

Daniela Capello

Laboratorio di Ematologia
Università del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro"
Novara

Dottorato di Ricerca in Medicina Molecolare

IV Anno di Corso

Anno Accademico 2005-2006

Relazione Scientifica

Elenco delle Pubblicazioni

Attività Formativa

Relazione Scientifica

CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE DEI DISORDINI LINFOPROLIFERATIVI POST-TRAPIANTO ORIGINATI DA LINFOCITI DEL DONATORE ED INSORTI IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI FEGATO

INTRODUZIONE

Lo sviluppo di disordini linfoproliferativi nei riceventi di trapianto d'organo solido costituisce un'importante complicanza dell'immunodeficienza iatrogenica connessa alle procedure trapiantologiche. L'incidenza varia secondo il tipo di organo trapiantato ed il grado di immunosoppressione indotta nel ricevente, ed è pertanto minima in corso di trapianto di rene o fegato (1-5%) e massima nei trapianti combinati di cuore-polmone e piccolo intestino (20%). Nel complesso, la quasi totalità dei disordini linfoproliferativi post-trapianto (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders - PTLD) origina da cellule B, presenta infezione da parte di EBV, e si manifesta con un comportamento clinico aggressivo, con coinvolgimento frequente di siti extra-nodali. La proposta classificativa attualmente riconosciuta è la classificazione della World Health Organization (WHO), che distingue i PTLD in: *i*) iperplasia plasmacitica, *ii*) PTLD polimorfo e *iii*) PTLD monomorfo, comprendente linfoproliferazioni morfologicamente simili a quelle comunemente classificate, nel paziente immunocompetente, come linfoma diffuso a grandi cellule (diffuse large B-cell lymphoma - DLBCL) e linfoma di Burkitt. Nonostante i recenti progressi realizzati nella comprensione delle caratteristiche biologiche dei PTLD, l'attuale

sistema classificativo di queste malattie, basato sulla sola morfologia, non ha valore prognostico. I PTLD sono estremamente eterogenei, sia dal punto di vista clinico, sia dal punto di vista biologico. Alcuni PTLD regrediscono con la riduzione della terapia immunosoppressiva e, quindi, con il ripristino della risposta immunitaria, mentre altri casi progrediscono indipendentemente dallo stato immunologico del paziente. Considerando il tempo d'insorgenza rispetto all'epoca del trapianto, possiamo classificare i PTLD in casi ad insorgenza "precoce" (pochi mesi dal trapianto) e casi ad insorgenza "tardiva" (anni dal trapianto). Infine, se analizziamo l'origine genetica delle cellule tumorali, distinguiamo PTLD che originano da linfociti B del donatore (donor-derived PTLD; D-PTLD) e PTLD che originano da linfociti B del ricevente (recipient-derived PTLD; R-PTLD).

Gli studi finora effettuati, sembrano dimostrare che la maggior parte dei PTLD originano da cellule B del ricevente, a differenza di ciò che si osserva nel trapianto di midollo osseo, dove prevalgono neoplasie ematologiche che originano dalle cellule del donatore.

Analogamente alle neoplasie linfoidi associate ad immunodeficienza acquisita (AIDS), la patogenesi dei PTLD è considerata un processo multifasico che coinvolge primariamente fattori predisponenti dell'ospite e successivamente alterazioni intrinseche al clone neoplastico. Esempi di fattori predisponenti dell'ospite includono la riduzione dell'immunosorveglianza indotta dalla terapia immunosoppressiva cronica e, presumibilmente, l'esaltazione della stimolazione antigenica dovuta all'organo trapiantato ed alle infezioni ricorrenti.

Esistono marcatori molecolari che consentono di distinguere le cellule B mature in gruppi a diverso stadio maturativo: *i*) cellule B vergini, *ii*) cellule B del centro germinativo (CG) e *iii*) cellule B post-CG. L'espressione delle proteine BCL6, MUM1 e CD138 sono i principali markers fenotipici utilizzati per definire la derivazione di un linfoma da cellule B del CG o post-CG. BCL6 è un regolatore trascrizionale selettivamente espresso dalle cellule B del CG, MUM1 identifica le cellule B che stanno uscendo dal CG e le cellule B post-CG, mentre CD138 è un marker specifico delle cellule B pre-terminalmente differenziate. Il marcatore genotipico più utilizzato per lo studio dell'istogenesi delle cellule B è rappresentato dalla presenza di ipermutazione somatica (IMS) nei geni che codificano per le regioni variabili delle catene

pesanti e leggere delle immunoglobuline (IgV). Il processo di IMS si attiva nelle cellule B in attiva proliferazione nel microambiente del CG durante la risposta immune T-dipendente. Tale processo conduce all'accumulo progressivo di mutazioni puntiformi nelle sequenze codificanti le IgV e contribuisce alla produzione di cloni di cellule B esprimenti recettori per l'antigene ad elevata affinità. La presenza di mutazioni nei geni che codificano per le IgV indica, quindi, che un linfoma origina da cellule B del CG o post-CG. Un ulteriore livello di indagine, volta a verificare la presenza di eterogeneità intraclonale, dovuta ad un processo di IMS "ongoing" sui geni IgV, fornisce una indicazione più precisa sulla origine cellulare del clone neoplastico. In particolare, la presenza di eterogeneità intraclonale suggerisce che il linfoma derivi da cellule allo stadio differenziativo di centroblasto con reazione tipo CG in atto; l'assenza di eterogeneità intraclonale suggerisce, invece, una derivazione del clone neoplastico da centrociti del CG o cellule B post-CG che hanno terminato la reazione tipo CG.

Il processo fisiologico di IMS non colpisce esclusivamente i geni IGV, in quanto, altri geni normalmente espressi nel centro germinativo, fra i quali BCL6, CD95/FAS, CD79a e CD79b acquisiscono mutazioni somatiche in cellule B normali del centro germinativo. Tuttavia, il significato biologico di queste mutazioni non è stato ancora compreso.

Un processo di IMS aberrante è stato identificato in più del 50% dei linfomi diffusi a grandi cellule B sia sistemici, sia del sistema nervoso centrale nonché in linfomi aggressivi associati ad immunodeficienza. In seguito al malfunzionamento del processo di IMS, un certo numero di geni normalmente espressi nel centro germinativo, fra i quali i proto-oncogeni PIM1, MYC, RhoH/TTF e PAX5, acquisiscono mutazioni in una regione compresa fra 1000 e 2000 basi a valle del sito di inizio di trascrizione. Nei proto-oncogeni PIM1, PAX, RhoH/TTF e MYC, queste medesime regioni sono coinvolte nelle traslocazioni cromosomiche, suggerendo che il processo di IMS aberrante possa avere un ruolo nella genesi dei riarrangiamenti cromosomici.

Durante i precedenti anni di ricerca è stata effettuata un'analisi dettagliata dell'istogenesi molecolare dei PTLD. Utilizzando i marcatori genotipici e fenotipici precedentemente descritti, abbiamo potuto dimostrare che la quasi totalità dei PTLD deriva da cellule B transitate attraverso il CG, indipendentemente dal tipo di organo trapiantato,

dall'intervallo di tempo trascorso fra il trapianto e l'insorgenza del linfoma, dall'istologia e dalla sede di origine del tumore. Malgrado la comune derivazione da cellule B che hanno transitato attraverso il CG, i PTLD rivelano, comunque, un certo grado di eterogeneità molecolare e fenotipica che riflette un differente stadio di maturazione e competenza immunologica della cellula B di origine.

L'obiettivo del quarto anno di studio è stato quello di definire l'incidenza e le caratteristiche biologiche dei PTLD che originano da cellule B del donatore. A tale scopo, in collaborazione con la Divisione di Ematologia e l'Anatomia Patologica dell'Ospedale Niguarda di Milano, abbiamo analizzato un pannello omogeneo di 15 PTLD, insorti in pazienti sottoposti a trapianto di fegato, per i marcatori molecolari precedentemente descritti. In particolare lo studio è stato articolato nelle seguenti fasi: i) analisi dei principali marcatori fenotipici di istogenesi delle cellule B; ii) identificazione dei riarrangiamenti clonali dei geni IgV delle catene pesanti delle immunoglobuline; iii) analisi del profilo mutazionale e dell'utilizzo preferenziale di geni IgV, allo scopo di definire il ruolo della stimolazione antigenica nello sviluppo e progressione della malattia; iii) valutazione del ruolo del processo di ipermutazione somatica aberrante nella patogenesi della malattia.

