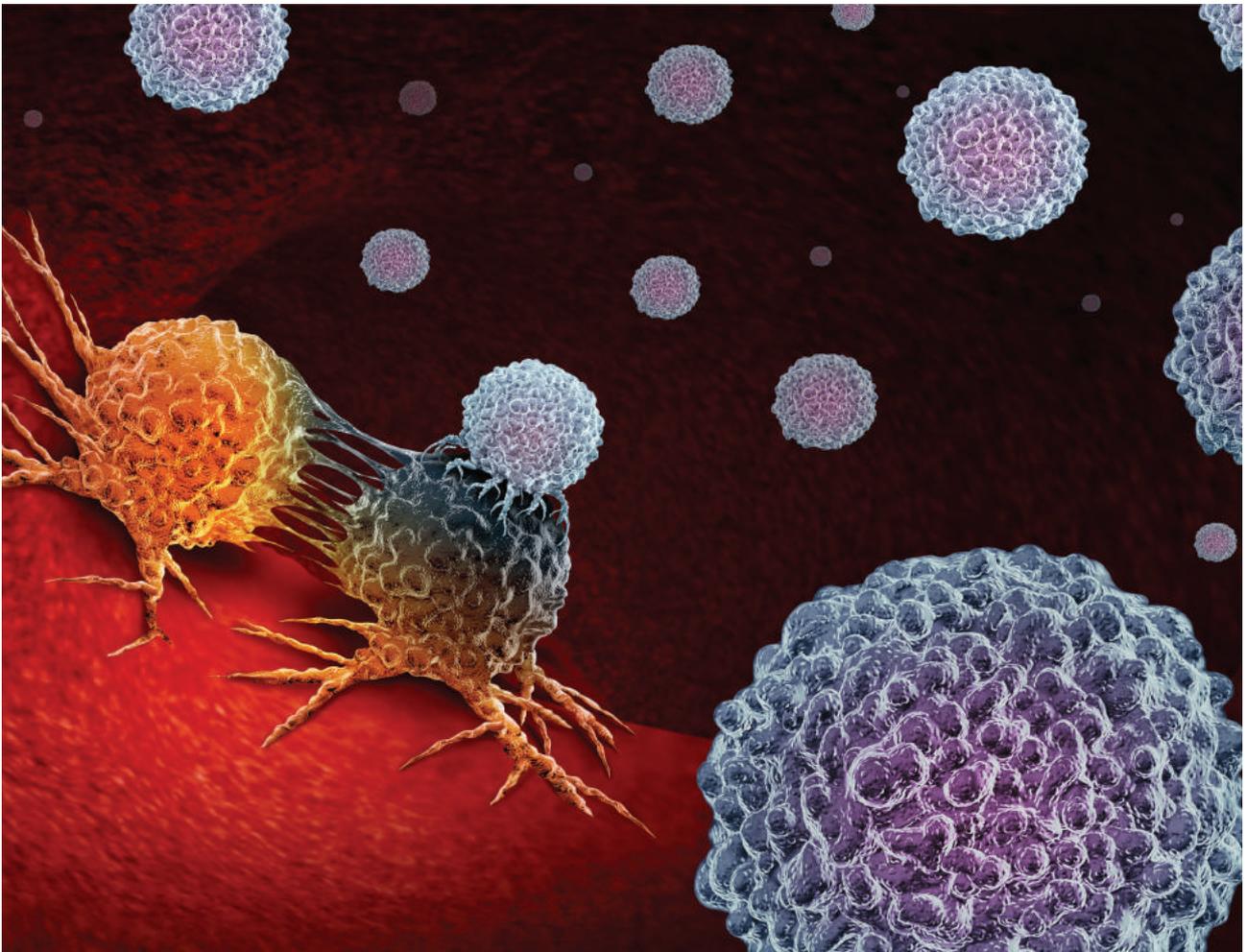




ONCOLOGIA

## Antigeni tumorali nella diagnosi e monitoraggio delle neoplasie

*Daniela Peruzzi*



I marcatori tumorali sono molecole che, presenti nel sangue, possono essere il segno di un processo anomalo o di una malattia. In corso di alcune neoplasie possono riscontrarsi alterazioni nella concentrazione dei marcatori tumori. Una volta definita la diagnosi di tumore l'andamento dei marcatori è un utile dato di laboratorio, importante in alcuni casi per misurare la risposta a un trattamento e per seguire l'evoluzione della malattia. Non esistono marcatori che abbiano sempre validità assoluta e non è possibile risalire ad un marcatore unico per le varie forme di neoplasia. Per questo motivo nessun marcatore deve essere considerato uno strumento di screening per la diagnosi precoce, soprattutto in assenza di segni clinici o di un preciso orientamento diagnostico. Sono comunque indicati in presenza di una diagnosi definita di tumore o quando altri esami abbiano ragionevolmente fatto sospettare la presenza di un tumore. Inoltre sono indicati per seguire l'andamento di una malattia neoplastica già diagnosticata, trattata o in corso di terapia.

