



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea

Scienze Biologiche

ORIGINE DELLA SOVRAESPRESSIONE DI FGF4 NEI TUMORI STROMALI GASTROINTESTINALI

ORIGIN OF OVEREXPRESSION OF FGF4 IN GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

Tesi di Laurea di:
Sara Capobianco

Docente Referente
Prof. Marco Barucca

Sessione: Estiva
Anno Accademico: 2022/2023

RIASSUNTO

Nel presente lavoro vengono illustrate alcune caratteristiche dei GIST, nel dettaglio vediamo che i ricercatori sottolineano la presenza di una caratteristica in comune tra due tipologie di GIST che è la sovraespressione del locus FGF4, indicando così un obiettivo terapeutico in comune; inoltre in questa oncogenesi vediamo che è implicata la via di segnalazione dei fattori di crescita dei fibroblasti coinvolta anche in altre tipologie di tumore.

Infine vengono anche illustrate le attuali prospettive terapeutiche per questa patologia, poiché è una malattia rara molti dei farmaci elencati sono ancora in fase sperimentale.

INTRODUZIONE

I tumori stromali gastrointestinali (GIST dall'inglese Gastrointestinal Stromal Tumor) sono neoplasie rare.

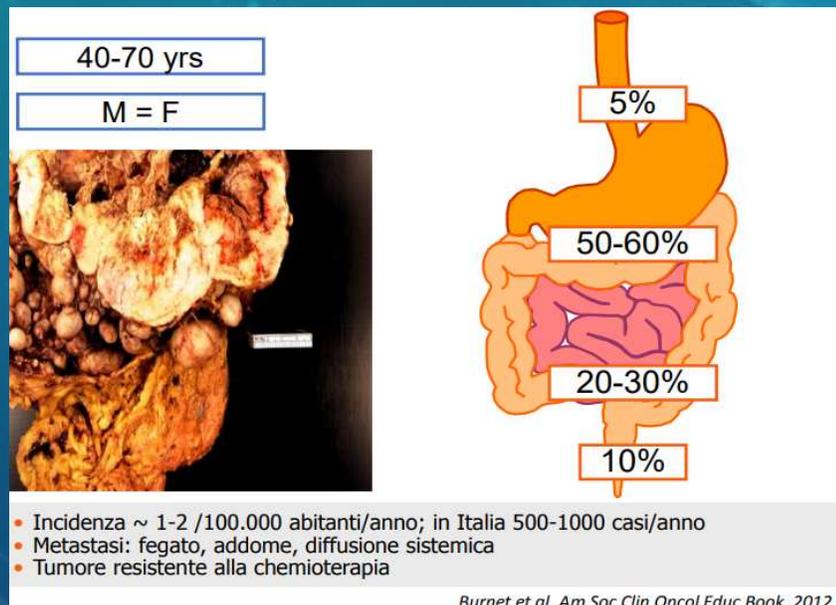
EPIDEMIOLOGIA: in Italia circa 1-1,5 su 100.000 persone ogni anno, età compresa tra i 40 e 70 anni, casi di GIST infantile, frequenza tra uomini e donne è uguale

FATTORI DI RISCHIO: età, sindromi genetiche, mutazioni genetiche che interessano i geni KIT e PDGFRA

