

Stratificazione molecolare dei gliomi di alto grado pediatrici.

I tumori cerebrali sono la principale causa di morte per neoplasia maligna nei bambini. I gliomi pediatrici di alto grado identificati con i termini astrocitoma anaplastico e glioblastoma, rappresentano il 15% di tutti i tumori cerebrali pediatrici e presentano un'alta morbilità ed una sopravvivenza a 3 anni minore del 20%. Gran parte delle nostre conoscenze riguardano i gliomi maligni dell'adulto, in particolare il glioblastoma (GBM) che rappresenta la neoplasia primitiva più frequente del sistema nervoso centrale.

Recenti studi di analisi di espressione del profilo genico nei GBM degli adulti hanno contribuito ad identificare gli eventi molecolari oncogenetici ed a stratificare questi in gruppi prognostici. Cioè la presenza o meno di alcune alterazioni molecolari che permettono di predire il comportamento clinico più o meno aggressivo di queste neoplasie.

I GBM pediatrici sono istologicamente simili ai GBM degli adulti, tuttavia presentano caratteristiche molecolari diverse.

I nostri progetti di ricerca sono orientati a caratterizzare i gliomi maligni pediatrici. Dai nostri risultati emerge che i meccanismi molecolari coinvolti nella gliomagenesi e nella progressione sono diversi da quelli degli adulti. In particolare abbiamo osservato, che a differenza di quanto accade negli adulti in cui la mutazione della gene oncosoppressore p53 non ha effetti sull'andamento clinico, in età pediatrica le neoplasie con mutazioni del gene TP53 si associano ad una ridotta sopravvivenza. Abbiamo inoltre studiato nelle neoplasie pediatriche l'espressione della proteina YKL-40, che nell'adulto si associa ad migliore una risposta alla radioterapia ed ad una sopravvivenza globale maggiore. I nostri risultati hanno dimostrato che l'espressione di tale proteina nei gliomi maligni pediatrici è molto frequente e non ha alcun effetto sulla prognosi. Analogamente la mutazione del gene IDH1 che è presente nel 80% delle neoplasie gliali diffuse dell'adulto, da nostri studi, insieme a quelli di altri gruppi, risulta essere praticamente assente nelle forme pediatriche (Antonelli et al. *Prognostic significance of histological grading, p53 status, YKL-40 expression, and IDH1 mutations in pediatric high grade gliomas*, lavoro inviato per pubblicazione al Journal Neurooncology). Un altro studio da noi effettuato è stato quello di valutare la metilazione del gene MGMT nei gliomi pediatrici. Tale gene se inattivato fa sì che gli agenti chemioterapici possano agire più efficacemente sulle cellule neoplastiche. Si è visto che nei gliomi dell'adulto l'inattivazione di questo gene rappresenta un evento favorevole con un significativo aumento della sopravvivenza. La nostra ricerca nei gliomi pediatrici ha dimostrato che l'inattivazione del gene MGMT è meno frequente che nell'adulto e non correla in maniera statisticamente significativa con la risposta al trattamento (Buttarelli et al. *Evaluation status and prognostic significance of MGMT in pediatric high grade gliomas*, manoscritto ultimato e pronto per essere inviato).

I risultati di questi studi insieme a quello di altri, presenti in letteratura, rafforzano il concetto che, nonostante la similarità istologica, i meccanismi molecolari coinvolti nella patogenesi e progressione neoplastica sembrano essere completamente diversi nei due gruppi di età. Mentre le conoscenze sono molto avanzate nelle forme dell'adulto, in quelli pediatrici sono ancora molto scarse. Occorre sottolineare che la comprensione di tali meccanismi è alla base per poter individuare nuove terapie basate su precisi bersagli molecolari.

Le nostre future ricerche sono rivolte a studiare l'espressione di molecole implicate con l'attivazione delle vie molecolari di Ras e Akt, vie, queste, coinvolte nel controllo della crescita, differenziazione e sopravvivenza cellulare. Risultati preliminari evidenziano una differenza di comportamento tra le neoplasie in cui tali vie sono attivate e quelle in cui tale attivazione è assente.

Prof. Felice Giangaspero
Laboratorio Neuropatologia
Policlinico Umberto I, Roma
Università Sapienza Roma
Viale del Policlinico, 155, 00197 Roma
Tel/fax: +390649979175
E mail: felice.giangaspero@uniroma1.it