**In Bios vengono effettuate regolarmente le analisi per i seguenti antigeni tumorali: il CA125 per il tumore alle ovaie; il CA15,3 per il tumore al seno e alle vie biliari; il CA19,9 per il tumore al colon, al pancreas e allo stomaco; l'antigene carcinoembrionico (CEA) per il tumore al colon, alla cervice, all'esofago, al polmone, al pancreas, allo stomaco ed alla tiroide; l'alfafetoproteina (AFT) per le cellule germinali e fegato; la gonadotropina corionica umana per le cellule germinali; la tireoglobulina (HTG) per la tiroide; la calcitonina per la tiroide, seno, pancreas e polmone; l'antigene polipeptidico tissutale (TPA) per il seno, l'ovaio, colon-retto, polmone, pancreas, vescica e prostata; l'enolase per il polmone; il PSA sia libero che totale per la prostata; la beta 2 microglobulina per il linfoma; la proteina S-100 per il melanoma. Come esami di screening vengono effettuati sia la ricerca del sangue occulto nelle feci sia il Pap test.**

Un antigene tumorale viene definito come una molecola espressa su cellule maligne che è in grado di indurre una risposta immunitaria e che viene, molte volte rilasciato nel sangue. La risposta immunitaria è generata da cellule specifiche che si trovano nel sangue e che cercano di combattere il tumore stesso, è una reazione di attacco per difesa. In realtà, questa risposta molte volte non avviene nel paziente ed il tumore continua la sua crescita indisturbata.

Questo accade per diversi motivi, spesso dovuti al tumore stesso che modifica l'ambiente circostante, oppure rilascia dei fattori inibenti, oppure nasconde le sue molecole per evitare di attivare una risposta immunitaria. Le cellule tumorali, infatti, continuano a modificarsi

durante la loro crescita e progressione, specialmente se sono attaccate dal sistema immunitario.

Gli antigeni tumorali, inizialmente, sono stati identificati in laboratorio, dai tumori di pazienti isolando il cDNA, cioè quella parte del DNA che forma una proteina. Questo DNA viene poi inserito in cellule che si coltivano in laboratorio e viene analizzata la loro capacità di attivare dei linfociti umani, cellule che sono in grado di innescare una risposta immunitaria e quindi di difendere l'organismo dallo sviluppo del tumore stesso<sup>(1)</sup>.

Si è poi sviluppato un metodo di ricerca inverso cioè partendo dalla proteina dei pazienti oncologici, o meglio da parte di proteina che è in grado di legarsi ad altre molecole per iniziare una risposta immunitaria, e poi si

è risaliti al gene dal quale deriva. Sono proprio queste le molecole, così individuate, che vengono analizzate in laboratorio, su un prelievo di sangue, di un paziente oncologico.

Molti antigeni tumorali sono stati fino ad ora identificati utilizzando le diverse metodiche descritte sopra. Questi sono stati classificati in base al grado di espressione dei geni da cui derivano e sono stati suddivisi in: antigeni altamente specifici del tumore e antigeni a bassa specificità tumorale <sup>(2)</sup>.

**Gli antigeni altamente specifici del tumore** comprendendo quelli derivanti da antigeni virali, da geni modificati, oppure derivando dalla linea germinale sono in grado di indurre una forte risposta immunitaria, proprio perché hanno un'espressione ben localizzata su cellule specifiche e non diffusa anche su cellule normali <sup>(3)</sup>.

**Antigeni virali.** Ormai è ben noto che diversi virus sono in grado di causare un tumore, basta pensare al tumore del collo dell'utero per il *human papilloma virus* (HPV) oppure all'epatocarcinoma, ad alcune leucemie, oppure al sarcoma di Kaposi per l'Herpes virus (HHV-8) <sup>(4)</sup>.

**Antigeni derivanti da geni modificati.** In pazienti con tumori sono stati identificati diversi linfociti che riconoscevano proteine che derivavano da geni che si erano modificati, mutati. Ad esempio si sono trovati linfociti che riconoscevano una proteina mutata responsabile della regolazione del ciclo cellulare, e della divisione della cellula.

Questa proteina, alterata, non era più in grado di controllare la divisione cellulare, perciò le cellule continuavano a moltiplicarsi senza nessun freno. Questi tipi di antigeni cioè derivanti da geni modificati si trovano in tumori che hanno un alto tasso di mutazione come il melanoma, il carcinoma del polmone, oppure il tumore al colon-retto <sup>(5)</sup>.

**Antigeni derivanti dalla linea germinale.** Essi comprendono gli antigeni del melanoma MAGE, NY/ESO1, BAGE e RAGE <sup>(6)</sup>. Sono espressi in diversi tipi di tumori, ma non si trovano su cellule normali. L'espressione di questi antigeni avviene per una modifica-

zione epigenetica delle linee germinali e di alcuni tumori. La metilazione del DNA a livello del promotore, che regola l'attivazione di un gene, riduce i livelli di produzione della proteina.

**Antigeni a bassa specificità tumorale.** Fanno parte di questa categoria gli antigeni di differenziazione ed antigeni altamente espressi.