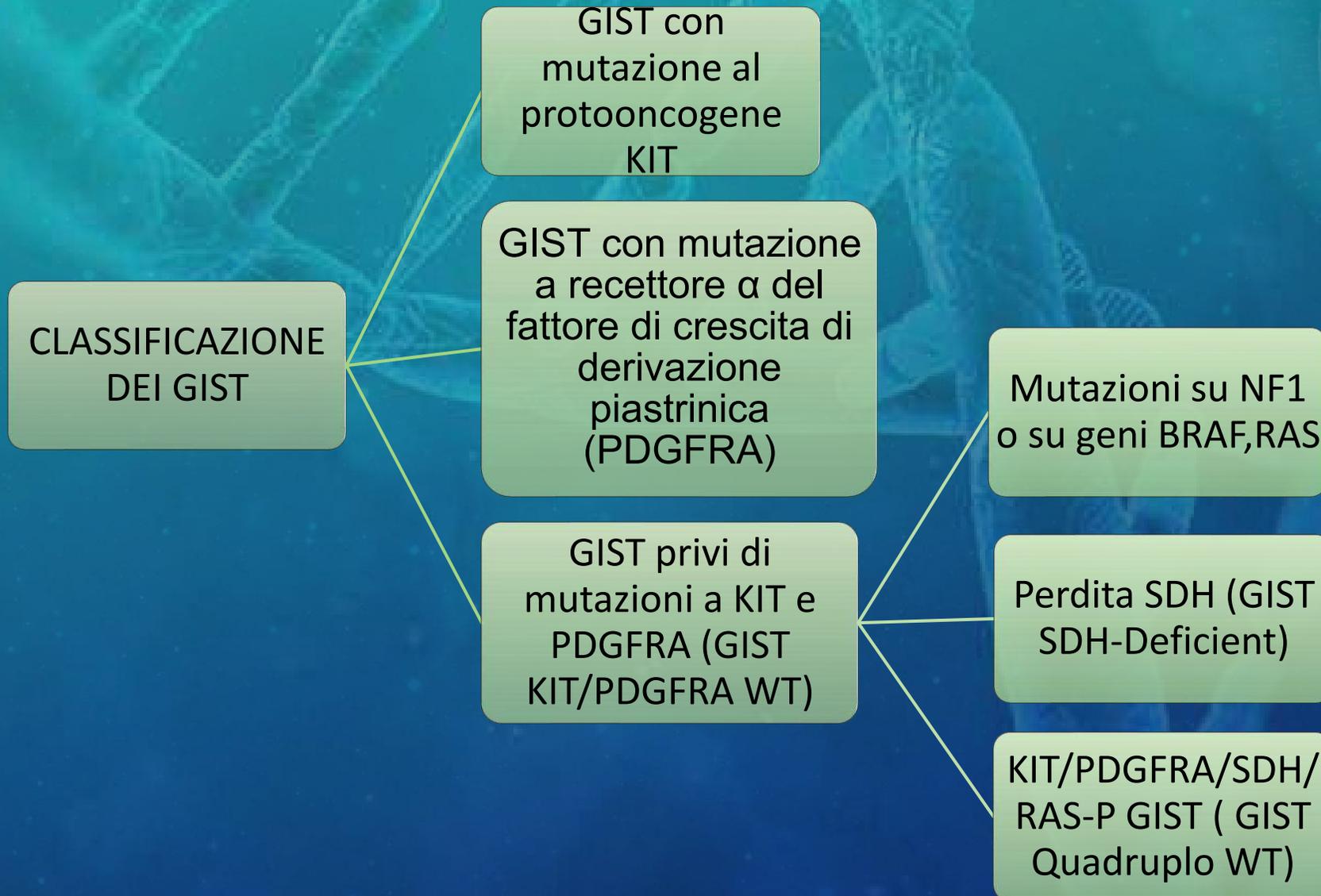
SINTOMI: fasi iniziali asintomatici, fasi di sviluppo avanzato sanguinamento, spossatezza, dolore addominale, vomito, nausea, senso di sazietà precoce, perdita appetito e peso

PREVENZIONE: ad oggi non c'è un efficace strategia di prevenzione

DIAGNOSI: TAC, risonanza magnetica, PET, biopsia, analisi genetica



CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE DEI GIST



MATERIALI E METODI

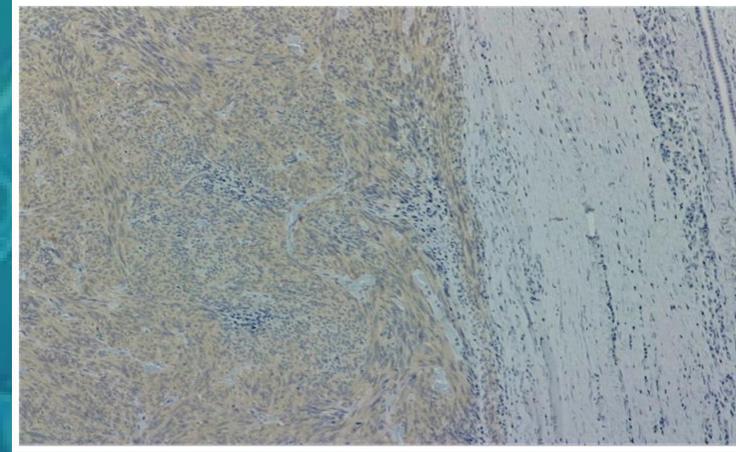
CAMPIONI TUMORALI: provenienti da pazienti GIST (freschi congelati o fissati in formalina e inclusi in paraffina già centralizzati presso il Centro per la Ricerca sul Cancro “Giorgio Prodi” (CIRC), Università di Bologna)

