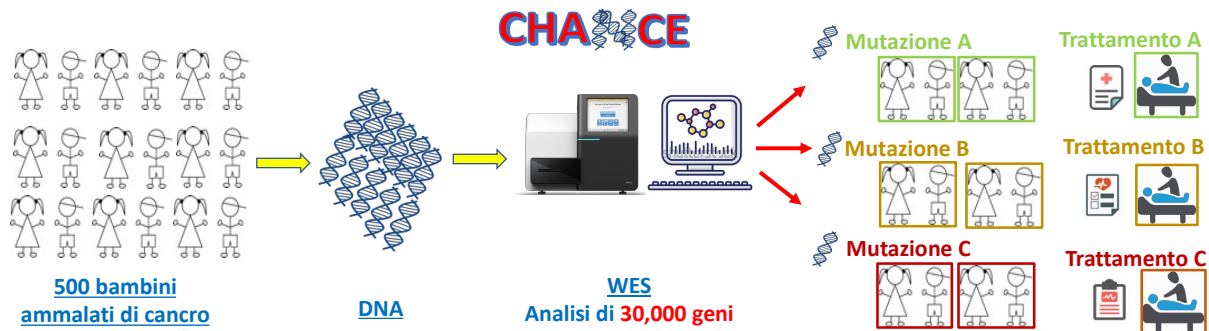


Five hundreds CHildren with cANCERs (CHANCE): Conoscere il panorama dell'ereditarietà genetica nel cancro infantile per facilitare lo sviluppo di trattamenti personalizzati



PI: Prof. Mario Capasso

Prof. Associato in Genetica Medica
Università degli Studi di Napoli Federico II
CEINGE Biotecnologie Avanzate

PI: Prof. Achille Iolascon

Prof. Ordinario di Genetica Medica
Università degli Studi di Napoli Federico II
CEINGE Biotecnologie Avanzate

Durata del progetto: 3 anni (2021-2023)

Costo del progetto: 285,000 euro

Sommario

Il contributo della predisposizione genetica è particolarmente importante nei tumori pediatrici; infatti, studi recenti indicano che circa il 20% dei tumori è associato a mutazioni in geni essere noti come fattori predisponenti al cancro. CHANCE mira ad identificare le alterazioni genetiche ereditate che portano all'insorgenza dei tumori pediatrici mediante un sequenziamento innovativo detto "WES" di tutti i geni finora conosciuti (30,000) in 500 bambini affetti da cancro. I risultati che ci attendiamo da CHANCE hanno il potenziale di rivelare un nuovo straordinario panorama di ereditarietà nel cancro infantile e di facilitare lo sviluppo di strategie di trattamento personalizzate, compresi i programmi di medicina personalizzata, preventiva e predittiva e di sorveglianza del cancro