**Gli antigeni di differenziazione** sono antigeni espressi da un tipo particolare di tumore ma che si ritrovano anche nel tessuto normale da cui derivano. Molti antigeni di differenziazione sono localizzati nelle cellule del melanoma in cui la proteina, corrispondendo all'antigene, è coinvolta nella biosintesi della melanina. Sorprendentemente in questi tumori sono stati identificati linfociti che riconoscono gli antigeni pur essendo espressi su cellule normali.

Infatti, di solito, i linfociti non riconoscono molecole espresse sulle proprie cellule, perciò si ha una tolleranza verso tutto ciò che appartiene al proprio corpo, ma probabilmente in questo caso, la tolleranza non è completa.

CEA, l'antigene carcinoembriogenico è altamente espresso nel tumore del colon-retto ed in altri tumori epiteliali ma si ritrova anche con una bassa espressione su cellule epiteliali normali del tratto intestinale <sup>(7)</sup>.

Il noto PSA per il tumore alla prostata, è espresso in tessuti tumorali ma anche in tessuti normali.

Esempi di **antigeni altamente espressi** sono l'oncogene e fattore di crescita ERBB2 (NEU/Her2) che è superespresso in molti tumori epiteliali come il carcinoma dell'ovaio oppure del seno per amplificazione genica oppure per aumento di trascrizione. Per questi antigeni sarebbe favorito un trattamento di immunoterapia per combattere il tumore, ma è sempre difficile capire la differenza esatta di espressione tra il tumore ed il tessuto normale cioè fino a che soglia è possibile non indurre una risposta immune contro le proprie cellule. Infatti ci sarebbe il rischio di induzione di malattie autoimmuni anche se nei vari protocolli di immunoterapia ad oggi studiati, non sono mai state riscontrate <sup>(8)</sup>.

La ricerca di antigeni tumorali come diagnosi precoce di un tumore presenta notevoli limitazioni. Questi antigeni tumorali non sempre sono prodotti solo da cellule maligne ma si ritrovano anche in cellule normali.

Si parla sempre di un aumento del valore di espressione che può essere indice di una patologia maligna ma anche di una semplice infiammazione, quindi una diagnosi corretta di neoplasia deve sempre essere accompagnata ad altre indicazioni clinico- diagnostiche.

Identificare l'insorgenza di un tipo di tumore usando un antigene tumorale non è corretto perché gli antigeni tumorali, come premesso, possono essere presenti su più tipi di cellule maligne e non identificare semplicemente un tipo specifico di tumore.

Infatti CEA, ad esempio è espresso dal tumore dell'intestino ma anche dal tumore al polmone. Inoltre non sempre l'insorgenza del tumore è accompagnata da elevati livelli di espressione di antigeni tumorali, perciò ci sono molti casi nei quali l'analisi di antigeni tumorali non riesce ad essere predittiva dell'insorgenza del tu-

more stesso e può essere anche fuorviante.

L'identificazione dell'espressione di un antigene tumorale può essere invece molto più utile durante il corso di un protocollo di cura per capire quanto sia efficace la terapia somministrata sulla progressione del tumore stesso. La prevenzione rimane comunque fondamentale e quindi gli screening sono auspicabili, con i limiti intrinseci di un approccio su grandi numeri di popolazione.

Le nuove ricerche mirano ad identificare i primi segni del tumore nel sangue, in conseguenza di ciò in futuro si parlerà di biopsia liquida. Finora restano ancora esami molto validi la ricerca del sangue occulto nelle feci, come screening per il tumore al colon, il Pap test per le donne, la ricerca dell'HPV e la mammografia con ecografia per il tumore della mammella.

## Bibliografia

1. P. van der Bruggen, C. Traversari, P. Chomez et al., A gene encoding an antigen recognized by a by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma *Science*, vol.254,no.5038,pp.1643–1647, 1991.
2. Nathalie Vigneron. Human Tumor Antigens and Cancer Immunotherapy. *BioMed Research International* Volume 2015, Article ID 948501, 17 pages.
3. P. G. Coulie, B. J. van den Eynde, P. van der Bruggen, and T. Boon, Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, vol.14, no.2,pp.135–146,2014.
4. G.G.Kenter,M.J.P.Welters,A.R.P.M.Valentijnetal., Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvarintraepithelial neoplasia, *The New England Journal of Medicine*, vol. 361, no. 19,pp.1838–1847,2009.
5. J.Huang,M.El-Gamil,M.E.Dudley,Y.F.Li,S.A.Rosenberg, and P. F. Robbins, T cells associated with tumor regression recognize frame shifted products of the CDKN2A tumor suppressor gene locus and a mutated HLA class I gene product, *JournalofImmunology*,vol.172,no.10,pp.6057–6064,2004.
6. O. de Backer, K. C. Arden, M. Boretti et al., Characterization of the GAGE genes that are expressed in various human cancers and innormal testis *Cancer Research*,vol.59,no.13,pp.3157– 3165,1999.
7. S.Hammarstrom,“The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues,” *Seminars in Cancer Biology*, vol. 9, no. 2,pp.67–81,1999
8. N.Vigneron,V.Stroobant,B.J.vandenEynde,and P.vander Bruggen, Database of T cell-defined human tumor antigens: the 2013update,*Cancer immunity*,vol.13,p.15,2013