

CORRELAZIONE GENOTIPO-MORFOTIPO: ATTIVAZIONE DI ONCOGENI DIVERSI IN CLONI

DIFFERENTI IN UN TUMORE MALIGNO DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE

Carla Paola¹, Dettori Tinuccia¹, Frau Daniela Virginia¹, Mula Adriana¹, Tallini Giovanni², Vanni Roberta¹

¹DISTeB, Università degli Studi di Cagliari, Cittadella Universitaria, 09042, Monserrato (CA), Italia,

+3970-6754112, +3970-6754100, e-mail: placra79@yahoo.com.

²Dipartimento Clinico di Scienze Radiologiche e Istocitopatologiche, Università di Bologna, Italia.

I carcinomi differenziati della tiroide ricadono in due distinte categorie morfologiche e sono spesso caratterizzati da riarrangiamenti genici e cromosomici peculiari: i carcinomi follicolari (FTC) possono avere riarrangiamenti dei geni *PAX8/PPARG1*, secondari a traslocazione cromosomica t(2;3)(q13;p25), mentre i carcinomi papillari (PTC) sono in gran parte distinti da attivazione del proto-oncogene *RET*, secondaria a traslocazioni o inversioni coinvolgenti la banda 10q11.2 [1]. Dal punto di vista molecolare, circa il 70% di questi ultimi è caratterizzato da mutazioni geniche - che raramente si sovrappongono nella stessa lesione - attivanti la via delle mitogen-activated protein kinase. La classificazione istologica si basa principalmente sulle caratteristiche nucleari ed architetturali delle cellule, ma non è sempre mutuamente esclusiva delle due forme: esistono infatti delle lesioni di tipo papillare che mostrano architettura follicolare (i cosiddetti PTC-FV), con profilo di crescita follicolare e nuclei caratteristici del PTC (nuclei chiari, a limiti irregolari, con cromatina marginata, frequenti incisure e pseudoinclusioni). Il gruppo di lesioni PTC-FV è particolarmente ampio ed eterogeneo e la sua eziologia e biologia molecolare è ancora poco conosciuta, anche se evidenze suggeriscono che alterazioni geniche specifiche possono determinare un preciso profilo d'espressione ed influenzare la variante istologica ed il comportamento della lesione [1]. Nei PTC-FV convergono lesioni che a dispetto di similitudini morfologiche, potrebbero avere caratteristiche genetiche differenti. In una serie di 16 lesioni PTC-FV noi abbiamo riscontrato presenza di eterogeneità citogenetico-molecolare. Dopo aver isolato un sottogruppo a probabile bassa aggressività, contraddistinto da trisomia 17, assenza di mutazioni di *BRAF*, assenza di riarrangiamenti *RET* e di fusione *PAX8/PPARG1* [2], ci siamo rivolti alle lesioni che, pur rientrando nei PTC-FV, mostrano comportamento aggressivo. Un tumore con queste caratteristiche istologiche, insorto nella tiroide di un uomo di 50 anni che ha subito lobectomia tiroidea destra, ha mostrato, via RT-PCR, l'attivazione dell'oncogene *RET/PTC3* in alcune aree [3]. Lo studio citogenetico classico ha evidenziato cariotipo normale nelle cellule coltivate, mentre studi di fluorescenza in situ hybridization su nuclei interfasci, con sonde molecolari in grado di evidenziare riarrangiamenti di *RET* e *PAX8/PPARG1*, hanno dimostrato la presenza di tre cloni distinti: uno normale, uno con riarrangiamenti di *RET* ed uno con fusione *PAX8/PPARG1*. Lo studio citogenetico-molecolare di questa lesione ha offerto la possibilità di stabilire con certezza che, in questo caso, le mutazioni caratteristiche del PTC e del FTC possono coesistere nello stesso nodulo ma non nelle stesse cellule. Esse sono infatti relegate in cloni differenti e probabilmente associate all'architettura mista del nodulo. Questa caratteristica potrebbe spiegare la particolare aggressività del tumore che, nel caso in esame, era diventato invasivo ed aveva dato metastasi. Si ringrazia il Prof. Mariano Rocchi per le sonde fornite, AIRC per aver contribuito alla fellowship di DVF.

BIBLIOGRAFIA

- [1]. Kondo T et al. Nature 2006. 6:292-306.
- [2]. Frau VD et al. European Cytogen Ass (ECA), 2007.
- [3]. Fusco A et al. Am J Pathol 2002. 160:2157-2167.