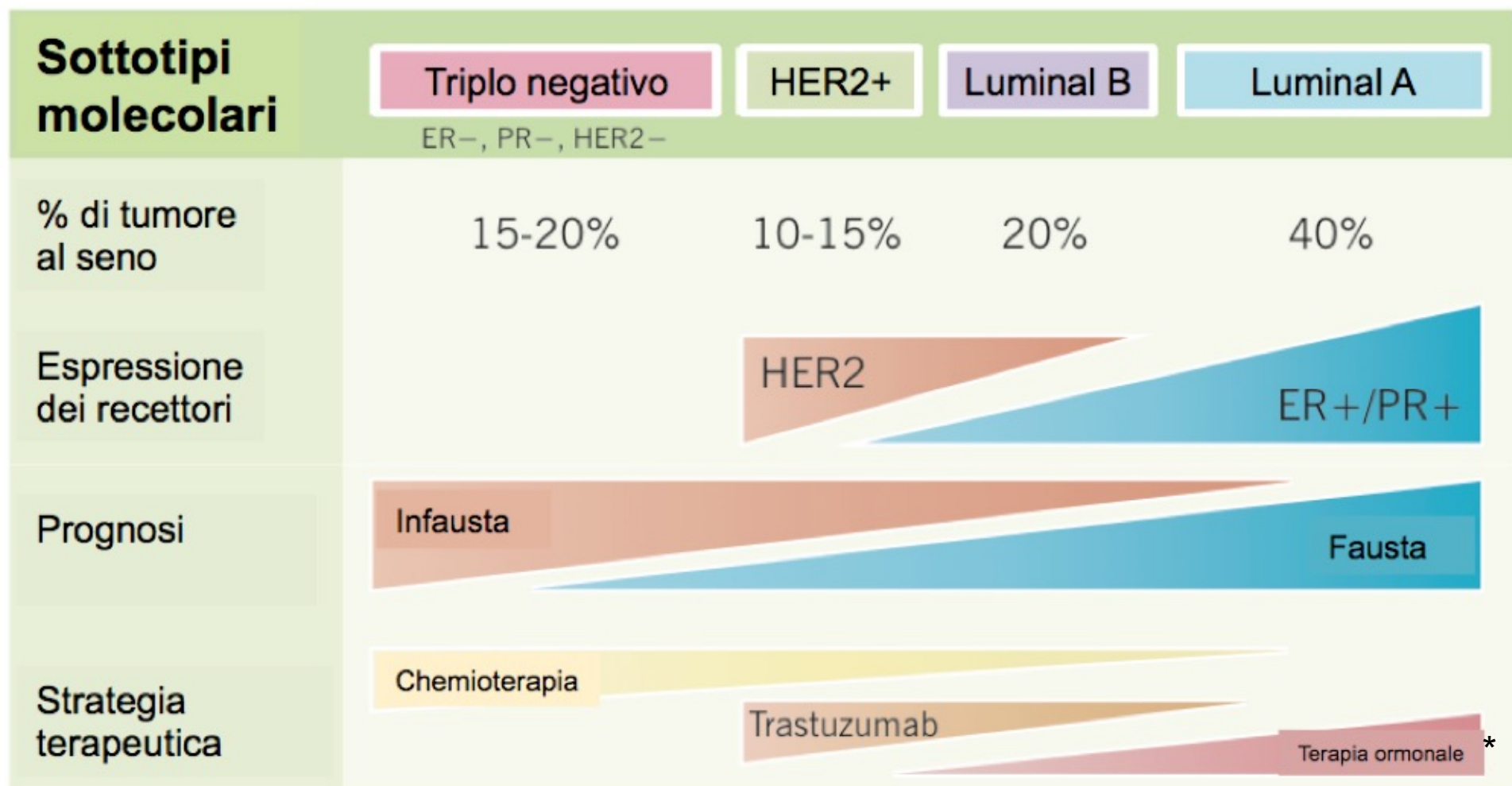


I test molecolari nella SCELTA DELLA TERAPIA

Es: carcinoma alla mammella da amplificazione del gene ErbB2 o HER-2(*Trastuzumab - Herceptin*)

Es: tumore del colon-retto da mutazione di KRAS (inutilità dell'approccio terapeutico a base di anticorpi anti EGFR, *Cetuximab, Panitumumab*)

