

# Modulo 1

## IL LABORATORIO DI DIAGNOSTICA MOLECOLARE

---

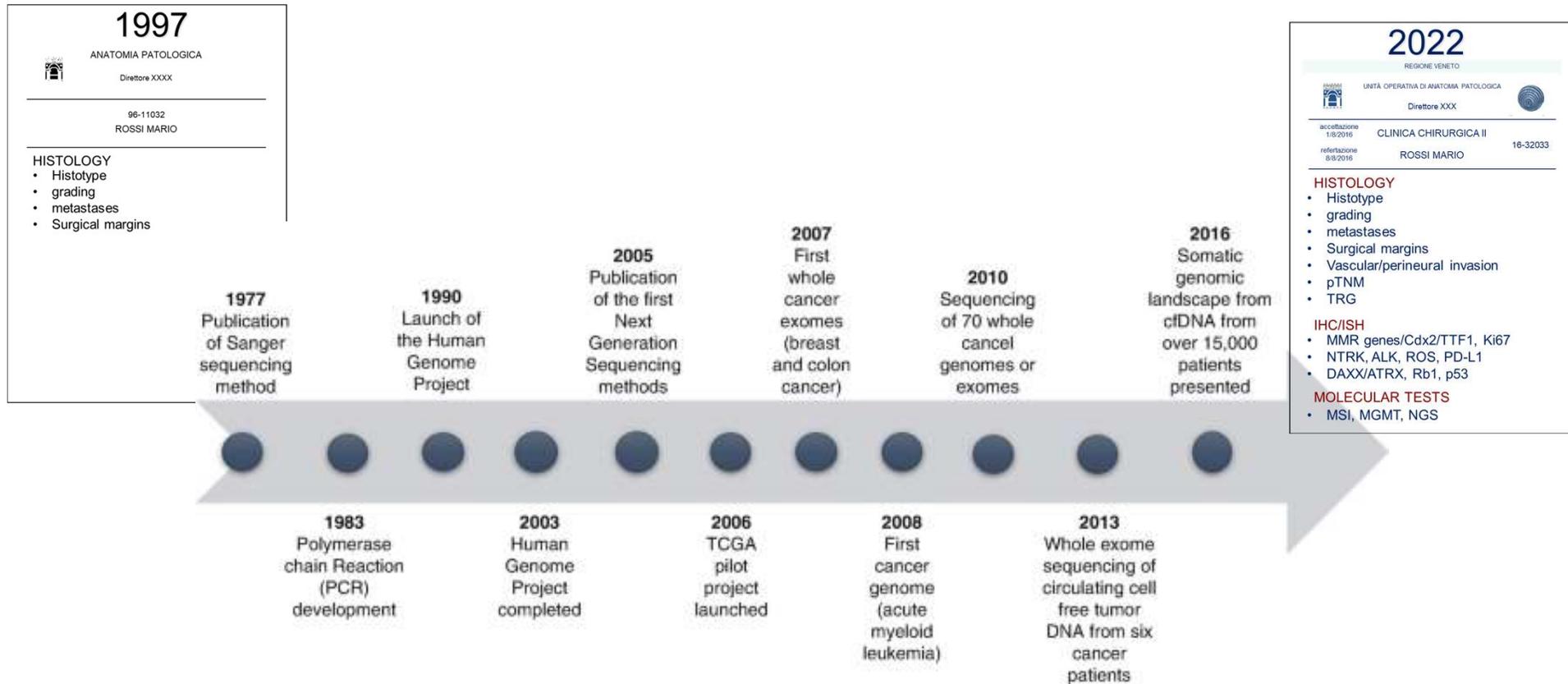
Il laboratorio di diagnostica molecolare in anatomia patologica:

Cos'è la DIAGNOSTICA MOLECOLARE?

Cos'è la medicina di precisione?



# Dall'anatomia patologica alla patologia molecolare



## La patologia molecolare

---

La **Patologia Molecolare** rappresenta l'applicazione di tecniche di **biologia molecolare** all'analisi del genoma cellulare, per attività diagnostica e/o terapeutica per patologie prevalentemente oncologiche.

**OBIETTIVO:** identificare **alterazioni molecolari somatiche** della neoplasia che possono avere differenti implicazioni nella pratica clinica oncologica:

- marcatori biomolecolari prognostici,
- marcatori molecolari predittivi,
- marcatori molecolari di diagnosi
- marcatori molecolari di tossicità ai farmaci

Si distingue dalle attività molecolari della Genetica Medica che sono rivolte principalmente alla diagnostica di disordini genetici di tipo ereditario dovute a mutazioni germinali.

# La patologia molecolare

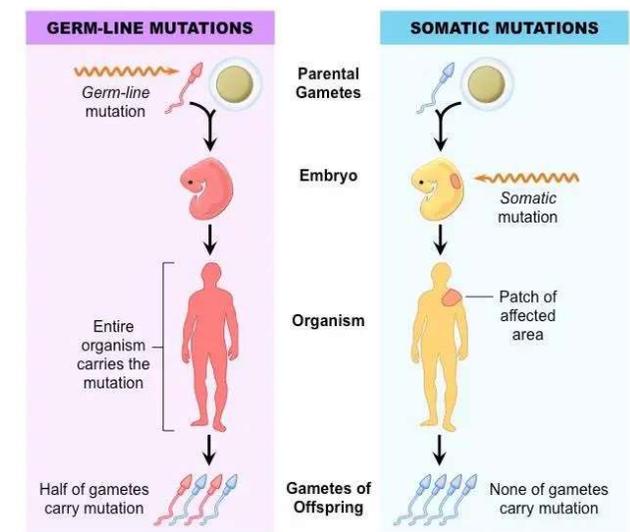
## DEFINIZIONI

**Alterazioni molecolare:** Alterazione stabile a carico di una molecola (DNA – RNA – PROTEINA).

**Mutazione/alterazione genetica:** alterazione stabile della sequenza del DNA, rispetto alla sequenza di DNA considerata wild-type.

A seconda del tipo cellulare in cui si verifica, la mutazione può essere **germinale** (ereditabile) o **somatica** (acquisita da una cellula dell'organismo durante la vita). A differenza delle varianti germinali che possono essere trasferite alla discendenza (figli), le mutazioni somatiche sono trasmesse solo alle cellule figlie che si originano per mitosi.

Esistono diverse tipologie di alterazioni geniche: **mutazioni puntiformi** (alterazione di un singolo nucleotide), varianti **strutturali** (riarrangiamenti genici, duplicazioni o delezioni geniche) e modifiche nel **numero di copie** cromosomiche (aneuploidia o poloploidia).



# La patologia molecolare

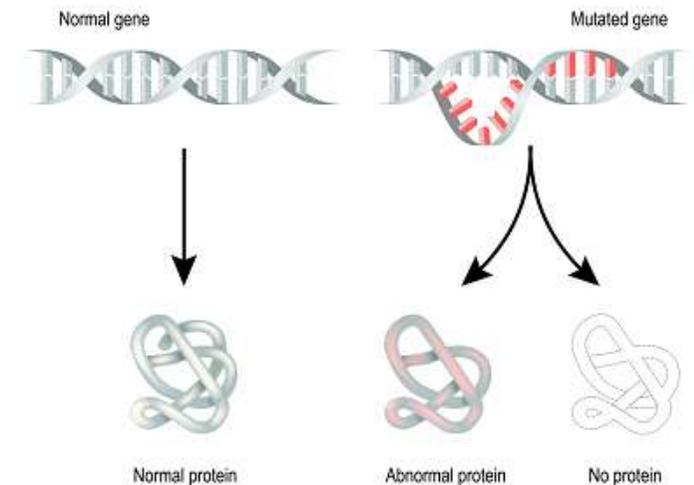
## DEFINIZIONI

Mutazioni genetiche che *alterano la quantità o la funzione di proteine* che controllano la crescita e la divisione cellulare e la riparazione del DNA possono portare allo sviluppo di una neoplasia.

Il cancro è principalmente una malattia genetica somatica che colpisce un numero ristretto di geni: gli oncogeni e i geni oncosoppressori.

**Oncogeni:** geni che controllano la crescita cellulare stimolando la cellula a dividersi. Le lesioni di questi geni comportano l'acquisizione di una funzione incontrollata.