DIAGNOSI GIST: valutazione istologica e immunohistochimica di CD117 e DOG1

SDH-DEFICIENT: valutazione con immunohistochimica

Quadruplo WT: negative per mutazioni ai geni KIT, PDGFRA, SDHA-B-C-D e RAS-P attraverso il sequenziamento di Sanger e il Next Generation Sequencing (NGS)

CLINICA: tumori localizzati nel duodeno e nell'ileo



Aspetti istologici del tipo di cellula fusata di un GIST. CD117 colorazione citoplasmatica diffusa nelle cellule tumorali (CD117, 100×). Dalla collezione del Dr. Valentin Enache.



Aspetti istologici di un tipo epitelioidi di GIST-DOG1 positivo. Colorazione membranosa e citoplasmatica nelle cellule tumorali (DOG1, 100 ×). Dalla collezione del Dr. Valentin Enache.

ANALISI DELLA METILAZIONE NEL QUADRUPLO WT

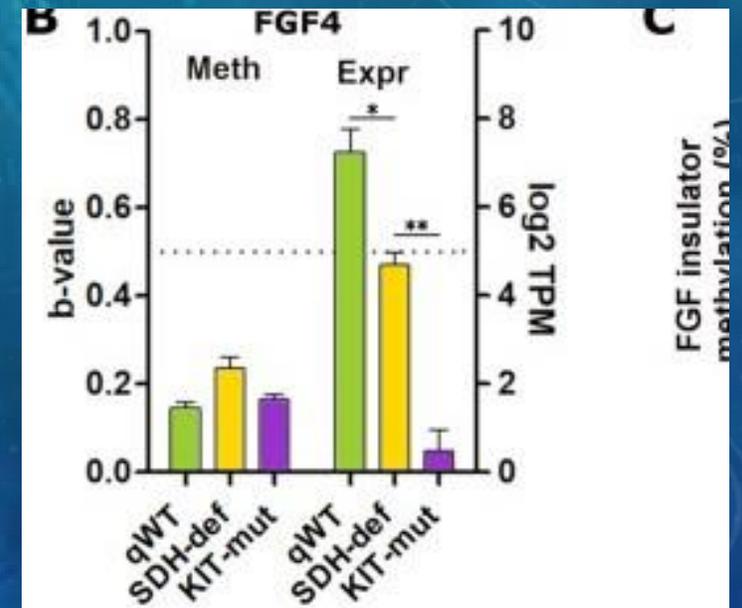
Studio della metilazione nei casi GIST SDH-Deficient, GIST quadrupli WT e mutanti per KIT

Fenotipo ipermetilatore GIST SDH-Deficient attiva la trascrizione di FGF4

Si studia il profilo di metilazione globale nei GIST quadrupli WT per verificare se la sovraespressione di FGF4 è regolata dallo stesso meccanismo, si osserva che la metilazione nei casi quadrupli WT non era responsabile della sovraespressione di FGF4

L'ipermetilazione nei GIST SDH-Deficient causa la perdita dei confini funzionali della cromatina consentendo all'Enhancer ANO1 di attivare FGF4

FGF metilato in SDH-Deficient, non metilato nei quadrupli WT e nei mutanti per KIT, questo indica che la metilazione dell'isolante FGF non guida la sovraespressione di FGF4 nei casi quadrupli WT