MATERIALI E METODI

Pannello tumorale. Questo studio è stato effettuato su una casistica consecutiva di 15 PTLD monoclonali insorti in pazienti sottoposti a trapianto di fegato presso l'Ospedale Niguarda di Milano. I campioni tumorali sono stati conservati in parte mediante congelamento ed in parte mediante fissazione ed inclusione in paraffina. Il DNA genomico è stato estratto impiegando il kit commerciale QIAamp DNA mini Kit (QIAGEN, Milano). Per definire l'origine genetica delle cellule tumorali, è stato utilizzato un sistema di multiplex PCR che analizza 13 *short tandem repeats* e 2 loci tetranucleotidici (

Amp/STR Identifier PCR Amplification kit, Applied Biosystems).

Analisi immunoistochimica. Le cellule linfomatose sono state indagate per l'espressione di CD79a, CD20, CD30, BCL6, MUM1 e CD138. L'espressione delle proteine è stata valutata mediante tecniche di immunoistochimica "*avidin-biotin-peroxidase complex*" (ABC-px) e "*alkaline phosphatase-anti alkaline phosphatase*" (APAAP). La presenza di infezione del clone tumorale da parte di EBV è stata valutata mediante ibridazione *in situ* dei trascritti virali EBER. I casi EBER+ sono stati analizzati per l'espressione delle proteine virali LMP1 e EBNA2.

Determinazione del genotipo di EBV ed analisi del gene LMP1. Il genotipo (tipo 1 o tipo 2) di EBV è stato determinato analizzando, mediante PCR, la regione polimorfica del gene EBNA-2. Le varianti delete del gene LMP1 sono state indagate mediante l'amplificazione della regione C-terminale del gene.

Analisi dei geni IGV. I riarrangiamenti IGHV-D-J sono stati ottenuti mediante PCR utilizzando un set di primers senso, specifici per le diverse famiglie IGHV, associati a primers antisenso, degenerati, in grado di riconoscere i diversi segmenti IGHJ. I prodotti di PCR sono stati separati mediante elettroforesi in agarosio e sottoposti a sequenziamento diretto. Le sequenze ottenute sono state analizzate ed allineate alle sequenze depositate nel database "*V-BASE sequenze directory*" (MRC Centre for protein Engineering, Cambridge, UK) per determinare le sequenze germinali V, D e J d'origine e definire il tasso di mutazione della regione V. Le sequenze IGHV sono state considerate mutate se il tasso di mutazione risultava \geq al 2.0%. Per valutare la distribuzione delle mutazioni nelle complementarity determining regions (CDRs) e framework region (FRs) sono stati utilizzati i modelli statistici binomiale e multinomiale.

La eterogeneità intraclonale, indicatore della presenza di un processo di ipermutazione somatica "*ongoing*", è stata valutata mediante amplificazione del riarrangiamento clonale IGHV-D-J con Taq polimerasi ad elevata fedeltà, sottoclonaggio in vettori plasmidici e sequenziamento ed analisi di almeno 20 sottoclone per ciascun campione tumorale. Sono stati

considerati positivi i casi con un numero di mutazioni significativamente superiore a quello atteso in base alla frequenza di errore della polimerasi (valutazione con test statistico t di Student).

Analisi mutazionale dei proto-oncogeni PIM1, PAX5, RhoH/TTF. Per l'analisi mutazionale dei proto-oncogeni sono state scelte regioni geniche che si è visto contenere più del 90% delle mutazioni finora identificate nel DLBCL sia dell'ospite immunocompetente, sia dell'ospite immunocompromesso (Pasqualucci et al., 2001; Gaidano et al., 2003). L'amplificazione delle regioni d'interesse è stata eseguita mediante PCR. I prodotti di PCR sono stati separati mediante elettroforesi su gel di agarosio e sequenziati direttamente con il kit ABI PRISM BigDye Terminator v1.1 Ready Reaction Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystem, Milano). La sequenza ottenuta è stata confrontata con la sequenza germinale corrispondente utilizzando adeguati programmi di allineamento. La presenza di mutazioni è stata confermata su prodotti di PCR indipendenti. Le sostituzioni nucleotidiche precedentemente riportate come polimorfismi non sono state considerate.

RISULTATI

Pannello tumorale. In questo studio sono stati analizzati 15 PTLD monoclonali insorti in pazienti sottoposti a trapianto di fegato. L'analisi dei microsatelliti ha dimostrato l'origine da cellule B del donatore in 9/15 casi (60%; D-PTLD) e l'origine da cellule B del ricevente in 6/15 casi (40%; R-PTLD). I principali dati clinici dei due gruppi di pazienti sono riassunti in tabella 1. Tutti i D-PTLD sono risultati ad insorgenza precoce (entro un anno dal trapianto) e con localizzazione esclusivamente epatica. Morfologicamente, 7/9 casi sono stati classificati come P-PTLD, 2 casi come DLBCL, immunoblastici. Al contrario, 5/6 R-PTLD sono stati classificati come linfomi ad insorgenza tardiva ed alla diagnosi, 5/6 casi presentavano una localizzazione

extraepatica. Morfologicamente tutti i R-PTLD sono stati classificati come DLBCL, di tipo centroblastico (4 casi) o immunoblastico (2 casi). Non sono state riscontrate differenze nell'età dei pazienti al trapianto, nel tipo di terapia immunosoppressiva, nella modalità di trattamento del linfoma e nell'outcome.

Caratterizzazione immunofenotipica. Tutti i D-PTLD sono risultati MUM1 positivi / BCL6 negativi, mentre l'espressione di BCL6 è stata riscontrata esclusivamente in 4 R-PTLD classificati come DLBCL centroblastici (tabella 2). Tutti i PTLD sono risultati positivi per l'espressione di CD79a e CD20. L'espressione di CD30 è stata riscontrata in 5/9 D-PTLD (tabella 2).

Analisi della presenza di genoma virale in PTLD. Mediante ibridazione *in situ* dei trascritti virali EBER, la presenza di EBV è stata riscontrata in tutti i D-PTLD e in un solo caso di R-PTLD (tabella 3). Tutti i D-PTLD sono risultati positivi per l'espressione delle onco-proteine virali LMP1 e EBNA2 (tabella 3), mentre il solo R-PTLD EBER positivo esprimeva la sola proteina LMP1. L'analisi del genotipo di EBV ha rivelato la presenza della variante tipo 1 in 8 casi (7 D-PTLD e 1 R-PTLD), mentre la variante tipo 2 è stata riscontrata in 2 D-PTLD. In 7/9 D-PTLD è stata identificata la variante deleta del gene LMP1 (del60 in 5 casi e del30 in 2 casi). Solo in 3 casi (1 R-PTLD e 2 D-PTLD) è stata riscontrata la presenza del gene LMP1 wild type.

Analisi dei riarrangiamenti IgV in D-PTLD e R-PTLD. La caratterizzazione molecolare dei riarrangiamenti IGHV-D-J è riportata in tabella 4. E' stato possibile identificare un riarrangiamento funzionale IGHV-D-J in 14/15 casi. La presenza di IMS è stata riscontrata in 9/14 (64%) PTLD, con una frequenza media di mutazione del 7,25% (intervallo 2,36-14,4%). Cinque casi (3 D-PTLD e 2 R-PTLD) sono risultati privi di ipermutazioni somatiche.

Nel complesso, l'utilizzo delle diverse famiglie V, D e J in D-PTLD e R-PTLD è risultato sovrapponibile al repertorio di riarrangiamenti riscontrato nelle cellule B normali mature. Tuttavia, l'analisi dell'utilizzo dei singoli geni IGHV ha evidenziato il riarrangiamento del gene IGHV4-39 in 3 D-PTLD. L'utilizzo di IGHV4-39 è altrimenti raro nel repertorio B normale ed è anche scarsamente utilizzato nel contesto di altre neoplasie linfoidi.

