

Settima edizione di



AIEOP..

...in Lab

**Sequenziamento dell'esoma germinale in 846
pazienti pediatrici con B-ALL identifica un
arricchimento di varianti in CHEK2 e nei pathway
del ciclo cellulare**

Giampiero Pirozzi

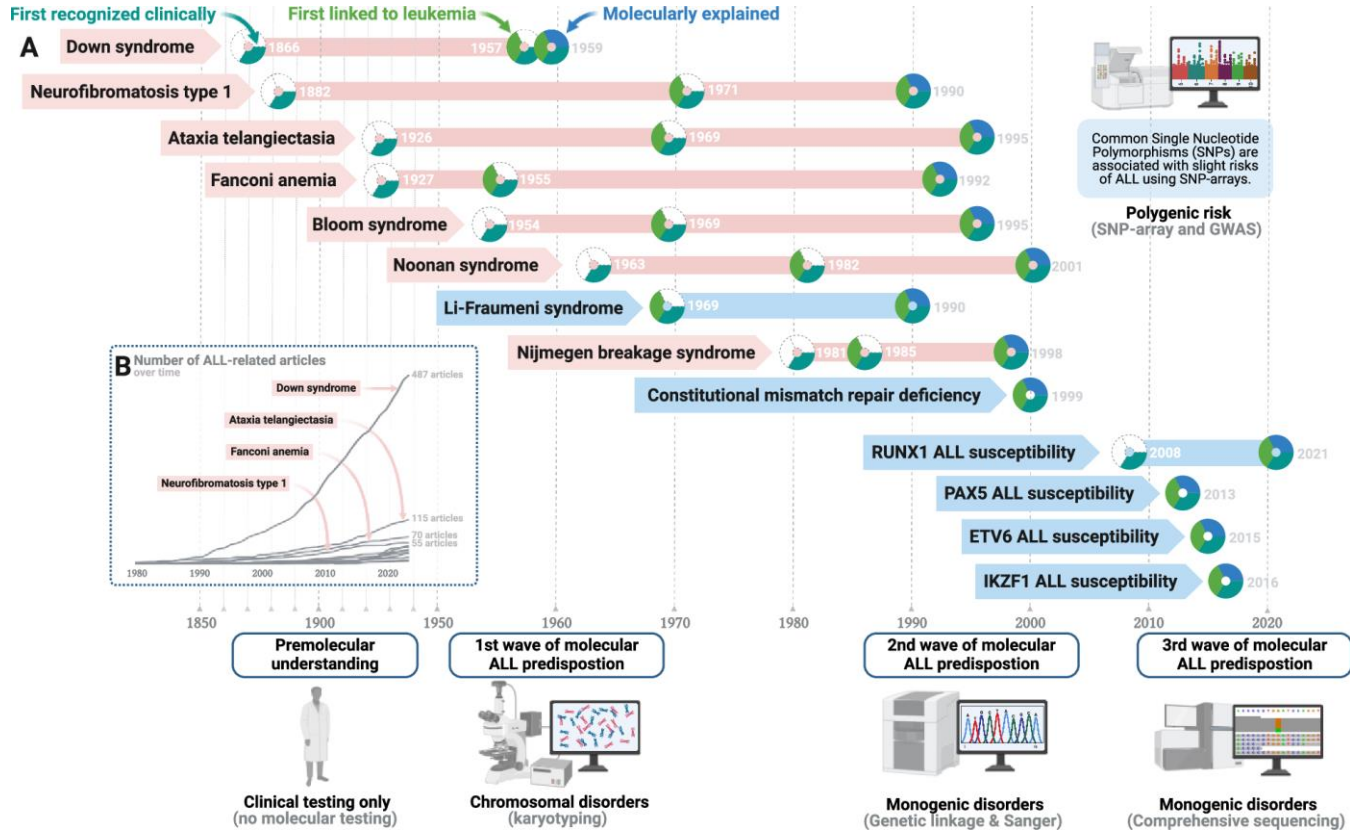
Università degli Studi di Napoli «Federico II»

Di.C.Ma.P.I.

