



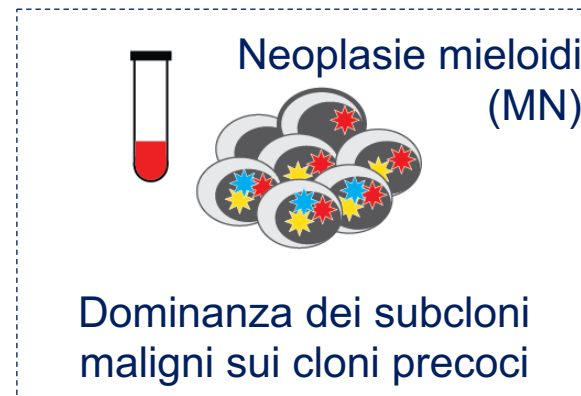
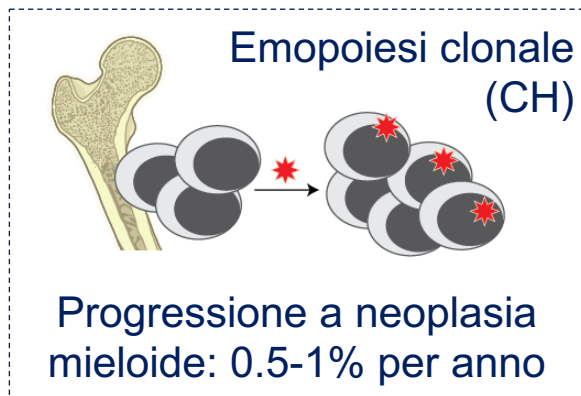
XIX CONGRESSO
NAZIONALE
SIES 2026

**La ricostruzione dell'evoluzione clonale
preneoplastica mediante iPSC identifica
nuovi *driver* delle neoplasie mieloidi**

Martina Sarchi

Firenze | 4-6 marzo 2026
Palazzo degli Affari

Lo sviluppo di neoplasie mieloidi è preceduto da espansione clonale preneoplastica



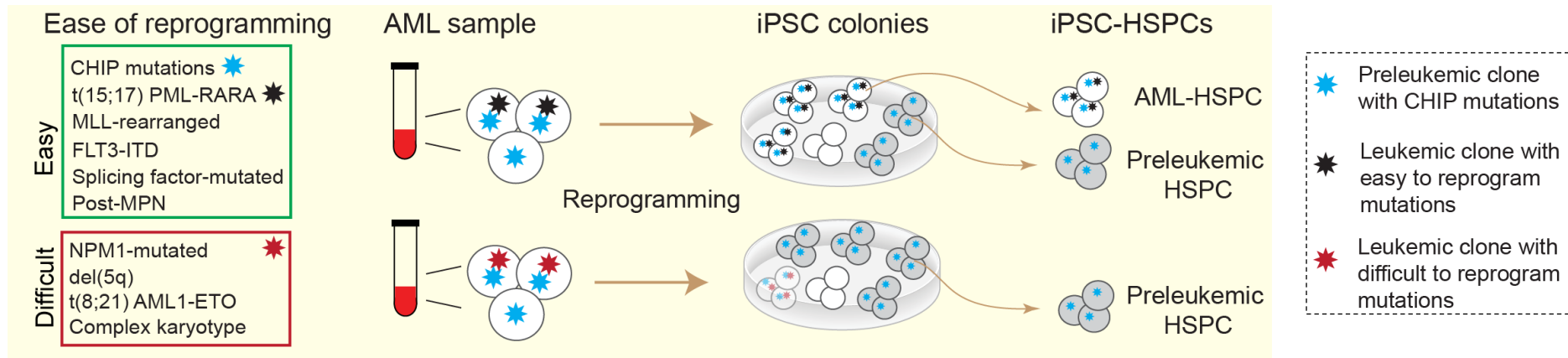
Espansione clonale preneoplastica



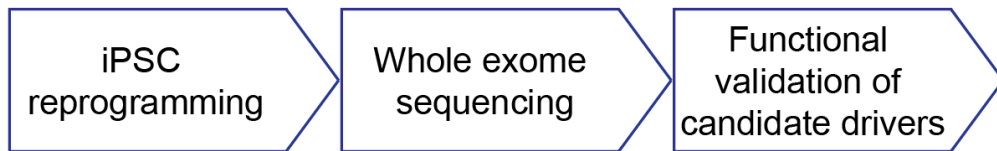
Neoplasia mieloide



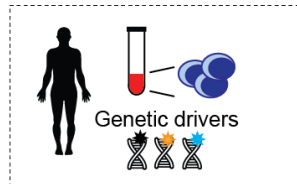
La riprogrammazione in iPSC cattura efficacemente cloni preneoplastici



