

# Importanza delle mutazioni genetiche nel tumore ovarico



**Sergio Marchini, Ph.D.**  
Unità di Genomica Traslazionale  
Laboratorio di Farmacologia Antitumorale  
Dipartimento di Oncologia



# Introduzione

*L'imperatore del male - Siddhartha Mukherjee*

Atossa

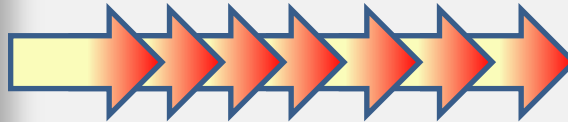


(550-475 a.c.)

Angelina Jolie



(Maggio 2013)

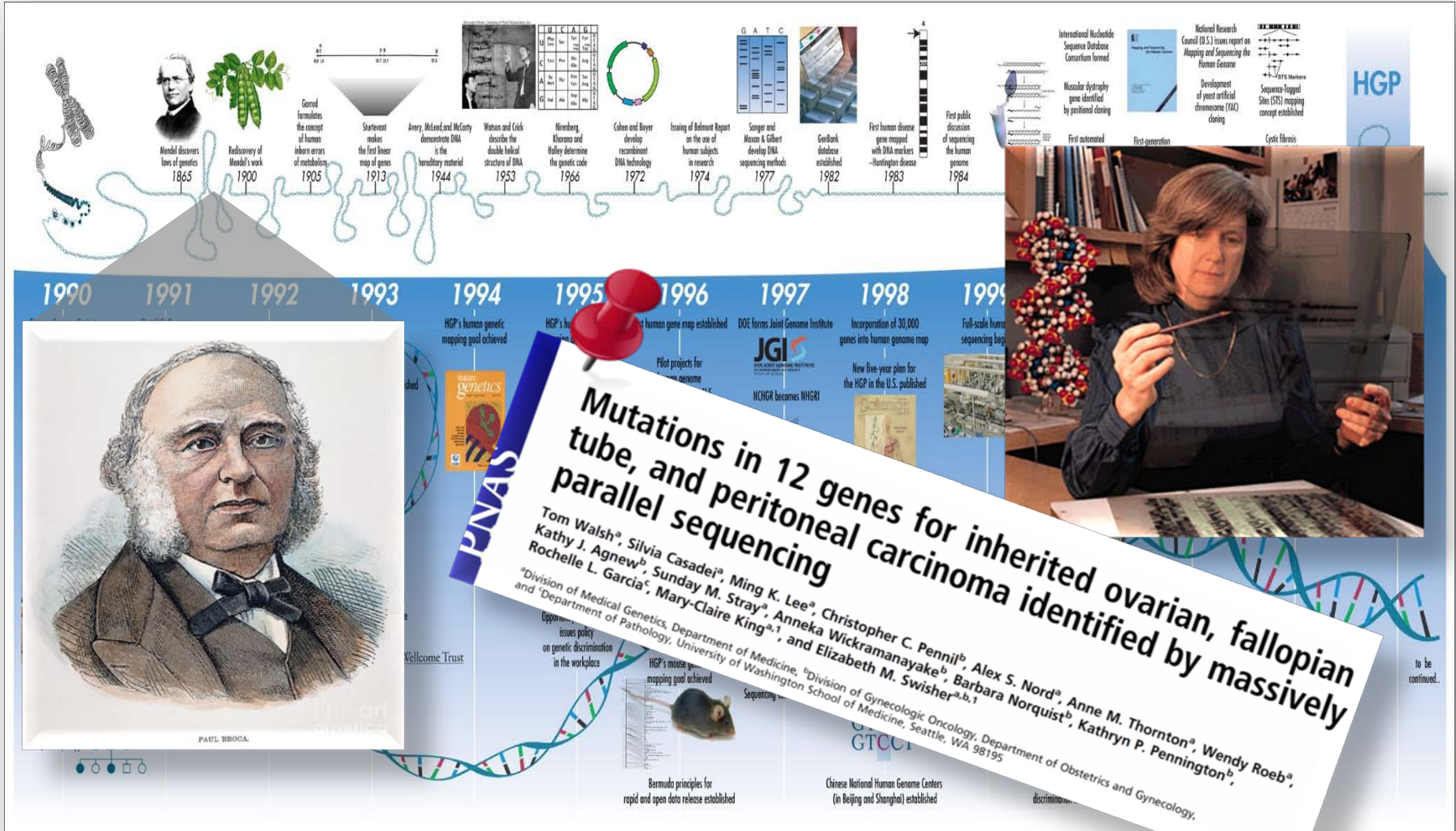






# Introduzione

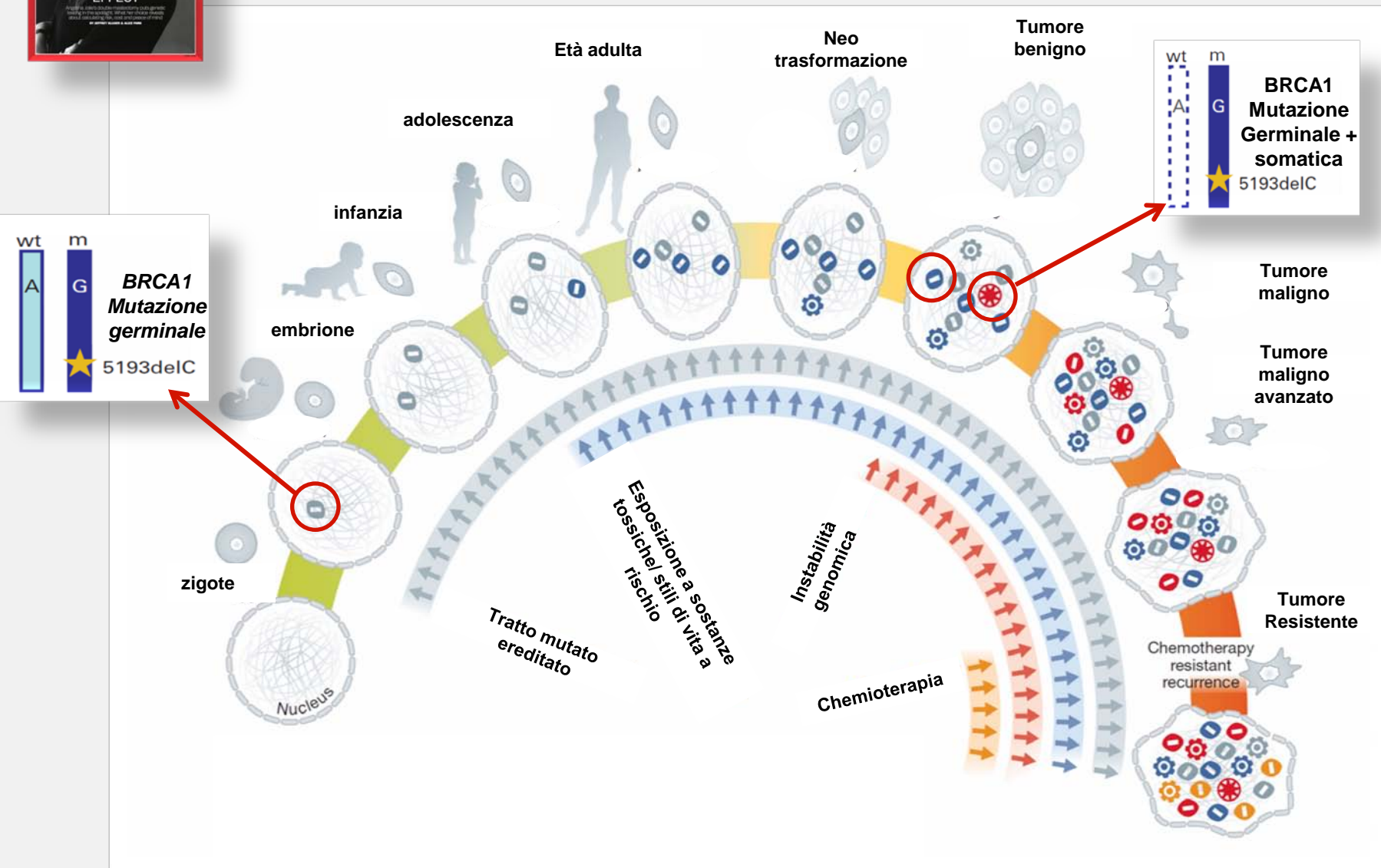
*Il lungo cammino della scienza*