Milano, 22 e 23 maggio 2026

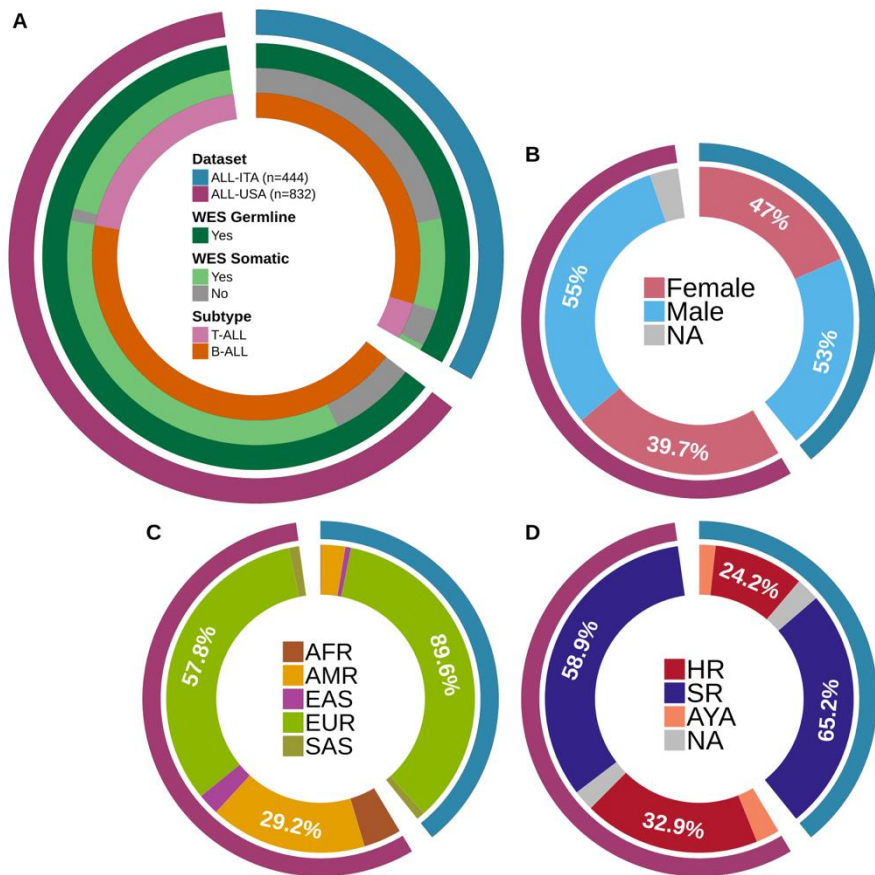
Disclosures of Name Surname

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



Obiettivi

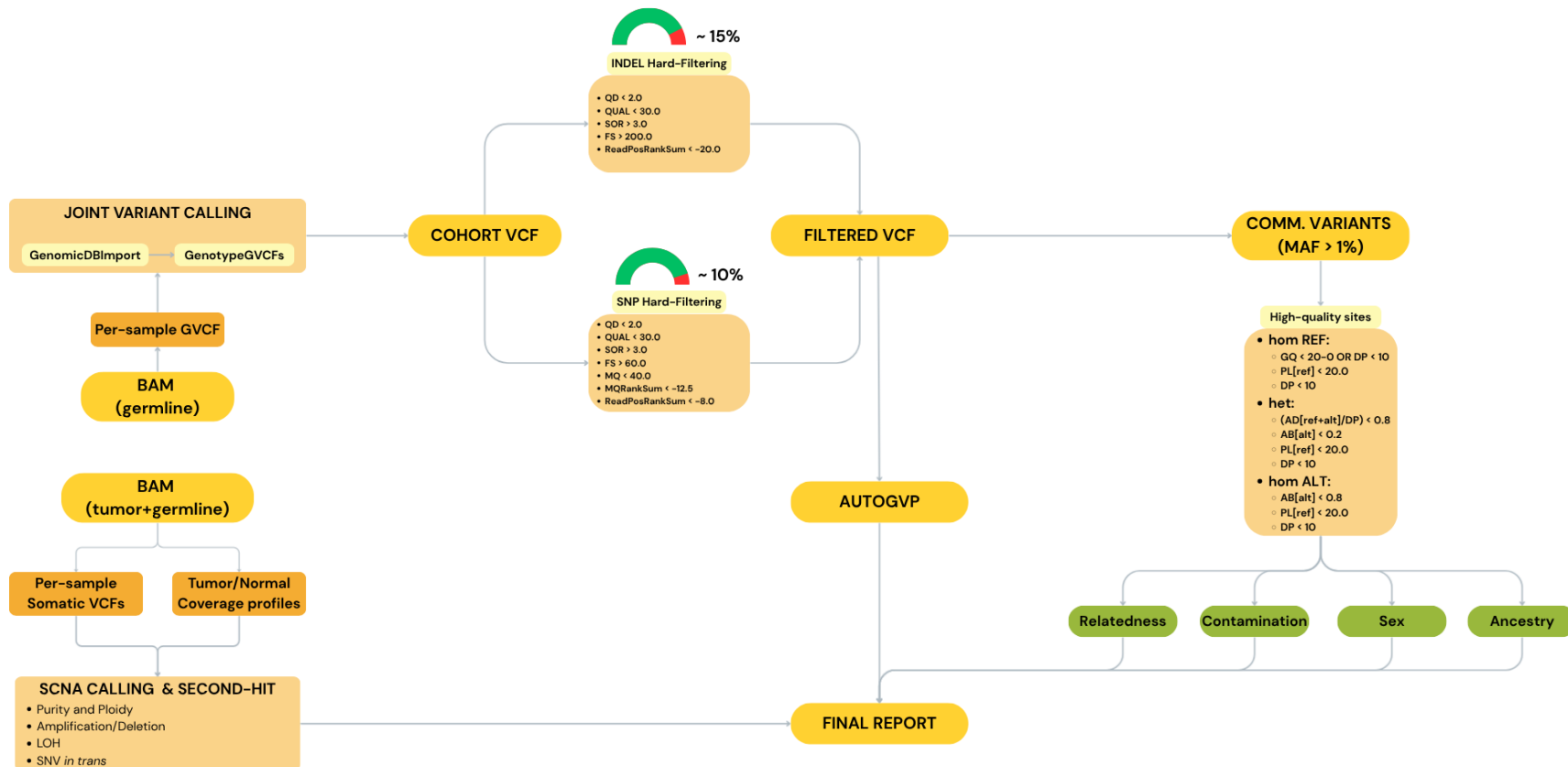
Caratterizzare la predisposizione alla B-ALL pediatrica non solo attraverso singole