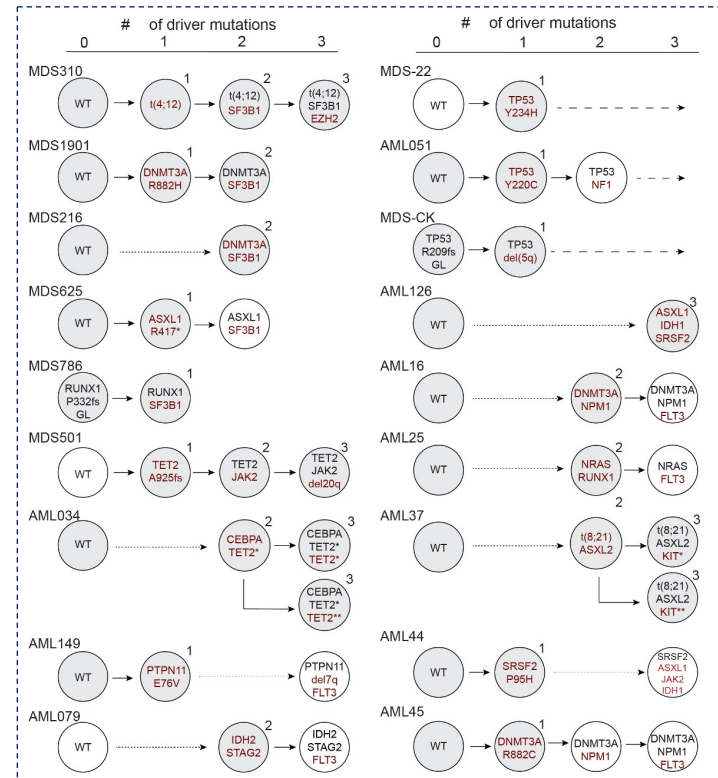
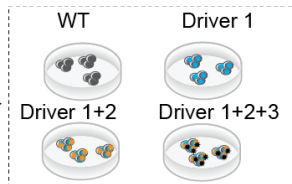
Disegno sperimentale