CORRELAZIONE TRA STRUTTURA ED ESPRESSIONE DI FGF4

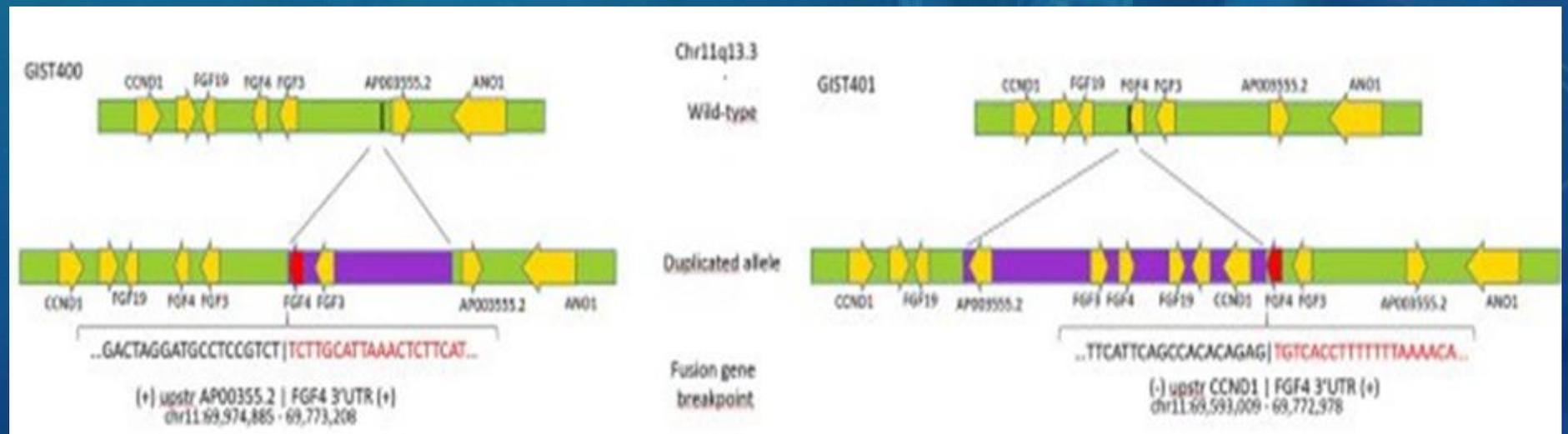
Studio posizione genomica della copia duplicata di FGF4

GIST 133 e GIST 129: non sono state rilevate fusioni

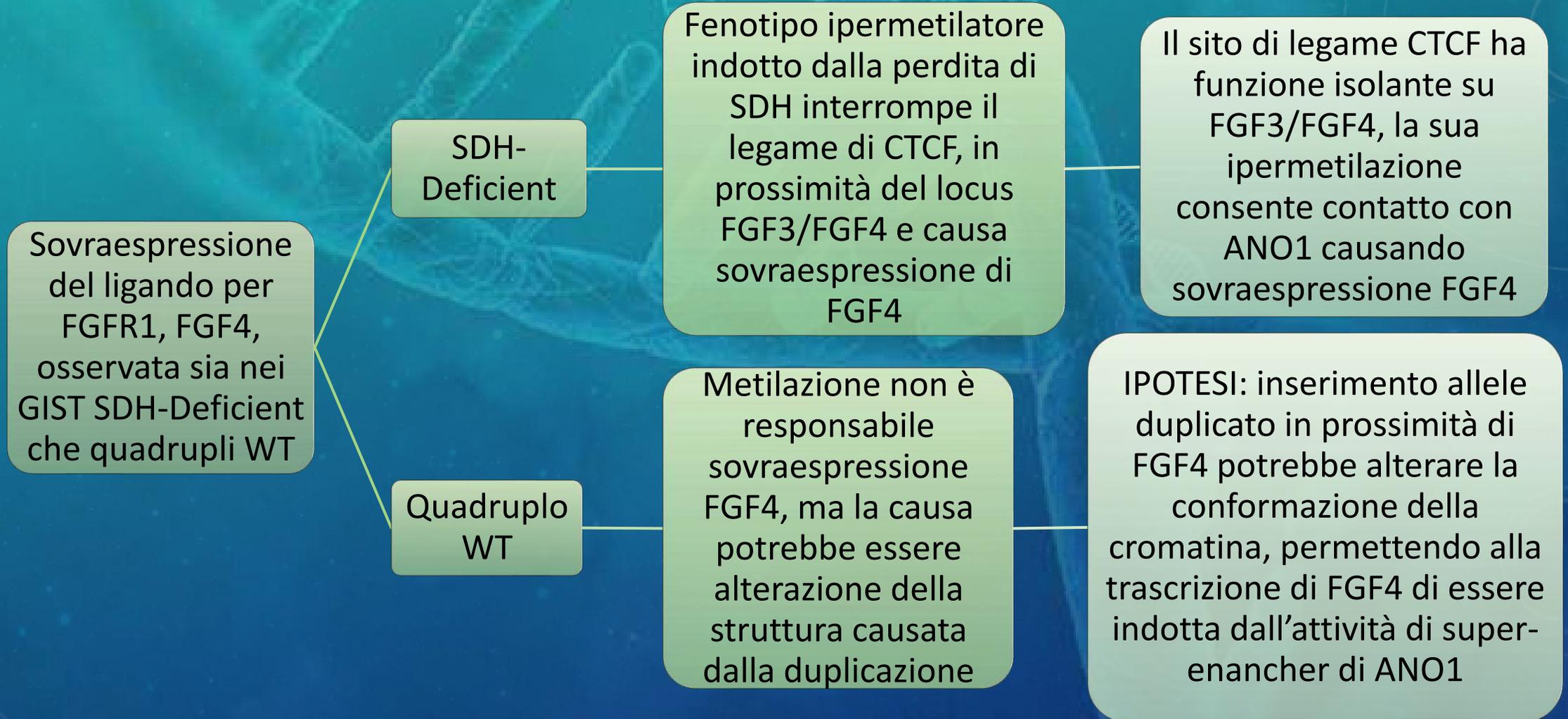
GIST 127 e GIST 320: alterazioni strutturali consecutive sul cromosoma 11