Analisi del profilo mutazionale dei geni IGHV in D-PTLD e R-PTLD. Il profilo di distribuzione delle mutazioni che causano una sostituzione aminoacidica (*Replacement mutations*, R) e di quelle che sono silenti (*Silent mutations*, S) all'interno delle diverse regioni codificanti del gene IGHV è stato analizzato per definire se le cellule tumorali sono state selezionate in base alla capacità di esprimere di un antigene strutturalmente funzionale (regioni FRs strutturalmente conservate, con un eccesso di mutazioni S rispetto all'atteso) e per evidenziare la possibile selezione del clone tumorale in base alla capacità di legare, con elevata affinità, uno specifico antigene (un eccesso di mutazioni R, rispetto all'atteso, nelle regioni CDRs). L'analisi statistica della distribuzione delle mutazioni R e S all'interno delle regioni FRs e CDRs è stata eseguita su 5 D-PTLD e 4 R-PTLD con riarrangiamento IGHV funzionale e con tasso di mutazione >2,0%, utilizzando i modelli binomiale e multimomiale (Tabella 4). Un eccesso statisticamente significativo di mutazioni S ($p < 0,05$) nelle regioni FRs ed un eccesso statisticamente significativo ($p < 0,05$) di mutazioni R nelle regioni CDRs rispetto a ciò che è atteso in base ad una distribuzione casuale delle mutazioni, è stato osservato in 4/5 D-PTLD ed in 2/4 R-PTLD (Tabella 4).

Analisi della presenza di un processo di ipermutazione somatica “ongoing” attivo sui geni IGHV. L'analisi della variabilità intraclonale dei geni IGHV (indicatore della presenza di un processo di ipermutazione somatica “*ongoing*”) è stata effettuata su 4 D-PTLD e 3 R-PTLD con riarrangiamento IGHV funzionale e con tasso di mutazione >2,0%. In 2/4 D-PTLD è stata riscontrata eterogeneità intraclonale (caratteristica che suggerisce la presenza di un processo di ipermutazione somatica “*ongoing*”).

Profilo mutazionale dei proto-oncogeni cMYC, PIM1, RhoH/TTF e PAX5 in D-PTLD e R-PTLD. La distribuzione delle mutazioni nei quattro proto-oncogeni analizzati in D-PTLD e R-PTLD è dettagliatamente riportata in tabella 6. Il processo di IMS aberrante è risultato essere un fenomeno estremamente frequente in queste neoplasie, in quanto è stato riscontrato in 6/9 D-PTLD e in 4/6 R-PTLD. In 4 casi più di un proto-oncogene è risultato essere colpito dal processo mutazionale. Tutti i geni analizzati sono risultati variabilmente colpiti in entrambi i gruppi di malattia e, in particolare, i geni più colpiti sono risultati essere PAX5 e cMYC,

entrambi mutati in 5 casi (Figura 1). In totale, in 10 PTLD, sono state identificate 57 mutazioni. La maggior parte delle mutazioni è rappresentata da singole sostituzioni nucleotidiche (n = 55), mentre microdelezioni sono state osservate in soli 2 casi (rispettivamente PAX5 in D-PTLD 8 e cMYC in R-PTLD 6, (tabella 6). Su 55 mutazioni puntiformi osservate, 28 sono risultate essere transizioni e 27 transversioni, con un rapporto transizioni/transversioni di 1,04 (atteso 0,5; $p < 0.05$) (Tabella 6). Ventidue dei 55 eventi mutazionali (40%) sono localizzati nei motivi RGYW/WRCY (frequenza di mutazione pari a 0,53% nei motivi RGYW/WRCY versus 0.23% fuori dei motivi RGYW/WRCY; $p = 0.05$).

Il processo di IMS aberrante introduce mutazioni “missense” in D-PTLD e R-PTLD

Mentre la maggior parte delle mutazioni trovate sono distribuite nelle regioni 5' non codificanti, 8 mutazioni interessano le regioni codificanti di cMYC, nello specifico la sequenza dell'esone 2, codificante il dominio di attivazione trascrizionale. In particolare, tre casi (D-PTLD 4, D-PTLD 8 e R-PTLD 1) presentano, all'interno del dominio transattivante, una sostituzione nucleotidica che causa la sostituzione di un residuo acido (D) con un residuo basico (N o H). Un quarto caso (R-PTLD 6) presenta una delezione a livello del codone 94 che porta a slittamento della cornice di lettura e introduzione di uno stop codon (Figura 2, Tabella 6).

DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo analizzato una casistica consecutiva di 15 PTLD monoclonali insorti in pazienti sottoposti a trapianto di fegato in un unico centro. Questo è il primo studio, effettuato su un'ampia casistica di PTLD, allo scopo di definire l'incidenza e le caratteristiche clinico-biologiche dei PTLD che originano da cellule B del donatore. Le informazioni ottenute da quest'analisi sono molteplici e possiedono implicazioni sia cliniche sia biologiche. Il primo dato che emerge riguarda l'elevata incidenza di linfomi che originano da cellule B del donatore, in pazienti sottoposti a trapianto di fegato. In questo studio, i D-PTLD rappresentano più del 50% dei casi diagnosticati nel periodo considerato, e la quasi totalità dei casi insorti entro il

primo anno dal trapianto. Considerando che il rischio medio d'insorgenza di linfoma in questo tipo di trapianto è del 2-3%, ne consegue che almeno l'1% dei pazienti trapiantati svilupperà, entro un anno, un linfoma che origina da cellule B del donatore. Ulteriori studi saranno necessari per verificare se l'elevata incidenza di linfomi originati da cellule B del donatore sia una caratteristica legata al trapianto di fegato o se sia un fenomeno associato anche ad altri tipi di trapianto d'organo solido.

I D-PTLD si presentano, da un punto di vista clinico-patologico, come un gruppo di neoplasie estremamente omogeneo. Tutti i casi insorgono precocemente (entro un anno dal trapianto) e con una localizzazione esclusivamente epatica. Il ruolo fondamentale di EBV nella patogenesi di questi tumori è comprovato dalla presenza del genoma virale e l'espressione delle oncoproteine virali LMP1 e EBNA2 in tutti i casi analizzati.

Morfologicamente, tutti i D-PTLD sono classificati come linfomi polimorfici e presentano il fenotipo BCL6 neg / MUM1 pos caratteristico delle cellule B mature pre-terminalmente differenziate. La presenza di IMS somatica nel 63% dei casi suggerisce che la maggior parte di questi linfomi originano da cellule B del donatore che hanno subito una reazione tipo centro germinativo e che quindi abbiano subito la stimolazione da parte dell'antigene, precedentemente o durante la trasformazione neoplastica. L'ipotesi del ruolo centrale svolto dalla stimolazione antigenica nello sviluppo di queste neoplasie è confermata anche dalla particolare distribuzione delle mutazioni S e R nei geni IGHV e dal particolare utilizzo del gene IGHV4-39 in 3 casi. La presenza di eterogeneità intraclonale in due D-PTLD indica che, almeno in una frazione di casi, le cellule neoplastiche di origine del donatore stanno subendo una reazione tipo centro germinativo e, pertanto, una stimolazione antigenica, in un contesto immune eterologo.

Infine, i D-PTLD oltre ad essere intensamente sottoposti al processo di IMS fisiologica, sono anche soggetti ad un processo di IMS aberrante ad un'intensità comparabile, se non superiore, a quella finora osservata nel DLBCL. In particolare, le alterazioni dei geni PAX5 e cMYC potrebbero svolgere un ruolo importante nella patogenesi di questi linfomi.

