

# Ricerca e validazione di un biomarcatore plasmatico per migliorare la sorveglianza negli individui con sindrome di Lynch: studio istituzionale prospettico

---

S.S. Tumori Ereditari Apparato Digerente (Dr. Marco Vitellaro PI; Dr. Stefano Signoroni CoPI;)  
S.C. Epigenomica e Biomarcatori dei Tumori Solidi (Dr. Mattia Boeri)  
S.S. Bioinformatica e Biostatistica (Dr. Paolo Verderio; Dr. Chiara Maura Ciniselli)  
S.S. Epigenomica Molecolare (Dr. Manuela Gariboldi, Dr. Susanna Zanutto)  
S.S.D. Biologia Integrata dei Tumori Rari (Dr. Loris De Cecco)  
S.C. Gastroenterologia – Endoscopia Digestiva (Dr. Paolo Cantù)  
S.C. Anatomia Patologica 1 (Dr. Massimo Milione)  
S.S.D. Ricerca Nutrizionale e Metabolomica (Dr. Patrizia Pasanisi)

---



Fondazione IRCCS  
Istituto Nazionale dei Tumori

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

## **Identificazione di biomarcatori plasmatici per migliorare la sorveglianza negli individui con sindrome di Lynch: studio istituzionale prospettico**

**Pazienti reclutati: 103** (obiettivo finale 110) - 43 maschi e 60 femmine.

**Tutti i pazienti hanno diagnosi accertata di LS:**

21 MLH1, 49 MSH2, 22 MSH6 e 11 PMS2.

**Al reclutamento (T0) tutti i pazienti hanno eseguito:**

- Visita clinica durante la quale sono stati raccolti parametri antropometrici e informazioni relative le loro abitudini alimentari mediante questionario validato EPIC;
- Prelievo di sangue (in seguito processato per il recupero del plasma per stoccaggio e successive analisi);
- Raccolta di campione di urine da cui è stato estratto e stoccato il cell-free-DNA per future analisi;
- Raccolta di campione di feci.

## **Prelievi successivi al tempo di reclutamento:**

- T0A (3 mesi): 84 pazienti hanno eseguito un nuovo prelievo di sangue;
- T0B (6 mesi): 51 pazienti;
- T0C (9 mesi): 10 pazienti.

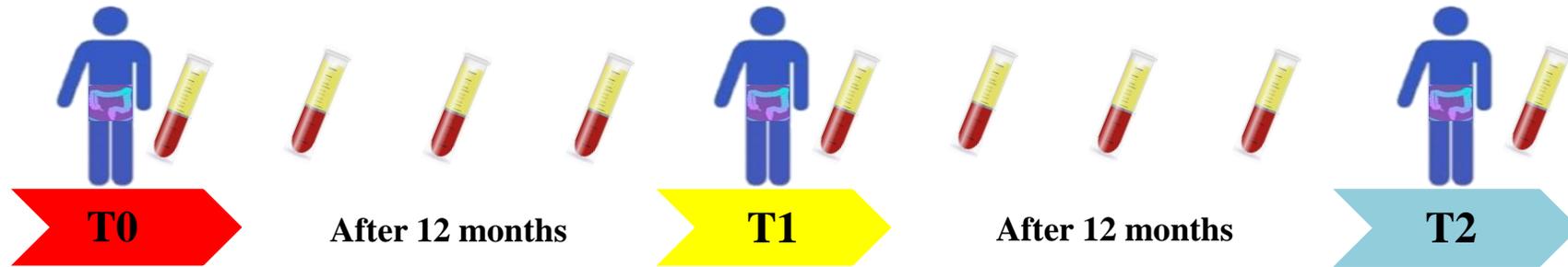
Per i tutti i pazienti è in fase di programmazione il controllo endoscopico a T1 (12 mesi dal T0) con nuovo campionamento di sangue (plasma) urine, feci e visita clinica.