# I tumori ereditari

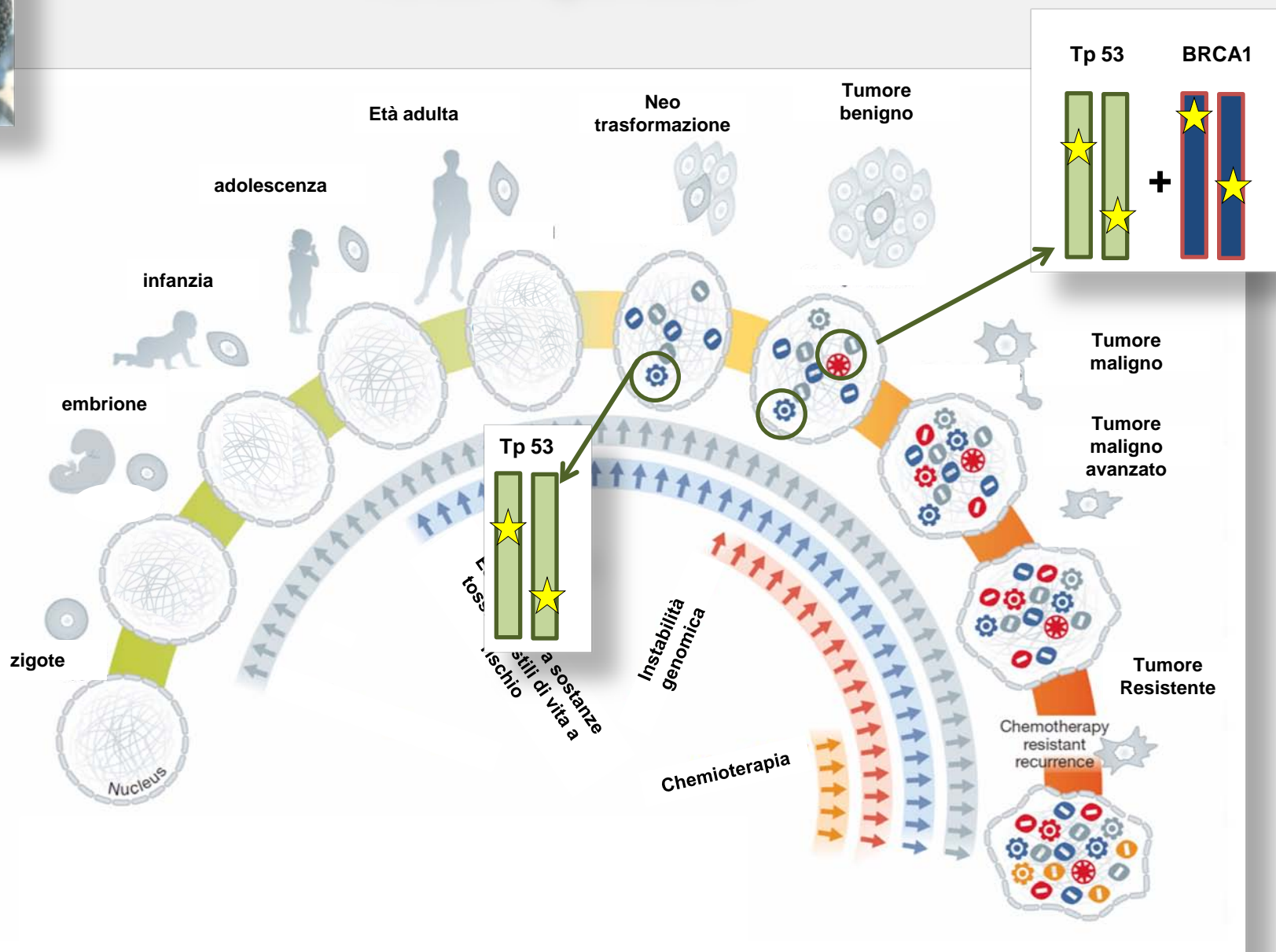
Mutazioni germinali





# Tumori sporadici

Mutazioni somatiche





# Messaggio

Mutazioni somatiche vs germinali

I tumori sono malattie causate da mutazioni in geni.