Es: tumore al polmone da mutazioni nel dominio ad attività chinasica di EGFR (*Erlotinib o Gefitinib*)



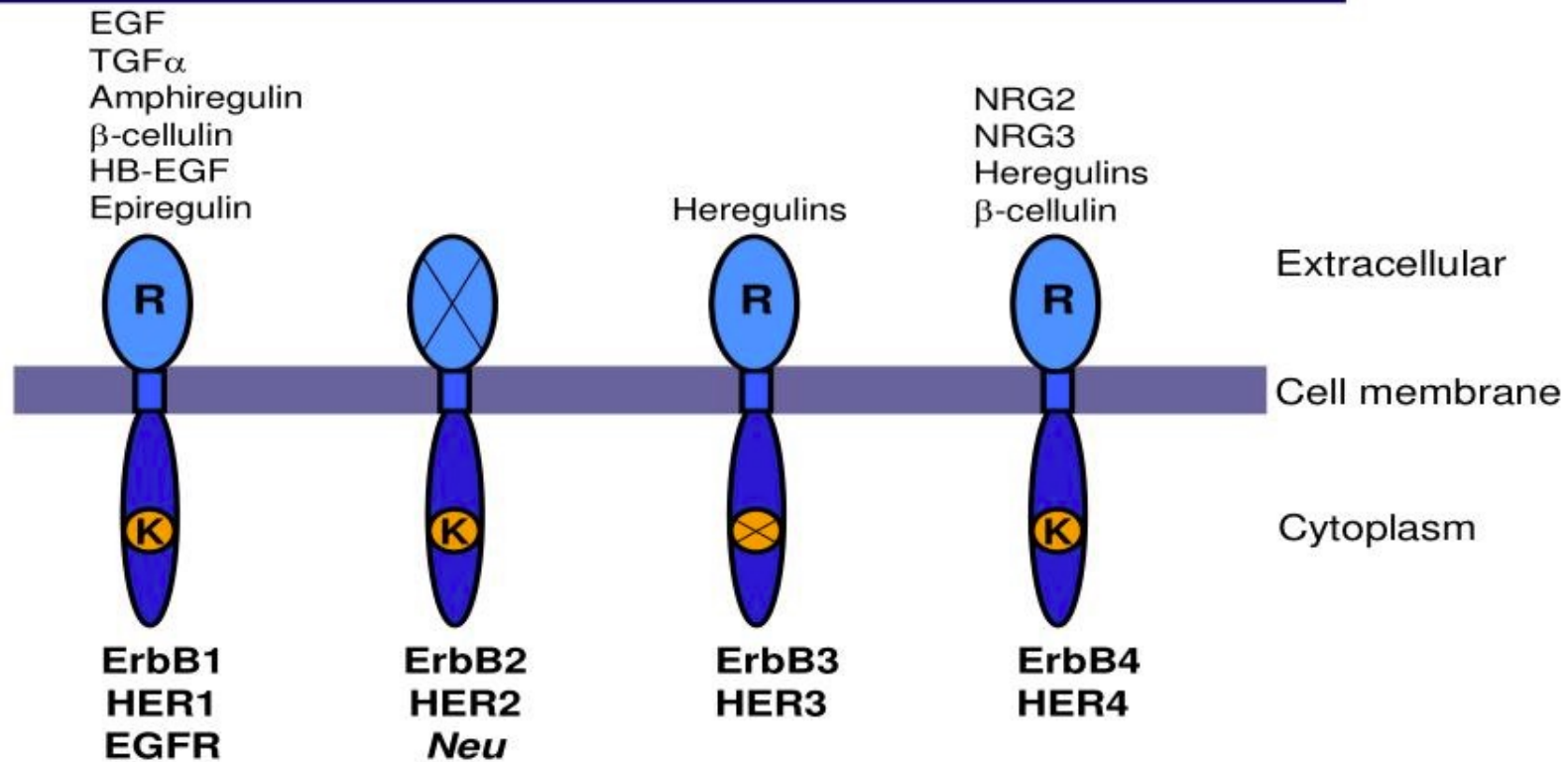
* la terapia ormonale – chiamata anche ormonoterapia o terapia endocrina – ha l'obiettivo di impedire la produzione di ormoni o di bloccarne l'azione di stimolo alla moltiplicazione delle cellule cancerose.