**Oncosoppressori:** geni che inibiscono la crescita e, se danneggiati, vengono inattivati



Obiettivo della patologia molecolare è identificare **alterazioni molecolari** della neoplasia che possono avere differenti implicazioni come **biomarcatori** nella pratica clinica oncologica.

# La patologia molecolare

## DEFINIZIONI

**BIOMARCATORE:** caratteristica oggettivamente misurabile (es. biomolecole come una sequenza di DNA, RNA, proteine, peptidi e modifiche chimiche delle biomolecole ) e valutata come **indicatore di un processo biologico** fisiologico, di uno stato patologico, o di una risposta a un determinato intervento terapeutico.

La definizione di biomarcatore si è evoluta negli ultimi dieci anni, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha proposto una definizione particolarmente ampia che suggerisce che

“Un biomarcatore è **qualsiasi sostanza**, struttura o processo che può essere **misurato** nel corpo o nei suoi prodotti e influenzare o prevedere l'incidenza di esiti o malattie”.

Le applicazioni dei biomarcatori includono l'identificazione, la caratterizzazione e il monitoraggio delle malattie.

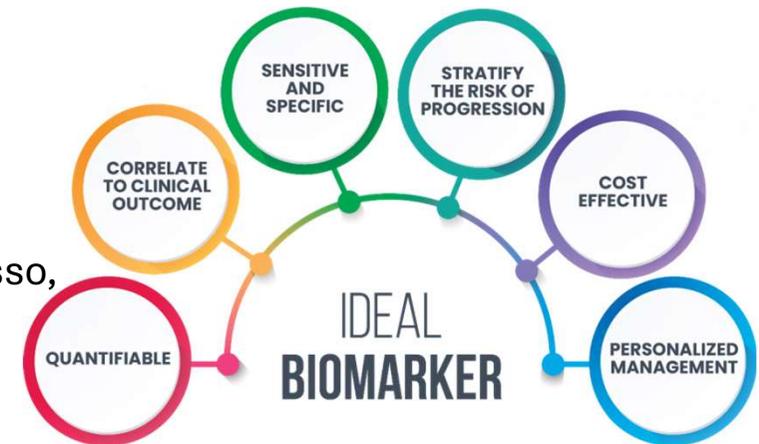


# La patologia molecolare

## DEFINIZIONI

Per essere valido, un marcatore deve avere le seguenti caratteristiche:

- ✓ essere misurato con **precisione**, in modo **affidabile** e in **tempi rapidi**
  - ✓ essere facilmente accettato dal paziente
  - ✓ essere facile da analizzare, possibilmente con procedure automatizzate
  - ✓ consentire di standardizzare l'analisi, di fissare range sulla base di sesso, età, etnia delle diverse coorti testate
  - ✓ avere un basso costo o rapporto costo/beneficio favorevole
- ✓ deve possedere un **alto valore prognostico o predittivo**, cioè essere in grado di predire la presenza di una malattia o la sua evoluzione, nel caso si tratti di un marcatore di malattia, o di dare indicazioni sul tipo di farmaco più indicato e sulla risposta, nel caso si tratti di un marcatore di risposta al trattamento.



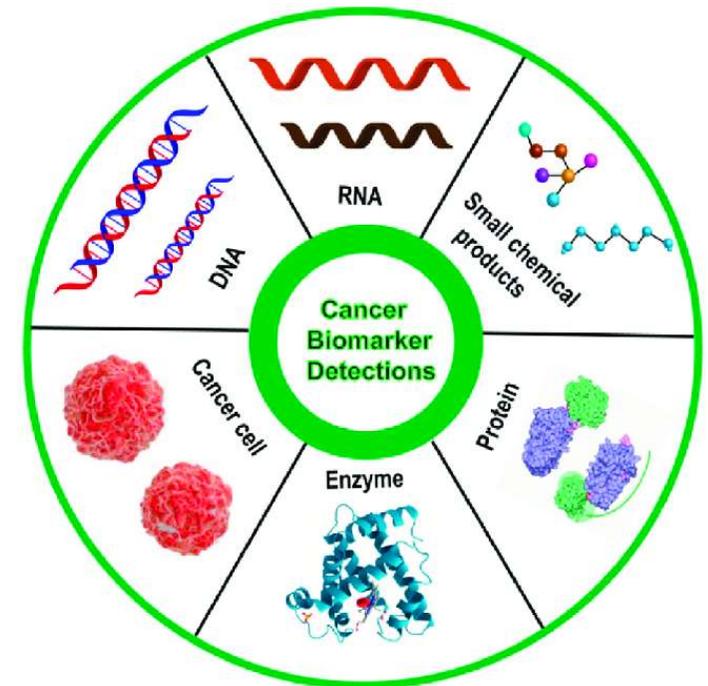
# La patologia molecolare

## DEFINIZIONI

### *Biomarcatore tumorale*

**Cosa è?** Il National Cancer Institute definisce i biomarcatori come molecole biologiche nel **sangue, nei fluidi corporei o nei tessuti** che rivelano se un processo, o una condizione – come il cancro – è fisiologico o aberrante.

I biomarcatori tumorali sono molecole implicate e/o correlate allo sviluppo di una neoplasia (proteine, acidi nucleici, anticorpi e peptidi). Possono essere sostanze prodotte direttamente dal tumore – come ormoni, enzimi o altre proteine, che sono più o meno correlate con la crescita delle cellule tumorali - oppure sostanze prodotte dall'organismo in risposta al tumore, come le proteine della fase acuta dell'infiammazione.



# La patologia molecolare

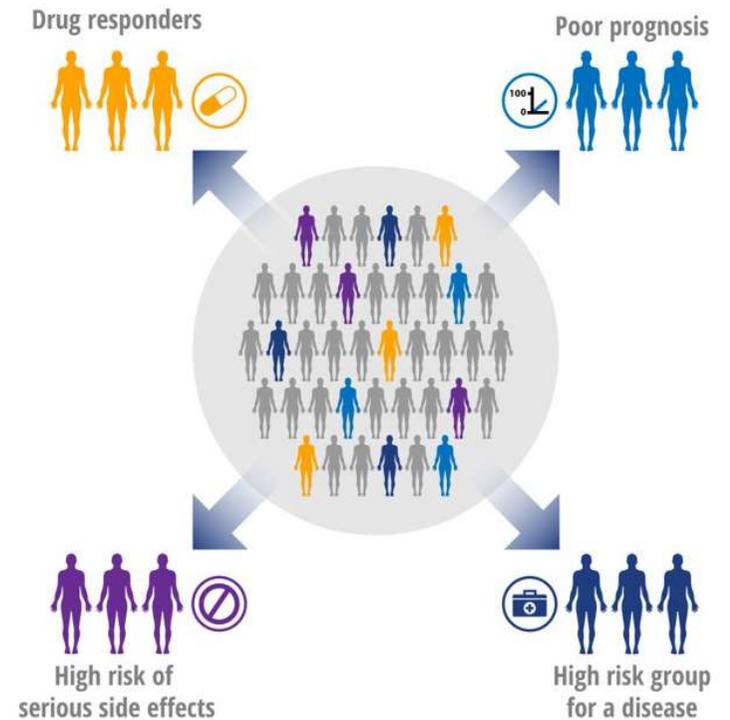
## DEFINIZIONI

### *Biomarcatore tumorale*

*Utilità clinica:* un biomarcatore tumorale può consentire di

- valutare il rischio di sviluppare il cancro in un tessuto specifico
- Valutare il rischio di progressione del cancro (prognosi)
- Valutare la potenziale risposta alla terapia (predittivo).

