

Tumore all'ovaio: uno studio dell'Istituto Mario Negri individua possibili cause

di Sergio Marchini* e Maurizio D'Incalci**

Per migliorare la diagnosi e la terapia dei tumori ovarici è necessario conoscere quali sono gli eventi fondamentali che innescano il processo di trasformazione tumorale. Questi eventi sono detti "drivers" in quanto fondamentali per la cellula tumorale per continuare a sostenere il proprio processo di crescita e di trasformazione. In altre parole, costituiscono la causa della malattia, diventando così un marchio indelebile che ne contraddistingue il suo genoma. La loro conoscenza è utile per anticipare la diagnosi e ottimizzare le strategie terapeutiche.



Per molti tumori umani sono state identificate recentemente alterazioni molecolari drivers e questo ha avuto una grande importanza per identificare delle terapie mirate, con bassa tossicità, che colpiscono in modo specifico le cellule tumorali senza necessariamente colpire le cellule sane del paziente.

Per i tumori dell'ovaio non conosciamo, ad oggi, quali siano i "drivers" iniziali della malattia. Sappiamo che è una malattia molto eterogenea, in cui si distinguono cellule con diverse caratteristiche istologiche (a cellule chiare, mucinose, sierose e dell'endometrio, per citare le più comuni), e ognuno ha nel suo genoma diversi tipi di mutazioni geniche. Se ci concentriamo sul carcinoma ovarico sieroso ad alto grado che è il più frequente e che viene quasi sempre diagnosticato in fase avanzata, sappiamo che c'è una instabilità del genoma, cioè c'è una grande quantità di mutazioni di moltissimi geni, che variano da caso a caso e anche in diverse biopsie tumorali dello stesso paziente. Molte di queste mutazioni cambiano anche nel tempo, durante il decorso della malattia, ma non sembrano giocare un ruolo importante nella sua insorgenza. Tali mutazioni costituiscono quindi dei fenomeni secondari che non impattano sulla crescita e sopravvivenza stessa delle cellule tumorali e che sono definiti "passengers" o di passaggio.

Evidentemente una gran parte della ricerca biologica sui tumori dell'ovaio è indirizzata a comprendere quali siano gli eventi drivers che causano il tumore e distinguerli dalle alterazioni passengers, poco rilevanti. È come cercare un "ago in un pagliaio".

All'Istituto Mario Negri, abbiamo affrontato questo argomento che è certamente molto complesso, applicando una nuova strategia di ricerca. Vista la complessità del genoma dei tumori sierosi ad alto grado dell'ovaio, prima di confrontare i dati molecolari di centinaia di pazienti, abbiamo focalizzato la nostra attenzione su pochi casi di cui avevamo a disposizione per la stessa paziente diverse biopsie prima e dopo la terapia. Questo è stato possibile non solo per la disponibilità di nuove tecnologie di sequenziamento del Dna, note come tecnologie NGS, ma anche grazie alla disponibilità della Biobanca Pandora dove sono conservati, da oltre 20 anni, i reperti chirurgici di oltre 1800 pazienti affette da tumore ovarico operate sia all'Ospedale "San Gerardo" di Monza, sia all'Ospedale

“Manzoni” di Lecco.

Lo studio, che è stato recentemente pubblicato sull'autorevole rivista specializzata “International Journal of Cancer”, ha dimostrato che lo sviluppo del tumore ovarico sieroso ad alto grado è associato a due regioni cromosomiche (3q26.2 e 8q24.3) in cui sono presenti 16 geni e che presumibilmente giocano un ruolo driver nell'insorgenza del tumore ovarico e potrebbero essere dei bersagli per nuove terapie

Queste amplificazioni sono riscontrabili in tutte le biopsie tumorali di ciascuna paziente e si mantengono nel corso della malattia anche quando il tumore recidiva dopo una risposta alla terapia. Da qui l'ipotesi che queste regioni amplificate contengano geni che sono essenziali per l'insorgenza del tumore e per la sua progressione.

Lo studio, finanziato dalla **Fondazione Alessandra Bono Onlus** e dalla società SIA tramite il progetto CLOUD4CARE, è stato possibile grazie alla sinergia di diversi gruppi di ricerca italiani, con il supporto della Fondazione Nerina e Mario Mattioli Onlus, in collaborazione con i chirurghi ginecologi e gli anatomopatologi dell'Ospedale San Gerardo di Monza (Università di Milano Bicocca) e più recentemente con l'Ospedale Manzoni di Lecco.

* Capo dell'Unità di Genomica Traslazionale

* Capo Dipartimento Oncologia

Istituto di Ricerche Farmacologiche **Mario Negri** Irccs

© RIPRODUZIONE RISERVATA