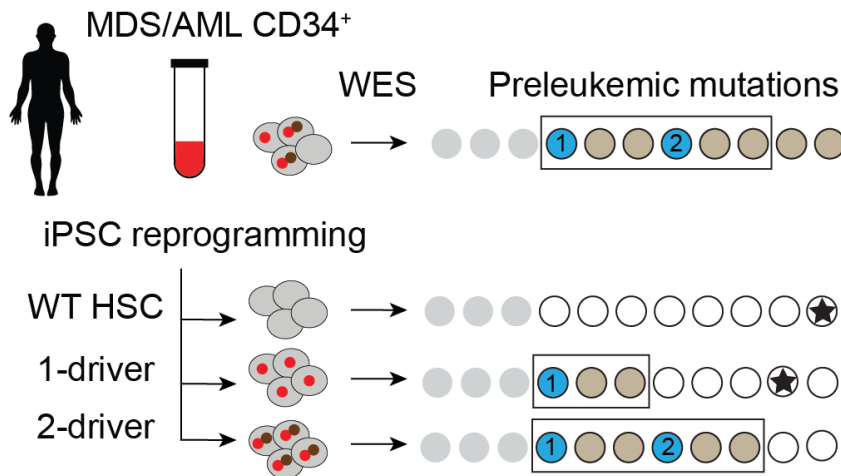
MDS/AML
CD34⁺ HSPCs



Isogenic
iPSCs clones



Analisi delle varianti somatiche



● Germline or early somatic variants

①② Driver mutations

★ Mutations acquired in reprogramming

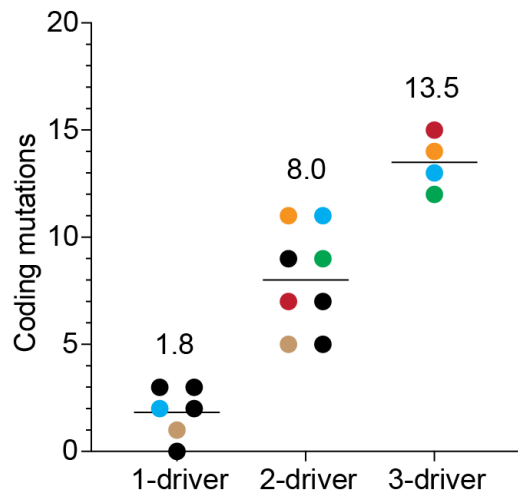
● Somatic mutations

Coding

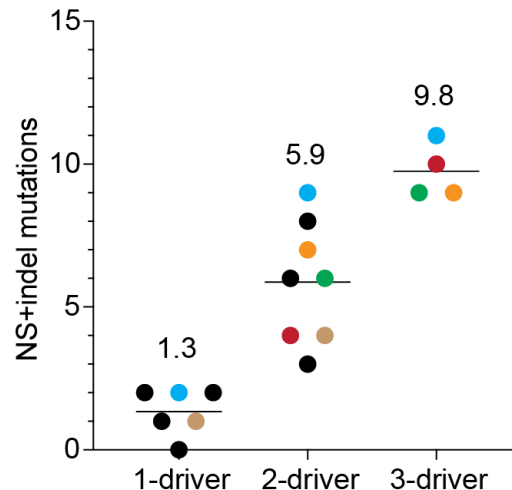
- Nonsynonymous (NS) Amino acid changing: NS + indel
- Indel
- Synonymous (S) Neutral: S + NC (*GERP* < 2)
- Non-coding (NC)