I risultati ottenuti in questo studio suggeriscono due scenari per la patogenesi di queste neoplasie. Un primo scenario prevede lo sviluppo di un linfoma a partire da cellule B pre-neoplastiche, EBV-positive, già presenti nel tessuto epatico del donatore. Questa ipotesi è suffragata dalla brevità dell'intervallo di tempo che intercorre tra il momento del trapianto e la diagnosi del linfoma e dal fatto che le cellule neoplastiche abbiano acquisito, in breve tempo, un fenotipo pre-terminalmente differenziato e un numero elevato di alterazioni molecolari fisiologiche e aberranti. Il rapido sviluppo della neoplasia sarebbe favorito dalla profonda immunodepressione del ricevente. Un secondo scenario suggerisce lo sviluppo di un linfoma a partire da cellule B normalmente presenti nei tessuti annessi all'organo trapiantato. Queste cellule, in un contesto immune autologo in parte integro, sarebbero in grado di sviluppare una risposta immune verso i determinanti antigenici dello stesso ospite o verso stimoli infettivi ricorrenti. Lo stimolo antigenico continuo, in associazione al profondo stato di immunosoppressione del ricevente, condurrebbe ad una condizione infiammatoria cronica con possibilità di sviluppo di disordini linfoproliferativi policlonali che potrebbero evolvere in linfoma.

BIBLIOGRAFIA

- Armitage JM, Kormos RL, Stuart RS, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease in thoracic organ transplant patients: ten years of cyclosporine-based immunosuppression. *J Heart Lung Transplant*. 1991;10:877-887.
- Atkinson MJ, Cowan MJ, Feeney AJ. New alleles of IGKV genes A2 and A18 suggest significant human IGKV locus polymorphism. *Immunogenetics*. 1996;44:115-120.
- Brezinschek H-P, Foster SJ, Brezinschek RI, Dörner T, Domiati-Saad R, Lipsky PE. Analysis of the human VH gene repertoire. *J Clin Invest*. 1997;99:2488-2501.
- Capello D, Vitolo U, Pasqualucci L, et al. Distribution and pattern of BCL-6 mutations throughout the spectrum of B-cell neoplasia. *Blood*. 2000;95:651-659.
- Carbone A, Gloghini A, Capello D, Gaidano G. Genetic pathways and histogenetic models of AIDS-related lymphomas. *Eur J Cancer*. 2001;37:1270-1275.
- Carbone A, Gloghini A, Larocca LM, et al. Expression profile of MUM1/IRF-4, BCL-6, and CD138/syndecan-1 defines novel histogenetic subsets of human immunodeficiency virus-related lymphomas. *Blood*. 2001;97:744-751.
- Cattoretti G, Chang C-C, Cechova, C, et al. BCL-6 protein is expressed in germinal-center B cells. *Blood*. 1995;86:45-53.
- Chang B, Casali P. The CDR1 sequences of a major proportion of human germline Ig VH genes are inherently susceptible to amino acid replacement. *Immunol Today*. 1994;15: 367-373.
- Cordell JL, Falini B, Erber WN, et al. Immunoenzymatic labelling of monoclonal antibodies using immune complexes of alkaline phosphatase and monoclonal antialkaline phosphatase (APAAP complexes). *J Histochem Cytochem*. 1984;32:219-229.
- Corpet F. Multiple sequence alignment with hierarchical clustering. *Nucl Acids Res*. 1988;16:10881-10890.
- Dotti G, Fiocchi R, Motta T, et al. Epstein-Barr virus negative lymphoproliferative disorders in long-term survivors after heart, kidney, and liver transplant. *Transplantation*. 2000;69:827-833.
- Fais F, Gaidano G, Capello D, et al. Immunoglobulin V region gene use and structure suggest antigen selection in AIDS-related primary effusion lymphomas. *Leukemia*. 1999;13:1093-1099.
- Fais F, Ghiotto F, Hashimoto S, et al. Chronic lymphocytic leukaemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. *J Clin Invest*. 1998;102:1515-1525.
- Falini B, Fizzotti M, Pucciarini A, et al. A monoclonal antibody (MUM1p) detects expression of the MUM1/IRF4 protein in a subset of germinal center B cells, plasma cells, and activated T cells. *Blood*. 2000;95:2084-2092.
- Flenghi L, Ye BH, Fizzotti M, et al. A specific monoclonal antibody (PG-B6) detects expression of the BCL-6 protein in germinal center B cells. *Am J Pathol*. 1995;147:405-411.
- Gaidano G, Cerri M, Capello D, et al. Molecular histogenesis of plasmablastic lymphoma of the oral cavity. *Br J Haematol*. 2002;119:622-628.
- Gaidano G, Pasqualucci L, Capello D, et al. Aberrant somatic hypermutation in multiple subtypes of AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003; in press.

- Gaidano G, Pasqualucci L, Capello D, et al. Aberrant somatic hypermutation in multiple subtypes of AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003;102:1833-1841.
- Greiner T, Armitage JO, Gross TG. Atypical lymphoproliferative diseases. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2000:133-146.
- Harris N, Swerdlow S, Frizzera G, Knowles D, eds. Post-transplant lymphoproliferative disorders. Lyon: IARC Press; 2001.
- Henderson S, Rowe M, Gregory C, et al. Induction of bcl-2 expression by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 protects infected B cells from programmed cell death. *Cell*. 1991;65:1107-1115.
- Hsu S-M, Raine L, Fanger H. A comparative study of the peroxidase-antiperoxidase method and an avidin-biotin complex method for studying polypeptide hormones with radioimmunoassay antibodies. *Am J Clin Pathol*. 1981;75:734-738.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
- Klein U, Küppers R, Rajewsky K. Variable gene analysis of B cell subsets derived from a 4-years-old child. Somatically mutated memory B cells accumulate in the peripheral blood already at young age. *J Exp Med*. 1994;180:1383-1393.
- Knowles DM, Cesarman E, Chadburn A, et al. Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Blood*. 1995;85:552-565.
- Kraj P, Rao SP, Glas AM, Hardy RR, Milner ECB, Silberstein LE. The human heavy chain IgV region gene repertoire is biased at all stages of B cell ontogeny, including early pre-B cells. *J Immunol*. 1997;158:5824-5832.
- Küppers R, Klein U, Hansmann ML, Rajewsky K. Cellular origin of human B-cell lymphomas. *N Engl J Med*. 1999;341:1520-1529.
- Küppers R, Zhao M, Hansmann M-L, Rajewsky K. Tracing B cell development in human germinal centres by molecular analysis of single cells picked from histological sections. *EMBO J*. 1993;12:4955-4967.
- Leblond V, Davi F, Charlotte F, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol*. 1998;16:2052-2059.
- Locker J, Nalesnik M. Molecular genetic analysis of lymphoid tumors arising after organ transplantation. *Am J Pathol*. 1989;135:977-987.
- Lossos IS, Okada CY, Tibshirani R, et al. Molecular analysis of immunoglobulin genes in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood*. 2000;95:1797-1803.
- Lossos IS, Tibshirani N, Narasimhan B, Levy R. The inference of antigen selection on Ig genes. *J Immunol*. 2000;165:5122-5126.
- Müller-Hermelink HK, Greiner A. Molecular analysis of human immunoglobulin heavy chain variable genes (IgVH) in normal and malignant B cells. *Am J Pathol*. 1998;153:1341-1346.

