

Ricerche in corso nel Dipartimento di Oncologia dell'Istituto Mario Negri in collaborazione con la Fondazione Alessandra Bono Onlus

Le “mutazioni nel DNA” sono oggi considerate la causa principale di insorgenza di tumori e spesso responsabili della resistenza ad una terapia farmacologica. Ma non tutte le mutazioni sono uguali, e non tutte hanno lo stesso ruolo nelle diverse fasi della crescita, sviluppo del tumore. Dietro la semplice parola “mutazioni” si nasconde in realtà una enorme complessità molecolare che ha reso difficile non solo catalogare ma anche capire il ruolo che ogni singola mutazione ha in ogni singola fase del processo di trasformazione tumorale. La vera sfida di oggi non è identificare “le mutazioni” ma bensì capire quali siano quelle mutazioni che compaiono per prime nel genoma della cellula e che sono fondamentali per governarne la crescita e la resistenza alla terapia. Questa sfida, che sembra come cercare un ago in un pagliaio rappresenta un passo importante per migliorare la diagnosi e la cura del tumore stesso.

Un lavoro scientifico pubblicato di recente dal Dipartimento di Oncologia dell'Istituto Mario Negri e sostenuto dalla Fondazione Alessandra Bono (Ballabio et al. IJC 2019) ha cercato di classificare e catalogare i diversi tipi di mutazioni presenti nel DNA delle cellule tumorali di pazienti affette da tumore epiteliale maligno dell'ovaio sieroso ad alto grado. Per la prima volta sono state identificate sul cromosoma 3 e sul cromosoma 8 due piccole regioni che contengono una maggior quantità di DNA (in gergo tecnico: “amplificazione genica”) rispetto a quello contenuto in una cellula normale. Utilizzando i potenti sistemi informatici a disposizione e le più recenti tecnologie di sequenziamento del DNA, i ricercatori del Mario Negri, hanno capito che le amplificazioni geniche in questi due cromosomi sono un evento precoce nelle fasi di sviluppo e crescita della malattia e ne diventano una caratteristica comune, anche quando la malattia recidiva dopo una iniziale risposta positiva alla terapia. In queste due regioni sono codificati solo 16 geni, di cui si sa ancora molto poco dal punto di vista funzionale. E' verosimile pensare sulla base delle esperienze pregresse con altri tumori che l'aumento di materiale genetico comporti una aumentata espressione di questi geni e questo rappresenti un evento fondamentale per permettere alla cellula tumorale di progredire e crescere verso la malignità. Da questa osservazione sono in partenza tutta una serie di studi funzionali per capire come e perché questi 16 geni contribuiscono alla crescita della cellula tumorale e se possono essere importanti dal punto di vista terapeutico per sviluppare in futuro nuove terapie con farmaci più specifici di quelli disponibili fino ad oggi.

L'altra linea di ricerca che abbiamo attivato recentemente è diretta a mettere a punto un test per la diagnosi precoce del tumore dell'ovaio attraverso la misura delle mutazioni che abbiamo identificato precedentemente nel carcinoma dell'ovaio.

Questo progetto, che è certamente molto ambizioso, è nelle fasi iniziali, ma abbiamo alcuni dati preliminari che suggeriscono che questa strada sia percorribile. Un gruppo di giovani biologi, medici, ingegneri e bioinformatici del nostro dipartimento stanno lavorando con entusiasmo su questo progetto, che viene attuato attraverso il supporto della Fondazione Alessandra Bono.