



TEST GENETICI 2 | Tumori maschili, contro l'eccesso di precauzioni

TEST GENETICI SEMPRE PIÙ COMPLESSI L'ESEMPIO DEL TUMORE ALLA PROSTATA

di Domenico Coviello *

Lil tumore della prostata è la più frequente neoplasia nei maschi: circa 40.000 nuovi casi all'anno in Italia. I recenti dati mostrati al convegno della Società Italiana di Urologia Oncologica indicano un raddoppio dei casi negli ultimi dieci anni, mentre la mortalità è in diminuzione: circa il 70% dei casi sopravvive a 5 anni dalla diagnosi.

Sebbene ci siano stati enormi progressi nell'analisi del DNA e le nanotecnologie permettano oggi indagini sempre più accurate, la complessità biologica dei tumori, ed in particolare quello della prostata, non permette ancora di eseguire screening di massa né è auspicabile un'azione di chirurgia preventiva su organi sani per evitare il rischio di eventuali tumori. L'eccesso di precauzioni può infatti esporre a pericolose conseguenze derivate da interventi chirurgici evitabili e d'altra parte l'anomalia genetica non dà la certezza di sviluppare il tumore ma indica solo un aumento del rischio.

L'analisi istologica, in particolare quella effettuata su agobiopsia praticata in fase diagnostica, evidenzia in molti casi una morfologia tipica della lesione H-PIN (High grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia), ma non è in grado di differenziare i soggetti che partendo da questa lesione svilupperanno il carcinoma della prostata (CaP), da quelle che invece per avendo la lesione H-PIN non svilupperanno mai il CaP. In questi casi servirebbero marcatori biologici utili per differenziare i due gruppi e per poter applicare un'azione preventiva e terapeutica.

L'analisi del DNA e dell'RNA messaggero

Diversi sono gli approcci seguiti nell'ultima decade nel tentativo di chiarire la complessa biologia del CaP. Alcuni studi sono stati eseguiti per identificare anomalie cromosomiche nella H-PIN (1) e in particolare un riarrangiamento costituito dalla fusione tra il gene prostatico-specifico TMPRSS2 e il gene ERG (2). Il gene di fusione compare precocemente nella malattia prostatica durante la transizione da H-PIN a carcinoma invasivo (3) e determina una aumentata espressione di una proteina che può contribuire alla progressione tumorale attraverso meccanismi che coinvolgono la

crescita cellulare, in concerto con l'effetto di ulteriori mutazioni del DNA (4).

La frequenza molto elevata del gene anomalo di fusione TMPRSS2-ERG nel tumore e la sua assenza nel tessuto normale conferisce a questa alterazione genetica un ruolo di marker biologico tumore-specifico. Ad oggi però non è stata ancora riportata una valutazione con criterio topografico e quantitativa nei foci di H-PIN su campione biptico e una significativa correlazione di essa con il potenziale evolutivo in tumore.

Un secondo approccio di studio, oltre all'analisi del DNA, è l'analisi dell'RNA messaggero espresso dal tessuto tumorale che può evidenziare una tipica espressione "expression signature" o "firma specifica" che conduce ad identificare il rischio di progressione del tumore aprendo la possibilità di un'applicazione terapeutica di questo test genetico (5).

Oltre il DNA, l'avvento dell'Epigenetica

Come sappiamo nell'evoluzione di un tessuto sano in tumore oltre all'azione della componente genetica è importante anche l'azione della componente ambientale. La vera novità è che negli ultimi cinque anni è stato dimostrato scientificamente che i geni sono influenzati e condizionati dall'ambiente, intendendo per ambiente tutto ciò che interagisce con la cellula, con un l'organo specifico e/o con l'intero individuo, a partire da agenti chimici (ambientali o alimentari), fisici (radiazioni di vario tipo) per arrivare a fattori psico-sociali. Esistono quindi fattori che intervengono sul DNA senza alterarne la sequenza e che non servono per produrre proteine (come la maggior parte dei geni conosciuti fino a pochi anni fa) ma che funzionano come interruttori dei geni, accendendo o spegnendo la loro attività, regolando quindi il loro funzionamento. Lo studio di questi fattori costituisce la disciplina dell'Epigenetica; il nome deriva dall'unione di *epi*= sopra e *gennetikòs*= relativo all'eredità familiare. Quindi anche se non riscontriamo nessuna mutazione sequenziando il DNA, in realtà uno specifico gene può essere bloccato, come da un lucchetto, da un fattore che si lega sul DNA.