# *The BioLynch study:*

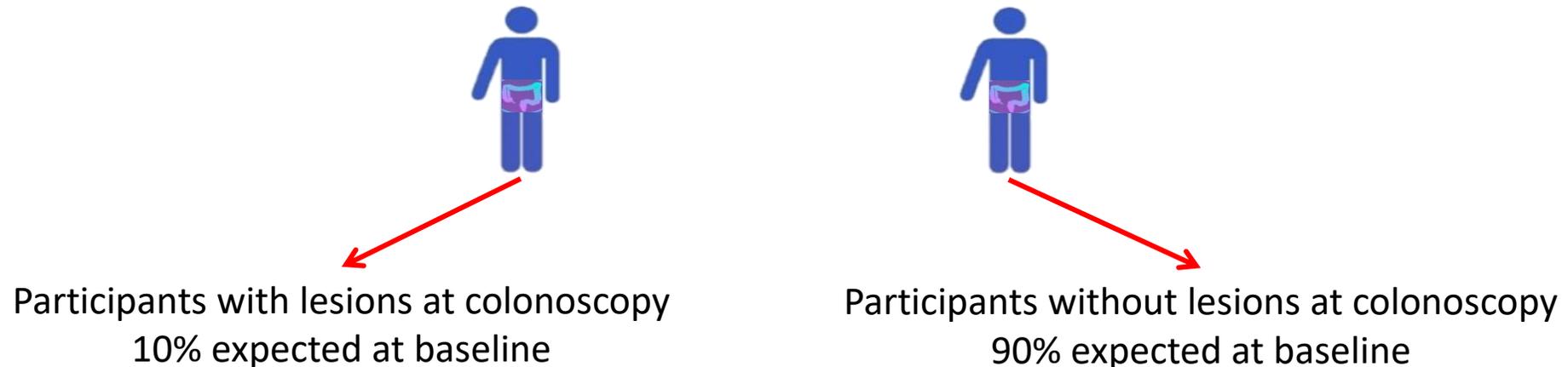
## *Identification of cancer-related biomarkers in plasma to improve surveillance*

### Hypothesis:

MSI can be measured in blood for detecting early colorectal lesions in LS subjects, to increase the effectiveness of surveillance

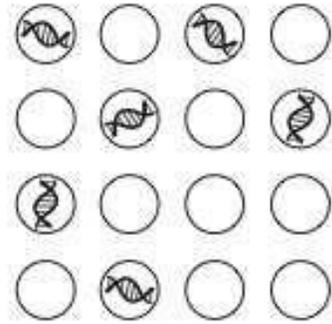
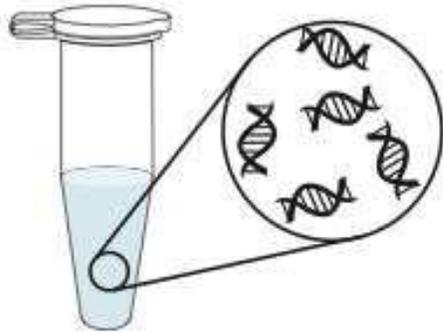


**MSI by dPCR analysis of 9 plasma samples from over 100 participants**

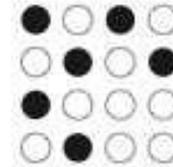


# The dPCR platform for ctDNA analysis

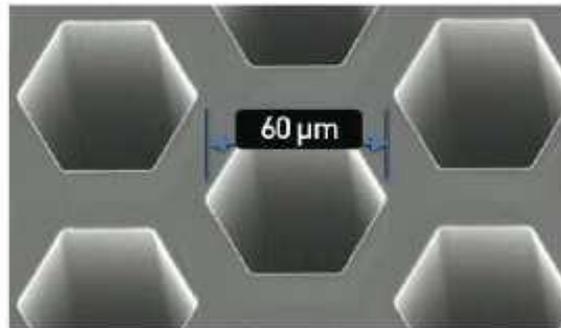
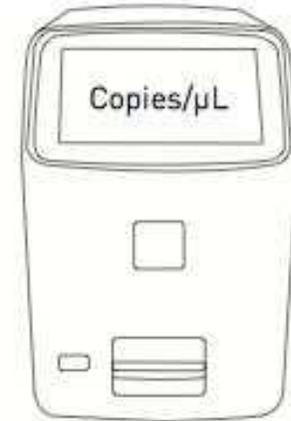
## QuantStudio™ 3D Digital PCR System (Thermo Fisher)