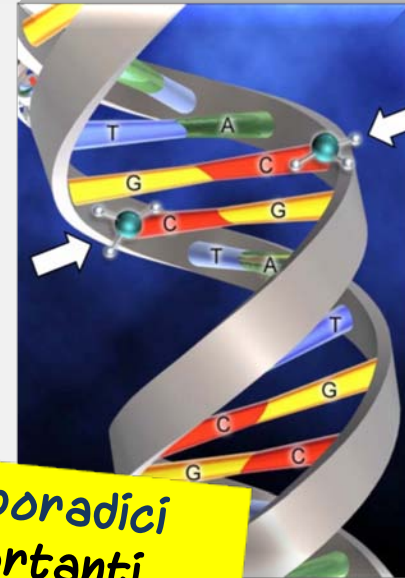
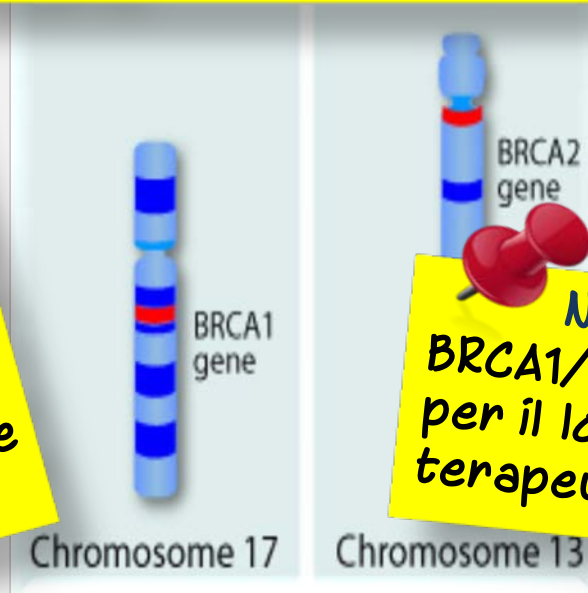
**Tumori ereditari:**  
mutazioni germinali

**Tumori sporadici:**  
mutazioni somatiche

I tumori **sporadici** e quelli **ereditari** possono svilupparsi attraverso processi diversi e quindi presentarsi con caratteristiche cliniche e prognosi diverse.

**Nei tumori ereditari,** BRCA1/2 sono i due geni oggi più noti come fattori genetici associati al rischio di tumore al seno e all'ovaio.

