

Glioblastoma: la risposta dei pazienti alle cure è condizionata da fattori genetici. Alphagenics Biotech ha sviluppato un kit diagnostico per valutare il silenziamento mediante metilazione del promotore del gene MGMT, cui è legata l'efficacia delle chemioterapie.

**Stefania Zulian / Milena Sinigaglia**

# Conoscere per curare

**I**l Glioblastoma Multiforme (GBM) è il tipo più maligno di astrocitoma, il tumore cerebrale maggiormente diffuso. I glioblastomi infatti coprono il 15 - 20 % dei tumori del sistema nervoso centrale (SNC) e lo 0,85-2 % di tutti i tumori cerebrali primari. Questa patologia di solito si verifica in pazienti di età superiore a cinquant'anni mentre è rara nei pazienti di età inferiore ai trenta. I sintomi possono includere convulsioni, deficit neurologico focale (problemi di debolezza o di discorso), mal di testa, cambiamenti di personalità e perdita della vista. Attualmente la risonanza magnetica (MRI) è la tecnica di imaging preferita per la diagnosi e una biopsia è in genere necessaria per la diagnosi definitiva. Continui studi di neurochirurgia e neuro-oncologia cercano ogni giorno di migliorare la prognosi del glioblastoma, anche attraverso studi di biologia molecolare e l'analisi dei meccanismi che stanno alla base di questa patologia.

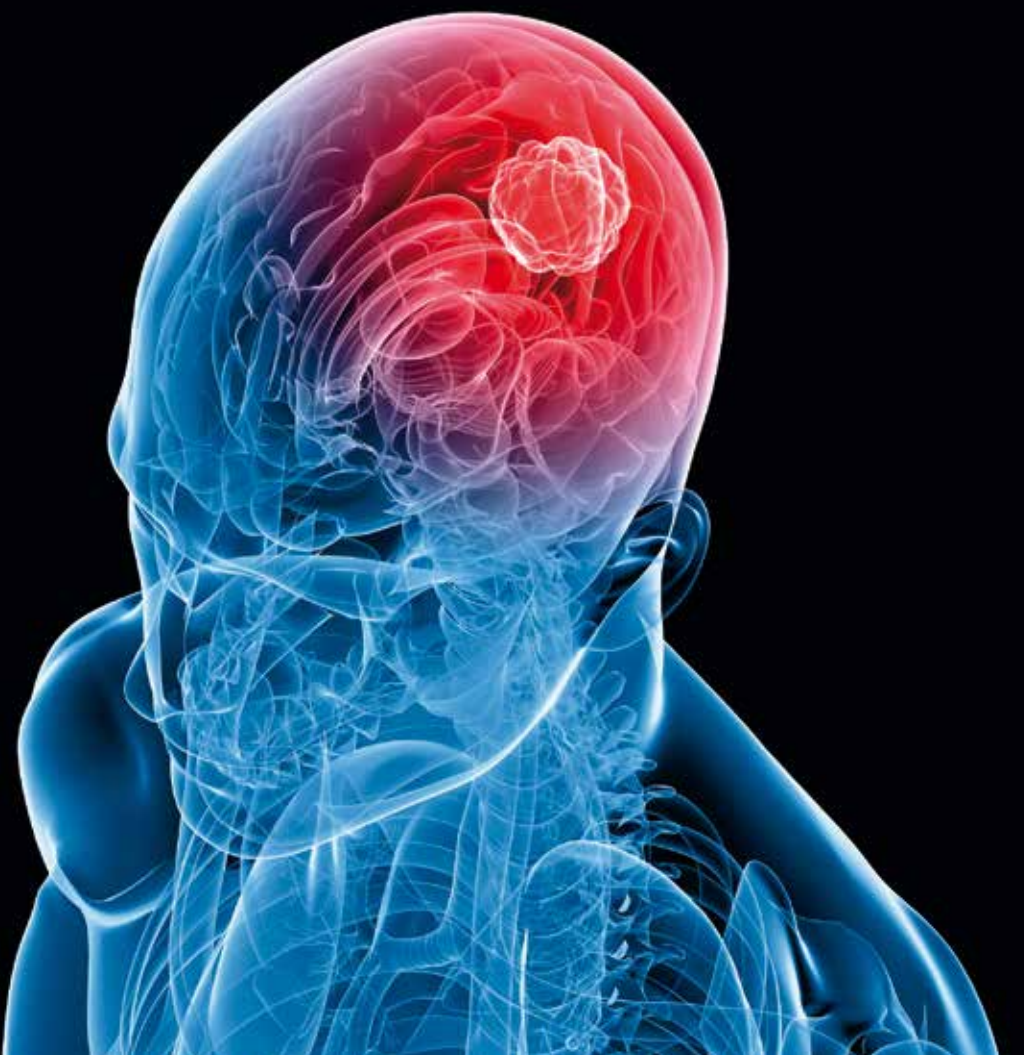


Sul versante delle terapie, la risposta dei pazienti varia secondo i casi e può accadere che specifici fattori inducano resistenza all'azione dei farmaci, con conseguente fallimento delle cure. Conoscere precocemente tali fattori si rivela decisivo per una strategia d'attacco al tumore che aumenti le probabilità di sopravvivenza. Nel caso del glioblastoma è stato appurato che livelli elevati di attività del gene MGMT (O-metilguanina-metiltransferasi) nelle cellule cancerose generano un fenotipo resistente all'effetto terapeutico degli agenti alchilanti, fattore decisivo del fallimento della

## To know to be able to cure

Glioblastoma: patients' response to treatment is linked to genetic factors. Alphagenics Biotech has developed AlphaReal MGMT, a diagnostic kit to assess silencing via MGMT gene promoter methylation that increases the effectiveness of chemotherapy.