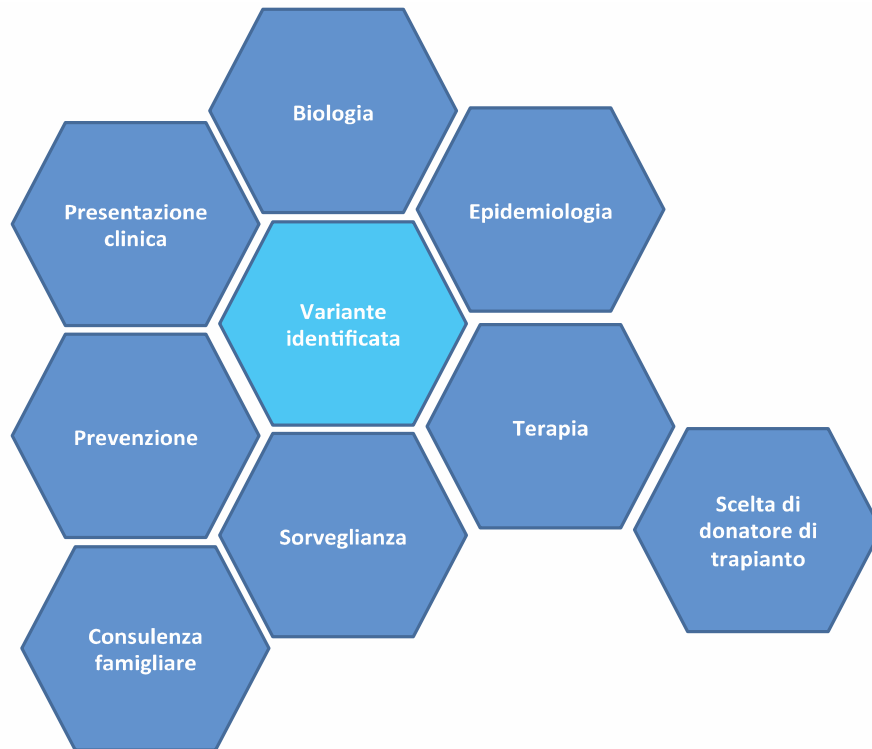
Significato del progetto

È noto da tempo che i tumori pediatrici si distinguono da quelli dell'adulto principalmente per l'epidemiologia, le cellule dalle quali originano e la risposta alla terapia. Tuttavia, è solo nell'era degli studi "*Genome Wide (su tutto il genoma)*" che si sta comprendendo a pieno quanto siano eterogeni a livello genetico. Il contributo della predisposizione genetica è particolarmente importante in questa popolazione di pazienti infatti studi recenti indicano che l'8,5% dei tumori infantili è associato a sindromi da predisposizione al cancro, tra cui il 16,7% dei tumori solidi del sistema nervoso non centrale, l'8,6% dei tumori del sistema nervoso centrale e il 4,4% delle leucemie. In effetti, è probabile che la percentuale di tumori dovuti alle alterazioni genetiche ereditate nei bambini sia ancora più elevata. In un recente studio sui tumori pediatrici, condotto dall'International Cancer Genome Consortium, è stato dimostrato che probabilmente varianti patogeniche di 109 geni del cancro colpiscono l'11% di 2642 pazienti. Questo numero aumentava fino al 20% se si consideravano varianti patogeniche in 183 geni coinvolti nei meccanismi di riparo al DNA. Tuttavia, la percentuale esatta di bambini e adolescenti con una malignità attribuibile a mutazioni genetiche ereditate non è ancora chiara. L'avanzamento tecnologico avuto negli ultimi anni nelle tecniche di sequenziamento di nuova generazione, può rivoluzionare del tutto la comprensione e soprattutto l'approccio terapeutico rivolto a questi piccoli pazienti. Il progetto che proponiamo, nominato: "**CHANCE**", utilizzando le nuove tecniche di sequenziamento, ha il potenziale di **rivelare** un nuovo straordinario **panorama di ereditarietà nel cancro infantile** e di **facilitare** l'integrazione e gli sforzi delle strategie di trattamento personalizzato, compresi i **programmi di medicina personalizzata e preventiva**, e di **sorveglianza** del cancro.

Scopo e Risultati attesi

CHANCE mira ad identificare le **alterazioni genetiche ereditate** che portano all'insorgenza dei tumori pediatrici e a sfruttare queste alterazioni per *i)* conoscere i **meccanismi molecolari** che sono alla base **della carcinogenesi** e *ii)* migliorare la gestione clinica del paziente, indirizzando il medico verso l'utilizzo di **trattamenti personalizzati**. E' ormai chiaro che più si comprendono i meccanismi di sviluppo del tumore più è possibile identificare nuove terapie. Così CHANCE ha l'obiettivo sia di aumentare le conoscenze sullo sviluppo dei tumori pediatrici che di trasferirle alla clinica. Nella figura sotto riportata è mostrato il potenziale impatto di varianti di predisposizione a tumori pediatrici.

Figura 1. Impatto di varianti di predisposizione a tumori pediatrici.



Disegno sperimentale

CHANCE utilizza una tecnologia avanzata, la **Next Generation Sequencing (NGS)**, che ci permette di **analizzare il genoma nella sua interezza** in poco tempo. Questo è uno dei punti di forza di questo progetto, che consentirà la produzione di un numero altissimo di dati genomici contenenti quelle informazioni necessarie a comprendere le cause di questa devastante malattia. In particolare, utilizzeremo un metodo di analisi del DNA detto "whole exome sequencing (**WES**)" che ci permette di analizzare **tutti i geni** che attualmente conosciamo in modo **affidabile e veloce**. Questo tipo di sequenziamento ci permette di ottenere informazioni genetiche che fino a poco tempo fa era inimmaginabile avere. Inoltre, è giusto evidenziare che i suddetti **dati genomici saranno una risorsa importantissima per il futuro della ricerca genetica dei tumori infantili** sia a livello nazionale che internazionale.

Casistica: Il Registro dei tumori infantili della Regione Campania (RTIC) riporta che tra il 2008 e il 2012 si sono avuti 786 nuovi casi nei bambini (0-14 anni) e 538 negli adolescenti (15-19 anni) per un totale di 1324 individui. Dunque, in media, **si ammalano di cancro infantile 265 soggetti ogni anno.**

Le **Figure 2 e 3** mostrano in dettaglio l'incidenza dei **tumori pediatrici in Campania**.