Il carico mutazionale aumenta nella progressione clonale

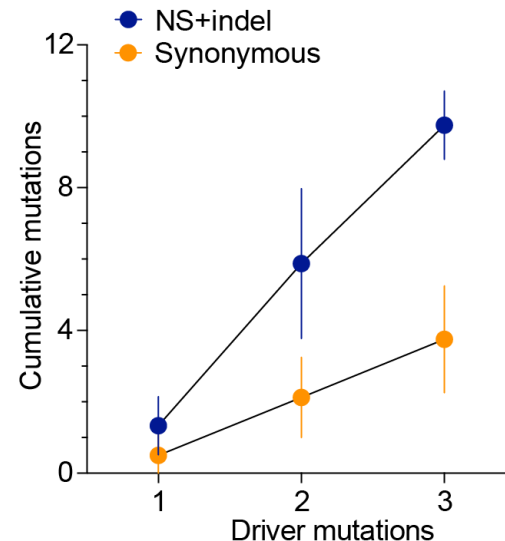
Coding mutations



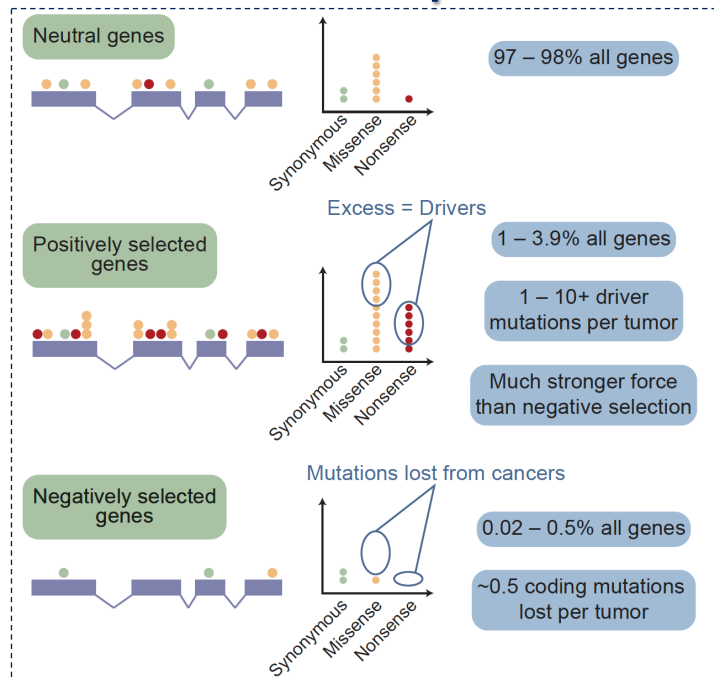
Amino-acid changing mutations



Cumulative mutations



Applicazione di principi evolutivi per quantificare *driver* non riconosciuti



Martincorena I. et al., Cell 2017

Applicazione del principio dN/dS al nostro studio

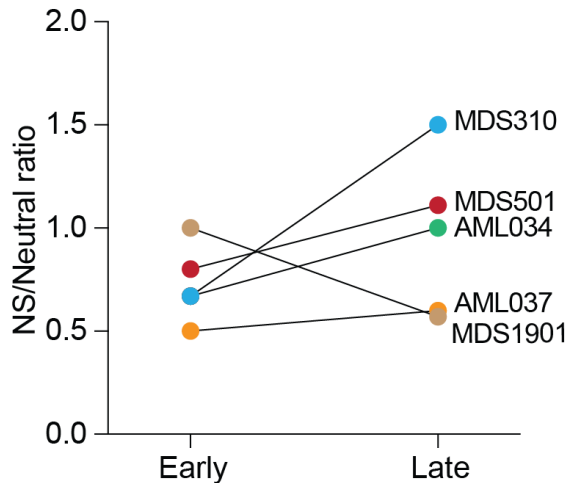
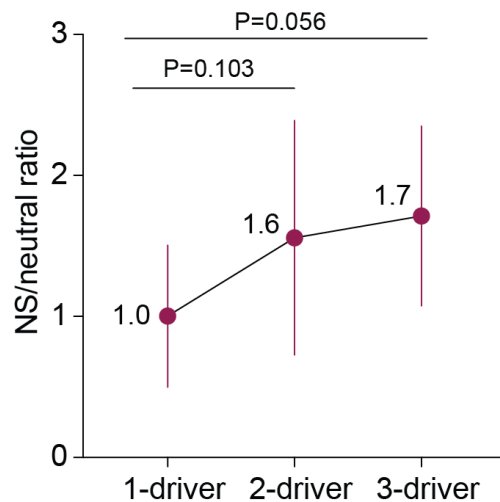
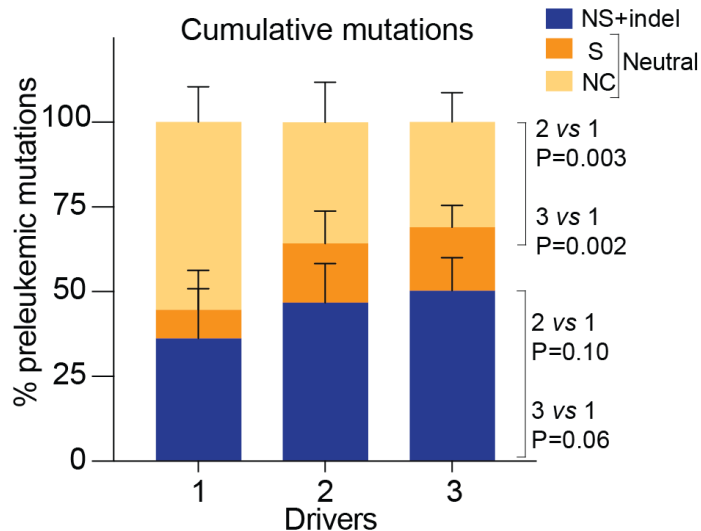
Le **mutazioni *driver*** conferiscono un aumento di *fitness*.

→ Se tutte le mutazioni non-sinonime diverse dai *driver* fossero ***passenger***, non ci sarebbe aumento di *fitness*.

→ In assenza di aumento di *fitness*, il **rapporto tra mutazioni non-sinonime e sinonime** dovrebbe rimanere costante.