⇒ fornire informazioni utili nel guidare il processo decisionale clinico



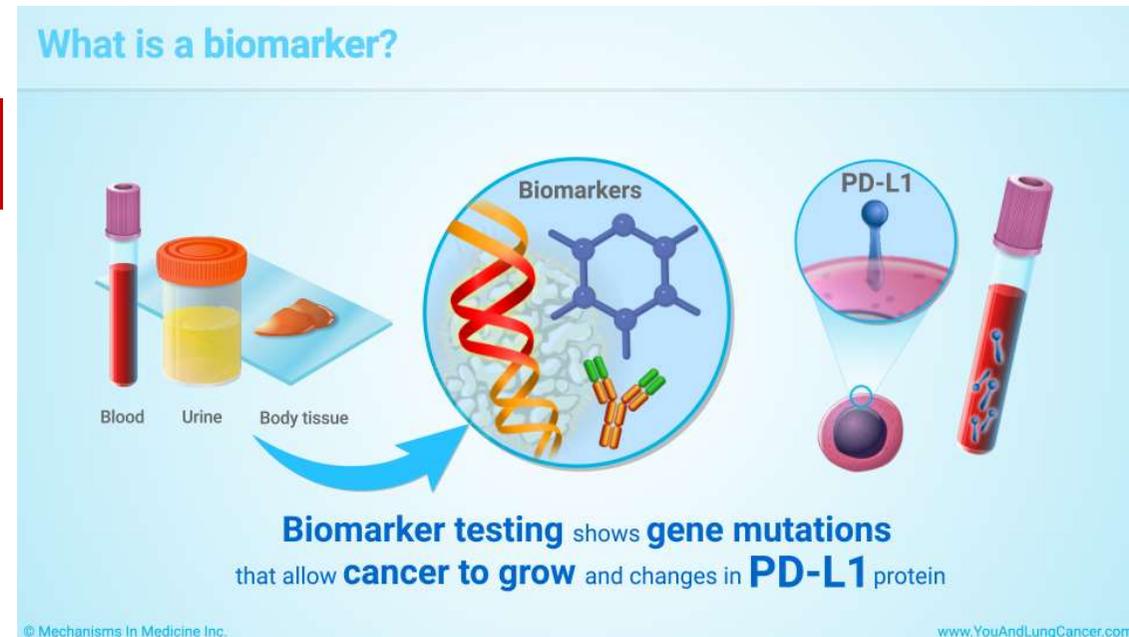
# La patologia molecolare

## BIOMARCATORI TUMORALI

I biomarcatori ideali a questo scopo dovrebbero essere *specifici per un particolare tipo di cancro* e non presenti nei tessuti normali o negli individui sani.

I biomarcatori possono

- richiedere un campione di **tessuto** prelevato tramite biopsia o imaging,
- essere identificati in modo **non invasivo** attraverso sangue, urina, saliva, sudore, liquido cerebrospinale (CSF) o altri fluidi corporei.



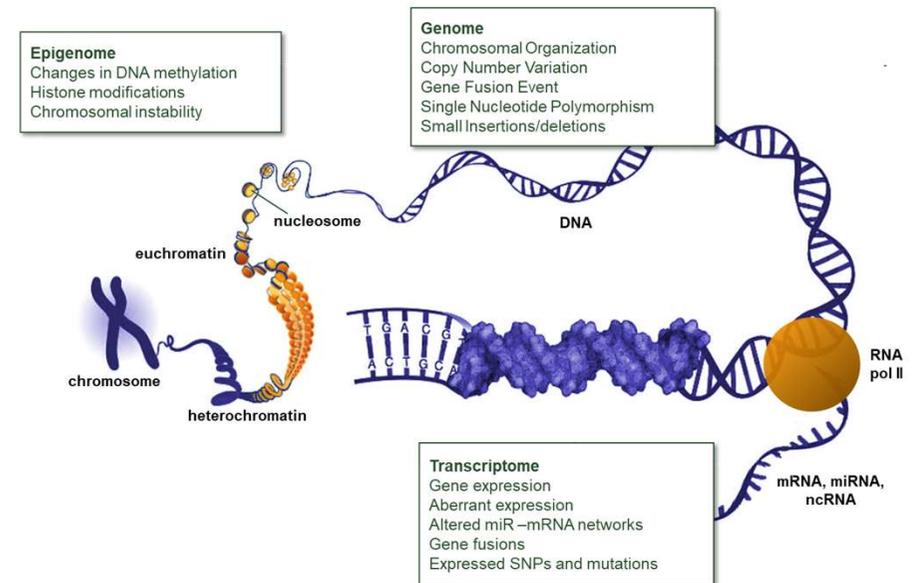
# La patologia molecolare

## BIOMARCATORI TUMORALI

### Classi di biomarcatori del cancro

I biomarcatori del cancro vengono spesso valutati misurando i livelli di biomolecole, come proteine, peptidi, sostanze biochimiche, DNA e RNA.

Si distinguono quindi in biomarcatori genetici, trascrittomici, epigenetici, proteomici e metabolomici.



# La patologia molecolare

## BIOMARCATORI TUMORALI

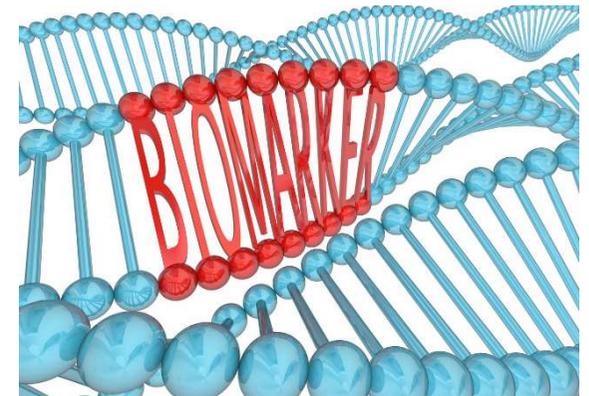
---

### *Biomarcatori genetici*

Le tecnologie di sequenziamento del DNA di nuova generazione hanno facilitato la caratterizzazione completa del genoma del cancro e dei biomarcatori genetici. È verosimile che il numero di biomarcatori genetici aumenti ulteriormente nei prossimi anni.

Esempi di biomarcatori genetici includono:

- Identificazione della mutazione  $BRAF^{V600E}$  nel melanoma: predice la sensibilità agli inibitori BRAF (es. vemurafenib, dabrafenib o trametinib).
- Identificazione di riarrangiamenti del gene *ALK* nel tumore del polmone: predice la risposta a crizotinib.



# La patologia molecolare

## BIOMARCATORI TUMORALI

---

### *Biomarcatori trascrittomici*

Derivano dalla valutazione dell'espressione genica della cellula tumorale, (trascrittomica). La trascrittomica fornisce sia una misurazione dell'attività trascrizionale di singoli geni, sia una comprensione più profonda dei sottotipi molecolari del cancro. A differenza dei biomarcatori genetici, la trascrittomica è tessuto-specifica.

Utilizzando le tecnologie microarray e RNAseq, gli studi hanno identificato pannelli di biomarcatori di espressione di mRNA che classificano i tumori in sottotipi più precisi in base alle associazioni con gli esiti della malattia.

Esempi di biomarcatori trascrittomici includono:

- KAT2B, PCNA, CD86, miR-192-5p e miR-215-5p, identificati come potenziali biomarcatori prognostici nei tumori cervicali.
- espressione dei geni RNY3P1, RNY4P1 e RNY4P25: risulta essere significativamente più alta in pazienti con melanoma in stadio 0 rispetto a controlli sani o a pazienti con malattia avanzata (potenziale utilità diagnostica).

# La patologia molecolare

## BIOMARCATORI TUMORALI

---

### *Biomarcatori epigenetici*

I cambiamenti nello stato della metilazione del DNA e le modifiche della cromatina sono tra le alterazioni molecolari più comuni nella neoplasia umana. Nel tessuto normale, le isole CpG (regioni con un'alta frequenza di siti CpG) dei geni sono per lo più non metilate. Tuttavia, queste isole CpG diventano ipermetilate nei tumori umani. Questo cambiamento rappresenta un'alterazione tumore-specifica in popolazioni di pari età. Di conseguenza, i marcatori di metilazione del DNA possono essere impiegati nella diagnostica del cancro per classificare e rilevare la malattia.

La metilazione anormale può predisporre le cellule a uno stadio precanceroso inattivando i geni oncosoppressori e i geni regolatori del ciclo cellulare (tramite ipermetilazione) e riattivando gli oncogeni (tramite ipometilazione) all'interno della regione del promotore.