- Muti G, Cantoni S, Oreste P, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders: improved outcome after clinico-pathologically tailored treatment. *Haematologica*. 2002;87:67-77.
- Pasqualucci L, Migliazza A, Fracchiolla N, et al. BCL-6 mutations in normal germinal center B cells: evidence of somatic hypermutation acting outside Ig loci. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:11816-11821.
- Pasqualucci L, Neumeister P, Goossens T, et al. Hypermutation of multiple proto-oncogenes in B-cell diffuse large-cell lymphomas. *Nature*. 2001;412:341-346.
- Penn I, Hammon W, Brettschneider L, Starzl TE. Malignant lymphoma in transplantation patients. *Transplant Proc*. 1969;1:106-112.
- Shen HM, Peters A, Baron B, Zhu X, Storb U. Mutation of BCL-6 gene in normal B cells by the process of somatic hypermutations of Ig genes. *Science*. 1998;280:1750-1752.
- Stevenson FK, Sahota SS, Ottensmeier CH, Zhu D, Forconi F, Hamblin TJ. The occurrence and significance of V gene mutations in B cell-derived human malignancy. *Adv Cancer Res*. 2001;83:81-116.
- Swinnen LJ. Transplantation-related lymphoproliferative disorder: a model for human immunodeficiency virus-related lymphomas. *Semin Oncol*. 2000;27:402-408.
- Timms JM, Bell A, Flavell JR, et al. Target cells of Epstein-Barr-virus (EBV)-positive post-transplant lymphoproliferative disease: similarities to EBV-positive Hodgkin's lymphoma. *Lancet*. 2003;361:217-223.
- Wijdenes J, Voojjs WC, Clément C, et al. A plasmocyte selective monoclonal antibody (B-B4) recognizes syndecan-1. *Br J Haematol*. 1996;94:318-323.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei D-PTLD e R-PTLD

Campione	Istologia ^a	Sesso ^b	Anno del tr	Organo tr	Età al tr	Immuno soppressione ^c	Tr->PLD, mesi	Sede del tumore	Stadio	Terapia ^d	Risposta ^e	Outcome, mesi dal tr
D-PTLD												
D1	P-PTLD	M	2001	fegato	62	CyA+Aza	7	fegato	IE	nessuna	na	diagnosi autoptica
D2	P-PTLD	M	2000	fegato	59	CyA + P	5	fegato	IE	Ch+anti-CD20+Acycl	RC	vivo a 55 mesi
D4	P-PTLD	M	2001	fegato	47	CyA + P	8	fegato	IE	CT+Acycl	RC	vivo a 42 mesi
D5	P-PTLD	M	2002	fegato	48	CyA	7	fegato	IE	CT	progressione	morto a 6 mesi
D6	P-PTLD	M	2001	fegato	50	CyA	7	fegato	IE	CT	progressione	morto a 3 mesi
D7	P-PTLD	M	2002	fegato	42	CyA	6	fegato	IE	CT	RC	vivo a 30 mesi
D8	P-PTLD	M	2004	fegato	45	CyA	5	fegato	IE	CT	responsivo	vivo a 6 mesi
D3	DLBCL-IB	M	1999	fegato	33	CyA + P	7	fegato	IE	CT+HDlg+Acycl+RF	RC	vivo a 70 mesi
D9	DLBCL-IB	M	2005	fegato	52	Cy+P	7	fegato	IE	CT	RC	vivo a 19 mesi
R-PTLD												
R1	DLBCL-IB	F	1993	fegato	40	CyA+Aza	63	peritoneo	IVE	CT+HDlg+Acycl	RC	vivo a 88 mesi
R2	DLBCL-CB	F	1993	fegato	55	CyA + P	95	linfonodo	III	CT	RC	vivo a 48 mesi
R3	DLBCL-CB	M	1992	fegato	45	CyA+Aza	110	cute	IE	Ch+CT	RC	vivo a 50 mesi
R4	DLBCL-IB	M	1996	fegato	53	CyA	64	linfonodo	III	CT	responsivo	morto a 2 mesi
R5	DLBCL-CB	M	1998	fegato	62	CyA + P	46	fegato	IE	CT+Acycl	RC	vivo a 38 mesi
R6	DLBCL	M	na	fegato	70	na	na	linfonodo	nd	nd	nd	diagnosi autoptica

^a P-PTLD, polymorphic PTLD; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; CB, centroblastic; IB, immunoblastic

^b M, maschio, F, femmina

^c CyA, ciclosporina A; Aza, azatioprina; P, prednisone

^d Ch, chirurgia; CT, chemioterapia; Acycl, aciclovir; HDlg, immunoglobuline ad alte dosi

^e RC, risposta completa

Tabella 2. Profilo immunofenotipico di D-PTLD e R-PTLD

Campione	Istologia ^a	Immunoistochimica					
		BCL6	MUM1	CD138	CD20	CD79a	CD30
D-PTLD							
D1	P-PTLD	neg	POS	neg	POS	POS	neg
D2	P-PTLD	neg	POS	POS	POS	POS	POS
D4	P-PTLD	neg	POS	neg	POS	POS	POS
D5	P-PTLD	neg	POS	neg	POS	POS	POS
D6	P-PTLD	neg	POS	neg	POS	POS	neg
D7	P-PTLD	neg	POS	neg	POS	POS	POS
D8	P-PTLD	neg	POS	neg	POS	POS	neg
D3	DLBCL-IB	neg	POS	POS	POS	POS	POS
D9	DLBCL-IB	neg	POS	POS	POS	POS	neg
R-PTLD							
R1	DLBCL-IB	neg	POS	neg	POS	POS	neg
R2	DLBCL-CB	POS	neg	neg	POS	POS	neg
R3	DLBCL-CB	POS	neg	neg	POS	POS	neg
R4	DLBCL-IB	neg	POS	neg	POS	POS	neg
R5	DLBCL-CB	POS	neg	neg	POS	POS	neg
R6	DLBCL-CB	POS	neg	neg	POS	POS	neg

^a P-PTLD, polymorphic PTLD; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; CB, centroblastic; IB, immunoblastic

Tabella 3. Analisi dell'infezione da EBV in D-PTLD e R-PTLD

Campione	Istologia ^a	espressione			EBV type	variante LMP1
		EBER	LMP1	EBNA2		
D-PTLD						
D1	P-PTLD	POS	POS	POS	type1	del60
D2	P-PTLD	POS	POS	POS	type1	del30
D3	P-PTLD	POS	POS	POS	type1	del60
D4	P-PTLD	POS	POS	POS	type1	WT
D5	P-PTLD	POS	POS	POS	type1	WT
D6	P-PTLD	POS	POS	POS	type1	del60
D7	P-PTLD	POS	POS	POS	type1	del30
D8	DLBCL-IB	POS	POS	POS	type 2	del60
D9	DLBCL-IB	POS	POS	POS	type 2	del60
R-PTLD						
R1	DLBCL-IB	POS	POS	neg	type1	WT
R2	DLBCL-CB	neg	–	–	–	–
R3	DLBCL-CB	neg	–	–	–	–
R4	DLBCL-IB	neg	–	–	–	–
R5	DLBCL-CB	neg	–	–	–	–
R6	DLBCL-CB	neg	–	–	–	–

^a P-PTLD, polymorphic PTLD; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; CB, centroblastic; IB, immunoblastic

Tabella 4. Analisi molecolare dei riarrangiamenti IGHV-D-J in D-PTLD e R-PTLD

Campione	Istologia ^a	IGH			%MUT	Stato funzionale	Profilo mutazionale	
		IGHV	IGHD	IGHJ			FR R/S	CDR R/S
D-PTLD								
D1	P-PTLD	5-51	2-2	6b	6.67	+	3/2	6/4
D2	P-PTLD	3-15	na	3b	0	+	–	–
D3	P-PTLD	4-39	na	4b	8.11	+	5/7	3/1
D4	P-PTLD	3-23	3-3	6c	8.33	+	7/6	6/6
D5	P-PTLD	4-39	2-15	6b	0	+	–	–
D6	P-PTLD	4-39	3-22	6b	0	+	–	–
D7	P-PTLD	1-2	2-8	4b	3.40	+	6/2	1/1
D8	DLBCL-IB	3-30	3-3	6b	8.61	+	8/8	6/3
D9	DLBCL-IB	–	–	–	–	–	–	–
R-PTLD								
R1	DLBCL-IB	3-30.3	4-23	4b	9.68	+	8/5	9/3
R2	DLBCL-CB	4-61	3-22	5b	0	+	–	–
R3	DLBCL-CB	1-f	6-19	4b	3.73	+	4/3	3/0
R4	DLBCL-IB	4-31	na	4b	14.4	+	8/14	7/2
R5	DLBCL-CB	1-58	na	6b	0	+	–	–
R6	DLBCL-CB	3-74	3-22	6b	2.36	+	4/1	3/0

^a P-PTLD, polymorphic PTLD; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; CB, centroblastic; IB, immunoblastic