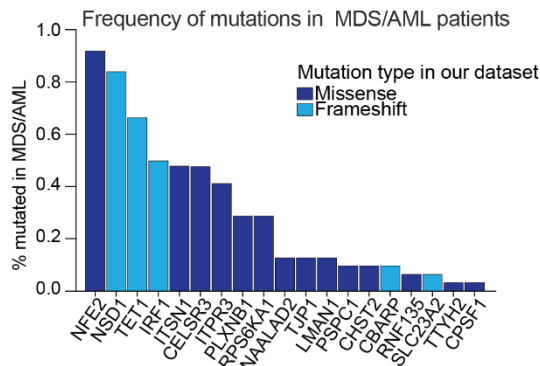
Accumulo di mutazioni non-sinonime nella progressione clonale



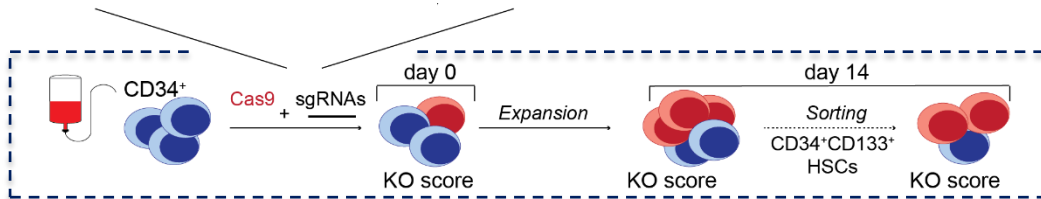
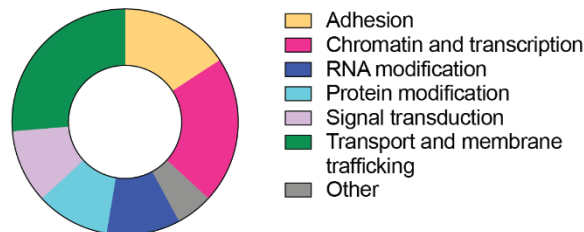
Alcune mutazioni non-sinonime sono soggette a **selezione positiva**
e corrispondono a **geni driver** non annotati

Identificazione di nuovi geni *driver*

Filtering strategy

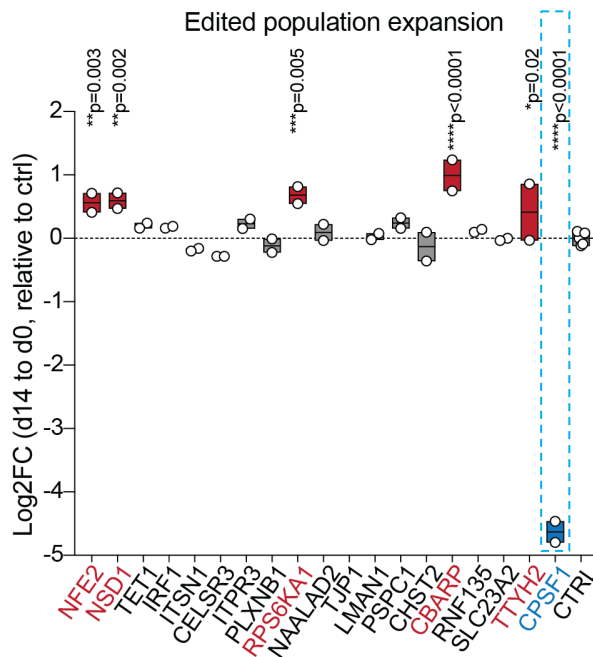
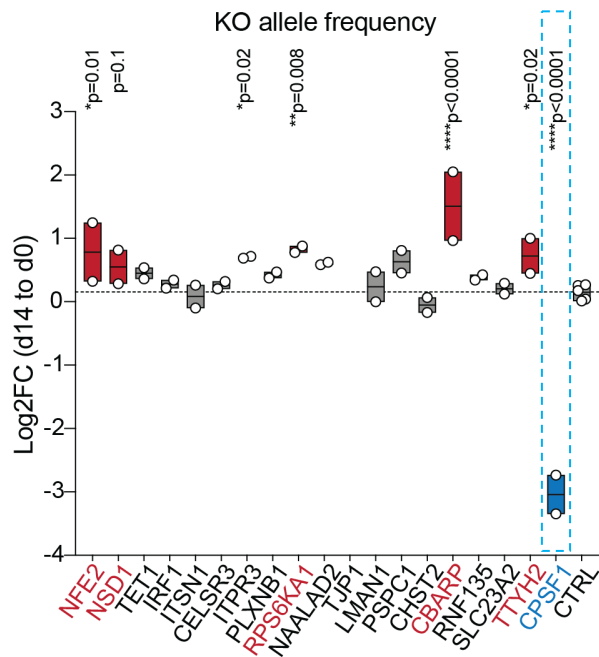


