

Metodologie molecolari ed applicazioni cliniche in ambito umano

Silvio Veronese

Nell'ultimo decennio si è assistito ad un progressivo incremento e sviluppo di metodologie molecolari, cioè di metodi di laboratorio usati per analizzare gli acidi nucleici, con lo scopo di utilizzarle per una corretta definizione diagnostica, prognostica e terapeutica nelle diverse patologie umane. Questo approccio è stato e viene oggigiorno usato in ambito onco-ematologico per l'identificazione di marcatori molecolari specifici di malattia che hanno un'importante funzione diagnostica e che sono direttamente correlati con la risposta alla terapia.

Queste metodologie hanno trovato un incremento notevole in seguito alla scoperta negli anni '80 della reazione a catena della polimerasi (PCR) che ha consentito di amplificare "in vitro" segmenti specifici di acidi nucleici e, quindi, di correlare la loro presenza o meno con diverse patologie neoplastiche umane.

Nella presente relazione verranno illustrati, in maniera sommaria, i principi teorici dei tests molecolari che vengono più frequentemente usati nelle patologie oncologiche umane (PCR qualitativa, RT-PCR, analisi di polimorfismi, sequenziamento genico) e successivamente verrà mostrato come questi tests trovano applicazione a livello di alcune patologie umane con particolare riferimento ad alcuni tumori solidi e sistemici. In particolare verrà mostrato come alcune traslocazioni cromosomiche (per es. la t(14; 18) oppure la t(9;22), ecc.) possono essere importanti per confermare o supportare una determinata diagnosi, come un'approccio di PCR quantitativa è in grado di fornire informazioni utili per definire la bontà o meno di un determinato tipo di trattamento terapeutico, soprattutto nelle leucemie mieloidi croniche (LMC) o nelle leucemie linfatiche croniche (LLC), come l'analisi di alcuni polimorfismi (Short Tandem Repeats) possono essere utilizzati nei trapianti di midollo osseo da donatore consanguineo o meno per definirne l'attecchimento e come il sequenziamento diretto di alcuni geni o segmenti genici possono essere usati per predire un'eventuale evoluzione di malattia in alcune patologie oppure per predire la risposta a determinati farmaci in alcune neoplasie solide.

Il campo della cosiddetta patologia molecolare è in continua evoluzione e ciò è dovuto sia a nuove scoperte che ad avanzamenti di natura tecnologica. Le alterazioni molecolari in campo oncologico vengono, in prima istanza, utilizzate per l'identificazione di marcatori di malattia che servono per dare indicazioni di natura prognostica o diagnostica. Lo sviluppo, tuttavia, di farmaci diretti contro specifiche proteine, correlate con queste alterazioni, stanno trasformando un approccio terapeutico basato sul tipo di patologia verso una tipologia di terapia "personalizzata" che permette di identificare il farmaco migliore per quel determinato paziente affetto da quella determinata patologia. In questo ambito l'uso di metodologie molecolari, specifiche per il singolo paziente ed

associate a nuove tecnologie (DNA chips, automazione robotizzata, ecc.), permetterà di fornire all'oncologo le informazioni necessarie ed indispensabili per pianificare una appropriata e corretta impostazione terapeutica.