Subtype	Biomarkers	Therapy	Percentage
Luminal A	ER+, PR+/-, HER2- and Ki67 low	Hormonal therapy	30-70
Luminal B	ER+, PR+/-, HER2+/- and Ki67 high	Hormonal therapy Trastuzumab	10-20
HER2-enriched	ER-, PR- and HER2+	Trastuzumab Chemotherapy	15-20
Triple negative/ Basal-like	ER-, PR- and HER2-	Chemotherapy	5-15

Tabella 3: Sottotipi molecolari del tumore della mammella

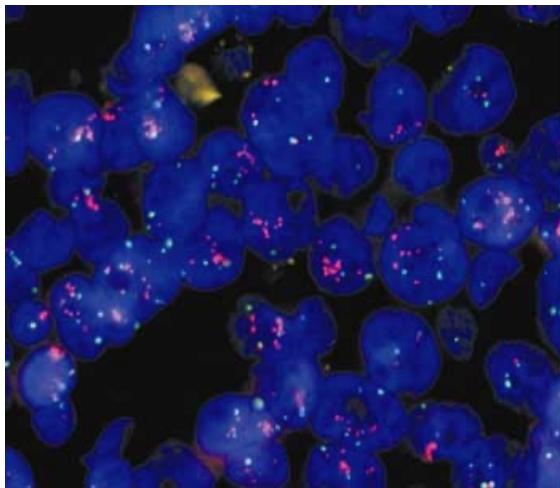
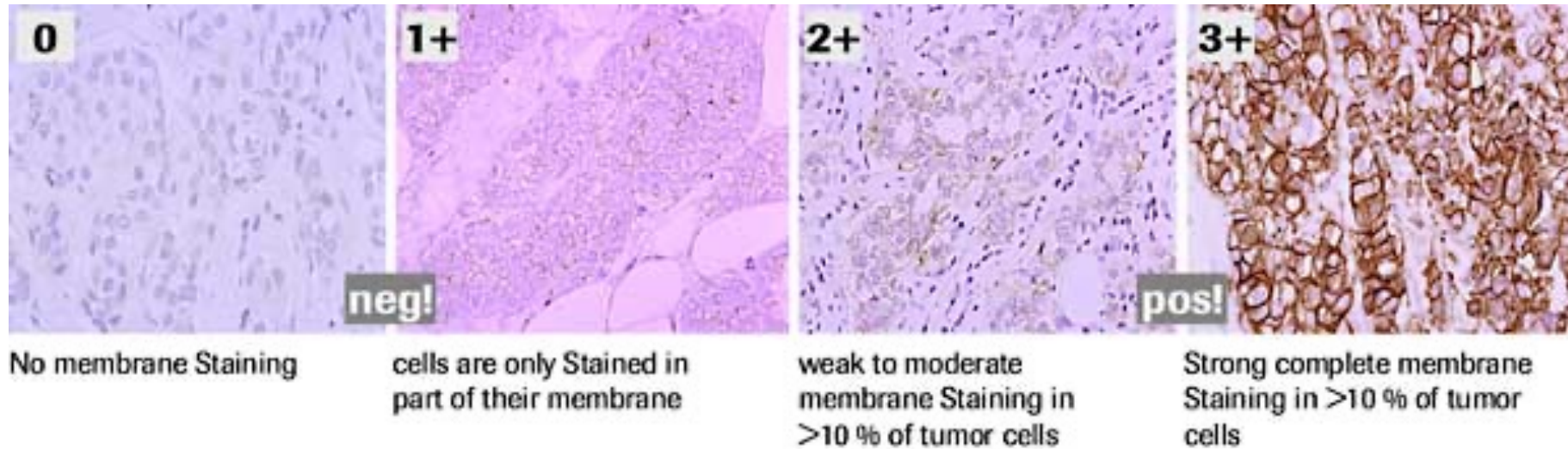
Erb Family of receptor tyrosine kinases