Pathway annotation



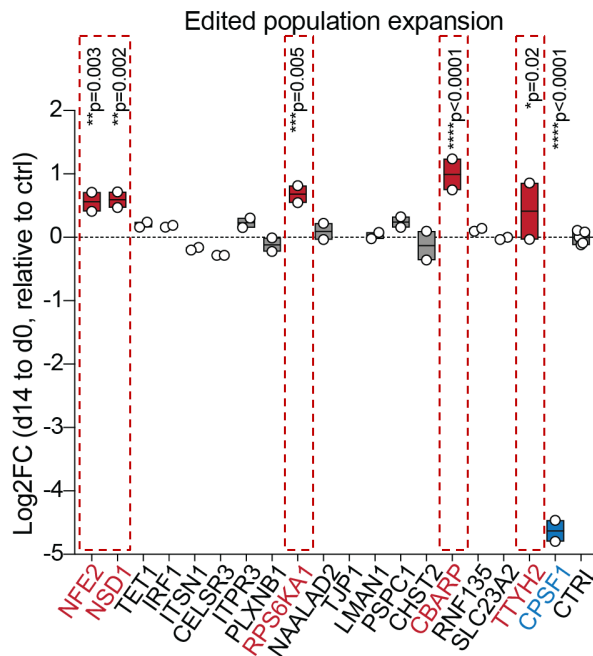
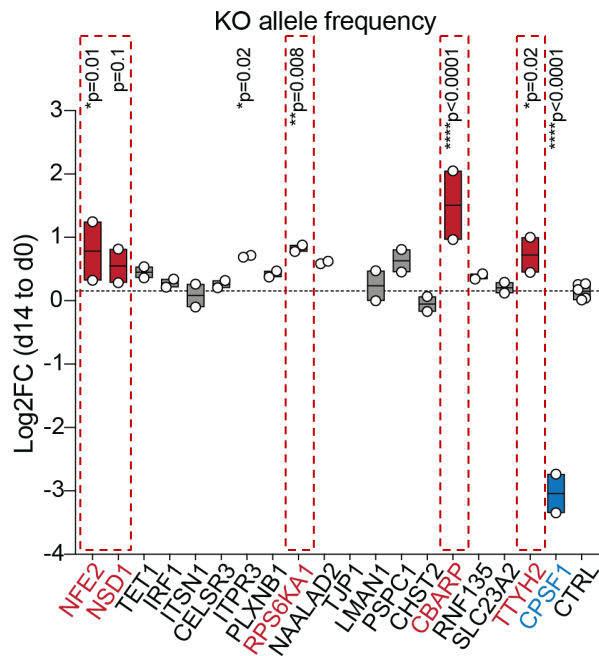


Screening funzionale mediante CRISPR/Cas9 in cellule staminali e progenitori emopoietici (HSPCs)



CPSF1 è un gene essenziale
in HSPCs umane.

Screening funzionale mediante CRISPR/Cas9 in cellule staminali e progenitori emopoietici (HSPCs)



