

BIOMARCATORE

Qualsiasi parametro biologico, biochimico o funzionale che consente di misurare lo stato biologico di un individuo, sia esso lo stato di salute o di malattia

Un **BIOMARCATORE** può essere:

- 1) Determinato in un **campione biologico** (sangue, siero, plasma, urina o tessuto..)
- 2) Una misura fisica (pressione arteriosa, ECG..)
- 3) Un'analisi di immagine (Rx, risonanza magnetica..)

PRINCIPALI APPLICAZIONI CLINICHE DEI BIOMARCATORI

Strumento diagnostico: es: elevata glicemia nella diagnosi di diabete.

Strumento per la stadiazione di una malattia: es. livelli di marcatori tumorali per la stadiazione dei tumori.

Indicatore prognostico: es. esiste una chiara relazione tra la durata dell'aumento della troponina nel sangue e la severità dell'infarto del miocardio.

Indicatore di rischio di sviluppare una malattia (es: colesterolo plasmatico) ed il monitoraggio della risposta clinica all'intervento terapeutico.

Grazie allo sviluppo di tecniche come la **proteomica** e la **genomica** si stanno scoprendo sempre nuovi e più efficaci indicatori di malattia.

Speranza di **sviluppare nuovi e più potenti farmaci**, capaci di un'azione mirata ed efficace verso i bersagli molecolari che sono alla base delle malattie e della loro progressione



**BIOMARCATORI COME BERSAGLIO
DI TERAPIE PIU' EFFICACI e PERSONALIZZATE**

il test che misura un biomarcatore deve garantire elevate **sensibilità** e **specificità**

SENSIBILITA' DIAGNOSTICA O CLINICA DI UN TEST:
misura della frequenza di positività di un test in presenza della malattia considerata

$$\text{Sensibilità} = \frac{\text{Veri positivi (VP)}}{\text{Totale malati (VP + FN)}} \times 100$$

Capacità di un test di individuare TUTTI gli individui portatori di malattia

SPECIFICITA' DI UN TEST:

misura della frequenza della negatività di un test in assenza di malattia

$$\text{Specificità} = \frac{\text{Veri negativi (VN)}}{\text{Totale "sani" (VN + FP)}} \times 100$$

Capacità di un test di individuare SOLO i soggetti portatori di malattia

Un test di laboratorio ideale dovrebbe avere il **100% di sensibilità** e **100% di specificità** per permettere di identificare tutti i portatori di malattia senza falsi positivi

	<i>Test Positivo</i> <i>n</i>	<i>Test Negativo</i> <i>n</i>	<i>Totale</i>
• Numero ammalati			10.000
• Soggetti sani			90.000
• Totali			100.000

10.000 ammalati e 90.000 “sani”

SENSIBILITA' DEL TEST

	<i>Test Positivo</i> <i>n</i>	<i>Test Negativo</i> <i>n</i>	<i>Totale</i>
• Numero ammalati	9.500 (VP)	500 (FN)	10.000
• Soggetti sani			90.000
• Totali			100.000

SENSIBILITA' = 95% (9500 / 10.000)

SPECIFICITA' DEL TEST

	<i>Test Positivo</i> <i>n</i>	<i>Test Negativo</i> <i>n</i>	<i>Totale</i>
• Numero ammalati	9.500 (VP)	500 (FN)	10.000
• Soggetti sani	4.500 (FP)	85.500 (VN)	90.000
• Totali	14.000	86.000	100.000

SPECIFICITA' = 95% (85.500 / 90.000)

MARCATORI TUMORALI

- I marcatori tumorali sono definiti come sostanze biochimiche (ad esempio ormoni, enzimi o proteine) sintetizzate e rilasciate dalle cellule cancerose.
- Sono marcatori tumorali anche mutazioni a carico di oncogeni o oncosoppressori
- Sono utilizzati per identificare o monitorare la presenza di una crescita cancerosa, e nel caso di marcatori molecolari per definire il profilo genetico a scopo diagnostico/terapeutico
- Possono differire dalle sostanze prodotte dalle cellule normali in quantità e qualità.

Un marcatore tumorale lo si può trovare

- Nella circolazione sanguigna
- Nei fluidi cavitari
- Nelle membrane cellulari
- Nel citoplasma cellulare
- Nel DNA

IL **MARCATORE TUMORALE *IDEALE*** DOVREBBE AVERE LE SEGUENTI CARATTERISTICHE

1. Un marcatore tumorale dovrebbe essere presente nel tumore stesso o prodotto da esso.
2. Un marcatore tumorale non dovrebbe essere presente nei tessuti sani.
3. Il livello plasmatico di un marcatore tumorale dovrebbe essere al minimo nei soggetti sani e nelle condizioni benigne.
4. Un marcatore tumorale dovrebbe essere specifico per un tessuto; dovrebbe avere diverse proprietà immunologiche quando è sintetizzato in altri tessuti.

5. Il livello plasmatico del marcatore tumorale dovrebbe essere proporzionale alla dimensione del tumore.
6. Un marcatore tumorale dovrebbe essere presente nel plasma a un livello rilevabile, anche se le dimensioni del tumore sono molto piccole.
7. Il marcatore tumorale è utile sia per la previsione della presenza del tumore che per la sua ricorrenza.

