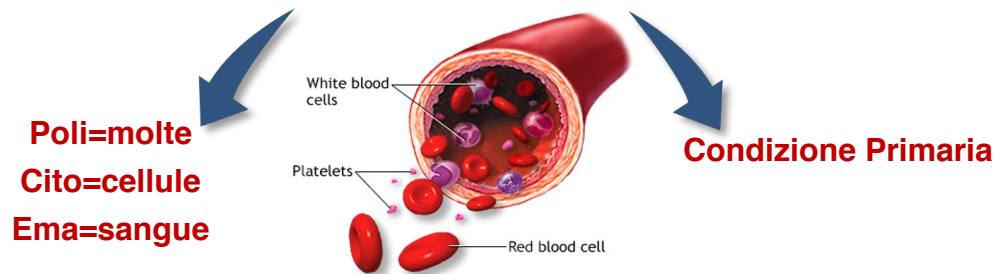
Elena Nacca

Firenze | 4-6 marzo 2026
Palazzo degli Affari

Disclosures of Elena Nacca

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
GSK							x

La Policitemia Vera (PV)



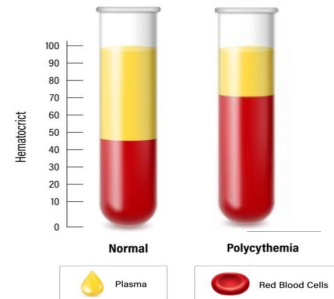
È una Neoplasia Mieloproliferativa cronica Ph- caratterizzata da un aumento della massa eritrocitaria, accompagnata da un aumento variabile di leucociti e piastrine

- Comune tra i 50 e i 70 anni (età mediana intorno a 60 anni) con una leggera prevalenza nel sesso maschile
- Sintomi aspecifici (astenia, cefalea, prurito aquagenico), eritrocitosi, splenomegalia, fenomeni trombotici o emorragici, incluso infarti, ictus e trombosi splancniche

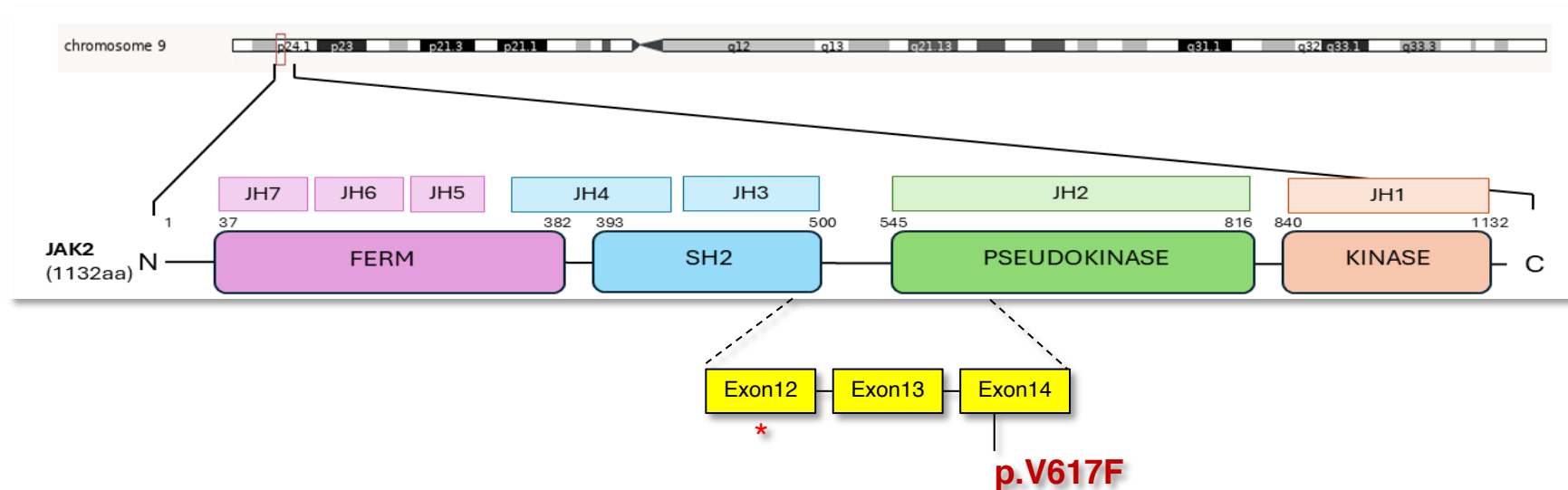
Ematocrito (HCT)
Globuli rossi (RBC)
Emoglobina (HB)