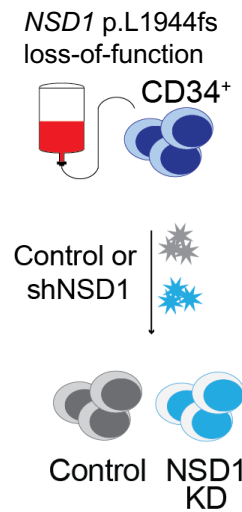
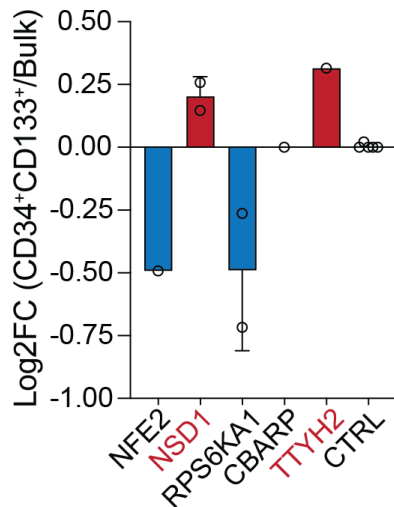
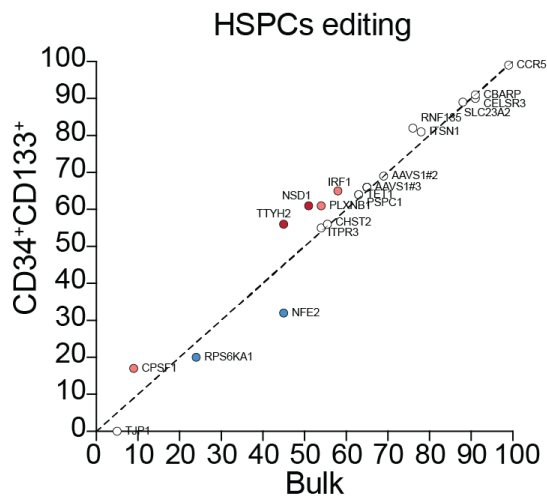
CPSF1 è un gene essenziale in HSPCs umane.

Il knock-out di *NFE2*, *NSD1*, *RPS6KA1*, *TTYH2* e *CBARP* determina l'espansione delle HSPCs.

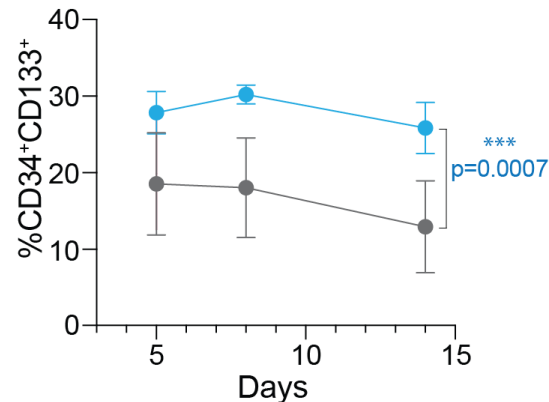
Le mutazioni *loss-of-function* di *NSD1* sono potenziali *driver* nelle neoplasie mieloidi

Il knock-out di *NSD1* e *TTYH2* è arricchito nel compartimento CD34⁺CD133⁺

Il knock-down di *NSD1* espande il compartimento CD34⁺CD133⁺



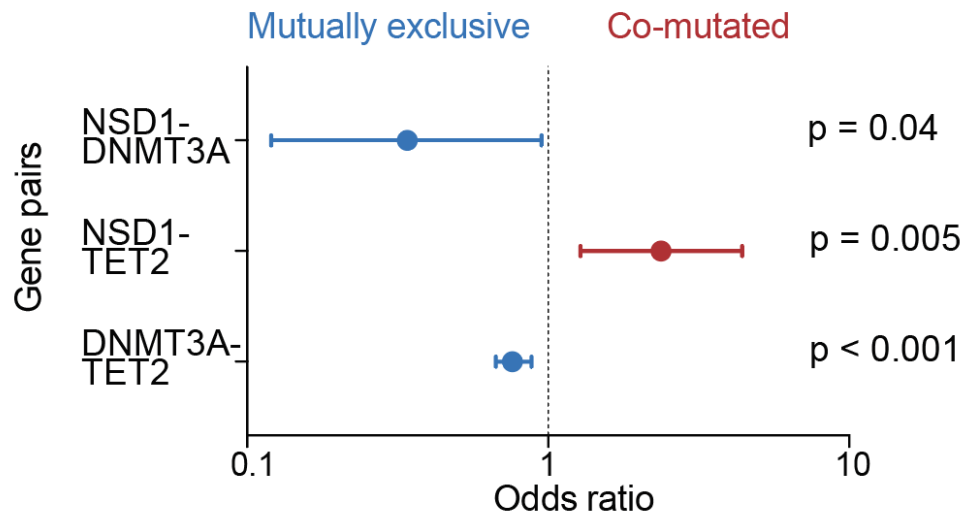
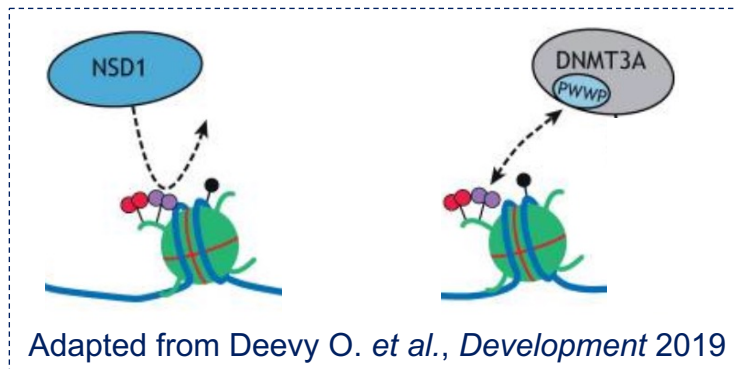
CD34⁺CD133⁺ HSCs