Esempi di biomarcatori epigenetici includono:

Metilazione del promotore del gene *MGMT*: biomarcatore predittivo (tumori cerebrali) di risposta alle terapie a base di alchilanti → la metilazione pone l'indicazione al trattamento

# La patologia molecolare

## BIOMARCATORI TUMORALI

---

### *Biomarcatori proteomici*

Le proteine sono i mediatori centrali della funzione cellulare e le analisi proteomiche vengono sempre più combinate con le tecnologie genomiche e trascrittomiche per scoprire e convalidare i biomarcatori. Le analisi proteomiche forniscono informazioni chiave sulla funzionalità delle proteine, sulle modifiche post-traduzionali, sull'interazione con altre molecole biologiche e sulla risposta ai fattori ambientali.

I recenti progressi nelle tecnologie proteomiche basate sulla spettrometria di massa (MS) hanno consentito flussi di lavoro che forniscono set di dati di profilazione di grandi dimensioni con precisione e risoluzione molto elevate, inaugurando un'era in cui la MS è applicata più ampiamente.

I biomarcatori proteomici includono:

CTC che vengono rilevate in base a diverse proteine (ad esempio EpCAM, CD45 e citocheratine 8, 18 e 19) e sono utili per monitorare i pazienti con malattia metastatica.

Recettori degli estrogeni utilizzati per valutare la prognosi e la risposta alla terapia.

L'algoritmo del rischio di malignità ovarica (ROMA) che misura le proteine HE4 e CA-125.

# La patologia molecolare

## BIOMARCATORI TUMORALI

---

### *Biomarcatori metabolici*

La metabolomica valuta la presenza metaboliti specifici (in a targeted or unbiased manner). La metabolomica è particolarmente promettente per lo sviluppo di biomarcatori perché un metabolismo alterato è considerato un segno distintivo del cancro.

Comprendere le alterazioni metaboliche dei tumori rimane un compito importante. Aiuterà non solo a delineare i meccanismi dei cambiamenti del percorso metabolico nel cancro per facilitare la diagnosi precoce, ma anche a prevedere la risposta ai farmaci e contribuire allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

Esempi di biomarcatori metabolici con potenziale diagnostico nei tumori umani includono:

- Diminuzione della LPE della lisofosfatidiletanolamina e aumento della ceramide nel siero dei pazienti con cancro al seno.
- Diminuzione della colina e dell'acido linoleico nel siero dei pazienti affetti da cancro al polmone.
- L'acido 3-idrossipropionico elevato riduce l'acido piruvico (specifico) nel siero di pazienti con cancro gastrico.

# La patologia molecolare

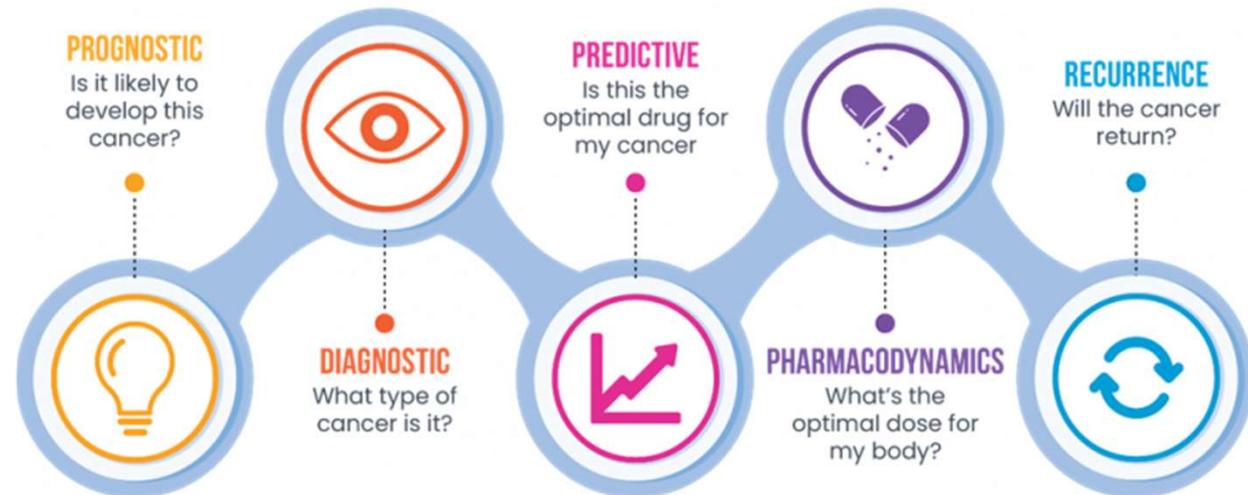
## BIOMARCATORI TUMORALI

Sulla base della loro **applicazione/utilità**, è possibile distinguere :

- biomarcatori molecolari **prognostici**,
- biomarcatori molecolari **predittivi**,
- biomarcatori molecolari **di diagnosi**
- biomarcatori molecolari **di tossicità ai farmaci**
- biomarcatore molecolare **di monitoraggio**

Alcuni esempi di analisi di patologia molecolare:

- ✓ Ricerca del DNA virus del papilloma umano (HPV) in biopsie o citologie (diagnostico)
- ✓ Valutazione dello status mutazione del gene *BRAF* in campione di agoaspirato tiroideo (prognostico)
- ✓ Studio di DNA (es. mutazioni a carico di specifici geni) e/o RNA nelle neoplasie (diagnostico/prognostica/indirizzare terapia)



# La patologia molecolare

## BIOMARCATORI TUMORALI

---

### *Biomarcatori predittivi*

I biomarcatori predittivi indicano il probabile effetto di una terapia specifica sul paziente e possono guidare le decisioni terapeutiche.

Alcuni esempi includono:

- Positività/attivazione di HER2: predice la risposta al trastuzumab nel cancro al seno.
- Mutazioni attivanti KRAS: sono associate alla resistenza agli inibitori dell'EGFR (ad esempio cetuximab) nel cancro del colon-retto (CRC).
- alterazione cromosomica BCR-ABL1: predire una risposta positiva al trattamento con inibitori della tirosina chinasi (ad esempio imatinib) nella leucemia mieloide cronica (LMC).
- Analisi dell'instabilità dei microsatelliti (MSI): fornisce informazioni predittive e anche prognostiche → l'alta probabilità dei microsatelliti rappresenta un marcatore di elegibilità alla terapia con inibitori di *checkpoint* immunitari

# La patologia molecolare

## BIOMARCATORI TUMORALI

---

### *Biomarcatori prognostici*

I biomarcatori prognostici: forniscono informazioni sul probabile decorso della patologia (esiti clinici, come recidiva o progressione della malattia).

Esempi di biomarcatori prognostici includono:

- Aumento dei livelli di antigene prostatico specifico (PSA) durante il follow-up postoperatorio del cancro alla prostata: aumentato rischio di progressione di malattia.
- Mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2*: aumentato il rischio di cancro al seno e alle ovaie nelle donne e di cancro alla prostata negli uomini.
- Mutazioni costitutive nel gene *APC*: correlate con la poliposi adenomatosa familiare (FAP). La FAP è una sindrome ereditaria di predisposizione al cancro caratterizzata da una maggiore probabilità di polipi e quindi di tumori nel tratto digestivo.

# La patologia molecolare

## BIOMARCATORI TUMORALI

---

### *Diagnostic Biomarkers*

I biomarcatori diagnostici vengono utilizzati per identificare se un paziente ha una condizione patologica specifica e si prevede che abbiano elevata specificità e sensibilità.

