

# Consuntivo progetti RC 2006-2008

## S.S. Citometria

### **Instabilità cromosomica (CIN) nella progressione tumorale coloretta e orale: ruolo di geni del ciclo cellulare e dell'apparato mitotico**

*Linea di ricerca:* 1 - Oncologia Predittiva

*Programma:* c - Basi genetiche e molecolari della trasformazione neoplastica (proto-oncogeni, geni oncosoppressori, meccanismi di instabilità genomica, virus oncogeni)

*Responsabile:* Walter Giaretti

*Partecipanti:* Davide Malacarne, Antonio Cavallero, Alessandra Donadini, Massimo Maffei

*Anno di inizio:* 2006

*Durata:* 36 mesi

*Parole chiave:* instabilità cromosomica (CIN); KRAS2; BRAF; APC; TP53; metilazione dei promotori; geni e progressione del cancro coloretta e orale

*Altre strutture IST:* S.S. Oncologia Traslazionale Pediatrica (G.P. Tonini); S.C. Trasferimento Genico (P. Castagnola); S.S. Genomica Funzionale (U. Pfeffer); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini); S.C. Endoscopia Interdisciplinare (E. Meroni); S.S. Chirurgia del Collo (G. Margarino); S.C. Oncologia Chirurgica (M. Scala)

*Altri Enti coinvolti:* A.O. S. Martino, Genova (A. Santelli); Anatomia Patologica, IRCC Candiolo, Torino (M. Risio); Lab. Oncologia Sperimentale e Clinica, Istituto Oncologico, Bari (A. Paradiso); Dip. Oncologia, Azienda Universitaria Policlinico, Palermo (A. Russo); Istituto Oncologico Romagnolo, IOR, Forlì (D. Calistri, D. Amadori); Fondazione G. Pascale, Napoli (A. Budillon); Genetica e Microbiologia, Università di Bari (C.T. Storlazzi); Department of Pathology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands (G. Meijer); Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Medicina Orale e Oncologia Orale, Università di Torino (S. Gandolfo)

*Tipologia progetto:* preclinica

*Area di interesse:* descrittiva a fini conoscitivi

*Soggetti cofinanziatori:* Compagnia San Paolo; Regione Sicilia; Ministero della Salute

#### *Background*

Negli ultimi anni, l'evidenza sperimentale di un ruolo dell'instabilità cromosomica (CIN) nella genesi e progressione dei tumori solidi si è molto rafforzata (Kops et al. On the road to cancer: aneuploidy and the mitotic checkpoint, Nature Rev. Cancer 2005; 5: 773-785).

#### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Il nostro progetto si propone, nell'ambito di uno studio pilota, di meglio capire le tappe iniziali della cancerogenesi coloretta associate a biomarcatori dell'instabilità dei cromosomi.

Poiché l'instabilità cromosomica caratterizza in generale la totalità dei tumori solidi, questi biomarcatori sono potenzialmente utili anche per molti altri pazienti portatori di lesioni che predispongono a tumori diversi da quelli coloretta (ad esempio, le leucoplachie ed eritroplachie del cavo orale, le lesioni preneoplastiche della mammella, della cervice uterina e del pancreas).

#### *Beneficiari*

I destinatari dei risultati del progetto sono potenzialmente tutti i pazienti con accertata presenza di preneoplasia coloretta (adenomi o polipi, per esempio), con lesioni potenzialmente maligne del cavo orale (leucoplachie ed eritroplachie) e con altre preneoplasie destinati ad essere seguiti periodicamente nel tempo. Per ora i criteri per seguire questi pazienti sono quasi unicamente di tipo clinico e istologico (l'osservazione visiva del clinico e la diagnosi del patologo) e non sono considerati da soli sufficienti per prevedere il rischio di recidive e di progressione in cancro.

#### *Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008*

Le nostre attività di questi ultimi 3 anni, hanno contribuito alla identificazione della complessa base molecolare e funzionale di CIN mediante lo studio di alcuni geni associati al ciclo cellulare (tra cui KRAS2, BRAF, APC e TP53 ) e all'apparato mitotico che hanno implicato come conseguenza variazioni in caratteristiche proliferative e apoptotiche. Le analisi, che hanno incluso i moderni metodi di genomica strutturale e funzionale e i metodi molecolari e citometrici classici, hanno utilizzato diversi modelli di cancerogenesi umana: in particolare, adenomi e adenocarcinomi coloretta sporadici; lesioni preneoplastiche e carcinomi orali; un set dinamico di linee cellulari ingegnerizzate con trasfezione di mutazioni KRAS.