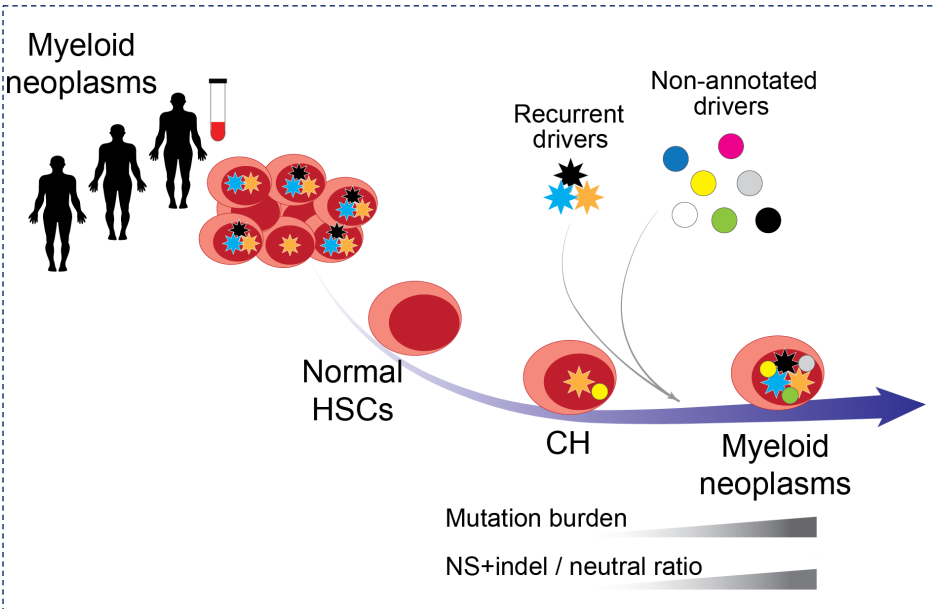
Interazione epistatica tra mutazioni di *NSD1* e *driver* noti

NSD1 è una metiltransferasi istonica.

L'attività di NSD1 è necessaria per il legame di DNMT3A ai nucleosomi.



Conclusioni



- Il **sequenziamento genomico** dei cloni preneoplastici dimostra che varianti somatiche in molteplici geni, non riconosciuti come *driver*, conferiscono un aumento di *fitness*.
- Lo **screening funzionale** ha validato potenziali *driver*, dimostrandone un ruolo nella regolazione della *fitness* delle cellule staminali.
- Tra questi, identifichiamo la perdita di funzione di **NSD1** come nuovo *driver* e proponiamo che la bassa incidenza di queste mutazioni sia dovuta all'**interazione epistatica** con le mutazioni ricorrenti di **DNMT3A**.



UNIVERSITÀ DI PAVIA
Department of Molecular Medicine



Luca Malcovati

Carmen Iannini

Claudia Fiducioso

Virginia Camilotto

Helena Lucchin

martina.sarchi@unipv.it

 Martina Sarchi

Ringraziamenti



Sergei Doulatov

Sintra Stewart

Chelsea Cheng

J. Philip Creamer

Suhita Ray

Laura Baquero Galvis

Ruowei Zhu

Collaboratori:

Eirini Papapetrou (Mount Sinai)

Suleyman Gulsuner, Sioban Keel, Janis Abkowitz (UW)