Tabella 5. Analisi mutazionale dei geni cMYC, RhoH/TTF, PIM1 e PAX5 in D-PTLD e R-PTLD

Campione	Istologia	SHM		SHM aberrante ^a			
		IGV	BCL6	PIM1	PAX5	RhoH/TTF	MYC esone 1/2
D-PTLD							
D1	P-PTLD	M	GL	GL	T788C; C848G; C853A; G971A; C1108A; G1110A	GL	GL
D2	P-PTLD	GL	GL	GL	GL	GL	GL
D3	P-PTLD	M	GL	C1016G; T1307G; G1406A	GL	GL	GL
D4	P-PTLD	M	GL	GL	GL	GL	C2510T; G4563A
D5	P-PTLD	GL	GL	C1056T	T909C	GL	GL
D6	P-PTLD	GL	GL	GL	G729A; G736A; C797T, A919G, T968A; C1026G; C1061G; G1115A; A1208G	GL	GL
D7	P-PTLD	M	GL	GL	GL	GL	GL
D8	DLBCL-IB	M	GL	GL	A659G; T788C; G847A; C848G; C853A; G971A; delGCT(1045- 1047); C1108A	GL	G4557A; G5026A; G5028A
D9	DLBCL-IB	--	GL	GL	GL	GL	GL
R-PTLD							
R1	DLBCL-IB	M	G1030C	GL	GL	GL	G4773C
R2	DLBCL-CB	GL	GL	GL	GL	GL	GL
R3	DLBCL-CB	M	G478A	G1691C; G1845A	GL	GL	GL
R4	DLBCL-IB	M	GL	GL	C848T, C938G; C1338G; C1436T	G114A; T229G; C322G; A340C; C414A; C695G; G698T; G884A; C911G; G920A; G959C; A1058T	C5170G
R5	DLBCL-CB	M	GL	GL	GL	GL	GL
R6	DLBCL	M	GL	GL	GL	C827A; G538A	delC4801; G4998A

^a Numerazione in accordo alle sequenze X00364 (cMYC), AF386789 (RhoH/TTF), AF386792 (PIM1) e AF386791 (PAX5) depositate in GenBank. del, delezione

Tabella 6. Analisi della presenza di eterogeneità intraclonale in D-PTLD e R-PTLD

Campione	Istologia	IGH			%MUT	Profilo mutazionale			
		IGHV	IGHD	IGHJ		n° cloni analizzati	N° di basi sequenziate	n° mutazioni	eterogeneità intraclonale [#]
D-PTLD									
D1	P-PTLD	5-51	2-2	6b	6.67	23	6210	42	SI
D3	P-PTLD	4-39	na	4b	8.11	20	5200	37	SI
D4	P-PTLD	3-23	3-3	6c	8.33	25	7000	12	NO
D7	P-PTLD	1-2	2-8	4b	3.40	21	6300	8	NO
R-PTLD									
R1	DLBCL-IB	3-30.3	4-23	4b	9.68	20	5600	4	NO
R3	DLBCL-CB	1-f	6-19	4b	3.73	26	7800	18	NO
R6	DLBCL-CB	3-74	3-22	6b	2.36	22	6050	5	NO

definita in base alla presenza di un numero di mutazioni significativamente superiore al numero atteso in base alla frequenza di errore della polimerasi (test T di Student, p<0.05)

Figura 1

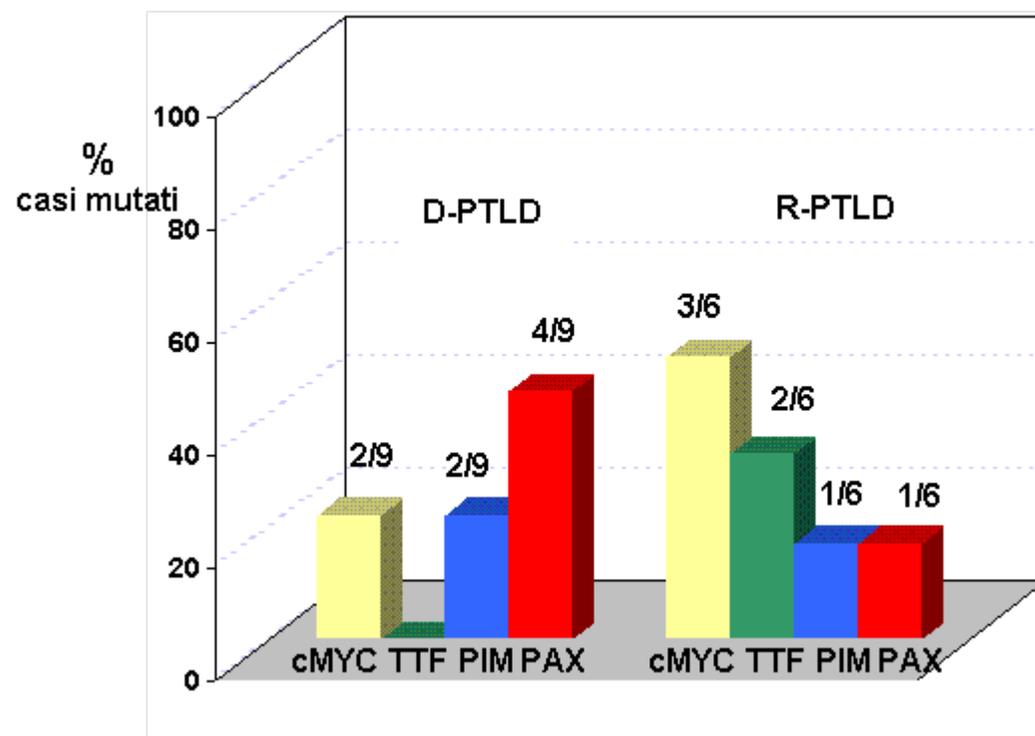
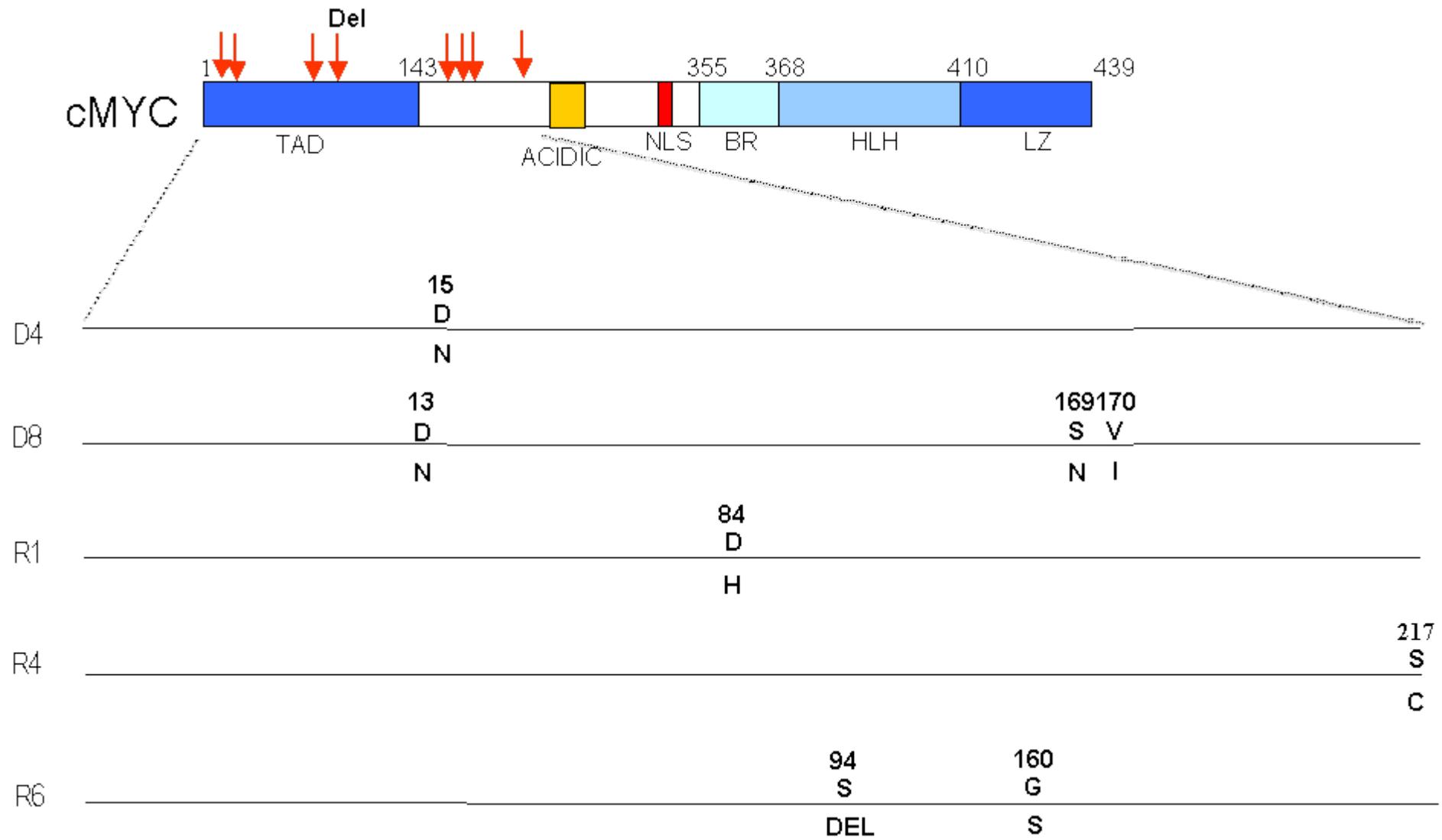