Glioblastoma Multiforme (GBM) is the most malignant kind of astrocytoma, the most common primary brain tumor. As a matter of fact, glioblastomas make up 15% - 20% of central nervous system tumors and 0.85% - 2% of all primary brain tumors. This pathology usually occurs in patients aged over 50 whilst it is rarely found in patients younger than 30 years of age. Symptoms can include seizures, focal neurologic deficit (weakness, numbness or impaired speech), headache, personality changes and loss of vision. At present, magnetic resonance imaging (MRI) is the preferred imaging technique to detect glioblastoma and a biopsy is generally necessary for the final diagnosis. Every day, ongoing neurosurgery and neuro-oncology studies try to improve the prognosis of glioblastoma, also through molecular biology studies and the analysis of mechanisms that underlie this pathology. As far as therapies are concerned, patients' response



terapia antitumorale. Nel contempo, il silenziamento mediante meccanismo epigenetico del gene MGMT è associato a una diminuzione dell'espressione di MGMT e a una ridotta capacità di riparazione del DNA. A livello clinico il silenziamento di MGMT è associato a una sopravvivenza generalmente maggiore in pazienti che, oltre alla radioterapia, sono stati sottoposti a chemioterapia con agenti alchilanti quali carmustina o temozolomide. Valutare lo stato del meccanismo di silenziamento di MGMT è considerato per questo un importante biomarcatore predittivo del beneficio ottenibile dalla terapia con agenti alchilanti nel glioblastoma.

Nel corso dello sviluppo del tumore, il silenziamento dei geni tramite metilazione del DNA è un importante meccanismo precoce attraverso il quale vengono disattivati i geni oncosoppressori. Dotarsi dunque di nuovi strumenti di indagine è un passo importante per individuare la via terapeutica più corretta. Alphagenics Biotech ha sviluppato un kit diagnostico in vitro per la diagnosi del glioblastoma, chiamato AlphaReal MGMT, che ha lo scopo di valutare lo stato di silenziamento mediante metilazione del promotore del gene MGMT. Deriva da ciò un indicatore della risposta dei tumori al cervello (gliomi) al trattamento con temozolomide, partendo dall'analisi di tessuti fissati in formalina e inclusi in paraffina. L'utilizzo di questo kit potrà aiutare il medico nel trattamento dei vari casi clinici, dal momento che solamente i pazienti con glioblastoma contenente un promotore di MGMT silenziato beneficiano del trattamento con temozolomide. È quindi fondamentale conoscere lo stato di metilazione del promotore del gene MGMT nelle cellule tumorali del paziente al fine di evitare la somministrazione di un farmaco che si può rivelare fallimentare e che andrebbe somministrato ai soli pazienti con la più alta possibilità di trarre beneficio da esso. ●

changes depending on the case and it may happen that specific factors cause resistance to the effect of drugs, with ensuing treatment failure. Knowing these factors well in advance is decisive to identify the right cancer attack strategy that increases the probability of survival. In the case of glioblastoma it was proved that high levels of activity by the MGMT gene (also known as O-methylguanine-methyltransferase) in cancer cells generate a phenotype that is resistant to the therapeutic effect of alkylating agents, a decisive factor in the failure of anti-cancer therapy. At the same time, silencing via an epigenetic mechanism of the MGMT gene is associated with the reduction in the expression of MGMT and a reduced DNA repair capacity. At clinical level, the silencing of the MGMT gene is associated with a level of survival that is generally higher in patients that, besides radiotherapy, undergo chemotherapy with alkylating agents such as carmustine or temozolomide. Thus, assessing the state of the MGMT silencing mechanism is considered an important biomarker to predict the benefit that might be obtained from the therapy using alkylating agents in the glioblastoma. As the tumor develops, the silencing of the gene through DNA methylation is an early and important mechanism to deactivate tumor suppression genes. Thus, obtaining new investigating tools is an important step to identify the most correct therapeutic route. Alphagenics Biotech has developed an in-vitro diagnostic kit to detect the glioblastoma called AlphaReal MGMT, that has the purpose of assessing the silencing stage by methylation of the MGMT gene promoter as indicator of the response of brain tumors (gliomas) to the treatment by temozolomide, starting from the analysis of tissues fixed in formalin and included in paraffin. The use of this kit may help doctors treat the various clinical cases, as only patients with glioblastoma containing a silenced MGMT promoter benefit from the treatment with temozolomide. Thus it is extremely important to know the state of methylation of the MGMT gene promoter in the patient's tumor cells in order to avoid administering a drug that can turn to be a failure and that should be only administered to patients with the highest possibility of benefitting from it. ●

#### RIFERIMENTO CONTACT

**Tiziano Conca**

Alphagenics Biotech

t.conca@alphagenicsbiotech.com