Sovra espressione di FGF4 non è dovuta ad un meccanismo epigenetico ma alla struttura genomica della duplicazione

GIST 400 e GIST 401: un solo segmento duplicato nel cromosoma 11 che comprende FGF4



DISCUSSIONE

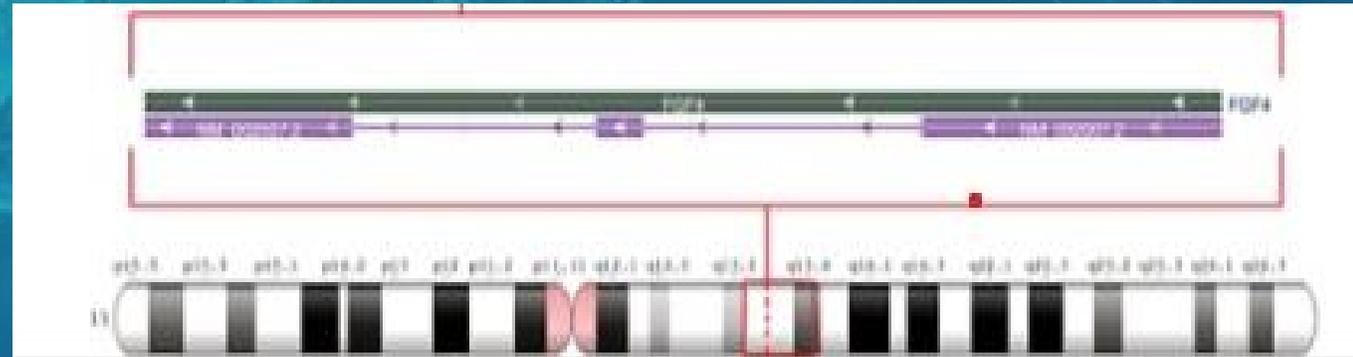


FGF4 ALTAMENTE ESPRESSO NEL QUADRUPLO WT GIST

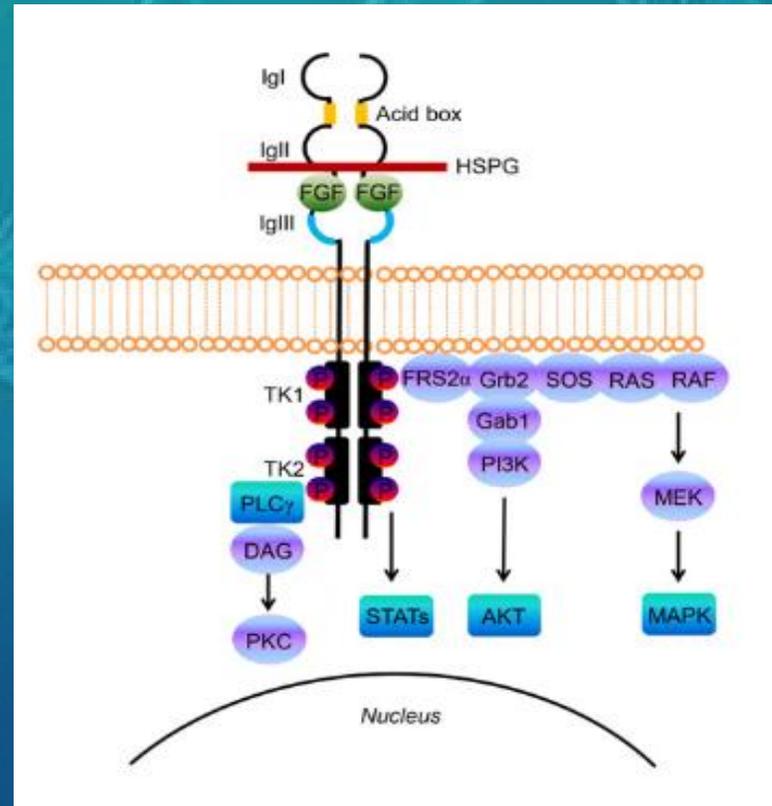
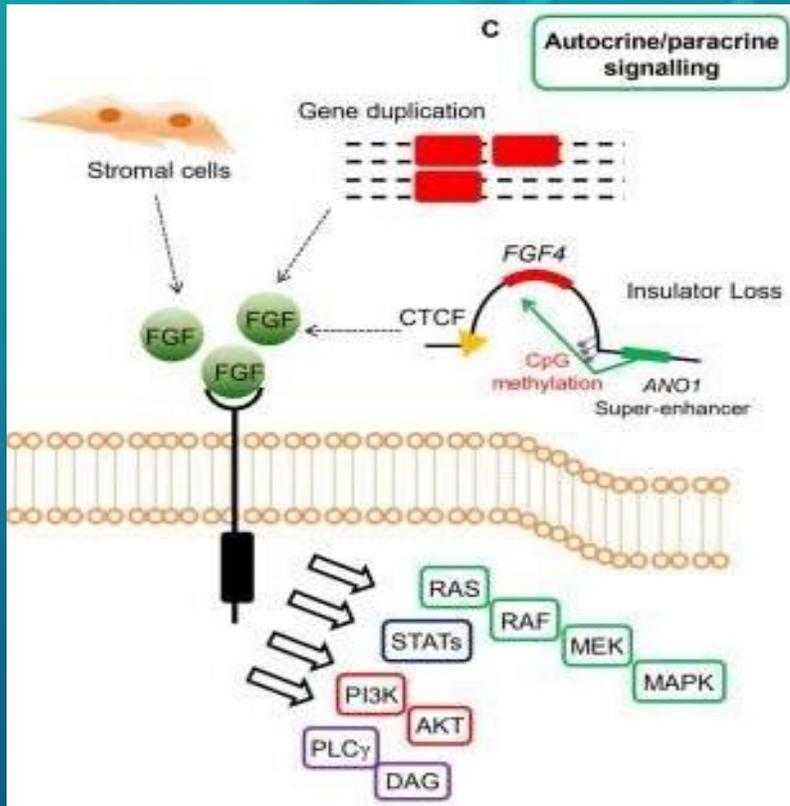
E' stata osservata la presenza di un guadagno di numero di copie ricorrente che comprende il locus FGF3/FGF4 significativo nel quadruplo WT. Fattore di crescita dei fibroblasti che ha un ruolo chiave nel mantenimento potenziale autorinnovamento delle cellule.

PRIMA VOLTA CHE VIENE IDENTIFICATO UN EVENTO CONDIVISO NELLA MAGGIOR PARTE DEI QUADRUPLI WT GIST.

La duplicazione ricorrente 11q13.3 rilevata nel quadruplo WT è l'evento driver patogeno, provocando la sovraespressione di *FGF4* e l'attivazione della segnalazione a valle di FGFR1.