Figura 2



Elenco delle Pubblicazioni

Anno 2005-2006

Lavori su riviste internazionali con Impact Factor

1. **Capello D**, Rossi D, Gaidano G.
POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS: MOLECULAR BASIS OF DISEASE HISTOGENESIS AND PATHOGENESIS
Hematol Oncol 23:61-67, 2005 **I.F. 2.393**
2. Rossi D, Cerri M, **Capello D**, Deambrogi C, Berra E, Franceschetti S, Alabiso O, Gloghini A, Paulli M, Carbone A, Pileri SA, Pasqualucci L, Gaidano G.
ABERRANT SOMATIC HYPERMUTATION IN PRIMARY MEDIASTINAL LARGE B-CELL LYMPHOMA
Leukemia 19:2363-2366, 2005 **I.F. 5.116**
3. **Capello D**, Zuchetto A, Degan M, Bomben R, Dal Bo M, Efremov DG, Laurenti L, Del Poeta G, Gaidano G, Gattei V.
IMMUNOPHENOTYPIC CHARACTERIZATION OF IGVH3-72 B-CELL CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (B-CLL)
Leuk Res 30 :1197-1199, 2006 **I.F. 2.244**
4. Liso A, **Capello D**, Marafioti T, Tiacci E, Cerri M, Distler V, Palli M, Carbone A, Del sol G, Campo E, Pileri S, Pasqualucci L, Gaidano G, Falini B. ABERRANT SOMATYC HYPERMUTATION IN TUMOR CELLS OF NODULAR-LYMPHOCYTE-PREDOMINANT AND CLASSIC HODGKIN LYMPHOMA.
Blood 108:1013-1020, 2006 **I.F. 10.120**
5. Ascoli V, Calabrò ML, Barbierato M, Chieco-Bianchi L, Gastaldi R, Narciso P, Gaidano G, **Capello D**.
KAPOSI'S SARCOMA-ASSOCIATED HERPESVIRUS/HUMAN HERPESVIRUS 8 (KSHV/HHV-8)-ASSOCIATED POLYCLONAL BODY CAVITY EFFUSIONS THAT MIMIC PRIMARY EFFUSION LYMPHOMAS
Int J Cancer 119:1746-1748, 2006 **I.F. 4.416**
6. Rossi D, Deambrogi C, **Capello D**, Cerri M, Lunghi M, Parvis G, Saglio G, Gaidano G, Cilloni D.
JAK2 MUTATION IN LEUKAEMIC TRANSFORMATION OF PHILADELPHIA-NEGATIVE CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISORDERS
Br J Haematol 135: 267-268, 2006 **I.F. 3.267**

7. Rossi D, Berra E, Cerri M, Deambrogi C, Barbieri C, Franceschetti S, Lunghi M, Conconi A, Paiulli M, Matolcsy A, **Capello D**, Gaidano G.
 ABERRANT SOMATIC HYPERMUTATION IN TRANSFORMATION OF FOLLICULAR LYMPHOMA AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA
Haematologica,91: 1405-1409, 2006-10-05 **I.F. 3.453**

8. Rinaldi A, Kwee I, Poretti G, Mensah A, Pruneti G, **Capello D**, Rossi D, Zucca E, Ponzoni M, Catalano C, Tibiletti MG, Palli M, Gaidano G, Bertoni F.
 COMPARATIVE GENOME-WIDE PROFILING OF POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS AND DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMAS
Br J Haematol 134: 27-36, 2006 **I.F. 3.267**

9. Rossi D, Franceschetti S, Cerri M, Conconi A, Lunghi M, **Capello D**, Cantello R, Gaidano G.
 HAIRY CELL LEUKAEMIA COMPLICATED BY ANTI-MAG PARAPROTEINEMIC DEMYELINATING NEUROPATHY: RESOLUTION OF NEUROLOGICAL SYNDROME AFTER CLADRIBRINE TREATMENT
Leuk Res, accepted for publication **I.F. 2.224**

10. **Capello D**, Cerri M, Muti G, Lucioni M, Oreste P, Gloghini A, Berra E, Deambrogi C, Franceschetti S, Rossi D, Alabiso O, Morra E, Rambaldi A, Carbone A, Palli M, Gaidano G.
 ANALYSIS OF IMMUNOGLOBULIN HEAVY AND LIGHT CHAIN VARIABLE GENES IN POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS
Hematol Oncol, accepted for publication **I.F. 2.224**

11. Martini M, **Capello D**, Serraino D, Navarra A, Pierconti F, Cenci T, Gaidano G, Larocca LM.
 CHARACTERIZATION OF VARIANTS IN THE PROMOTER OF EBV GENE BZLF1 IN NORMAL DONORS, HIV-POSITIVE PATIENTS AND IN AIDS-RELATED LYMPHOMAS
J Infect, accepted for publication **I.F. 1.882**

12. Rossi D, Cortini F, Deambrogi C, Barbieri C, Cerri M, Franceschetti S, Conconi A, **Capello D**, **Capello D**, Gaidano G.
 USEFULNESS OF JAK2 V617F MUTATION IN DISTINGUISHING IDIOPATHIC ERITHROCYTOSIS FROM POLYCYTEMIA VERA
Leuk Res, accepted for publication **I.F. 2.224**