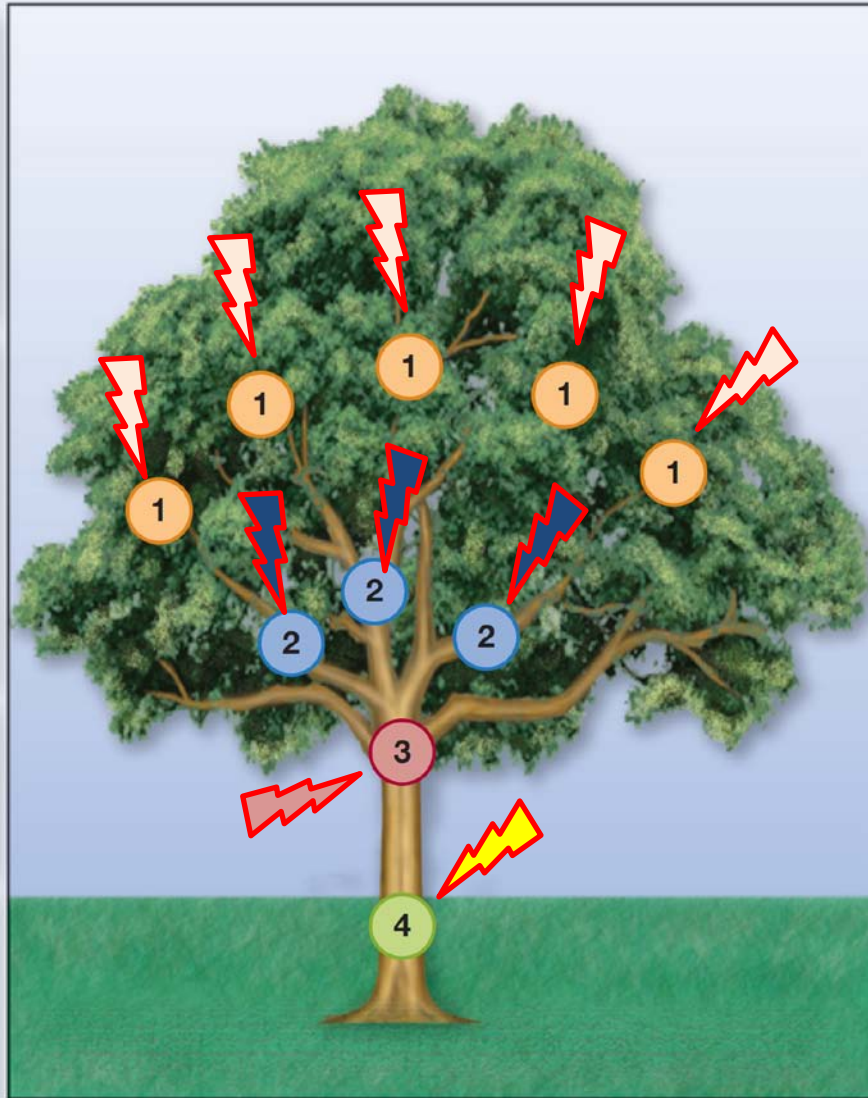
**Nei tumori sporadici** BRCA1/2 sono importanti per il loro valore terapeutico e prognostico.





# L'eterogeneità tumorale

*Distinguere l'architettura clonale*



Quante e quali sono le **mutazioni germinali** che devono essere monitorate?

Quante e quali sono le **mutazioni somatiche** che devono essere identificate?

Il tumore e' :

- una malattia eterogenea
- ha un genoma eterogeneo
- Cambia nel tempo.

Bisogna identificare la radice comune.