ErbB family of receptor tyrosine kinases (RTKs) and ligands



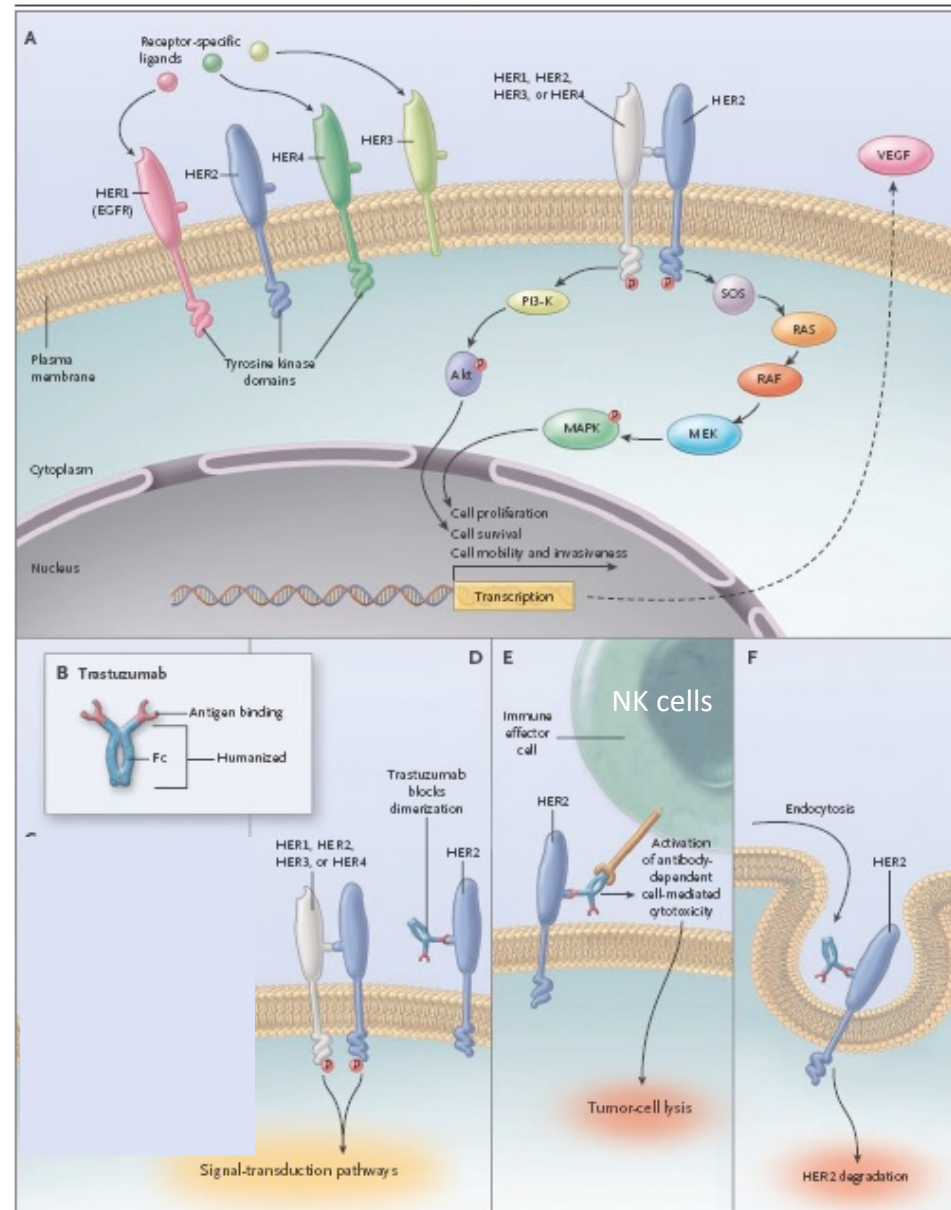
About 25-30% of women who have [metastatic](#) breast cancer overexpress HER-2 receptor

Determination of HER2-protein overexpression (semiquantitative DAKO Hercep Test™)



