

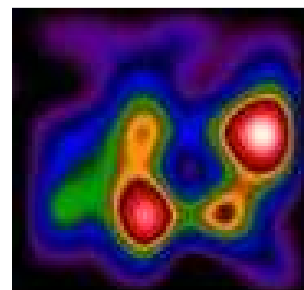
Riarrangiamenti *ret*/PTC

Descrizione Analisi: Ricerca dei Riarrangiamenti *ret*/PTC 1, 2 e 3

IL NODULO TIROIDEO

La valutazione di un nodulo tiroideo rappresenta un problema clinico molto comune. Una elevata percentuale della popolazione generale (fino al 20%) ha un nodulo tiroideo palpabile; con l'ultrasonografia questa percentuale può arrivare fino al 70%. Tuttavia, attualmente solo circa un 5% dei noduli tiroidei sono maligni.

L'obiettivo principale di endocrinologi, chirurghi e patologi è quello di arrivare ad una accurata **diagnosi preoperatoria** della natura di un nodulo tiroideo per poter dare tempestivamente al paziente la corretta terapia in caso di lesioni maligne o per evitare un inutile intervento chirurgico nel caso di quelle benigne.



LA DIAGNOSI DEL NODULO TIROIDEO

Il campione di elezione per la diagnosi della natura di un nodulo tiroideo, in quanto capace di fornire una diagnosi definitiva delle lesioni maligne, è l'**aspirato con ago sottile** (FNA, Fine Needle Aspiration). Comunemente, la diagnosi viene effettuata utilizzando sistemi citologici; tuttavia in molti casi si possono presentare dei problemi in quanto gli agoaspirati non contengono cellule in sufficiente quantità o queste cellule non sono sufficientemente integre per l'analisi e pertanto bisogna ripetere il prelievo ritardando così la diagnosi. Nei casi in cui invece l'agoaspirato risulta adeguato all'analisi, una elevata percentuale può risultare in una diagnosi indeterminata e ciò porta inevitabilmente alla decisione di intervenire chirurgicamente, aumentando così il numero degli interventi che solo dopo analisi postoperatorie si rivelano inutili.

PERCHÉ UTILIZZARE I METODI MOLECOLARI

L'utilizzo dei metodi di **Biologia Molecolare** per la diagnosi di tumori tiroidei presenta i seguenti vantaggi rispetto i metodi di diagnosi citologici:

- elevata **sensibilità**: per eseguire un'analisi molecolare sono sufficienti un numero limitato di cellule anche non perfettamente integre;
- possibilità di **distinguere** le poche cellule tumorali dall'elevato background di cellule benigne in cui sono immerse;
- maggiore **specificità** in quanto si riesce a fornire una diagnosi anche per quei campioni che hanno un aspetto citologico **indeterminato** in cui è difficile discriminare le lesioni benigne da quelle cancerose, fondamentale per la diagnosi preoperatoria;
- **diagnosi precoce**: l'evento di mutazione genetica può essere rilevato durante i primi stadi di sviluppo della malattia o addirittura prima ancora che questa si manifesti a livello clinico.

È per tutti questi motivi che tecniche molecolari, come l'analisi dei riarrangiamenti *ret*/PTC, sono strumenti molto importanti a complemento di quelli citologici per una ottimale valutazione diagnostica e prognostica del nodulo tiroideo.

I RIARRANGIAMENTI *ret*/PTC E I TUMORI TIROIDEI

Il più diffuso tumore tiroideo è il **carcinoma papillifero (PC)**. È per questo che la valutazione del nodulo tiroideo si traduce principalmente nella ricerca dei PC. A livello molecolare, più della metà dei PC possiedono, all'interno del DNA cellulare, degli **oncogeni chimerici** chiamati *ret*/PTC, che consistono in riarrangiamenti genici che portano alla fusione del protooncogene *ret* con altri geni. Ne sono stati identificati tre: ***ret*/PTC1** (fusione del gene RET con il gene H4); ***ret*/PTC2** (fusione del gene RET con una porzione della sub-unità regolatoria R α della PKA cAMP-dipendente); ***ret*/PTC3** (fusione del gene RET con il gene RFG). L'espressione di questi oncogeni chimerici porta alla formazione di trascritti di fusione e ciò è alla base della trasformazione maligna cellulare. I riarrangiamenti *ret*/PTC sono specifici per i carcinomi papilliferi e sono stati identificati in quasi la metà di questi tumori. È per questo che i trascritti *ret*/PTC possono essere utilizzati come **marker molecolari** specifici per i PC, dando così in mano a patologi e chirurghi un importante metodo diagnostico. Inoltre, l'identificazione dei geni coinvolti può servire ad utilizzarli come target per chemioterapia in quei pazienti dove i trattamenti standard per i tumori tiroidei non sono efficaci.

DIAGNOSI MOLECOLARE



Il sistema di indagine molecolare dei riarrangiamenti *ret*/PTC a partire da campioni tiroidei è il risultato di un progetto di sperimentazione svolto dal centro di ricerche biotecnologiche della BIOAESIS in collaborazione con il **Prof. Guido Fadda dell'Istituto di Anatomia e Istologia Patologica – Policlinico A.Gemelli - dell'Università Cattolica del Sacro Cuore (Roma)**.

La ricerca dei riarrangiamenti *ret*/PTC consiste in un primo step di **retrotrascrizione** dell'RNA dal campione e in un secondo step di **amplificazione del DNA** che è in grado di rilevare e di distinguere i 3 riarrangiamenti *ret*/PTC anche partendo da minime quantità di cellule mutate presenti in un elevato background di cellule non mutate.

CAMPIONI RACCOMANDATI

| TIPOLOGIA | QUANTITÀ |
|----------------------|----------|
| Agoaspirati tiroidei | |

BIBLIOGRAFIA

- (1) Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD.
Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography.
Arch Intern Med. 1994 Aug 22;154(16):1838-40.
- (2) Gharib H, Goellner JR.
Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal.
Ann Intern Med. 1993 Feb 15;118(4):282-9.
- (3) LiVolsi VA, Fadda G, Baloch ZW.
Prognostic factors in well-differentiated thyroid cancer.
Rays. 2000 Apr-Jun;25(2):163-75.

- (4) Sugg SL, Ezzat S, Rosen IB, Freeman JL, Asa SL.
Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia.
J Clin Endocrinol Metab. 1998 Nov;83(11):4116-22.
- (5) Fenton CL, Lukes Y, Nicholson D, Dinauer CA, Francis GL, Tuttle RM.
The ret/PTC mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults.
J Clin Endocrinol Metab. 2000 Mar;85(3):1170-5.
- (6) Cheung CC, Carydis B, Ezzat S, Bedard YC, Asa SL.
Analysis of ret/PTC gene rearrangements refines the fine needle aspiration diagnosis of thyroid cancer.
J Clin Endocrinol Metab. 2001 May;86(5):2187-90.
- (7) Baloch ZW, LiVolsi VA.
Pathologic diagnosis of papillary thyroid carcinoma: today and tomorrow.
Expert Rev Mol Diagn. 2005 Jul;5(4):573-84.