varianti, ma integrando il contributo cumulativo di geni e pathway ALL-correlati



Coorti di studio

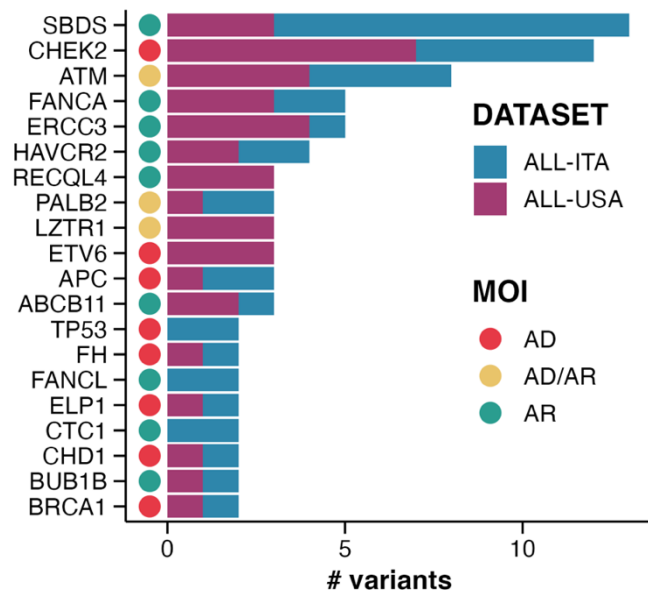
- **ALL-ITA:** 374 B-ALL (IRCCS San Gerardo dei Tintori)
- **ALL-USA:** 472 B-ALL (TARGET-ALL, dbGaP)
- **Controlli:** ~5.000 soggetti (ITA + USA)