Fluorescence in situ hybridisation (FISH) of HER2 amplification

Herceptin suppressed HER2 activity through 3 mechanisms of action

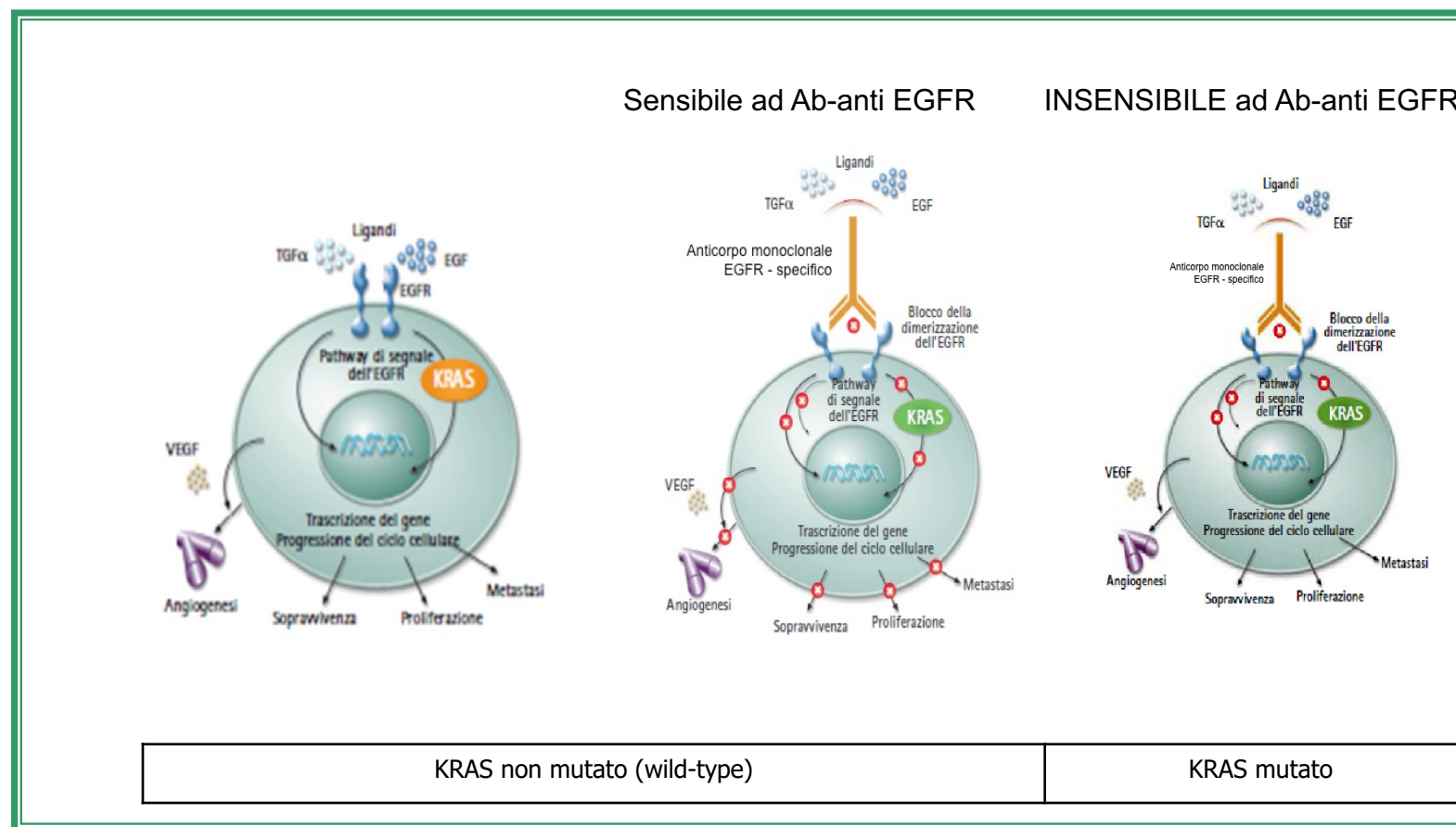


Herceptin
(TrastuzuMAb)
anti-HER MAb

Mutazioni di KRAS e tumori

<u>Tumor type</u>	<u>Incidence of ras mutations</u>
Pancreatic Adenocarcinoma	90%
Colon Adenoma	50%
Colon Adenocarcinoma	50%
Seminoma	40%
Lung Adenocarcinoma	30%
Myelodisplastic Syndrome	30%
Acute Myelogenous leukemia	30%
Keratinoacanthoma	30%
Thyroid carcinoma	25%
Melanomas	20%
Bladder carcinoma	6%