- Aumento della viscosità ematica e di rilascio di citochine pro-infiammatorie e pro-trombotiche
- Maggior rischio di eventi trombotici e cardiovascolari



La Policitemia Vera (PV)



- ❖ Attivazione costitutiva della chinasi anche in assenza di stimoli citochinici, con conseguente iperattivazione della via JAK-STAT ed eccessiva proliferazione cellulare

- ❖ Criterio diagnostico WHO/ICC per la PV

Obiettivi dello studio

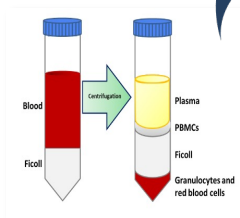
- Caratterizzare il profilo mutazionale di una ampia coorte di pazienti affetti da PV mediante sequenziamento NGS
- Comprendere come le alterazioni possano contribuire all'eterogeneità fenotipica della malattia
- Valutare l'associazione tra profilo molecolare e caratteristiche clinico-evolutive
- Identificare potenziali marcatori prognostici e di risposta terapeutica



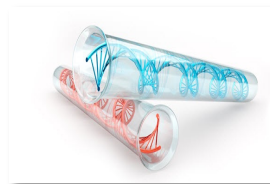
Materiali e Metodi



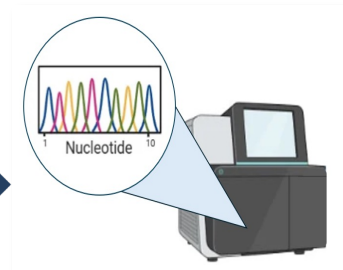
637 pazienti
(55.7% M)



Separazione
cellulare

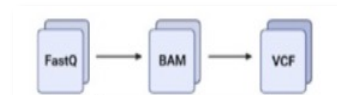


Estrazione
DNA



Sequenziamento Illumina-
Myeloid Panel (30 geni)

Myeloid Panel			
ABL1	ETV6	KRAS	SRSF2
ASXL1	EZH2	MPL	TET2
BRAF	FLT3	NPM1	TP53
CALR	HRAS	NRAS	U2AF1
CBL	IDH1	PTPN11	WT1
CEBPA	IDH2	RUNX1	ZRSR2
CSF3R	JAK2	SETBP1	
DNMT3A	KIT	SF3B1	



