

UOSD Oncogenomica e Epigenetica

Roma, 14/3/2017

Alla Prof.ssa Paola Muti
Direttore Comitato Scientifico A.I.R.C.S.

A Stefania Cappanera
Presidente dell'associazione A.I.R.C.S.

Gentile Presidentessa Cappanera e gentile Prof.ssa Muti,

siamo molto lieti di comunicarvi la recente pubblicazione del lavoro “miR-204 down-regulation elicited perturbation of a gene target signature common to human cholangiocarcinoma and gastric cancer” sulla rivista scientifica di tiratura internazionale Oncotarget.

L'interesse scaturito dai nostri risultati ha inoltre spinto l'editore di tale rivista ad invitare il Professor Vassilis G. Gorgoulis nella stesura di un breve manoscritto che sottolineasse e mettesse in luce alla comunità scientifica le importanti scoperte e le possibili implicazioni terapeutiche che sono emerse dai nostri studi.

Tale traguardo è stato reso possibile anche grazie al prezioso supporto dell'associazione AIRCS che negli ultimi anni ha contribuito e sostenuto il nostro lavoro volto all'identificazione di nuovi marcatori tumorali con potenziale diagnostico e terapeutico per pazienti affetti da colangiocarcinoma.

Il colangiocarcinoma è una neoplasia maligna dell'epitelio biliare caratterizzata da una prognosi estremamente infausta e, potenzialmente da nessuna risposta ai comuni chemioterapici. Negli ultimi anni, dati provenienti da vari paesi del mondo, hanno mostrato un inequivocabile e generale aumento dell'incidenza di tale neoplasia che ha distolto la comunità medico-scientifica dal considerare il colangiocarcinoma come un tumore raro. Purtroppo, ancora oggi, la maggior parte dei casi di colangiocarcinoma è diagnosticata in fase avanzata quando sono possibili solo terapie

palliative e questo rende impellente la necessità di nuovi strumenti efficaci per una diagnosi precoce e di bersagli molecolari che possano servire allo sviluppo di molecole terapeutiche innovative.

Il gruppo di ricerca coordinato dal Dott. Giovanni Blandino all'Istituto Regina Elena di Roma, da circa dieci anni si occupa dello studio dei microRNA coinvolti nello sviluppo delle patologie tumorali.

I microRNA sono brevi sequenze di RNA non codificante di 20-22 nucleotidi coinvolti nella regolazione dell'espressione genica post-trascrizionale.

Alterazioni nei livelli di espressione dei miRNA sono state documentate in quasi tutti i tipi di cancro e dai numerosi studi di profiling condotti su pazienti oncologici, è stato evidenziato come specifici gruppi di miRNA correlano con il tessuto di origine del tumore primitivo e con determinate caratteristiche isto-patologiche e di aggressività. E' quindi facile immaginare che alcuni miRNA, se supportati da forti evidenze epidemiologiche, potranno essere considerati dei biomarcatori ottimali utili nella stratificazione dei pazienti sia in fase diagnostica che prognostica, nonché rappresentare dei buoni bersagli per specifiche terapie anti-neoplastiche.

Il nostro lavoro ha avuto come obiettivo iniziale quello di valutare i livelli di espressione del miR 204 in tessuti di colangiocarcinoma e delle corrispondenti vie biliari non affette da tumore, provenienti da due diversi Istituti di Ricerca Italiani, Istituto Regina Elena di Roma e Ospedale S. Orsola di Bologna.

Come successiva conferma ai dati da noi ottenuti in laboratorio, abbiamo impiegato The Cancer Genome Atlas, un database disponibile on line creato dal National Cancer Institute e dal National Human Genome Research Institute, contenente un catalogo delle mutazioni genetiche responsabili dei diversi tipi di cancro.

Indipendentemente dal gruppo di campioni analizzati, i livelli del miR 204 sono risultati in grado di discriminare il colangiocarcinoma dal tessuto sano corrispondente, mostrando peraltro una più ridotta espressione nei casi più avanzati di tumore ed un evidente impatto prognostico.

Poiché l'attività biologica dei microRNA si esplica attraverso il legame a specifici RNA bersaglio riducendone l'espressione, abbiamo analizzato i livelli di un selezionato gruppo di geni coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare, CENP-A, CENP-E, KIF15, SHCBP1, nella riparazione del danno al DNA, RAD51 e nei meccanismi di invasività cellulare NOTCH1, FOXM1 nelle stesse coorti di pazienti considerate per le precedenti analisi.

Successivi esperimenti in vitro attraverso saggi di overespressione e d'interferenza condotti nelle HUCCT-1, una linea cellulare immortalizzata di colangiocarcinoma, hanno confermato l'anticorrelazione tra i livelli del miR 204 e i geni bersaglio identificati, i quali hanno altresì



dimostrato una marcata attività tumorigenica in vitro ed un valido impatto prognostico per la neoplasia biliare.

Incoraggiati dalla solidità dei risultati ottenuti e dal riconoscimento internazionale conseguito, ci proponiamo di proseguire i nostri studi di caratterizzazione molecolare alla base dello sviluppo del colangiocarcinoma e delle patologie bilari pre-cancerose.

Grati di aver partecipato e sostenuto il nostro percorso ci auguriamo possano verificarsi in futuro nuove opportunità d'incontro e collaborazione.

Cordialmente,

Valeria Canu



IL RESPONSABILE UOSD
ONCOGENOMICA e EPIGENETICA
Dr. Giovanni Bendino