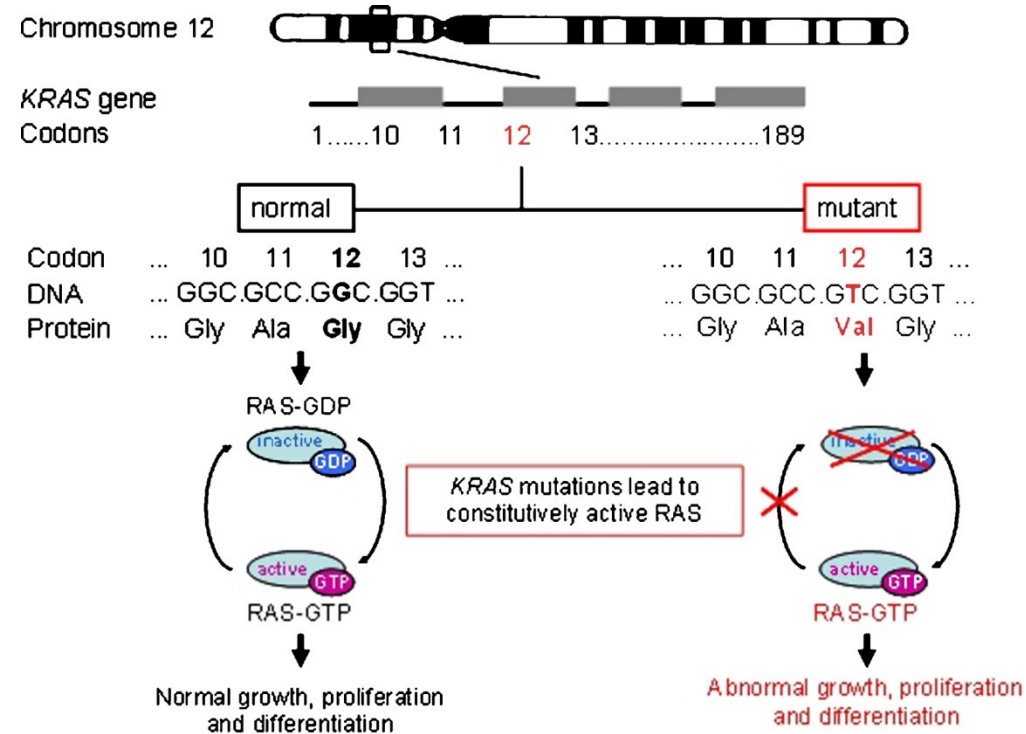
Nel **carcinoma del colon-retto metastatico**, è possibile trattare il tumore con **anticorpi monoclonali** come Cetuximab e Panitumumab, che si legano al recettore del fattore di crescita EGF (**EGFR**). Questo legame blocca la via di segnalazione intracellulare di RAS, un gene che controlla molti processi legati alla proliferazione e alla formazione di metastasi.



Nei tumori con KRAS mutato, la proteina KRAS risulterà insensibile all'anticorpo anti-EGFR

