

Identificazione di biomarcatori per la valutazione del rischio del cancro coloretale: i risultati di uno studio pilota

F. Maffei

Dipartimento di Scienze per la Qualità della Vita, *Alma Mater Studiorum*-Università di Bologna, sede di Rimini

Il cancro del colon-retto (CCR) è per frequenza la terza neoplasia con 1200000 casi incidenti e 600.000 casi di decessi ogni anno. Gli elevati tassi di incidenza e mortalità per questo tipo di neoplasie sono soprattutto dovuti alla complessa eziopatogenesi della malattia. I sintomi sono comuni e ben definiti quando il cancro è nello stadio avanzato e spesso la prognosi è compromessa, mentre sono poco chiari e spesso silenti, nelle fasi iniziali dello sviluppo neoplastico. La principale procedura di screening per il CCR si basa sul test per la ricerca del sangue occulto fecale (FBT) e la colonscopia. Questo approccio preventivo può essere però insufficiente per diverse cause tra le quali gli elevati costi, l'invasività e la scarsa *compliance* del paziente. L'identificazione e validazione di biomarcatori in grado di evidenziare gli eventi critici precoci del complesso processo del CCR che possono essere utilizzati come indicatori di rischio rappresenta un attuale interesse scientifico. Parallelamente, esiste una continua e crescente esigenza sanitaria di individuare biomarcatori per la diagnosi precoce dei tumori mediante approcci non-invasivi.

Il CCR è il risultato di una complessa interazione tra instabilità genomica, fattori patologici e ambientali. L'insorgenza del CCR è dovuta alla progressiva manifestazione di alterazioni genetiche ed epigenetiche, che determinano la trasformazione del tessuto epiteliale del colon in adenocarcinoma. L'instabilità genomica determina l'espressione delle alterazioni genetiche, che insieme alle anomalie epigenetiche rappresentano le lesioni molecolari responsabili dell'iniziazione del processo tumorale. Inoltre i fattori di rischio, come la dieta, inattività fisica e l'abitudine al fumo possono concorrere all'incremento delle mutazioni genetiche responsabili del CCR.

In questo contesto è stato realizzato un progetto indirizzato all'identificazione e valutazioni di biomarcatori di effetti biologici precoci nel tessuto ematico correlabili allo sviluppo del CCR. La popolazione in studio comprende 82 soggetti di età compresa tra 50-70 anni, risultati positivi al FBT nell'ambito di un programma di screening. I partecipanti sono stati successivamente classificati sulla base della colonscopia e dell'analisi istologica in tre gruppi sperimentali: Controlli (31 soggetti che non presentano alterazioni intestinali 8 femmine e 23 maschi, età media: $60,0 \pm 6,3$) Adenomi (26 soggetti con polipi intestinali benigni, 12 femmine e 14 maschi, età media: $60,7 \pm 6,1$) CRC-pazienti (25 soggetti con adenocarcinoma, 10 femmine e 15 maschi, età media: $66,8 \pm 9,5$). Tutti i partecipanti hanno fornito il consenso informato. Il disegno sperimentale ha previsto lo studio di un *panel* di biomarcatori in grado di valutare nel sangue le alterazioni che si manifestano nell'oncogenesi coloretale: la frequenza dei Micronuclei (MN) nei linfociti di sangue periferico, la determinazione dei *clastogenic factor* nel plasma, lo stato di metilazione del SEPT9 nel DNA. Le frequenze di MN sono significativamente aumentate nei linfociti dei CRC-pazienti (MN/1000 cellule binucleate (BN): $16,8 \pm 6,5$) rispetto ai Controlli (MN/1000 cellule BN: $8,00 \pm 1,8$; $P < 0.05$) e ai soggetti con adenoma (MN/1000 BN: $12,2 \pm 1,9$; $P < 0.05$). Inoltre, lo stato di metilazione del SEPT9 è inferiore nel DNA dei CCR- pazienti rispetto a quello del gruppo di controllo ($61.6\% \pm 20.9$ vs $79.7\% \pm 15.1$, $P < 0.05$). Questi risultati indicano la possibilità di utilizzare i biomarcatori per l'analisi del rischio del CCR ed aprono nuovi scenari per l'organizzazione e realizzazione di nuovi programmi di screening e prevenzione.