Questi moderni metodi che sono disponibili all'IST (FCM, FISH, oligo-CGH, microarrays, MLPA) possono permettere la misura qualitativa e quantitativa di aberrazioni al DNA e ai cromosomi fornendo e validando nuovi biomarcatori potenzialmente utili per la diagnosi precoce ovvero nuovi criteri quantitativi di predizione di rischio di cancro o di recidiva per questi pazienti.

In linea con le finalità del nostro Ente e con chiari effetti socioeconomici sul territorio, questi nuovi biomarcatori, integrati con i classici parametri istopatologici e clinici, dovrebbero contribuire ad un più razionale management clinico.

## Consuntivo progetti RC 2006-2008

Essi, pertanto, dovrebbero portare ad una riduzione dei costi della Sanità Pubblica permettendo di operare una selezione di sottopopolazioni di pazienti a più basso e a più alto rischio di tumore con costi di follow-up differenziati. Una intensa attività è stata, infine, spesa per produrre un progetto e conseguire da un Ente internazionale un finanziamento per proseguire le nostre ricerche su CIN, in particolare per le lesioni potenzialmente maligne del cavo orale. Tale progetto, iniziato a circa metà del 2008, sarà proseguito fino al giugno 2011 coinvolgendo diversi enti pubblici per la sua realizzazione.

### *Elenco pubblicazioni:*

Calistri D.-Rengucci C.-Seymour I.-Leonardi E.-Truini M.-Malacarne D.-Castagnola P.-Giaretti W.  
KRAS, p53 and BRAF gene mutations and aneuploidy in sporadic colorectal cancer progression.  
Cell. Oncol. 28:161/166, 2006

Derks S.-Postma C.-Moerkerk P.-Van Den Bosch S.-Carvalho B.-Hermsen M.-Giaretti W.-Herman J.-Weijnenberg M.-De Bruine A.-Meijer G.-Van Engeland M.  
Promoter methylation precedes chromosomal alterations in colorectal cancer development.  
Cell. Oncol. 28:247/257, 2006

Giaretti W.  
Vanishing conflicts on cancer theories.  
Cell. Oncol. 28:1/2, 2006

Iacopetta B.-Russo A.-Bazan V.-Dardanoni G.-Gebbia N.-Soussi T.-Kerr D.-Elsaleh H.-Soong R.-Kandioler D.-Janschek E.-Kappel S.-Lung M.-Leung C.-Ko J.-Yuen S.-Ho J.-Leung S.-Crapez E.-Duffour J.-Ychou M.-Leahy D.-O'donoghue D.-Agnese V.-Cascio S.-Di Fede G.-Chieco Bianchi L.-Bertorelle R.-Belluco C.-Giaretti W.-Castagnola P.-Ricevuto E.-Ficarella C.-Bosari S.-Arizzi C.-Miyaki M.-Onda M.-Kampman E.-Diergaard B.-Royds J.-Lothe R.-Diep C.-Meling G.-Ostrowski J.-Trzeciak L.-Guzinska K.-Zalewski B.-Capella' G.-Moreno V.-Peinado M.-Lonnroth C.-Lundholm K.-Sun X.-Jansson A.-Bouzourene H.-Hsieh L.-Tang R.-Smith D.-Allen T.-Khan Z.-Shorthouse A.-Silverman M.-Kato S.-Ishioka C.  
Functional categories of TP53 mutation in colorectal cancer: results of an international collaborative study.  
Ann. Oncol. 17:842/847, 2006

Monticone M.-Biollo E.-Maffei M.-Donadini A.-Romeo F.-Storlazzi CT.-Giaretti W.-Castagnola P.  
Gene expression deregulation by KRAS G12D and G12V in a BRAF V600E Context.  
Mol. Cancer Epub dec 16, 2008

### *Presentazioni a convegni:*

Giaretti W.  
Chromosomal instability and progression in colorectal cancer.  
Cytometry, partB Clinical Cytometry 74B, n.1: 54/55, 2008

Maffei M.-Monticone M.-Verardo S.-Giaretti W.-Castagnola P.  
A new in vitro model to understand the KRAS role in the CRC progression.  
Cell. Oncol. 30: 263/264, 2008

Terpstra L.-Castagnola P.-Donadini A.-Carvalho B.-Giaretti W.-Meijer G.A.  
Chromosomal instability and DNA aneuploidy in colorectal cancer.  
Cell Oncology 30. Abstract of the ISCO Congress, Amsterdam, March 5-8, 2008