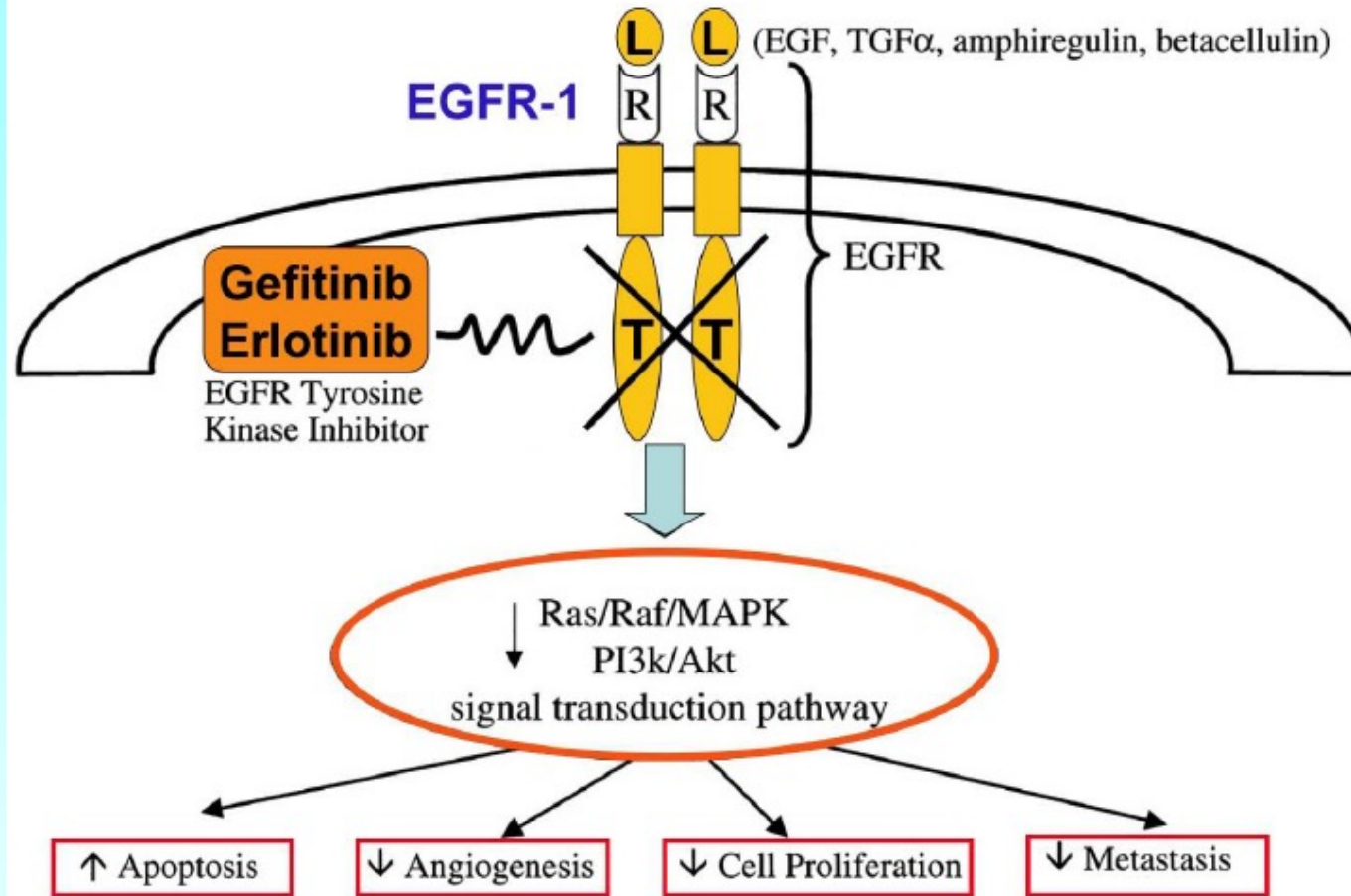
Sapere se il KRAS di un tumore è normale o mutato può aiutarci a predire la risposta ai farmaci biologici a bersaglio molecolare che agiscono inattivando l'EGFR

Mutazione K-ras



La mutazione di K-ras più frequente è quella nel codone 12 e consiste nella sostituzione dell'amminoacido glicina con la valina.

L'EGFR è molto espresso e talora mutato (mutazioni attivanti) nelle cellule di alcuni tipi di carcinomi umani – per esempio nei tumori del polmone non a piccole cellule



In presenza di mutazioni attivanti l'attività chinasi:

INIBITORI TK: competono con ATP per occupare il domain catalitico impedendo la fosforilazione

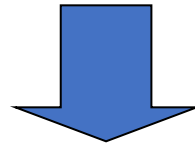
I test molecolari nella **DIAGNOSI E PREDIZIONE DI MALATTIA**

1. La definizione della base genetica di molte malattie permette di fare diagnosi certe.
2. Valenza predittiva per le malattie di origine genetica (Corea di Huntington) ma anche per malattie multifattoriali in cui c'è una componente genetica (predizione rischio di insorgenza-BRCA1* mutation and Breast cancer).
3. Individuazione di portatori sani.

*BRCA1 è un gene oncosoppressore che codifica per una proteina, denominata proteina di suscettibilità al cancro della mammella tipo 1 (dall'inglese Breast Cancer Type 1 susceptibility protein), che interviene nel controllo del ciclo cellulare.

I test molecolari nella **MESSA A PUNTO DI UNA TERAPIA**

La definizione della base genetica della capacità degli individui di rispondere in maniera diversa ai trattamenti farmacologici (FARMACOGENOMICA) permette di stabilire perché un certo farmaco, a parità di dose in alcuni soggetti risulta poco efficace, in altri efficace, in altri addirittura tossico.



Messa a punto di un dosaggio personalizzato (es. Warfarin) in funzione del polimorfismo di un Cyt p450