Workflow



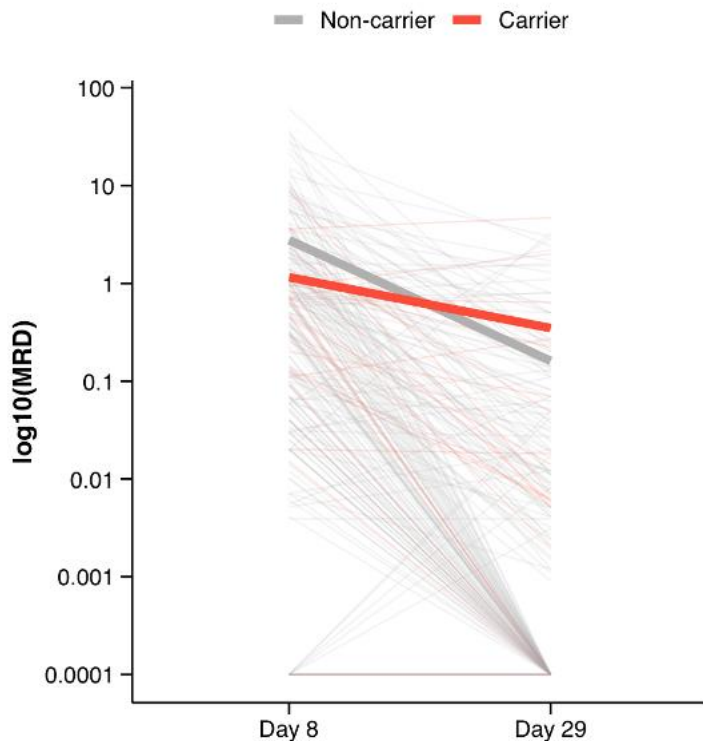
Il 12,3% dei pazienti B-ALL è portatore di almeno una variante in geni di predisposizione

A



- **12,3%** dei pazienti B-ALL porta almeno una variante P/LP germinale in un **CPG** (104/846)
 - ALL-ITA: 13,9% | ALL-USA: 11,0%
- 87 varianti uniche identificate; 79% supportate da ClinVar (53% con ≥ 2 stelle)
- Prevalentemente frameshift (30%) e missense (26%)
- Varianti mappate su **47 di 174 CPG** manualmente curati* e specifici per ALL
- Geni più frequentemente mutati: **SBDS**, **CHEK2**, **ATM**, **FANCA**, **ERCC3**

I carriers di varianti P/LP mostrano una clearance della MRD più lenta



Stratificazione del rischio (NCI):

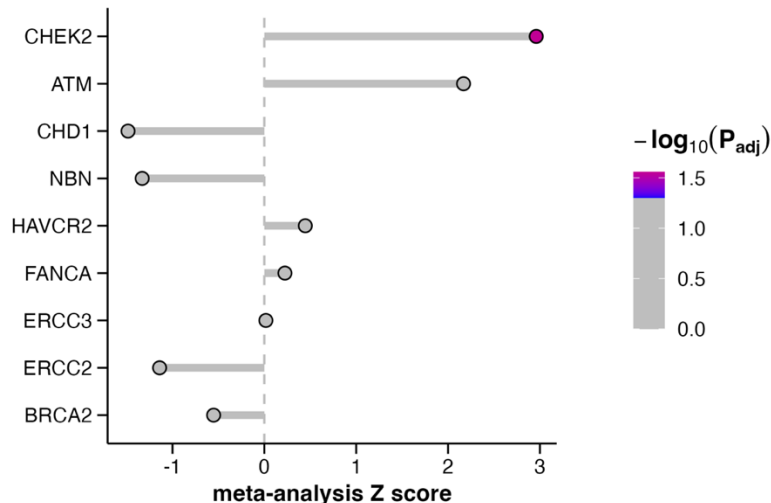
- Nessuna associazione con criteri NCI (P = 0.21)

MRD dynamics (ALL-USA, N = 213):

- I carriers mostrano una riduzione della MRD significativamente meno pronunciata nel tempo vs non-carriers (interazione carrier × timepoint: OR = 3.09, P = 0.034)
- Non ci sono associazioni significative con sopravvivenza, citogenetica (ETV6::RUNX1, MLL, etc. ...) ed altri parametri clinici

Varianti germinali P/LP si arricchiscono in CHEK2 e nei pathway del ciclo cellulare nella B-ALL pediatrica