Scoperte recenti su questi fattori riguardano i microRNA (miRNA), piccoli RNA non codificanti importanti per lo sviluppo e la progressione del CaP (6). Alcuni miRNA si ritrovano anche nel siero e risultano aumentati in pazienti con CaP rispetto a normali controlli e alcuni studi ne suggeriscono il potenziale utilizzo come markers diagnostici (7).

Nonostante il numero crescente di studi sul ruolo dei miRNA nella biologia del CaP, l'attuale comprensione dei meccanismi che coinvolgono i miRNA durante la progressione da H-PIN a carcinoma indolente con caratteristiche favorevoli e, successivamente a CaP progressivo sono ancora incomplete.

Numerosi sono gli studi in corso per identificare miRNA che possano costituire dei veri marcatori biologici precoci per indirizzare correttamente gli interventi terapeutici sia di tipo farmacologico che chirurgico (8).

La consulenza genetica

Con il progredire delle conoscenze, sebbene diversi aspetti della biologia siano stati chiariti e in alcuni casi abbiano determinato l'introduzione di nuovi farmaci in grado di bloccare il tumore (esempio della leucemia mieloide cronica, curata oggi con un farmaco specifico), per molti tumori gli aspetti diagnostici rimangono spesso complessi e richiedono competenze multidisciplinari.

La prescrizione di specifici test genetici va quindi valutata attentamente da un medico genetista nell'ambito di una consulenza genetica e i pazienti non devono quindi lasciarsi tentare da campagne pubblicitarie che reclamizzano diversi test genetici, acquistabili anche via internet, per conoscere in anticipo il proprio futuro, mentre poi i risultati ottenuti, oltre a non chiarire, pongono molte domande ed ansie a cui poi non esiste ancora una risposta scientificamente valida.

Bibliografia

1. Al-Maghrabi J, Jaudath, Vorobyova L, Lada, Toi, Chapman W, William et al: Identification of numerical chromosomal changes detected by interphase fluorescence in situ hybridization in high grade prostate intraepithelial neoplasia as a predictor of carcinoma. Arch Pathol Lab Med 2002.
2. Tomlins SA, Rhodes DR, Perenr S et al: Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. Science 2005;310:644-648.
3. Helgeson, B.E., Tomlins, S.A., Shah, N., Laxman, B., Cao, Q., Prensner, J.R., Cao, X., Singla, N., Montie, J.E., Varambally, S., et al. (2008). Characterization of TMPRSS2:ETV5 and SLC45A3:ETV5 gene fusions in prostate cancer. Cancer Res. 68, 73–80.

4. Carver, B.S., Tran, J., Gopalan, A., Chen, Z., Shaikh, S., Carracedo, A., Alimonti, A., Nardella, C., Varmeh, S., Scardino, P.T., et al. (2009). Aberrant ERG expression cooperates with loss of PTEN to promote cancer progression in the prostate. Nat. Genet. 41, 619–624.

5. Audet-Walsh E, Bellemare J, Nadeau G, Lacombe L, Fradet Y, Fradet V, Huang SP, Bao BY, Douville P, Girard H, Guillemette C, Lévesque E. (2011) SRD5A Polymorphisms and Biochemical Failure After Radical Prostatectomy. Eur Urol. 60:1226-34.

6. Martens-Uzunova ES, Jalava SE, Dits NF, van Leenders GJ, Møller S, Trapman J, Bangma CH, Litman T, Visakorpi T, Jenster G. (2011) Diagnostic and prognostic signatures from the small non-coding RNA transcriptome in prostate cancer. Oncogene. Jul 18 2011.304.

7. Bryant RJ, Pawlowski T, Catto JW, Marsden G, Vessella RL, Rhee B, Kuslich C, Visakorpi T, Hamdy FC. (2012) Changes in circulating microRNA levels associated with prostate cancer. Br J Cancer. 2012 Feb 14;106(4):768-74.

8. Schubert M, Spahn M, Kneitz S, Scholz CJ, Joniau S, Stroebel P, Riedmiller H, Kneitz B. Distinct microRNA Expression Profile in Prostate Cancer Patients with Early Clinical Failure and the Impact of let-7 as Prognostic Marker in High-Risk Prostate Cancer. PLoS One. 2013 Jun 14;8(6):e65064. doi: 10.1371/journal.pone.0065064. Print 2013.



* *Direttore della S.C. Laboratorio di Genetica
Umana, E.O. Ospedali Galliera di Genova
Copresidente nazionale Associazione Scienza &
Vita*