8. **Test di misurazione non invasivo**: determinabile in liquidi biologici facilmente ottenibili.
9. **Test di misurazione poco costoso**: facile accessibilità alla richiesta.
10. **Test di misurazione standardizzato**: determinabile con un metodo che consenta il confronto con i risultati ottenuti da laboratori differenti

Storia dei marcatori tumorali

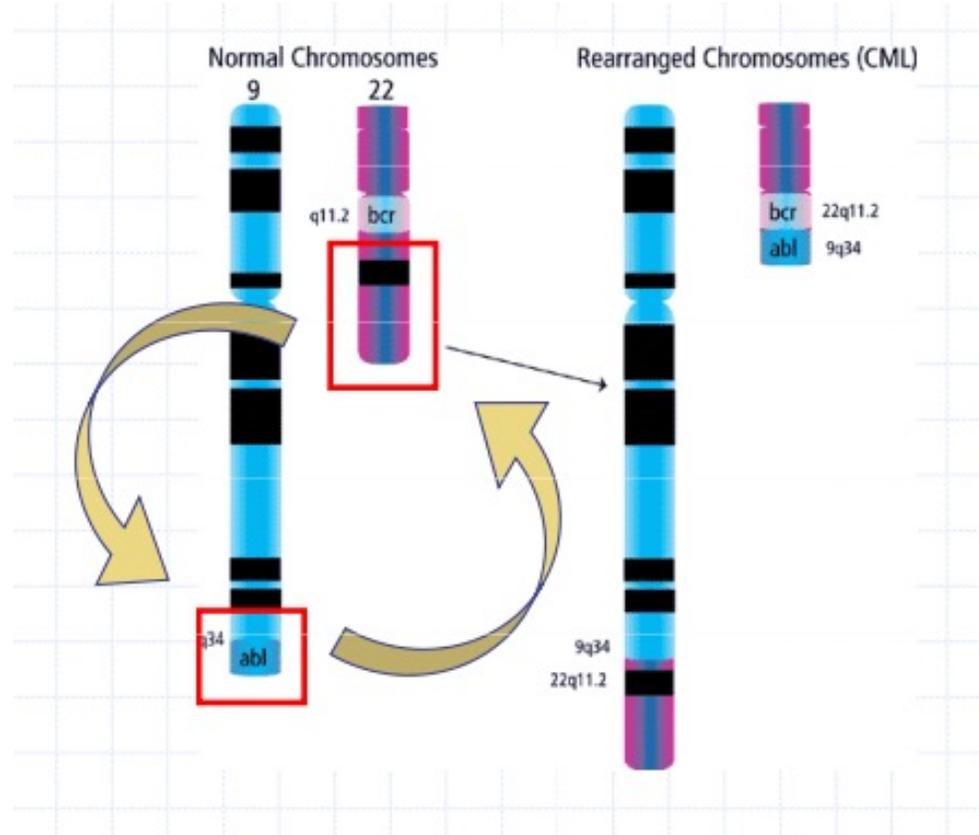
Il **primo** marcatore tumorale può essere considerato la **proteina di Bence Jones (catene leggere degli Ac libere)**, presente in elevate quantità nelle urine di soggetti affetti da mieloma multiplo (neoplasia delle plasmacellule) e studiata sin dalla metà del XIX secolo.

Successivamente il ruolo di marcatori tumorali è stato assunto dagli **ormoni** e dagli **enzimi** che, se presenti in elevate quantità, possono essere indicatori di tumore di un particolare organo.

Es: eccessive quantità di prolattina possono indicare un adenoma ipofisario.

Con l'avvento dello studio dei cromosomi.....

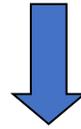
Associazione tra il **cromosoma Philadelphia** e
la leucemia mieloide cronica



Il cromosoma Philadelphia può essere definito a tutti gli effetti un marcatore tumorale

Bcr-Abl fusion: Bcr (breakpoint cluster region) ha funzione non nota; Abl è una tirosin chinasi implicata nella divisione cellulare e nel differenziamento; dopo traslocazione la tirosin chinasi rimane sempre attiva.

Anni '60: vengono scoperti grazie a saggi radioimmunologici ed entrano nella pratica clinica gli **antigeni embrio-fetali**: l'alfa 1 fetoproteina (**AFP**), l'antigene carcino-embriionario (**CEA**), l'antigene polipeptidico tissutale (**TPA**).



Molecole che segnalano un **parziale sdifferenziamento** cellulare che in alcuni casi può essere tessuto-specifico o organo-specifico

Anni '70: con la scoperta degli anticorpi monoclonali, è stata individuata in linee cellulari tumorali umane una famiglia di biomarcatori glicoproteici detti mucinici: CA 125, CA 15-3, CA 19-9.

**La conoscenza dei meccanismi di produzione, rilascio,
distribuzione
ed escrezione è assolutamente **necessaria** per
interpretare correttamente
il significato dei livelli circolanti dei biomarcatori**

- Es: Le **mucine** sono **glicoproteine secrete dall'epitelio ghiandolare** mammario, gastrointestinale, respiratorio ed urogenitale che costituiscono la componente principale del muco.
- In **condizioni normali, elevate quantità di mucine sono presenti nel secreto ghiandolare** ma scarse quantità circolano nel sangue in quanto la polarità delle cellule che le secernono è normalmente orientata verso il lume ghiandolare.
- La **trasformazione neoplastica**, che conduce ad un **sovertimento citoarchitetonico**, determina un'inversione della polarità funzionale ed un contatto delle cellule con i vasi neoformati, per cui **un'importante quantità di mucine si riversa nel torrente sanguigno.**