Analisi Bioinformatica



Interpretazione varianti

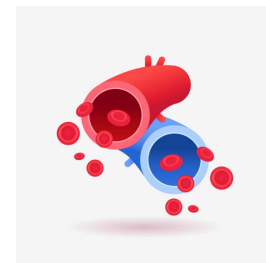
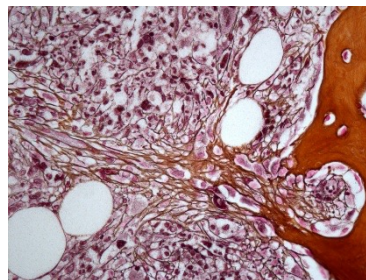
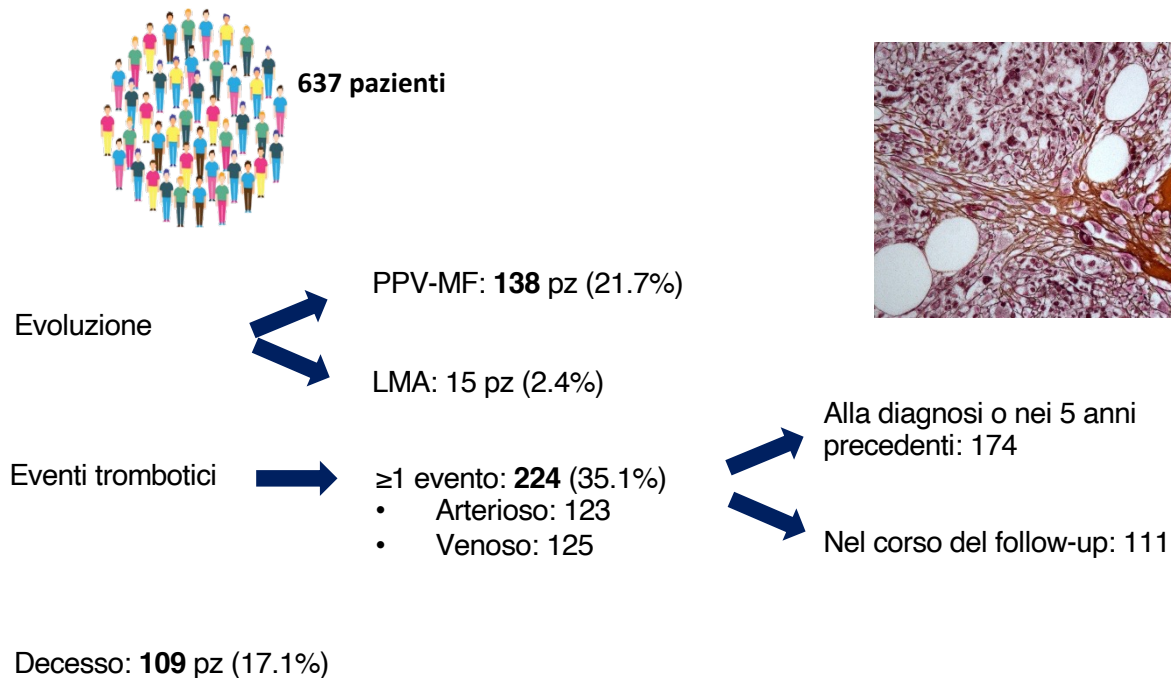


Analisi statistiche



Risultati

Caratteristiche cliniche ed evolutive

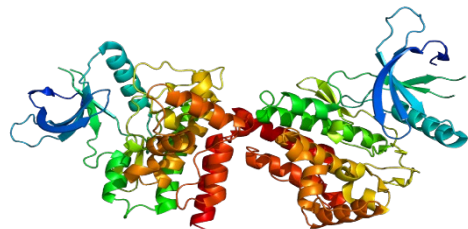


Risultati

Caratteristiche molecolari

Mutazione *JAK2*

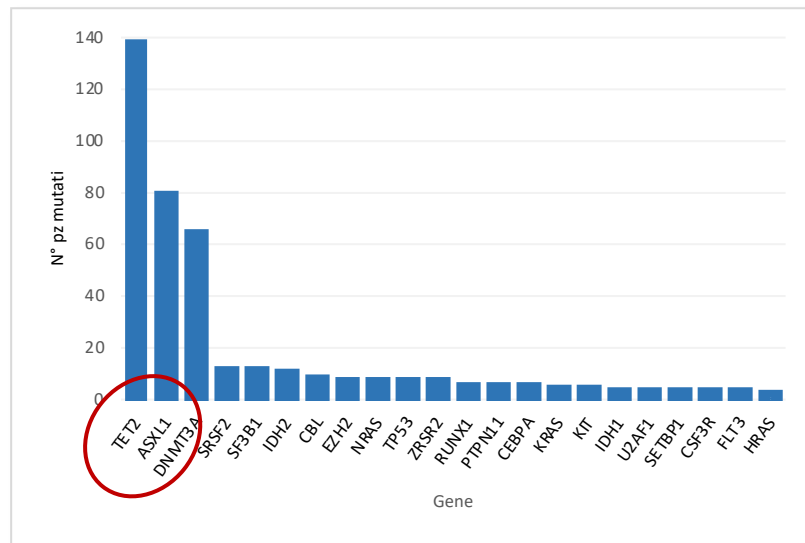
- **p.V617F**: 625 pz(98.1%), (VAF $\geq 50\%$: 254 pz (40.6%))
- Esone 12: 8 pz (1.3%)



- TET2 (21.5%, VAF media $24.0 \pm 19.3\%$)
- ASXL1 (12.2%, VAF media $24.7 \pm 18.5\%$)
- DNMT3A (9.9%, VAF media $17.8 \pm 17.6\%$)

Mutazioni aggiuntive

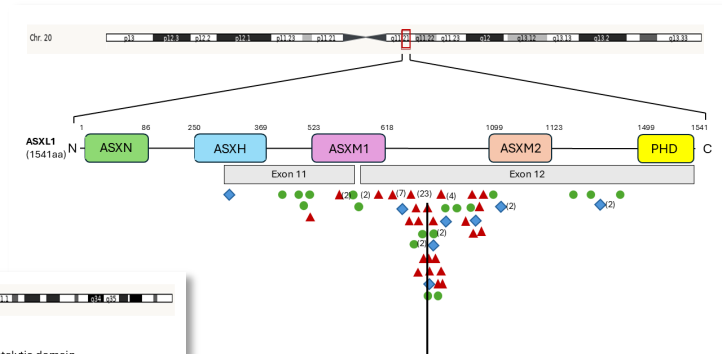
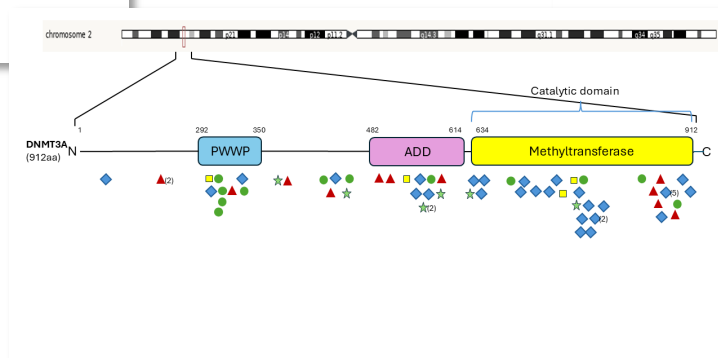
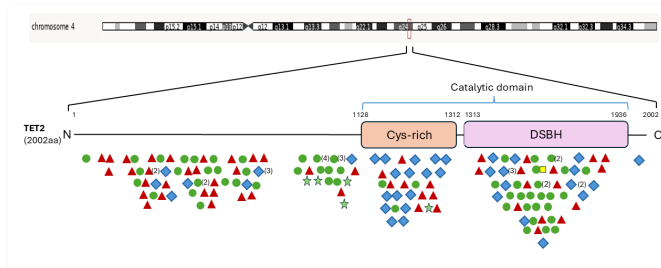
- 283 pz (44,4%) $\begin{cases} >2 \text{ geni non-} JAK2: 58 \text{ pz (20.5\%)} \\ & \geq 3 \text{ geni non-} JAK2: 16 \text{ pz (5.7\%)} \end{cases}$



Co-mutazione più comuni: *TET2-ASXL1* (9.4%), *TET2-DNMT3A* (8%), *ASXL1-EZH2* (4.8%), *ASXL1-IDH2* (5.8%)

Risultati

Caratteristiche molecolari

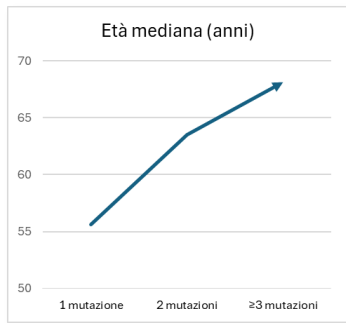


p.G646Wfs*12

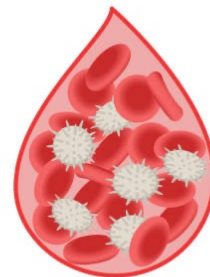
- ▲ Frameshift
- ◆ Missense
- Nonsense
- Inframe
- ★ Splicing

Risultati

Complessità genomica e caratteristiche clinico-fenotipiche



- Prevalenza di pazienti di sesso maschile tra coloro che presentavano 3 o più mutazioni
- Aumento progressivo dell'età all'aumentare del n° di alterazioni genetiche ($p < 0.001$).