Esempi di biomarcatori prognostici includono:

- Fusioni in tumori dei tessuti molli (es. riarrangiamento *EWSR1::ATF1* in pts con clear cell sarcoma (CCS) versus melanoma maligno dei tessuti molli)
- Valutazione dello status mutazione del gene *BRAF* in campione di agoaspirato tiroideo (prognostico)

### *Biomarcatori molecolari di tossicità ai farmaci*

- Analisi molecolare delle varianti del gene *DPYD* per il trattamento con fluoropirimidine;
- Analisi molecolare delle varianti del gene *UGT1A1* per il trattamento con irinotecano

### **Biomarcatore molecolare di monitoraggio**

- Biopsia liquida

# Cancer biomarkers

## letteratura

---

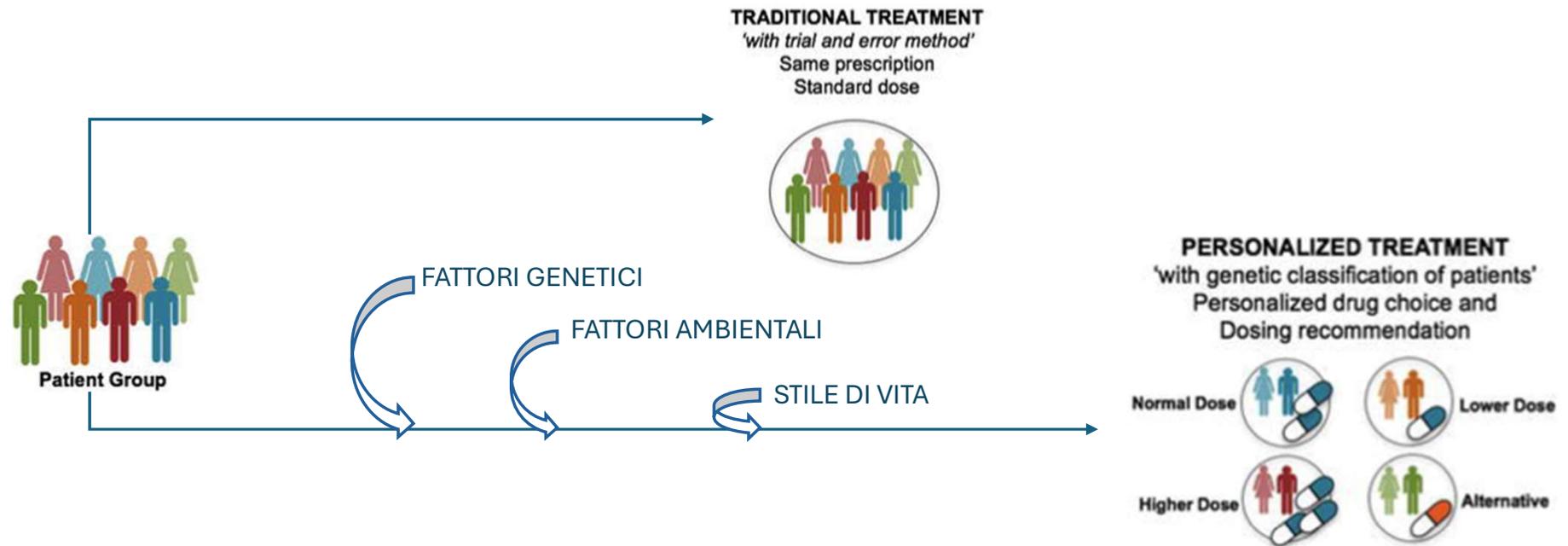
Das, S.; Dey, M.K.; Devireddy, R.; Gartia, M.R. Biomarkers in Cancer Detection, Diagnosis, and Prognosis. *Sensors* 2024, 24, 37.  
<https://doi.org/10.3390/s24010037>  
<https://www.mdpi.com/1424-8220/24/1/37>

Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. *Mol Oncol.* 2012 Apr;6(2):140-6. doi: 10.1016/j.molonc.2012.01.010. Epub 2012 Feb 6. PMID: 22356776; PMCID: PMC5528374.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5528374/>

Goossens N, Nakagawa S, Sun X, Hoshida Y. Cancer biomarker discovery and validation. *Transl Cancer Res.* 2015 Jun;4(3):256-269. doi: 10.3978/j.issn.2218-676X.2015.06.04. PMID: 26213686; PMCID: PMC4511498.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4511498/>

# La MEDICINA di PRECISIONE

La “*medicina di precisione*” (o *medicina personalizzata*) rappresenta un approccio clinico alla patologia che si adatta alle caratteristiche individuali di ciascun paziente (variabilità inter-individuale), per stabilire le opportune strategie cliniche in ogni paziente.



## La MEDICINA di PRECISIONE

Affinché si realizzi la Medicina di precisione, sono essenziali due componenti :

- ✓ Una terapia mirata
- ✓ Un test complementare per identificare un biomarcatore

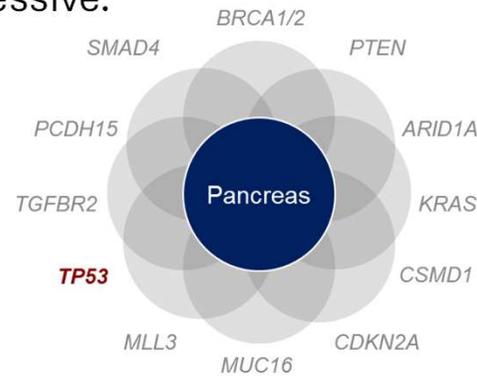
La *diagnostica complementare* viene utilizzata al fine di identificare specifiche alterazioni molecolari, che sono target di una terapia mirata.

Questo consente la stratificazione dei pazienti all'interno di una determinata malattia, selezionando solo quelli che potrebbero trarne beneficio.

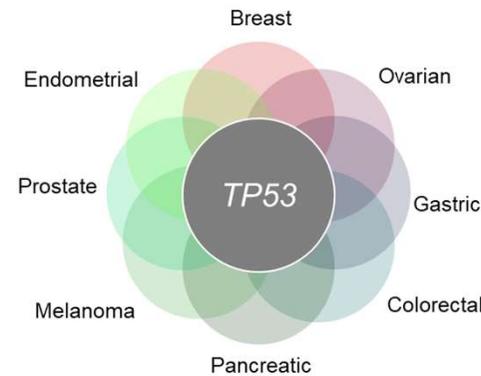


## La MEDICINA di PRECISIONE

Il cancro è un processo evolutivo, e le mutazioni avvengono in modo casuale; il loro accumulo e selezione rende le cellule tumorali più aggressive.



Multiple genes can increase the risk of a single cancer



Multiple cancers can be associated with a single gene

Most frequently mutated cancer genes across human cancers are:

*TP53* (36.6%)  
*MUC16* (18.9%),  
*PIK3CA* (12.4%)

Le **mutazioni passenger** NON conferiscono alle cellule tumorali nessun vantaggio in termini di crescita e sopravvivenza. Migliaia di mutazioni passenger vengono identificate nella maggior parte dei tumori e possono aiutare nella comprensione della loro eziologia ed evoluzione. Le mutazioni passenger possono anche essere rilevate a livello delle cellule sane a seguito dell'esposizione a processi mutazionali intrinseci ed estrinseci.

## La MEDICINA di PRECISIONE

---

Le **mutazioni driver** si verificano nella regione codificante o regolatoria di geni associati allo sviluppo neoplastico (driver genes) che, alterando la funzione o l'attività di tali geni, hanno un ruolo fondamentale nelle fasi di iniziazione e di mantenimento della crescita fino alla progressione.

