Ricerca IEO crea un algoritmo (RENOVO) che consente di interpretare correttamente le mutazioni genetiche ereditarie.

Milano, 30 marzo 2021 - Un gruppo di ricercatori del Dipartimento di Oncologia Sperimentale dell'Istituto Europeo di Oncologia ha creato RENOVO, un algoritmo capace di interpretare le mutazioni genetiche ereditarie in maniera più accurata. Attraverso l'utilizzo di tecniche moderne di intelligenza artificiale e machine learning, RENOVO aiuta i medici ad interpretare correttamente i risultati dei test genetici e a predisporre i percorsi di prevenzione più appropriati. Lo studio è stato pubblicato sulla massima rivista di questo settore, *The American Journal of Human Genetics.*

Conosciamo decine di migliaia di varianti genomiche. Alcune sono chiaramente associate al rischio di sviluppare tumori (cosiddette "varianti patogeniche") altre, invece, sono "benigne", e non comportano alcun rischio. Per la maggior parte di esse, però, non sappiamo con certezza se si tratta di varianti benigne o patogeniche, e dobbiamo accontentarci di considerarle "di incerto significato" (VUS, Variant of Unknown Significance), o, addirittura "discordanti", quando due o più laboratori di ricerca hanno fornito interpretazioni opposte (Conflicting Interpretation of Pathogenicity, CIP). Altre, infine, vengono inizialmente interpretate in un modo, per poi essere corrette nel corso degli anni.

“Utilizzando ClinVar, un database pubblico che contiene dati su oltre 600.000 varianti genetiche, Renovo è stato capace di classificare correttamente il 99% di quelle “stabili”, quelle cioè sulle quali non vi era alcun dubbio scientifico. Inoltre, RENOVO ha anche correttamente interpretato il 95% delle varianti che sono state riclassificate nel corso degli anni. In altre parole, se avessimo chiesto a RENOVO di interpretare una variante che nel 2018 era stata dichiarata di significato incerto ma che è stata poi correttamente interpretata solo anni dopo, avrebbe fornito un risultato corretto nel 95% dei casi sin dall’inizio”, dichiara Luca Mazzarella coordinatore del gruppo che ha svolto il lavoro, in collaborazione con quello di Pier Giuseppe Pelicci.

Nel 10% di tutti i casi di tumore, la malattia si sviluppa come conseguenza di alcune mutazioni genomiche che il paziente eredita da uno dei genitori. L’ identificazione di una di queste mutazioni in un individuo sano consente di valutare il rischio di quella persona di sviluppare un tumore nel corso della vita, ed iniziare quindi specifici percorsi di prevenzione. Va precisato che avere una variante genetica non significa avere un tumore ma una maggiore probabilità di svilupparlo rispetto alla media della popolazione. In sostanza si eredita una predisposizione, non la malattia.

Un’incertezza o un errore nell’interpretazione delle varianti genomiche ha conseguenze immediate e importanti per il soggetto portatore della variante o per i suoi familiari: se ad esempio una variante benigna viene interpretata come patogenica, verranno proposti programmi di prevenzione, o addirittura interventi chirurgici, senza alcun beneficio; se al contrario una variante patogenetica non venisse riconosciuta come tale, il portatore e i suoi familiari rimarrebbero esposti al rischio di sviluppare il tumore senza poter far nulla.

“Questa incertezza nell’interpretazione rappresenta già oggi un enorme problema clinico, e lo diventerà sempre di più in futuro. Paradossalmente, infatti, il numero di test genomici per l’identificazione delle mutazioni è in continua crescita, così come lo è il numero di soggetti sottoposti a test, e, inevitabilmente, il numero di mutazioni mai osservate prima e di incerto significato”, spiega Valentina Favalli coautrice della ricerca insieme a Giulia Tini. Per questo è fondamentale uno strumento come Renovo che aiuta ad avere risultati più precisi.

I ricercatori per rendere l’algoritmo più accurato, hanno utilizzato il database ClinVar che viene periodicamente aggiornato da tutta la comunità scientifica internazionale. Negli ultimi 8 anni, per esempio, circa 20.000 varianti di ClinVar sono state riclassificate, alcune da benigne a patogenetiche o viceversa.

“Abbiamo allenato l’algoritmo con le varianti “stabili” nel tempo e lo abbiamo poi sfidato con quelle che poi sono state riclassificate. L’algoritmo ha costruito la sua capacità di riconoscere le mutazioni, basandosi sugli errori e sui successi della ricerca scientifica nel corso degli anni, ottenendo ottimi risultati”, continua Tini.

“RENOVO è ora pronto ad interpretare al meglio le migliaia di varianti che la ricerca scientifica individuerà nei prossimi anni e i risultati saranno usati per migliorarlo ulteriormente - conclude Mazzarella - RENOVO è già accessibile tramite un’interfaccia user-friendly, che aiuterà i medici a prendere decisioni giuste, senza necessariamente conoscere l’algoritmo che sta alla base”.

L’algoritmo è stato testato anche al di fuori dell’oncologia, si conoscono infatti molte mutazioni genomiche che predicono il rischio di altre malattie. Ad esempio RENOVO ha dimostrato una buona accuratezza anche per le mutazioni genomiche associate a patologie cardiache, che sono particolarmente difficili da interpretare.