1 mutazione

2 mutazioni

≥3 mutazioni



Rischio clinico

Evoluzione leucemica ($p = 0.022$)

Mortalità ($p < 0.001$)

Eventi trombotici pre-diagnostici

• arteriosi ($p = 0.046$)

• venosi ($p = 0.012$)



Risultati

Impatto delle mutazioni nei singoli geni sull'outcome clinico

PPV-MF

ASXL1

(OR 2.610 (CI 95%: 1.580-4.312, $p < 0.001$))

EZH2

(OR 7.418 (CI 95%: 1.344-40.934 $p = 0.007$))

DNMT3A

(OR 0,106 (CI 95%: 0,025-0,438, $p < 0.001$))

📌 ridotto rischio di PPV-MF

*SF3B1 non ha raggiunto la significatività statistica; tuttavia nessun paziente portatore di tali mutazioni ha sviluppato MF

LMA

NRAS

(OR 8.814 (CI 95%: 0.966- 80.462, $p = 0.020$))

PTPN11

(OR 14.738 (CI 95% 1.442-150.622, $p = 0.003$))

FLT3

(OR 44.357 (CI 95%: 2.639-745.638, $p < 0.001$))

RUNX1

(OR 14.738 (CI 95%: 1.442-150.622, $p = 0.003$))

CEBPA

(OR 14.738 (IC 95%: 1.442 - 150.622, $p = 0.003$))

TP53

(OR 23.769 (IC 95%: 3.992-141.519, $p < 0.001$))

EZH2

(OR 8.814 (IC 95%: 0.966-80.462, $p = 0.020$))

Mortalità

HRAS
($p = 0.03$)

DNMT3A

(OR 1.936 (IC 95%: 1.063- 3.526, $p = 0.028$))

TET2

(OR 2.713 (IC 95%: 1.737-4.239, $p < 0.001$))

U2AF1
($p = 0.002$)

- Rimodellamento cromatina
- Chinasi e segnalazione intracell.
- Regolazione trascrizionale
- Regolazione epigenetica
- Regolazione splicing