B



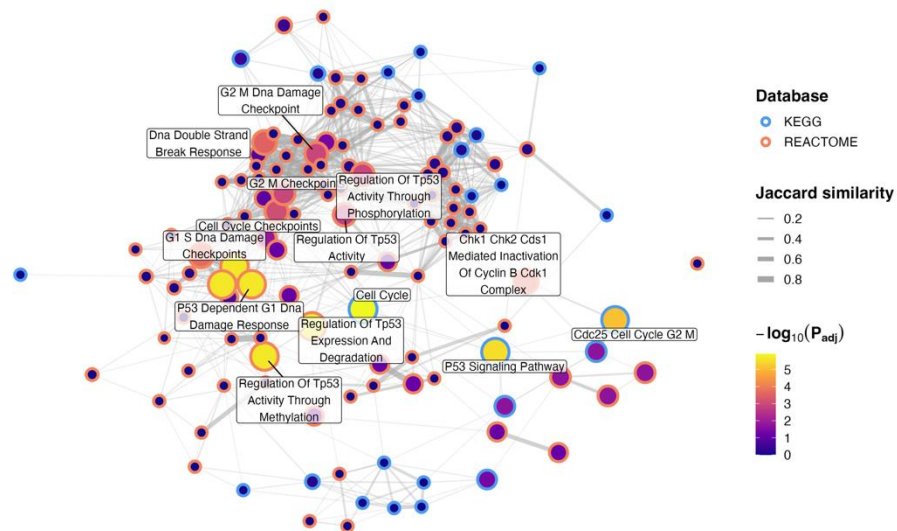
Coorti di controllo:

- ALL-ITA: due coorti di controllo — CTRL-ITA (n=1.194, controlli interni) e miGEN-ITA (n=1.694, studio ATVB/miGEN, dbGaP)
- ALL-USA: tre coorti di controllo indipendenti — ClinSeq (n=856), miGEN-Leicester (n=1.085) e miGEN-Ottawa (n=809)
- QC stringente applicato per armonizzare le coorti: esclusione di contaminati, individui correlati, non-europei e discordanze di sesso
- Dopo QC: 2.441 controlli disponibili per ALL-ITA e 2.501 per ALL-USA

Gene-level (REGENIE + meta-analisi):

- *CHEK2*: arricchimento significativo ($P_{adj} = 0.028$)

Varianti germinali P/LP si arricchiscono in CHEK2 e nei pathway del ciclo cellulare nella B-ALL pediatrica



Coorti di controllo:

- ALL-ITA: due coorti di controllo — CTRL-ITA (n=1.194, controlli interni) e miGEN-ITA (n=1.694, studio ATVB/miGEN, dbGaP)
- ALL-USA: tre coorti di controllo indipendenti — ClinSeq (n=856), miGEN-Leicester (n=1.085) e miGEN-Ottawa (n=809)
- QC stringente applicato per armonizzare le coorti: esclusione di contaminati, individui correlati, non-europei e discordanze di sesso
- Dopo QC: 2.441 controlli disponibili per ALL-ITA e 2.501 per ALL-USA

Gene-level (REGENIE + meta-analisi):