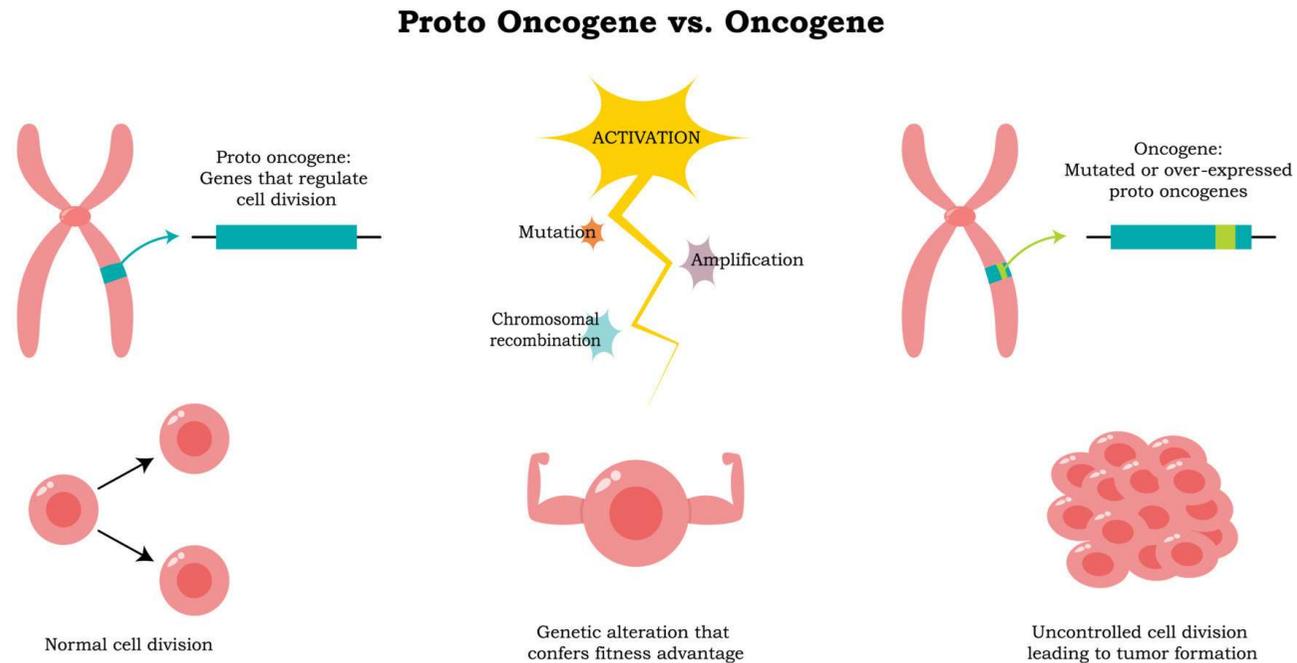
Avvengono soprattutto a livello di

- ✓ Regioni codificante
- ✓ Regioni regolatorie (Siti di splicing o sequenza del promotore del gene)

Posso coinvolgere **oncogeni** (mutazioni missense, duplicazioni) o geni **oncosoppressori** (delezioni, frameshift, nonsense)

# Le MUTAZIONI DRIVERS

Gli **oncogeni** sono forme alterate di geni normali (proto-oncogeni) che regolano vari aspetti della crescita e della differenziazione cellulare. La mutazione di questi geni può portare a un'attivazione diretta e costitutiva di vie di segnalazione che controllano la crescita e la divisione cellulare, il metabolismo cellulare, la riparazione del DNA, l'angiogenesi e altri processi fisiologici.



## Le MUTAZIONI DRIVERS

---

Nell'uomo si conoscono > 100 oncogeni potenzialmente in grado di contribuire al processo di trasformazione neoplastica

- Fattori di crescita (*PDGF*) stimolano la proliferazione di cellule bersaglio;
- Recettori dei fattori di crescita (*ERBB*, *ERBB-2*, *KIT*, *MET*, *RET*, *ROS*): trasmettono le informazioni attraverso la membrana cellulare;
- Trasduttori di segnale (*HRAS*, *KRAS*, *NRAS*) aiutano a trasferire le informazioni, per esempio dai recettori posti sulle membrane delle cellule al nucleo cellulare.
- Fattori di trascrizione (*C-MYC*): regolano l'espressione di geni bersaglio o famiglie di geni.
- Regolatori dell'apoptosi (*BCL-2*): coinvolti nei processi di morte programmata delle cellule.

L'attivazione di un proto-oncogene ad oncogene può essere la conseguenza di:

- ✓ Mutazioni puntiformi acquisite in cellule somatiche (es., a causa di agenti cancerogeni chimici)  
*EGFR* (adenocarcinoma polmonare); *KRAS* (cancro del pancreas, cancro del polmone)
- ✓ Amplificazione genica (es., aumento del numero di copie di un gene normale)  
*HER2* (amplificato nel cancro al seno e gastrico e meno comunemente nel cancro del polmone)
- ✓ Traslocazioni (in cui parti di geni diversi si fondono per formare una sequenza unica)  
*EML4ALK* (un gene chimerico presente nell'adenocarcinoma polmonare)

Questi cambiamenti possono sia aumentare l'attività del prodotto del gene (proteina) sia modificarne la funzione. Occasionalmente, la mutazione dei geni nelle cellule germinali determina l'ereditarietà della predisposizione al cancro.

## Le MUTAZIONI DRIVERS

I **geni oncosoppressori** sono geni coinvolti in genere nella divisione cellulare, nella riparazione degli errori che si possono generare nel DNA e nei processi di apoptosi.

Geni come *TP53*, *BRCA1*, e *BRCA2* hanno un ruolo nel processo fisiologico di divisione cellulare e nella riparazione del DNA. Un malfunzionamento di questi geni può determinare un'inefficienza del sistema di sorveglianza dell'integrità del genoma, la persistenza e la proliferazione di cellule con mutazioni spontanee e la formazione di tumori.

La perdita di attività o il malfunzionamento di un oncosoppressore può essere la conseguenza di:

- ✓ Mutazioni puntiformi acquisite in cellule somatiche
- ✓ Piccole Delezioni e/o inserzioni (frameshift)

**What are *BRCA* mutations?**

The *BRCA* gene creates a protein that fixes double stranded breaks in DNA<sup>1,2</sup>

Mutations in the *BRCA* gene can mean that the protein that repairs DNA damage changes shape and is non-functional. This can increase the chances of cancer developing<sup>1,2</sup>

The infographic features two DNA double helix structures. The left one is associated with a circular icon containing a wrench and a gear, symbolizing repair. The right one is associated with a circular icon containing a warning triangle, symbolizing a mutation or error.

References: 1. O'Connor, M. Targeting the DNA Damage Response in Cancer. *Molecular Cell*. Volume 60, Issue 4, P547-560, November 19, 2015.  
2. Aparicio, T., Baer, R. and Gaulier, J. (2014). DNA double-strand break repair pathway choice and cancer. *DNA Repair*, 19, pp. 169-175.  
Document ID: Z4-12948 Date Created: September 2018 Expiry date: September 2019

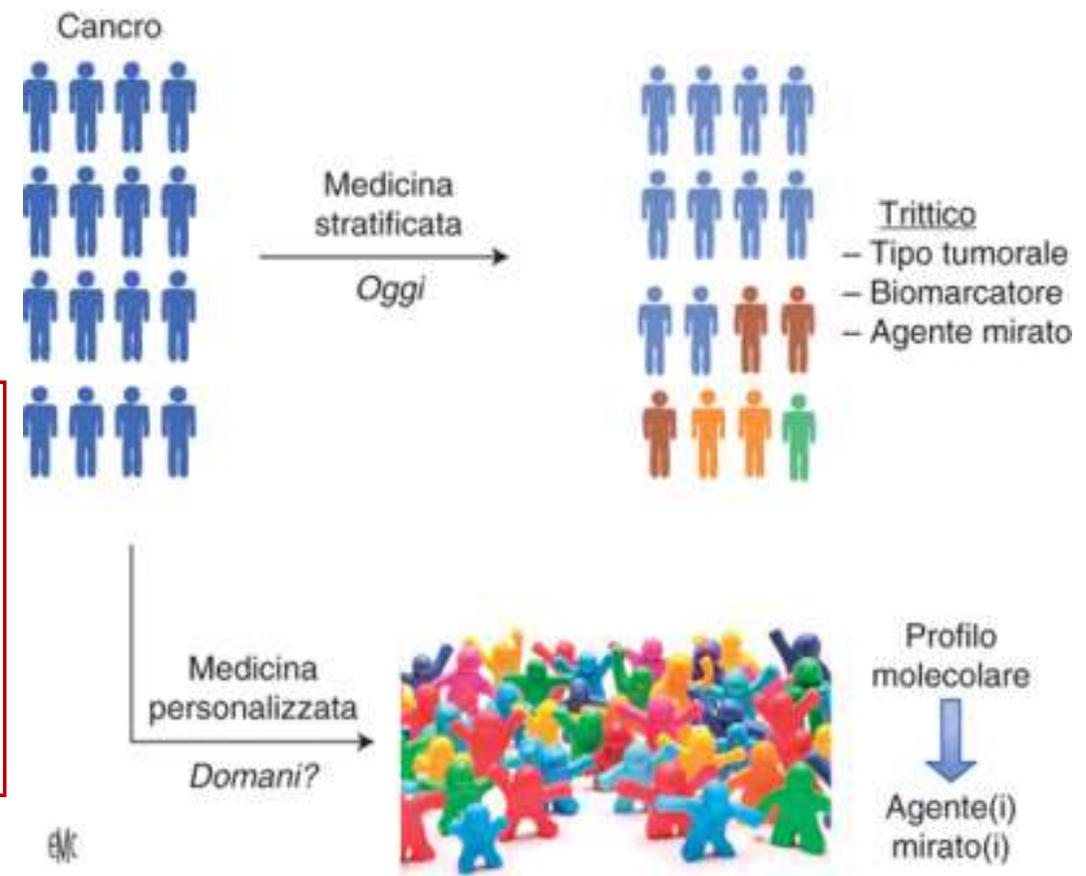
# La MEDICINA di PRECISIONE

## Cosa è?

Le cellule tumorali sono caratterizzati dalla presenza di diverse alterazioni geniche. Nonostante questa complessità, la crescita e la sopravvivenza di alcuni tumori può molto spesso essere strettamente dipendente da un **singolo oncogene alterato**.