Figura 2. Fascia 0-14 anni, Incidenza per Provincia 2008-2012

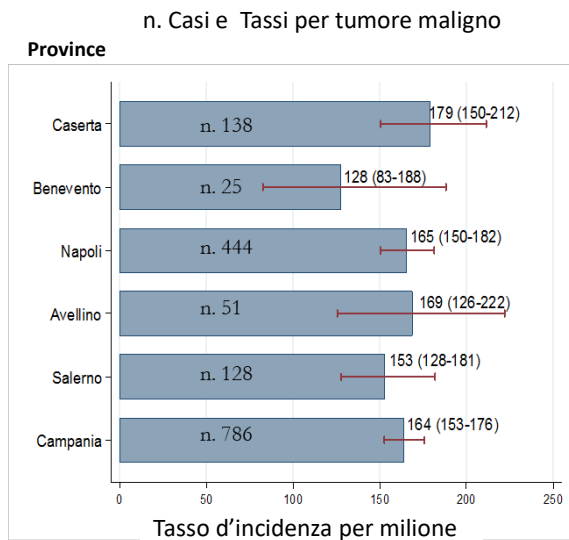
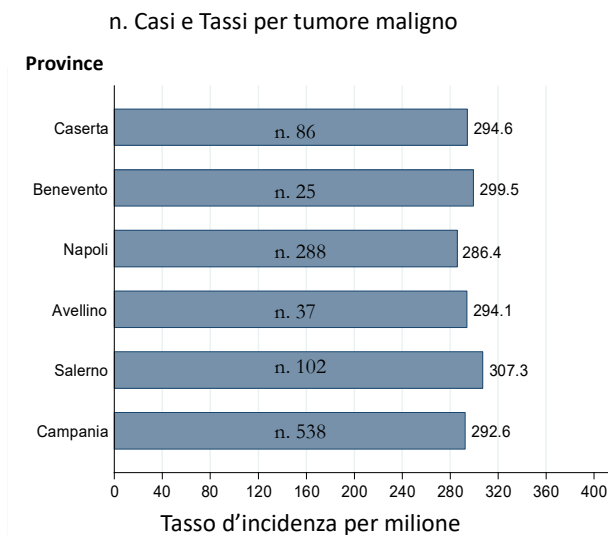


Figura 2. Fascia 15-19 anni, Incidenza per Provincia 2008-2012



In base ai dati sopradescritti e al finanziamento OPEN disponibile, CHANCE si propone di **sequenziare il DNA di 500 bambini in 3 anni**.

Questo progetto si avvale della **collaborazione dell'ospedale A.O.R.N. Santobono-Pausilipon di Napoli** che parteciperà fornendo i campioni di sangue da cui estrarre il DNA da sequenziare e le informazioni cliniche necessarie per le analisi statistiche.

Prospettive Future

Per migliorare il decorso clinico dei pazienti affetti da tumori pediatrici, rimane estremamente importante comprenderne a fondo l'eziologia. Le analisi genomiche suggeriscono una prevalenza più alta del previsto di varianti patologiche nei geni associati a sindromi note di predisposizione al cancro. In futuro, gli screening e le terapie proposte al paziente dovranno necessariamente considerare anche la predisposizione genetica, le nuove conoscenze di genetica germinale e somatica dovranno essere incorporate per identificare marcatori prognostici più efficaci e ulteriormente affinare la terapia, ad esempio riducendone le dosi e/o la radioterapia qualora necessario in base alle varianti identificate.

Fondo richiesto

Il finanziamento necessario per questo progetto è di **285,000 euro per tre anni** suddiviso come mostrato nella tabella sotto.

I costi del progetto saranno principalmente dedicati alla realizzazione del sequenziamento degli esoni di tutti i geni fin ad oggi conosciuti e al pagamento di un contratto per un ricercatore.

Ventimila euro per anno saranno utilizzati per cofinanziare un progetto di ricerca parallelo, sponsorizzato dalla Fondazione Italiana per la lotta al Neuroblastoma, in quanto prevede in parte lo stesso tipo sequenziamento effettuato però solo per i bambini con neuroblastoma.

Finanziamento Richiesto

	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Totale
Research Contract	30,000	30,000	30,000	90,000
Reagenti	20,000	20,000	20,000	60,000
Service	40,000	40,000	40,000	120,000
Viaggi	3,000	3,000	3,000	9,000
Pubblicazioni	0	3,000	3,000	6,000
Total	93,000	96,000	96,000	285,000