

Metilazione genica come biomarcatore di aggressività: efficacia della combinazione di geni umani e virali nella identificazione di lesioni cervicali di alto grado

***Morena Trevisan¹, Chiara Grasso¹, Laura Gaetano¹, Valentina Fiano¹, Carlotta Sacerdote²,
Anna Gillio Tos³ e Laura De Marco^{1,2,3}***

laboratorio.epidemiologia@cpo.it

1 Laboratorio Epidemiologia Molecolare, CeRMS- Università di Torino e CPO Piemonte

2 Epidemiologia dei Tumori, AOU Città della Salute e della Scienza e CPO Piemonte, Torino

3 Centro Unico Cervico-Vaginale, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

**METILAZIONE GENICA COME BIOMARCATORE DI AGGRESSIVITÀ:
EFFICACIA DELLA COMBINAZIONE DI GENI UMANI E VIRALI NELLA
IDENTIFICAZIONE DI LESIONI CERVICALI DI ALTO GRADO**

BACKGROUND

Test hrHPV-DNA

sensibile

poco specifico
(lesioni di alto grado)

test di triage

*metilazione genica
nuovi biomarcatori*

OBIETTIVI

*Combinazione della metilazione in geni selezionati può aumentare l'efficacia di
identificazione di **hgCIN**?*

popolazione non sottoposta
a screening

Associazione metilazione **FAM19A4** (FAM)
hsa-mir124-2 (MIR) e **hgCIN**

Efficacia combinazione gene **FAM19A4** o
hsa-mir124-2 + gene virale **HPV L1**

METODI

POPOLAZIONE NON SOTTOPOSTA A SCREENING RECLUTATA A CURITIBA (BRASILE)

DNA 376 donne
(età 15-47)

204 controlli no lesioni (51 HPV+, 153 HPV-)

172 hgCIN (103 CIN2, 69 CIN3)

METILAZIONE

FAM19A4* e *hsa-mir124-2

QIASure Methylation test (Qiagen)

HPV L1 (*CpGs 5601-5616*) (N=93, HPV16,18,31,45)

PCR *home-made* e pyrosequencing*

**Fiano, PONE 2018*

ANALISI STATISTICA

OR adj per età, fumo, etnia e n° partners
(*stima associazione metilazione – hgCIN*)

RISULTATI (1)

FAM19A4 (FAM) e **hsa-mir 124-2** (MIR) - QIAsure Methylation test (Qiagen)

Metilazione in almeno in un gene

- 60/204 (29.41%) controlli
(14/51 HPV+, 46/153 HPV-)
- 69/103 (66.9%) **CIN2**
- 59/69 (85.5%) **CIN3**

Sensibilità (IC 95%)

- CIN2: 67%** (57.9-76.0) vs **38,1%** (24.8-53.4)
- CIN3: 86%** (77.2-93.8) vs **66,7%** (48.4-84.0)

Specificità (IC 95%)

CIN2/3: 71% (64.3-76.8)

RISULTATI (2)

FAM19A4 (FAM) e **hsa-mir 124-2** (MIR) - QIAsure Methylation test (Qiagen)

ASSOCIAZIONE METILAZIONE FAM e MIR e RISCHIO di hgCIN

GENI	CO	CIN2/3	adj OR*	CIN2	adj OR*	CIN3	adj OR*
FAM19	204	172	7,13 (4,23-11,99)	103	4,67 (2,61-8,36)	69	14,46 (6,64-11,99)
MiR	204	172	11,26 (6,31-20,09)	103	6,71 (3,12-14,48)	69	12,88 (6,56-25,28)

ASSOCIAZIONE METILAZIONE FAM e MIR e RISCHIO di hgCIN

STRATIFICAZIONE PER ETA'

	GENI	CO	CIN2/3	adj OR	adj OR*
<35 YEARS	FAM19	133	120	8,26 (4,61-14,80)	6,46 (3,45-12,08)
	MiR	133	120	10,18 (4,73-21,93)	7,98 (3,45-18,46)
≥35 YEARS	FAM19	71	52	16,40 (5,33-50,44)	13,58 (4,41-43,87)
	MiR	71	52	17,72 (6,90-45,62)	29,84 (8,94-99,57)

*OR adj per età, fumo, etnia e n° partners

RISULTATI (3)

HPV L1 (CpGs 5601-5616) (N=93, HPV16,18,31,45) – §pyrosequencing

METILAZIONE <i>MIR</i> e <i>HPV L1_1</i>	CIN2/CIN3	CO TUTTI	adj OR*
almeno uno met	37	11	13,46 (7,28-24,89)
entrambi	41	1	132,26 (17,32- ∞)

metilazione del gene **MIR**
+
metilazione del gene **HPV L1**

**aumento dell'associazione
rischio hgCIN**

METILAZIONE <i>MIR</i> e <i>HPV L1_1</i>	CIN2	CO TUTTI	adj OR*
almeno uno met	27	11	9,73 (4,95-19,15)
entrambi	25	1	49,07 (6,02-399,64)

METILAZIONE <i>MIR</i> e <i>HPV L1_1</i>	CIN3	CO TUTTI	adj OR*
almeno uno met	10	11	27,86 (11,40-68,07)
entrambi	16	1	448,81 (52,90- ∞)

CONCLUSIONI

“QIASure Methylation test” ha dimostrato un tasso di positività per hgCIN più elevato rispetto a quello dichiarato dal produttore.

La metilazione di hsa-mir124-2 è più predittiva, e la sua combinazione con la metilazione in HPV L1 aumenta fortemente l’associazione con hgCIN.

I risultati **supportano** il ruolo della **metilazione come marker di aggressività** suggerendo la possibilità di **utilizzo combinato di geni selezionati umani** e virali per affinare la determinazione del **rischio di hgCIN**.



.....GRAZIE DELL' ATTENZIONE.....

laboratorio.epidemiologia@cpo.it

**CONVEGNO NAZIONALE GISCI: 1999-2019 VENTI ANNI DI APPROPRIATEZZA
POSTER PRESENTAZIONE ORALE
RICCIONE 31 MAGGIO 2019**