

Ricerca corrente IZS VE 04/20

Analisi genomica e validazione molecolare, fenotipica e clinica delle mutazioni del pathway di NF-kB nel linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) del cane

Responsabile scientifico: Marta Vascellari

Il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) è la malattia linfo-proliferativa più frequente nel cane ed è caratterizzato da elevata incidenza, decorso clinico aggressivo, eterogeneità molecolare e complessità genetica. I meccanismi di attivazione del fattore di trascrizione NF-kB sono stati descritti in numerosi tumori dell'uomo e nel DLBCL diverse mutazioni sono state identificate come target di terapie a bersaglio. Gli studi nel DLBCL canino suggeriscono meccanismi genetici simili, ma il ruolo funzionale e clinico delle mutazioni è sconosciuto. Inoltre, l'aumento dell'espressione genica e proteica dei due check-point immunitari principali, PD-1 e PD-L1, è stato associato a una ridotta sopravvivenza e tempo di recidiva in cani affetti da DLBCL. L'identificazione di questi eventi mutazionali risulta pertanto un passaggio fondamentale per comprendere i meccanismi alla base di questo tumore, per identificare possibili classi di rischio associate ai profili mutazionali e per proporre l'utilizzo di nuovi farmaci a bersaglio. Infine, il progetto di ricerca sarà utile a evidenziare le similarità molecolari e cliniche del DLBCL del cane con la controparte umana.

Lo scopo dello studio è creare un algoritmo diagnostico e predittivo per il DLBCL del cane, che consideri dati clinici, morfologici, immunohistochimici e genetici. Obiettivi specifici sono:

- indagare le mutazioni di geni attivanti NF-kB con metodica di target sequencing;
- indagare l'espressione genica e proteica dei geni mutati su tessuti in paraffina, inclusi PD-1 e PDL1, attraverso tecniche di ibridazione in situ (ISH) e immunohistochimica (IHC);
- identificare un protocollo diagnostico e di monitoraggio della malattia minima residua con citometria a flusso.

Lo studio delle mutazioni di NF-kB fornirà informazioni sulla patogenesi del DLBCL e sull'uso di molecole target. L'utilizzo di metodiche innovative, come l'ibridazione in situ, consentirà di inserire nuovi strumenti per la diagnosi e gestione clinica del DLBCL. L'ampliamento di pannelli anticorpali in citofluorimetria migliorerà le strategie diagnostiche e di monitoraggio. Infine, la collaborazione con oncologi umani consentirà di approfondire diversi aspetti comparativi.