



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE



U.O. Genetica Medica Direttore Prof. Alessandra Renieri
Policlinico “Le Scotte” – viale Bracci – 53100 SIENA Tel. – 0577/585316 – 233303–233259
Fax 0577/233325 E-Mail: geneticamed@unisi.it – renieri@unisi.it

REPORT 2022-2023

In un'ampia percentuale di casi, le malformazioni vascolari (VM) sono causate da mosaicismi somatico ovvero da alterazioni molecolari in geni chiave, appartenenti a specifici pathway molecolari, localizzate esclusivamente nel tessuto affetto.

Nel corso del tempo sono state utilizzate diverse classificazioni nosologiche per le malformazioni vascolari data la difficoltà di una classificazione univoca per la presenza di segni clinici e patologici in gran parte sovrapposti.

La nostra attività di ricerca è stata orientata a raggiungere una caratterizzazione molecolare che possa essere utile nella comprensione dei meccanismi biologici determinanti per lo sviluppo della patologia. La biopsia tissutale non è inclusa di routine nel percorso diagnostico a causa della necessità di campioni di tessuto fresco e del rischio di sanguinamento. Aggirando la necessità di campioni biotipici, abbiamo sfruttato la possibilità di isolare il DNA libero probabilmente rilasciato dai tessuti interessati, per caratterizzare molecolarmente 53 pazienti mediante biopsia liquida cfDNA-NGS. Abbiamo trovato una buona corrispondenza tra la variante identificata e la presentazione clinica. Varianti *PIK3CA* sono state riscontrate nel 67% degli individui con sindrome di Klippel Trenaunay, varianti *KRAS* nel 60% delle malformazioni artero-venose, *MET* è risultato mutato nel 75% delle malformazioni linfovenose. I nostri risultati dimostrano l'importante ruolo della biopsia liquida cfDNA-NGS nella classificazione clinica, nella diagnosi e nel trattamento delle VM. Questi nostri risultati aprono inoltre la strada al “repurposing”, ovvero alla possibilità di utilizzo di farmaci antitumorali preesistenti, come gli inibitori *PIK3CA*, *KRAS* e *MET*, per la cura nelle VM. Tale trattamento potrebbe essere previsto come trattamento adiuvante, in aggiunta alla chirurgia e/o al trattamento endovascolare.

Tali risultati sono di recente esitati in due pubblicazioni scientifiche:

Serio VB, Palmieri M, Loberti L, Granata S, Fallerini C, Vaghi M, Renieri A, Pinto AM. Nosological and Theranostic Approach to Vascular Malformation through cfDNA NGS Liquid Biopsy. J Clin Med. 2022 Jun 28;11(13):3740. doi: 10.3390/jcm11133740. PMID: 35807022; PMCID: PMC9267326.

Serio VB, Palmieri M, Innamorato S, Loberti L, Fallerini C, Ariani F, Antolini E, Covarelli J, Vaghi M, Frullanti E, Renieri A, Pinto AM. Case report: PIK3CA somatic mutation leading to Klippel Trenaunay Syndrome and multiple tumors. Front Genet. 2023 Aug 17;14:1213283. doi:10.3389/fgene.2023.1213283. PMID: 37662840; PMCID: PMC10469863.

Siena, 02-10-2023

Prof.ssa Alessandra Renieri
Direttore Genetica Medica
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese