

Gliomi: monitoraggio dello stato di metilazione del gene MGMT nel DNA plasmatico dei pazienti sottoposti a chemioterapia con agenti alchilanti

Morena Trevisan¹, Valentina Fiano¹, Elisa Trevisan², Rebecca Senetta³, Carlotta Sacerdote¹, Michela Magistrello², Anna Gillio Tos¹, Laura De Marco¹, Fabrizio Tondat³, Roberta Rudà², Paola Cassoni³, Riccardo Soffietti², Franco Merletti¹

¹ Servizio di Epidemiologia dei Tumori – CeRMS, Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, AOU San Giovanni Battista di Torino

² Unità Operativa di Neuro-Oncologia, Dipartimento di Neuroscienze, AOU San Giovanni Battista di Torino

³ Servizio di Anatomia Patologica Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, AOU San Giovanni Battista di Torino

Razionale: La metilazione del DNA è un meccanismo epigenetico che ha un ruolo importante nel controllo dell'espressione di molti geni, in cui induce silenziamento e quindi inibizione della trascrizione. La proteina MGMT (O⁶-metilguanina-DNA-metiltransferasi) è responsabile della riparazione dell'alchilazione in posizione O⁶ della guanina sul DNA indotta da chemioterapici quali temozolomide e nitrosouree, che rappresentano il trattamento convenzionale dei gliomi. E' stato evidenziato che i pazienti affetti da glioblastoma, in cui il promotore del gene MGMT è metilato e quindi ipo-funzionante sono più sensibili all'azione di agenti alchilanti poiché incapaci di riparare i danni indotti dal farmaco, e presentano una sopravvivenza più elevata.

Obiettivi: Verificare fattibilità e utilità del monitoraggio dello stato di metilazione di MGMT nel DNA circolante come marcatore predittivo di prognosi e di risposta al trattamento.

Metodi: Sono stati reclutati alla diagnosi 97 pazienti affetti da glioma (alto e basso grado), sottoposti a exeresi chirurgica e eligibili per terapia alchilante con temozolomide e seguiti in follow up per 12 mesi. I prelievi di sangue per l'analisi dello stato di metilazione di MGMT nel DNA circolante sono stati effettuati in sede pre-chirurgica e in corrispondenza della risonanza magnetica di controllo (circa ogni 3 mesi). Lo stato di metilazione del promotore del gene MGMT nel DNA circolante è stato indagato utilizzando una PCR con sonda specifica per la sequenza metilata.

Risultati: La distribuzione delle diagnosi nei 97 pazienti reclutati è la seguente: 63 glioblastomi, 12 astrocitomi (9 grado III, 2 grado II, 1 grado I), 16 oligodendrogliomi (4 grado III, 12 grado II), 6 oligoastrocitomi (4 grado III, 2 grado II). Il 69% dei pazienti (N=67) reclutati hanno iniziato il follow-up; dopo 12 mesi i pazienti ancora in follow-up sono il 14% (N= 14).

Dei 67 pazienti in follow up il 34% (N=23) presenta uno stato di metilazione rilevabile nel DNA circolante prima del trattamento chemioterapico. Nei prelievi di follow up si osserva nel DNA plasmatico una diminuzione dello stato di metilazione di MGMT all'aumentare dell'intervallo di tempo dalla diagnosi. Al termine del follow up il 29% dei soggetti ha ancora metilazione di MGMT rilevabile nel DNA circolante. Se si considerano solo i pazienti in progressione di malattia, la diminuzione è di maggiore entità (20%).

Conclusioni: I risultati confermano la fattibilità del monitoraggio dello stato di metilazione di MGMT nel DNA circolante di soggetti con gliomi. I risultati ottenuti sembrano rilevare una diminuzione della metilazione di MGMT nel tempo indotta da un possibile effetto selettivo del trattamento alchilante.