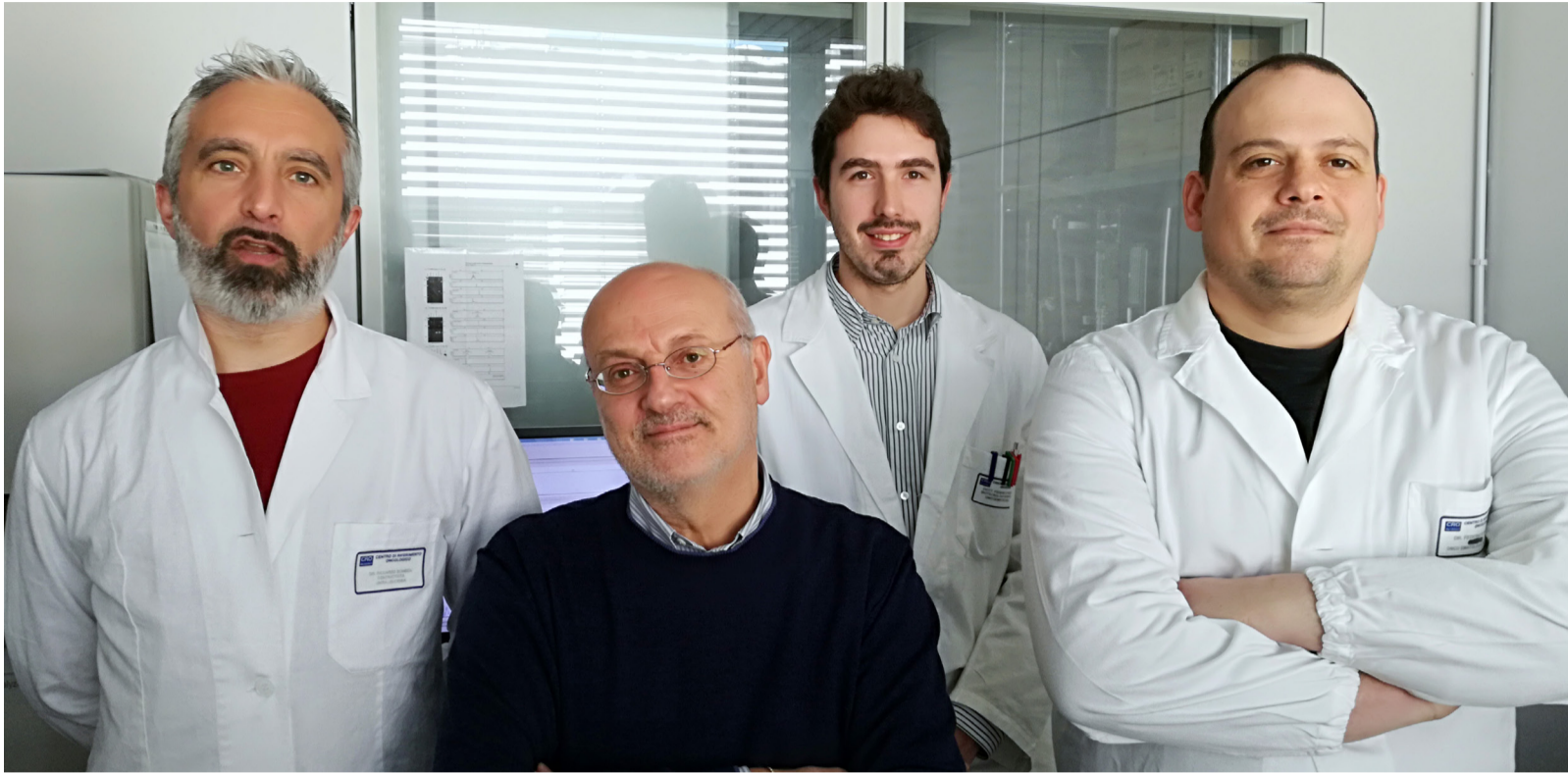


New Genetic Lesions Characterizing Marginal Zone Lymphomas

Clinical And Functional Implications



Durata: 01/06/2017 - 30/05/2020

Responsabile: Dr. Michele Dal Bo

Contributo assegnato: € 378.487,76

Strutture operative coinvolte CRO: SOC Oncoematologia Clinico Sperimentale

DESCRIZIONE, OBIETTIVO, RISULTATI.

Fra i tumori derivanti dalle cellule B mature, il linfoma della zona marginale splenico (SMZL) e il linfoma della zona marginale nodale (NMZL) sono fra le poche entità patologiche la cui patogenesi rimane ancora non completamente conosciuta. Questo nonostante il fatto che negli ultimi anni il progresso nella conoscenza delle lesioni geniche e della loro correlazione con la patogenesi dei linfomi abbia reso in generale la gestione clinica dei pazienti affetti da tali neoplasie sempre più guidata dalla genetica. In particolare, studi di "whole exome sequencing" hanno documentato che circa il 60% dei casi di SMZL hanno lesioni in geni coinvolti nella differenziazione nella zona marginale delle cellule B. Ciononostante nella restante parte di SMZL i meccanismi molecolari guidanti la patogenesi sono ancora sconosciuti. In fine, non sono ancora state definite lesioni geniche guidanti la patogenesi degli NMZL. Il presente progetto ha l'obiettivo di implementare gli strumenti per la classificazione, diagnosi e prognosi nel contesto dei pazienti affetti da SMZL e NMZL.

Il progetto ha i seguenti obiettivi:

- i) identificare nuovi meccanismi genetici in linfoma marginale splenico (SMZL) e linfoma marginale nodale (NMZL) attraverso analisi di "next generation sequencing";
- ii) definire il ruolo patogenico delle nuove lesioni genetiche identificate in SMZL e NMZL, attraverso una validazione funzionale mediante esperimenti di "gene expression profiling" e mediante l'utilizzo di modelli in-vitro di SMZL e NMZL;
- iii) Fornire nuovi marcatori biologici per l'affinamento della diagnosi e la stratificazione dei pazienti affetti da SMZL e NMZL, e fornire nuovi target molecolari per approcci terapeutici.

Attraverso il progetto verranno identificate specifiche mutazioni somatiche caratterizzanti i linfomi SMZL e NMZL. Si identificheranno gli aspetti funzionali definiti dalla presenza di tali mutazioni ed in particolare le cascate di segnale cellulari che sono influenzate da tale presenza. La caratterizzazione molecolare ottenuta mediante il progetto in atto permetterà di affrontare alcuni punti ancora non risolti riguardanti la pratica clinica per i pazienti affetti da SMZL e NMZL:

i) affinamento dei metodi diagnostici, in particolare l'identificazione di mutazioni somatiche specifiche permetterà di migliorare la diagnosi differenziale di SMZL e NMZL;

ii) il progetto sarà funzionale alla messa a punto di saggi diagnostici per l'identificazione dei nuovi marcatori determinati in particolare:

a) messa a punto di saggi attraverso PCR per l'identificazione di mutazioni specifiche;

b) messa a punto di saggi di immunisto chimica per l'identificazione specifica della proteina mutata rispetto alla proteina wild-type e di saggi per la determinazione della specifica distribuzione sub-cellulare della proteina mutata rispetto alla proteina wild-type;

iii) il progetto permetterà l'identificazione di nuovi target terapeutici e lo studio di molecole specifiche per tali target in modelli pre-clinici.



Ministero della Salute