Risultati

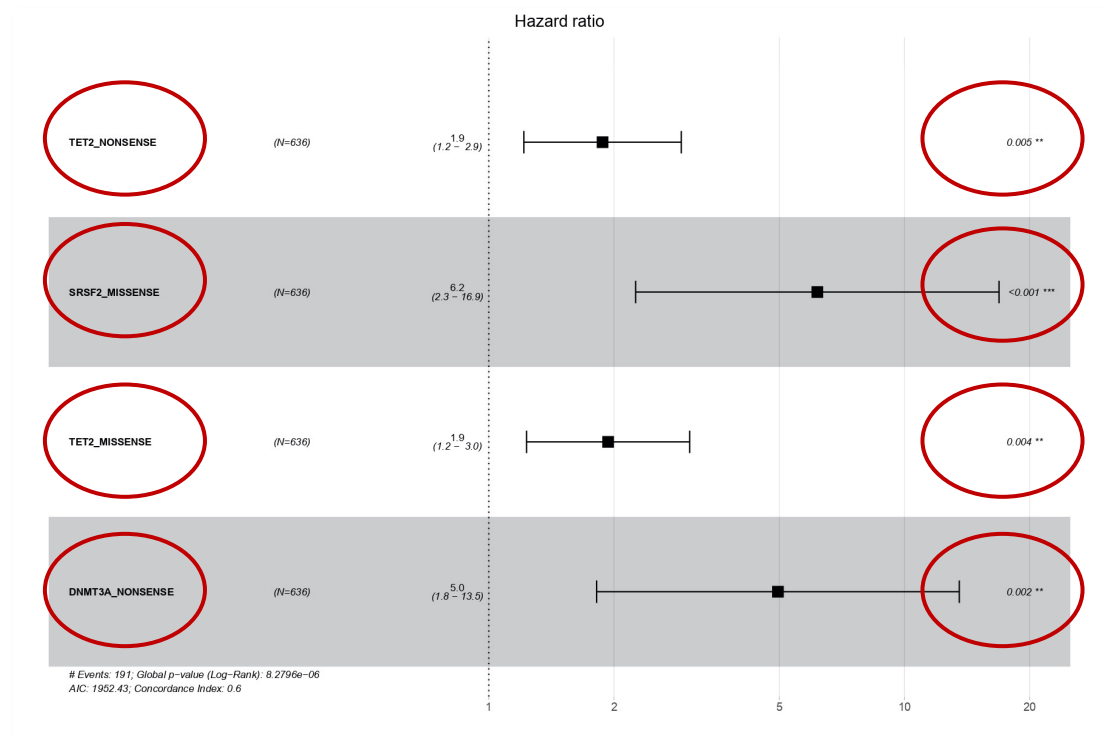
Analisi degli outcome clinici



Hazard ratio



Rischio eventi sfavorevoli



Risultati

Analisi delle VAF e ordine di acquisizione delle mutazioni

Distribuzione delle VAF → Stima della gerarchia clonale (Pyclone) →

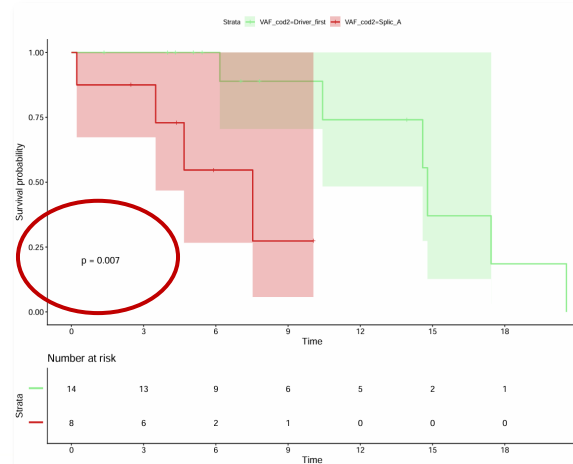
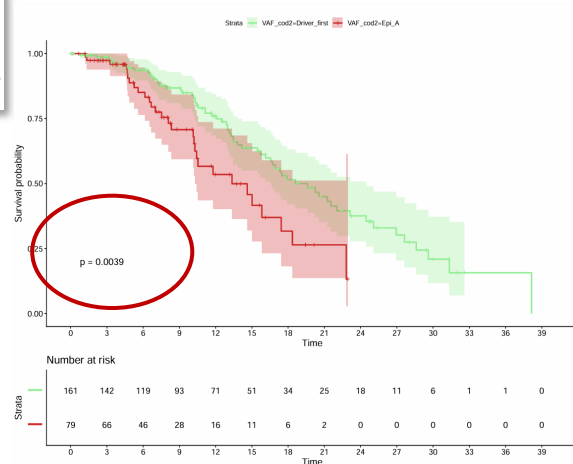
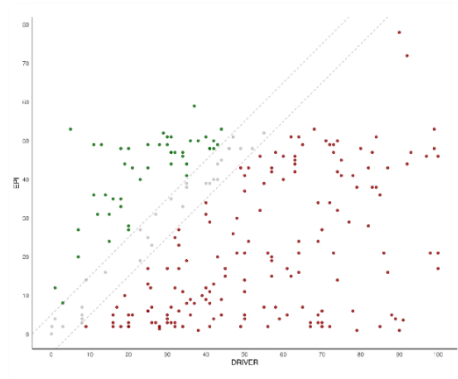
Ordine acquisizione delle mutazioni

driver-first

non-driver-first

evento iniziale mutazione
driver (JAK2)