# *Il panorama mutazionale*

*Marcata eterogenicità clonale*

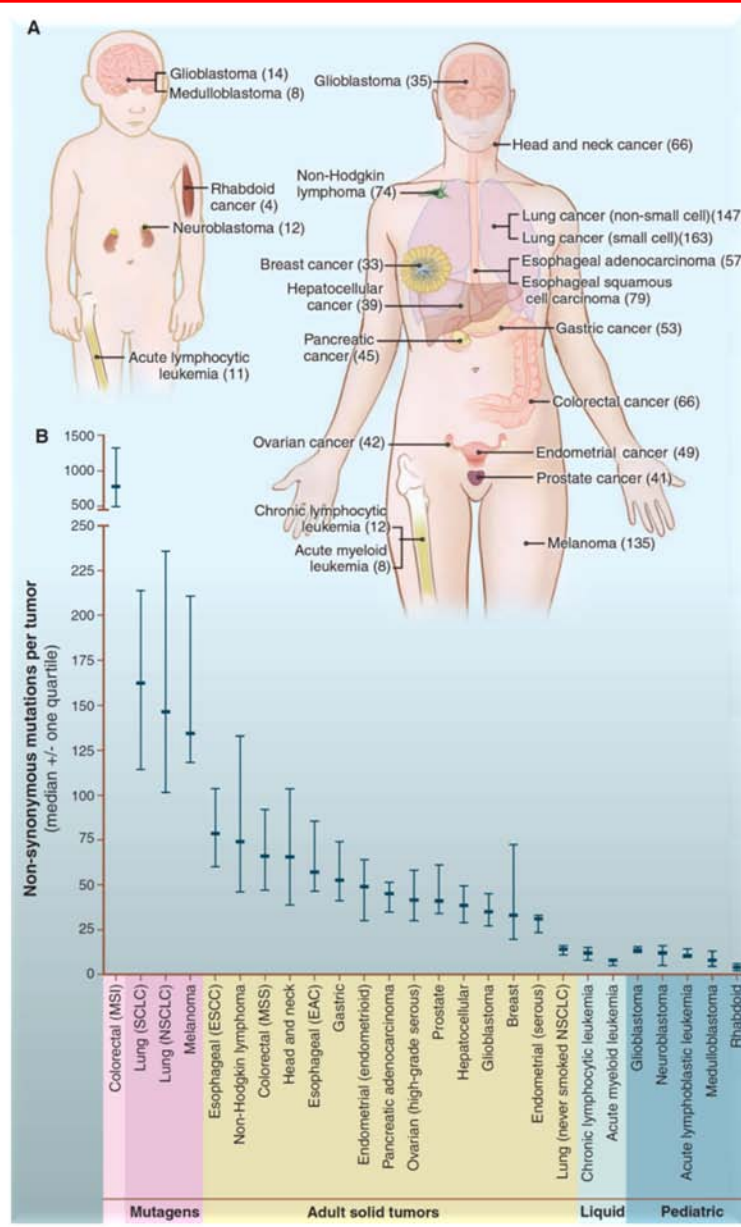






# Le mutazioni chiave

Driving mutations

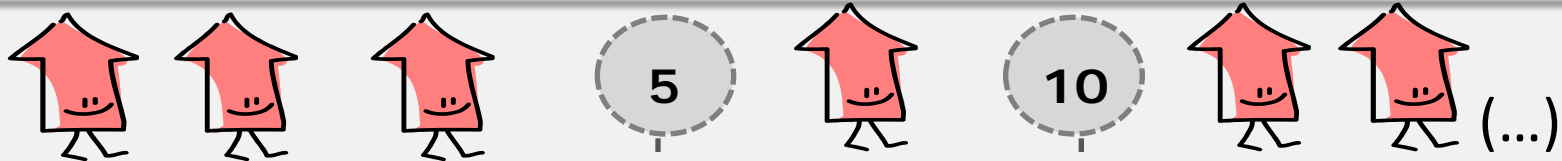
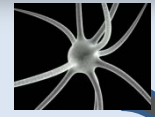




# PANDORA

## Bio-Bank DB (HeavyBase)

Clinical history-Anatomo pathologic analysis-Therapy response



diagnosis

surgery

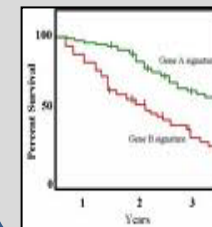
therapy



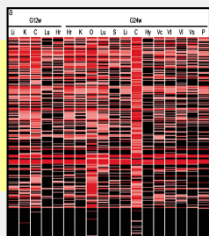
**PANDORA**  
Frozen Tumor  
Tissue Collection