Questo fenomeno, chiamato «**oncogene addiction**», rappresenta il razionale per lo sviluppo della **terapia a bersaglio molecolare**: uno specifico trattamento che mira a inibire selettivamente lo specifico oncogene, influenzando negativamente sulla crescita/progressione tumorale. Lo scopo principale della terapia target è colpire la cellula tumorale con precisione e riducendo i potenziali effetti collaterali.

La **terapia a bersaglio molecolare** ha inaugurato l'era della **medicina personalizzata**.

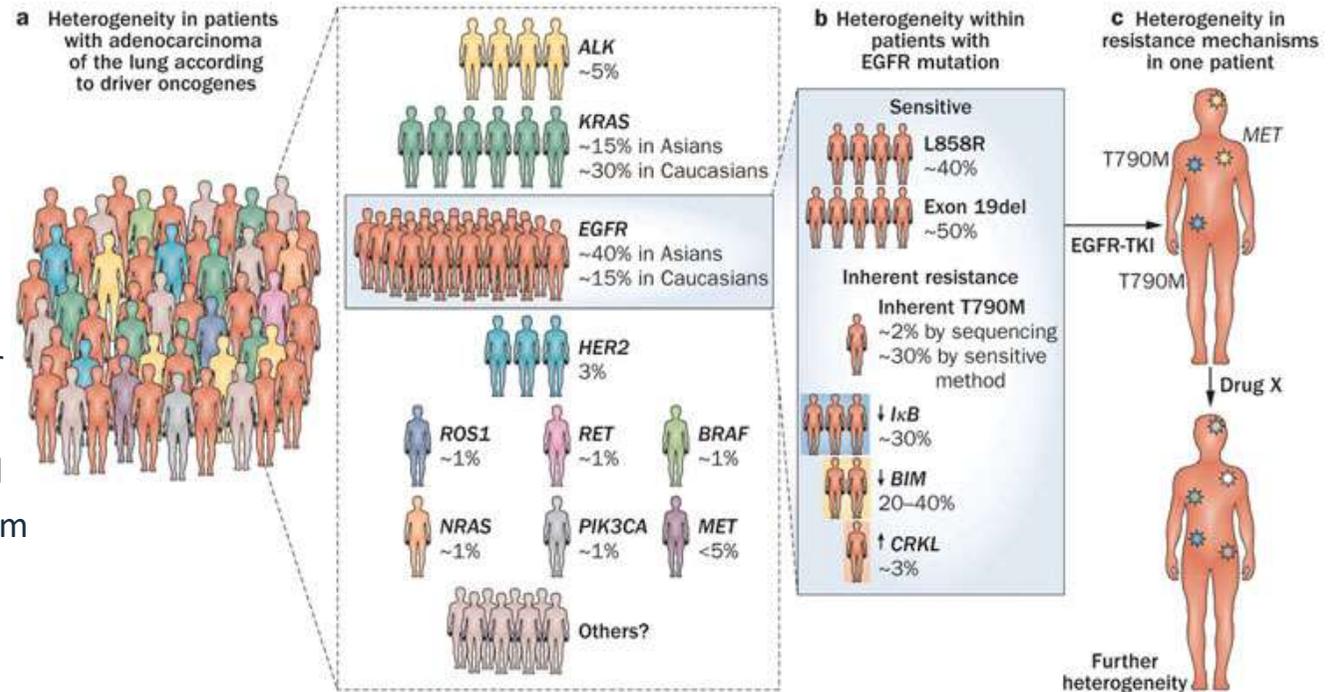




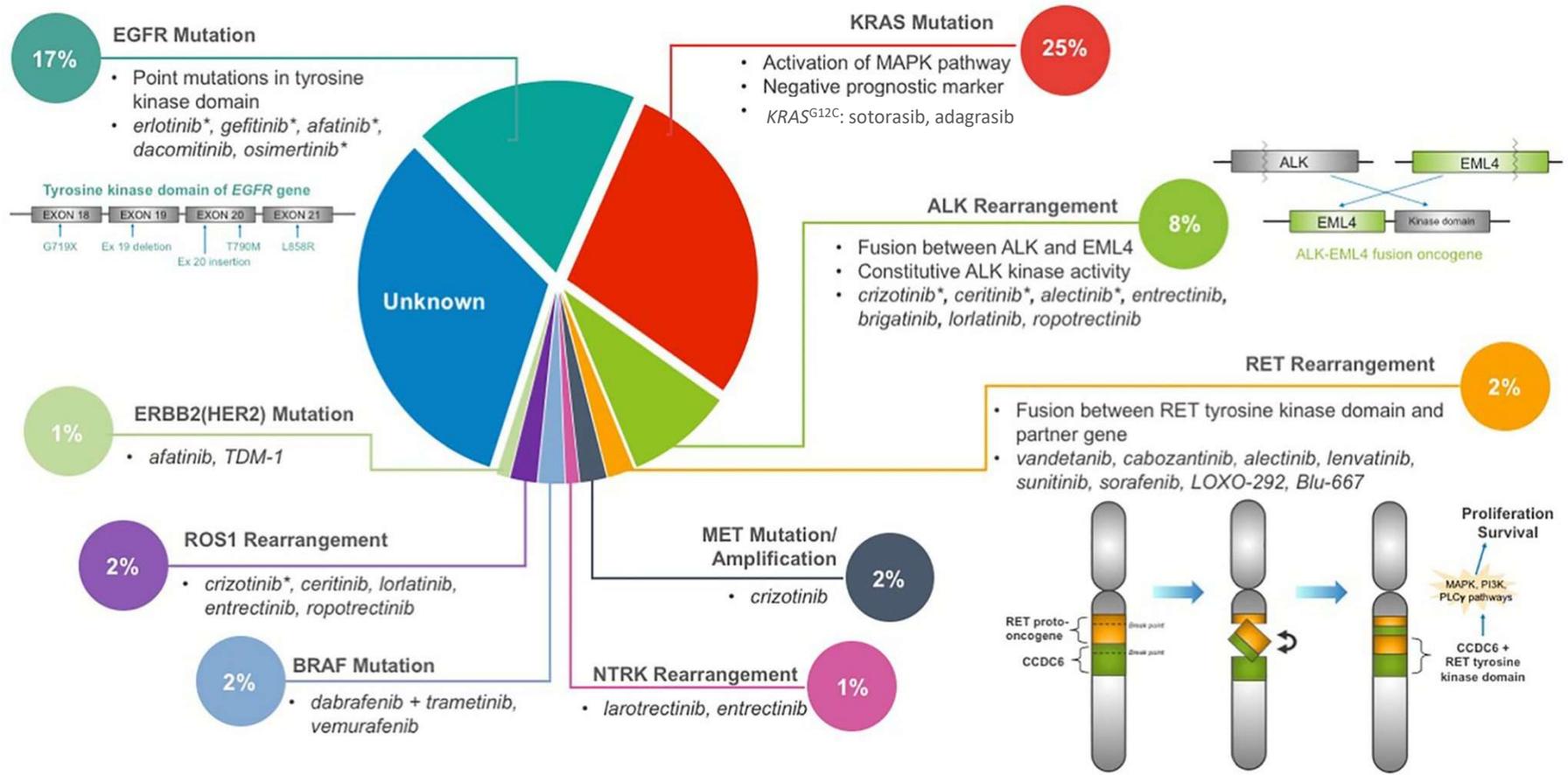
# La MEDICINA di PRECISIONE nel NSCLC

The discovery of oncogenic driver mutations and the concept of oncogene addiction modified the therapeutic approach for patients with advanced NSCLC.