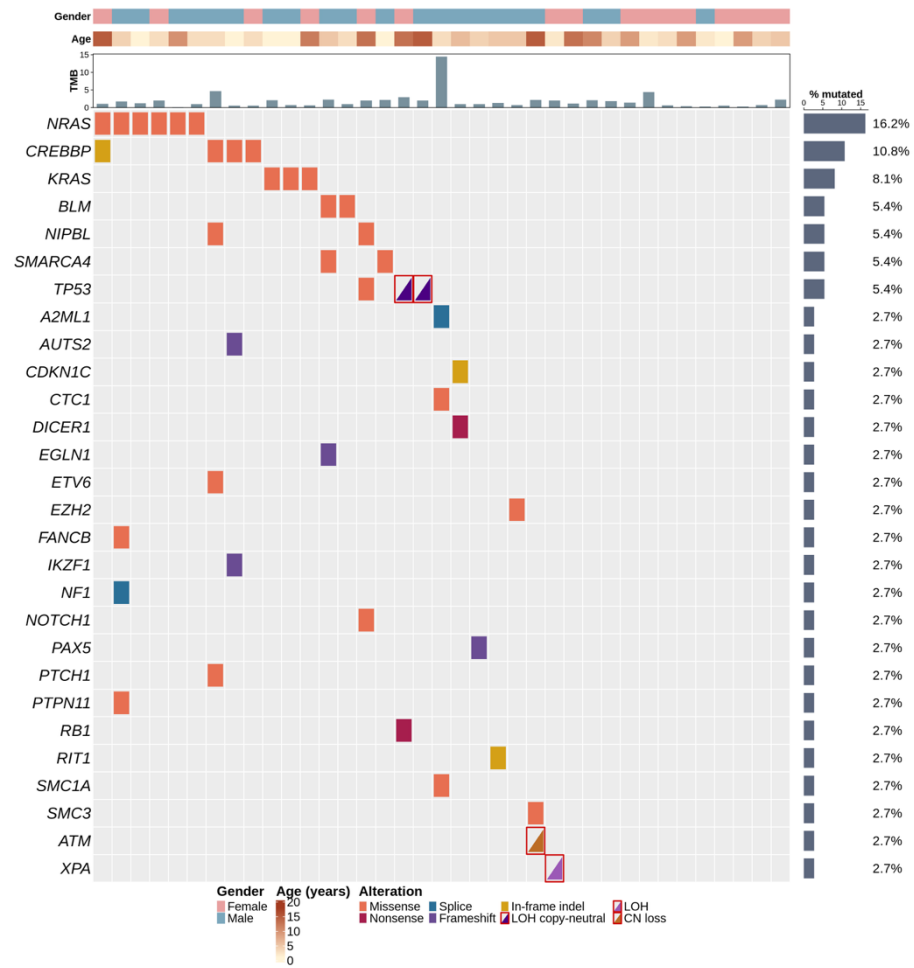
- *CHEK2*: arricchimento significativo ($P_{adj} = 0.028$)

Pathway-level (collapsing su KEGG + Reactome):

- KEGG Cell Cycle ($P_{adj} = 1.24 \times 10^{-6}$)

- Reactome TP53 Activity Through Phosphorylation ($P_{adj} = 2.22 \times 10^{-6}$)

- Reactome G1/S DNA Damage Checkpoints ($P_{adj} = 2.22 \times 10^{-6}$)



Persistenza delle varianti nel clone leucemico ed evidenze di inattivazione biallelica

- Dato somatico disponibile per 37 carriers P/LP (ALL-ITA)
- 95% delle varianti P/LP rilevate anche nel DNA tumorale → mantenimento nel clone leucemico
- VAF medio tumorale: 0.518 (0.503 purity-adjusted) → varianti ereditate e non perse nel tumore
- In un sottogruppo di 4 individui evidenza inattivazione biallelica:
 - LOH in 2 Individui con P/LP in TP53
 - Delezione *in trans* in carrier di P/LP in ATM
 - LOH in un individuo con variante in XPA

Conclusioni

- Il 12,3% di individui affetti da B-ALL è portatore di almeno una variante P/LP in geni di predisposizione
- La predisposizione alla B-ALL coinvolge principalmente pathway del ciclo cellulare, DNA damage response e p53
- CHEK2 emerge come gene di suscettibilità per la B-ALL pediatrica
- Il profilo germline dei carrier di P/LP nei geni di suscettibilità all'ALL è associato a dinamiche di MRD diverse
- Nessuna associazione significativa con altri parametri clinici

Mentors:

Prof. Mario Capasso

Prof. Achille Iolascon

**PostDocs/Bioinformatics
Facility Memebers:**

Dr. Vito Alessandro Lasorsa

Dr. Ferdinando Bonfiglio

Dr. Annalaura Montella

Dr. Matilde Tirelli

Dr. Vincenzo Aievola

Dr. Laura De Rosa

Francesca Cerulli

PhDs:

Michele Minopoli

Mariagrazia Cantalupo

Francesca Di Fiore

Master Students:

Vittorio Volzone

Susanna Capasso

**IRCCS San Gerardo de' Tintori,
Monza:**

Prof. Giovanni Cazzaniga

Dr. Grazia Fazio

Dr. Lucia Pia Bruno