1994-2014

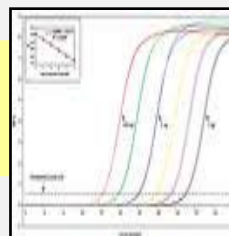
1600 cases



**Rilevanza  
clinica**



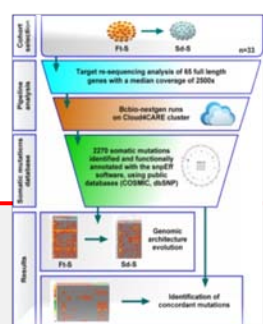
**Fima  
Molecolare**



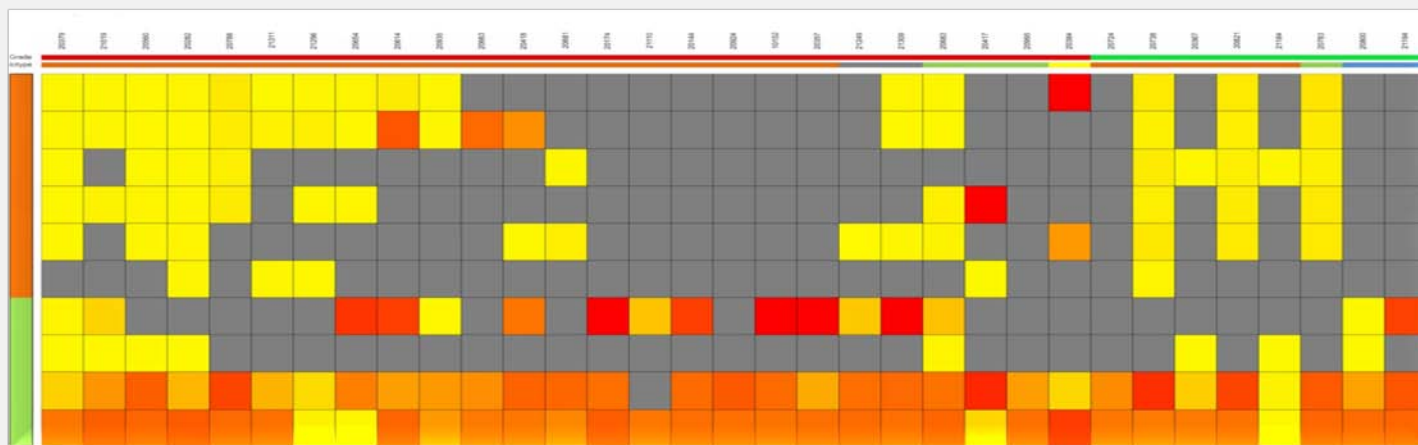
**Validazione**

# Analisi del profilo mutazionale

Prima biopsia



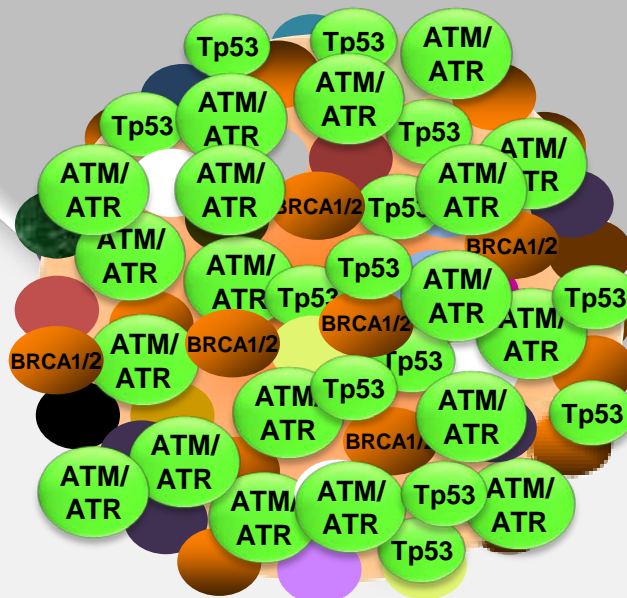
BRCA2  
BRCA1  
RAD51  
BRIP  
EMSY  
FANCF  
TP53  
CHECK2  
ATM  
ATR



AF>10%

AF>40%

AF>60%

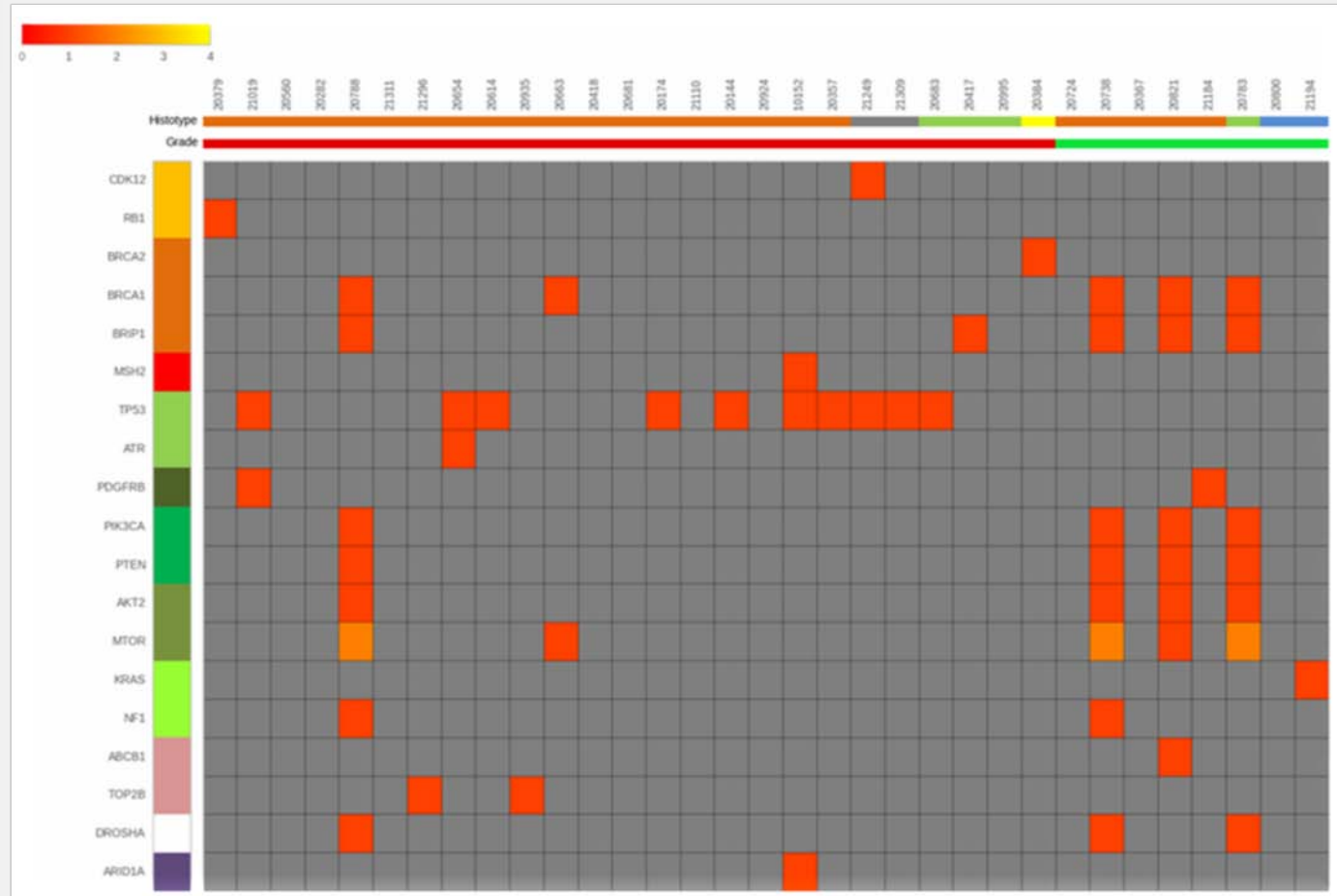
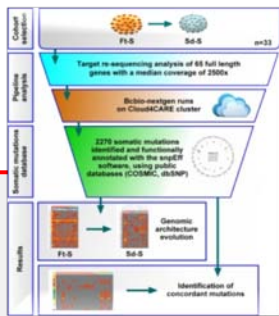






# Mutazioni concordi

*Eterogenicità temporale*





# CONCLUSIONI

*L'importanza del profilo mutazionale*

Analisi genetiche **germinali** delle mutazioni (somatiche) o sempre più importanza nella pratica clinica. sta acquistando

Distinguere tra mutazioni "driving" e "passengers".

Bisogna saper distinguere tra l'uso terapeutico e quello **diagnostico**.

Comprendere che le mutazioni rappresentano un aspetto del problema.

Le mutazioni non sono uguali in tutte le aree del tumore e non sono stabili nel tempo.

E' estremamente importante stare attenti all'uso di queste informazioni.



### **Informatic**

T. Travis -Aberdeen  
B. Chapman-Harvard

### **Fond. E. Mach Trento**

D. Cavalieri Lab.

### **Un. Padova**

C. Romualdi E. Calura  
P. Martini G. Sales  
S. Cagnin

### **Case Center- Cleveland**

A. DiFeo lab.

### **Un. Ferrara**

M. Negrini, M. Ferracin

### **Spedali Civili Brescia**

E. Bignotti, A. Ravaggi,  
G. Tognon, P. Todeschini,  
E. Sartori, S. Pecorelli



### **Sacro Cuore -Roma**

M. Petrillo G. Zannoni  
G. Scambia

### **S. Anna -Torino**

D. Katzaros

### **S. Gerardo-Monza**

R. Fruscio M. Signorelli, A.  
Buda F. Sina, R. Milani  
C. Mangioni

### **Charity**

AIRC      Mattioli  
Cariplo F.      ACTO

*...to go fast go alone, to go far go together...*