VIA DI SEGNALAZIONE FATTORI DI CRESCITA DEI FIBROBLASTI



VIA IMPLICATA NEL PROCESSO ONCOGENICO DI DIVERSI TUMORI (eventi di fusione, mutazioni FGFR e sovraespressione del ligando FGF alterazioni frequenti nei GIST)

FAMIGLIA DI RECETTORI: 4 recettori tirosina chinasi (FGFR)
LIGANDI: 18 ligandi extracellulari (FGF)

PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

Intervenire chirurgicamente

Farmaci chemioterapici di ultima
generazione

IMATINIB,
REGORAFENIB,
SUNITINIB,DOVITINIB,
MASITINIB,
PONATINIB ,PAZOPANIB
LENVATINIB

Molti in fase di
sperimentazione, i vantaggi
di questi farmaci sono
riduzione effetti collaterali e
somministrazione orale



CONCLUSIONI

Con il presente studio è stata dimostrata la presenza di un nuovo meccanismo di regolazione dell'FGF4 ed è stato osservato che la sovraespressione dell'oncogene FGF4 è un evento comune sia nei GIST SDH-Deficient sia nei GIST quadrupli WT, indicando per la prima volta un obiettivo terapeutico comune, anche se questi dati andrebbero testati e confermati in un numero di pazienti più ampio. Inoltre il guadagno di FGF4, insieme alle mutazioni di FGFR1, rappresenta l'alterazione molecolare maggiormente presente nei GIST quadrupli WT, suggerendo che questi eventi potranno aiutarci nel processo diagnostico di KIT/PDGFR α /SDH/RAS-P WT GIST.

BIBLIOGRAFIA

- Fonti:

- Urbini M, Astolfi A, Indio V, Nannini M, Schipani A, Bacalini MG, Angelini S, Ravegnini G, Calice G, Del Gaudio M, Secchiero P, Ulivi P, Gruppioni E, Pantaleo MA. Gene duplication, rather than epigenetic changes, drives FGF4 overexpression in KIT/PDGFR/SDH/RAS-P WT GIST. Sci Rep. 2020 Nov 16;10(1):19829. doi: 10.1038/s41598-020-76519-y. PMID: 33199729; PMCID: PMC7670422. [://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199729/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199729/)
- Astolfi A, Pantaleo MA, Indio V, Urbini M, Nannini M. The Emerging Role of the FGF/FGFR Pathway in Gastrointestinal Stromal Tumor. Int J Mol Sci. 2020 May 7;21(9):3313. doi: 10.3390/ijms21093313. PMID: 32392832; PMCID: PMC7246647. [://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32392832/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32392832/) (The Emerging Role of the FGF/FGFR Pathway in Gastrointestinal Stromal Tumor)
- Urbini M, Indio V, Tarantino G, Ravegnini G, Angelini S, Nannini M, Saponara M, Santini D, Ceccarelli C, Fiorentino M, Vincenzi B, Fumagalli E, Casali PG, Grignani G, Pession A, Ardizzoni A, Astolfi A, Pantaleo MA. Gain of FGF4 is a frequent event in KIT/PDGFR/SDH/RAS-P WT GIST. Genes Chromosomes Cancer. 2019 Sep;58(9):636-642. doi: 10.1002/gcc.22753. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30887595; PMCID: PMC6619263. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30887595/> (Gain of FGF4 is a frequent event in KIT/PDGFR/SDH/RAS-P WT GIST)
- Ornitz DM, Itoh N. The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2015 May-Jun;4(3):215-66. doi: 10.1002/wdev.176. Epub 2015 Mar 13. PMID: 25772309; PMCID: PMC4393358. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772309/> (The Fibroblast Growth Factor signaling pathway)
- <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumori-stromali-gastrointestinali-gist> (Tumori Stromali Gastrointestinali)
- Immagini tratte da:
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30887595/> (Gain of FGF4 is a frequent event in KIT/PDGFR/SDH/RAS-P WT GIST)
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32392832/> (The Emerging Role of the FGF/FGFR Pathway in Gastrointestinal Stromal Tumor)
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199729/> (Gene duplication, rather than epigenetic changes, drives FGF4 overexpression in KIT/PDGFR/SDH/RAS-P WT GIST)
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8400825/> (Tumori stromali gastrointestinali: una mini rassegna)



GRAZIE PER L'ATTENZIONE