Abstract su atti di Congressi internazionali e nazionali

1. **Capello D**, Berra E, Cerri M, Gloghini A, Rossi D, Larocca LM, Carbone A, Gaidano G. MOLECULAR ANALYSIS OF IMMUNOGLOBULIN VARIABLE GENES IN HIV-RELATED NON-HODGKIN LYMPHOMA: IMPLICATIONS FOR DISEASE PATHOGENESIS AND HISTOGENESIS. *Blood* 106: 330a, 2005
2. **Capello D**, Muti G, Cerri M, Rossi D, Oreste PL, Morra E, Gaidano G. MOLECULAR ANALYSIS OF POSTTRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS (PTLD) OF DONOR ORIGIN OCCURRING IN LIVER TRANSPLANT PATIENTS. *Blood* 106: 330a, 2005
3. Rossi D, Berra E, Cerri M, Deambrogi C, Barbieri C, Franceschetti S, Conconi A, De Paoli L, Paulli M, Matolcsy A, Pasqualucci L, **Capello D**, Gaidano G. ABERRANT SOMATIC HYPERMUTATION IS INVOLVED IN TRANSFORMATION OF FOLLICULAR LYMPHOMA AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA. *Haematologica* 91 (S3): a CO-064
4. **Capello D**, Cerri M, Martini M, Deambrogi C, Gloghini A, Rossi D, Larocca LM, Carbone A, Gaidano G. ANALYSIS OF IMMUNOGLOBULIN VARIABLE GENES IN HIV-RELATED NON HODGKIN LYMPHOMA REVEALS IMPLICATIONS FOR DISEASE HISTOGENESIS AND PATHOGENESIS . *Haematologica* 91 (S3): a CO-061
5. **Capello D**, Cerri M, Muti G, Deambrogi C, Rasi S, Spina V, Lischetti T, Castelli A, Rossi D, Riccomagno P, Oreste P, Gloghini A, Carbone A, Morra E,2 Gaidano G. MOLECULAR CHARACTERIZATION OF POSTTRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS DERIVED FROM DONOR TRANSPLANTED LYMPHOCYTES AND OCCURRING IN LIVER TRANSPLANT PATIENTS. *Haematologica* 91 (S3): a best-05
6. Deambrogi C, Lischetti T, Cerri M, Spunton M, Rasi S, Franceschetti S, Conconi A, Riccomagno P, Lunghi M, **Capello D**, Gaidano G, Rossi D. HYPERMETHYLATION OF THE SUPPRESSOR OF CYTOKINE SIGNALING-1 (SOCS-1) AND THE SH2-CONTAINING PHOSPHATASE-1 (SHP-1) GENES THROUGHOUT THE SPECTRUM OF PHILADELPHIA NEGATIVE CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISORDERS (PH-CMPD). *Haematologica* 91 (S3): a CO-022
7. Deambrogi C, Barbieri C, Cerri M, Garbellotto S, Spina V, De Paoli L, Rossi D, Gloghini A, Lucioni M, **Capello D**, Paulli M, Carbone A,2 Gaidano G,1 Lunghi M. ABERRANT METHYLATION OF SOCS-1 (SUPPRESSOR OF CYTOKINE SIGNALLING 1) AND SHP-1 (SH2-CONTAINING PHOSPHATASES 1) GENES IN IMMUNODEFICIENCY-RELATED LYMPHOMAS. *Haematologica* 91 (S3): a CO-051
8. Rinaldi A, Kwee I, **Capello D**, Poretti G, Mensah A, Pruneri G, Rossi D, Ponzoni M, Catapano C, Tibiletti MG, Paulli M, Gaidano G, Bertoni F. COMPARATIVE GENOME-WIDE PROFILING OF POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS AND DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMAS. *Haematologica* 91 (S3): a PO-035
9. Rossi D, Deambrogi C, Barbieri C, Cerri M, Franceschetti S, Riccomagno P, Lunghi M, Conconi A, **Capello D**, Gaidano G. USEFULNESS OF JAK2V617F MUTATION IN DISTINGUISHING IDIOPATHIC ERYTHROCYTOSIS FROM POLYCYTHEMIA VERA. *Haematologica* 91 (S3): a PO-0186

Seminari, relazioni e letture su invito

1. Seminario su invito presso l'Istituto Oncologico della Svizzera Italiana. Coordinatore: Dott. Francesco Bertoni (Bellinzona, 15/03/2006). Relazione: "Molecular Pathways in HIV-related lymphomas"
2. Relazione su invito al Meeting Gruppo Collaborativo "Immunodepressione e Tumori". Coordinatore: Dott. Diego Serraino (Aviano, 15/06/2006). Relazione: "Patogenesi molecolare dei disordini linfoproliferativi post-trapianto (PTLD)"

Relazioni orali in ambito di congressi internazionali e nazionali

47th American Association of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition, Atlanta (USA), 9-13 Dicembre 2005

Capello D, Berra E, Cerri M, Gloghini A, Rossi D, Larocca LM, Carbone A, Gaidano G. MOLECULAR ANALYSIS OF IMMUNOGLOBULIN VARIABLE GENES IN HIV-RELATED NON-HODGKIN LYMPHOMA: IMPLICATIONS FOR DISEASE PATHOGENESIS AND HISTOGENESIS. *Blood* 106: 330a, 2005

IX Congresso della Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES), Napoli, 20-22 Settembre 2006

Comunicazione orale selezionata per presentazione in sessione plenaria:

Capello D, Cerri M, Muti G, Deambrogi C, Rasi S, Spina V, Lischetti T, Castelli A, Rossi D, Riccomagno P, Oreste P, Gloghini A, Carbone A, Morra E,2 Gaidano G. MOLECULAR CHARACTERIZATION OF POSTTRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS DERIVED FROM DONOR TRANSPLANTED LYMPHOCYTES AND OCCURRING IN LIVER TRANSPLANT PATIENTS. *Haematologica* 91 (S3): a best-05

Capello D, Cerri M, Muti G, Deambrogi C, Rasi S, Spina V, Lischetti T, Castelli A, Rossi D, Riccomagno P, Oreste P, Gloghini A, Carbone A, Morra E,2 Gaidano G. MOLECULAR CHARACTERIZATION OF POSTTRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS DERIVED FROM DONOR TRANSPLANTED LYMPHOCYTES AND OCCURRING IN LIVER TRANSPLANT PATIENTS. *Haematologica* 91 (S3): a best-05

Presentazione di posters in ambito di congressi internazionali e nazionali

47th American Association of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition, Atlanta (USA), 9-13 Dicembre 2005

Capello D, Muti G, Cerri M, Rossi D, Oreste PL, Morra E, Gaidano G. MOLECULAR ANALYSIS OF POSTTRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS (PTLD) OF DONOR ORIGIN OCCURRING IN LIVER TRANSPLANT PATIENTS. *Blood* 106: 330a, 2005

IX Congresso della Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES), Napoli, 20-22 Settembre 2006

Rinaldi A, Kwee I, **Capello D**, Poretti G, Mensah A, Pruneri G, Rossi D, Ponzoni M, Catapano C, Tibiletti MG, Paulli M, Gaidano G, Bertoni F. COMPARATIVE GENOME-WIDE PROFILING OF POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS AND DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMAS. *Haematologica* 91 (S3): a PO-035

Attività Formativa

SEMINARI e CORSI

12/09/2005

Dott. O. Parolini: Caratteristiche e potenzialità delle cellule isolate dalle membrane fetali umane: amnion e corion

13/09/2005

Dott. S. Ellis: Functions of ribosomal protein S19: implications for Diamond Blackfan Anemia.

18-10-2005

Prof. Paolo Gasparini: Genetica della sordità.

22-11-2005

Prof. Adinolfi: HCV-related steatosis: pathogenic mechanisms and clinical implications.

25-11-2005

Prof. Robert Tjian: Mechanisms of Transcriptional Regulation and Disease.

19-01-2006

Dott.ssa Maria Grano: Mechanisms of osteolytic lesions in multiple myeloma: uncoupling between bone resorption and formation.

15-02-2006

Prof. Daniele Sblattero: Anticorpi ricombinanti: un potente tool biotecnologico.

13-03-2006

Dott.ssa Antonia Follenzi: Il trapianto di cellule endoteliali (LSEC) nel fegato di topo ha implicazioni per la terapia cellulare e genica dell'emofilia.

20-03-2006

Prof. Mikael Knip: The natural course of preclinical type 1 diabetes.

06-04-2006

Dott. Francesco Forconi: Aspetti immunogenici e terapeutici della hairy cell leukemia.

20-04-2006.

Dott. Daniela Cilloni: Terapie molecolari delle malattie mieloproliferative.

15-05-2006

Prof. Vickie E. Baracos: Strategies to maintain oral food intake in patients with advanced malignant disease: success and failures.

18-05-2006

Prof. Marco Lenzi: L'epatite autoimmune.

30-05-2006.

Dott.ssa Marialuisa Lavitrano: Sperm Mediated Gene Transfer: Storia e Applicazioni.

22-06-2006

Prof. Pierluigi Toniutto: Epatite ricorrente da HCV dopo trapianto di fegato.

27-06-2006

Prof.ssa Lia Rimondini: Osteointegrazione e superfici implantari..

05-07- 2006

Dott.ssa Renata Grifantini: DNA and protein arrays in infection diseases: from basic research to vaccine design.