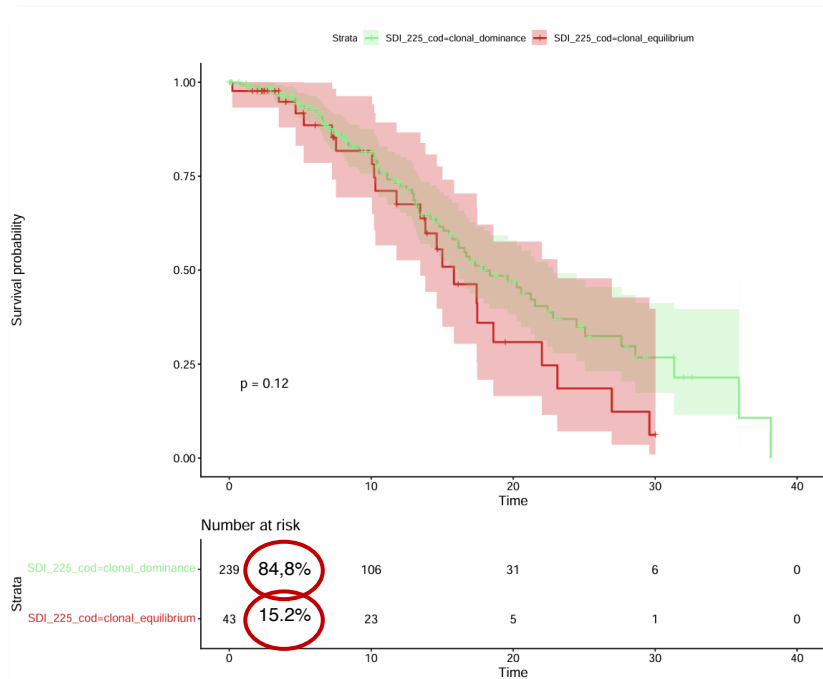
evento iniziale mutazione *non-driver (epi-first, splic-first etc.)*



Risultati

Shannon Diversity Index (SDI)

Indice di eterogeneità clonale derivato dalla distribuzione delle VAF



Distribuzione delle VAF → Stima delle frequenze clonali

SDI

Clonal dominance
(SDI basso)

Clonal equilibrium
(SDI alto)

- Numero limitato di mutazioni
- VAF elevate e simili

Bassa eterogeneità clonale

- Profili mutazionali eterogenei
- VAF distribuite su più livelli

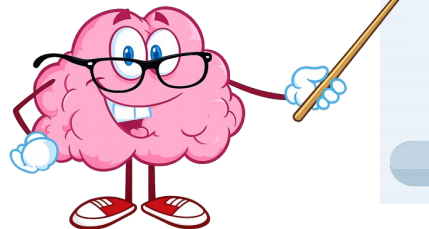
Evoluzione eterogenea



Conclusioni

- ✓ La Policitemia vera è caratterizzata da una notevole eterogeneità molecolare già alla diagnosi
- ✓ L'accumulo progressivo di alterazioni genetiche rappresenta un importante fattore prognostico, associato ad outcome clinici sfavorevoli (progressione, trombosi, mortalità)
- ✓ Mutazioni non-*JAK2* definiscono profili prognostici distinti. In particolare, le mutazioni nei geni *ASXL1* ed *EZH2* sono risultate significativamente associate alla progressione verso PPV-MF. La progressione leucemica appare invece fortemente associata a mutazioni in geni coinvolti nella regolazione trascrizionale e nei pathway di segnalazione proliferativa (*TP53*, *RUNX1*, *NRAS*, *FLT3*)
- ✓ Un profilo molecolare completo al momento della diagnosi potrebbe migliorare la stratificazione del rischio e rappresentare un elemento chiave per lo sviluppo di futuri modelli prognostici e di strategie terapeutiche personalizzate nella PV
- ✓ L'evoluzione clonale è il risultato di un accumulo clonale e progressivo di mutazioni e l'ordine di acquisizione potrebbe determinare diversi esiti clinici.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!



**Centro di Ricerca e Innovazione
per le Malattie Mieloproliferative (CRIMM)**