Specifically, the identification of activating mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene (present in approximately 15% of Caucasian patients) introduced the era of **targeted therapy** in advanced NSCLC, shifting treatment from platinum-based chemotherapy to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) to manage first-line advanced disease



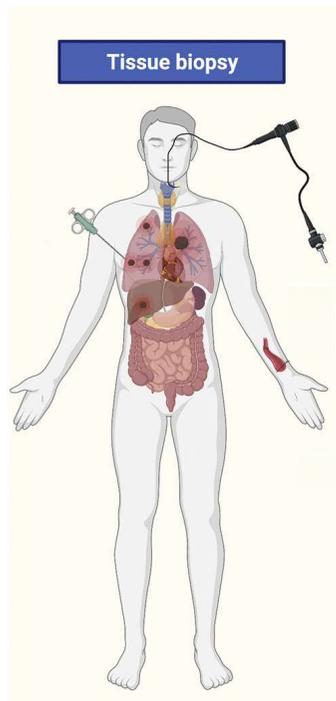
# 50% of patients with advanced non-squamous NSCLC have a driver mutation targetable with a FDA-approved Agent or on Clinical trials



Li. JCO 2013; Tsao JTO 2016; Burnett. PLoS One 2021; Nassar. NEJM 2021.

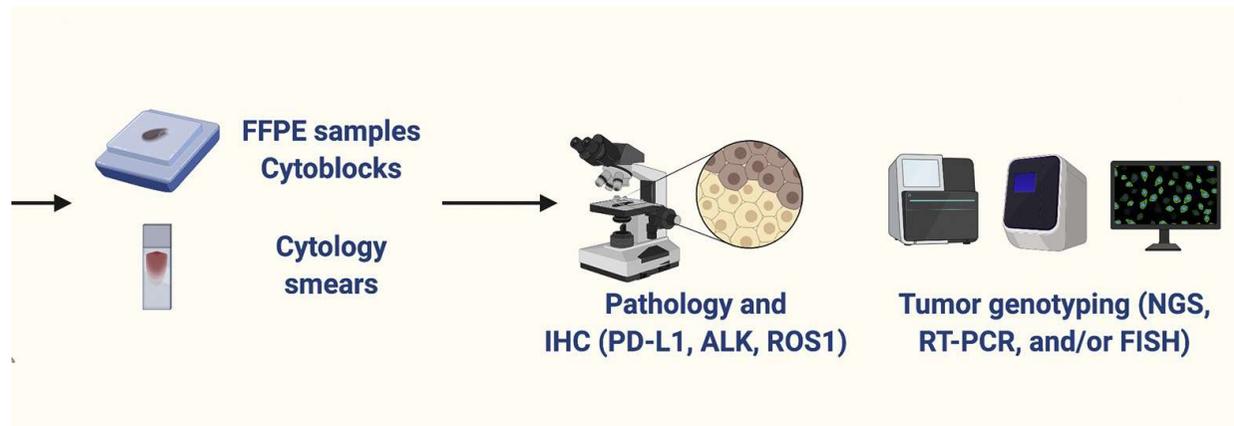
# Cancer genotyping

## TISSUE BIOPSY



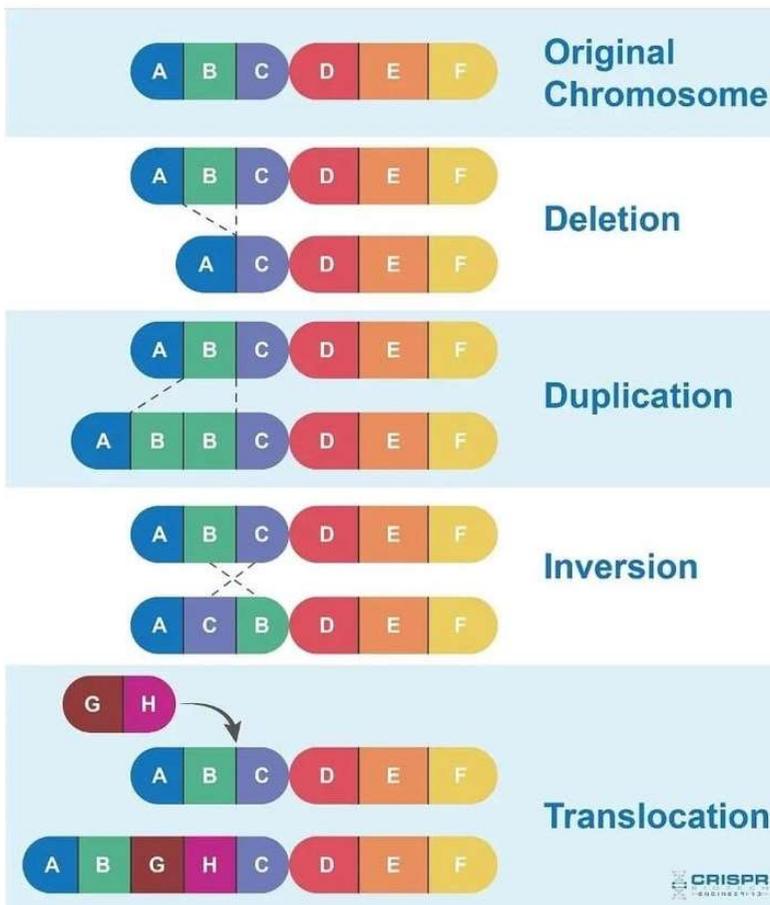
Targeted therapies must be accompanied by a **companion diagnostic** test to select patients that would derive the most benefit.

Precision medicine relies on the identification of genomic aberrations of the tumor, to refine prognosis and therapeutically targetable tumor-driver biological traits.



# La MEDICINA di PRECISIONE nel NSCLC

## Mutazioni cromosomiche



**Inversion** dell'orientamento di una regione di un cromosoma che causa un'inversione dell'ordine dei geni. Consiste nella rottura del filamento di DNA in due punti; il frammento così ottenuto viene reincorporato, grazie alla riparazione ad opera di specifici enzimi ligasi, nel cromosoma, ma viene invertito di orientamento.

La **traslocazione** avviene quando una regione di un cromosoma viene trasferita in un'altra posizione dello stesso cromosoma o di un altro;

## Mutazioni di singole basi

**Mutazioni nonsense (STOP)** Sono le mutazioni che portano all'inserimento in un certo punto della sequenza DNA una tripletta di basi (codone) che genera il segnale di interruzione della sintesi di proteina

**Mutazioni missense.** Sono mutazioni per cui si ha uno scambio di tripletta di basi nella sequenza del DNA: ciò comporta che in un certo punto della catena proteica un aminoacido è sostituito da un altro. Questa sostituzione può determinare una più o meno grave alterazione funzionale,

**Mutazioni frame-shift** sono dovute a delezione o inserzioni di un numero di nucleotidi non divisibile per 3, questo comporta lo spostamento della cornice di lettura a valle della mutazione e quindi la codificazione di una sequenza amminoacidica non corrispondente a quella del trascritto originario

### Take home message



- ✓ Un biomarcatore è **qualsiasi sostanza**, struttura o processo che può essere **misurato** nel corpo o nei suoi prodotti e influenzare o prevedere l'incidenza di esiti o malattie
- ✓ I biomarcatori tumorali ideali dovrebbero essere *specifici per un particolare tipo di cancro* e non presenti nei tessuti normali o negli individui sani.
- ✓ Il fenomeno «**oncogene addiction**» rappresenta il razionale per lo sviluppo della **terapia a bersaglio molecolare**: uno specifico trattamento che mira a inibire selettivamente lo specifico oncogene, influenzando negativamente sulla crescita/progressione tumorale. Lo scopo principale della terapia target è colpire la cellula tumorale con precisione e riducendo i potenziali effetti collaterali.