Sample partitioned into many reactions



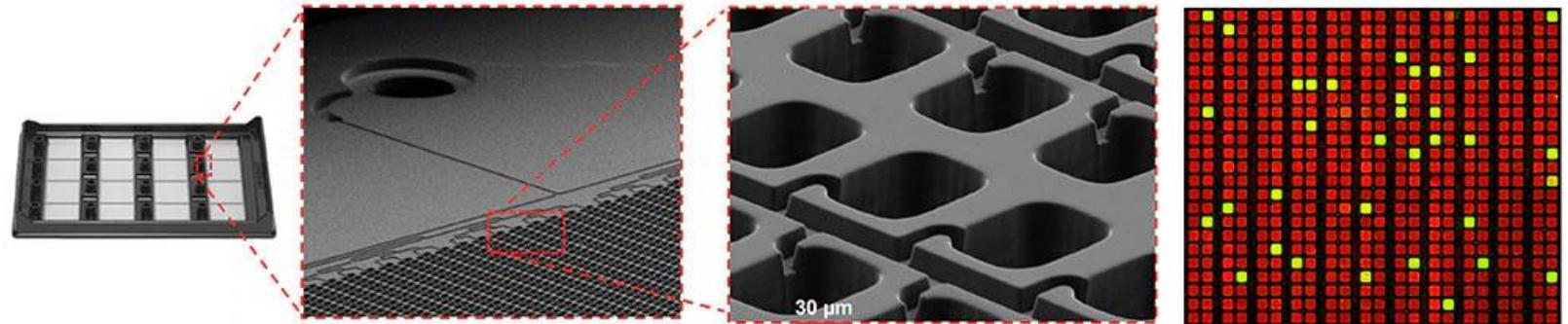
● Positive reactions  
○ Negative reactions



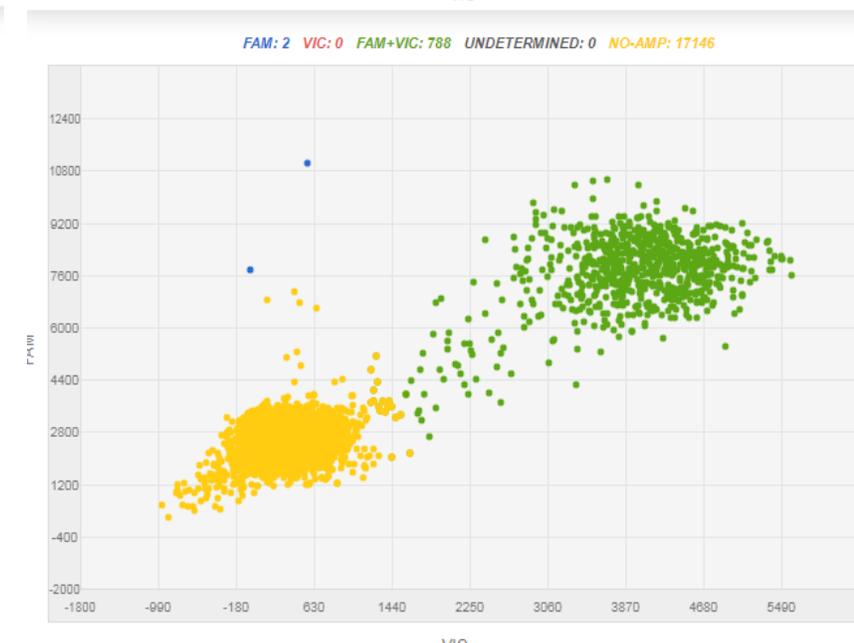
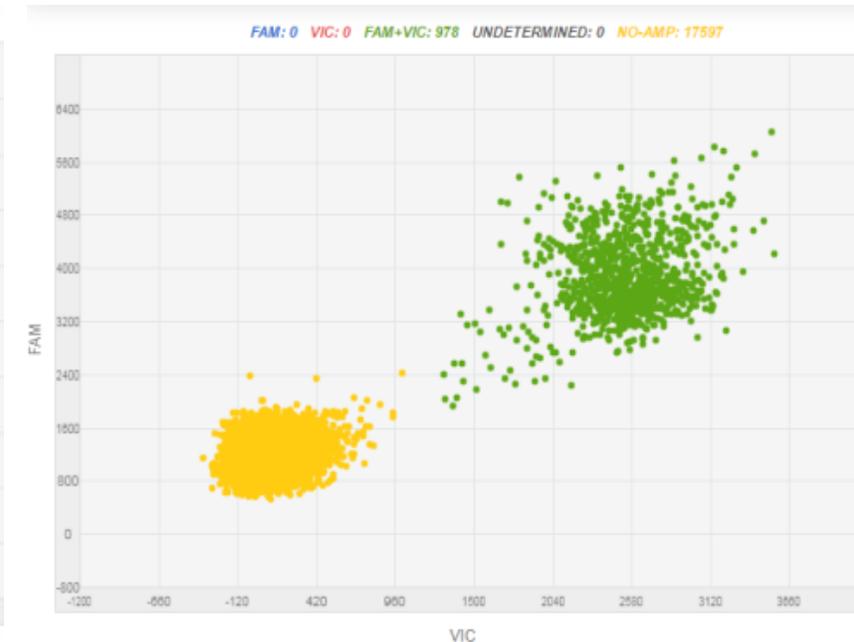
# The **NEW** dPCR platform for ctDNA analysis



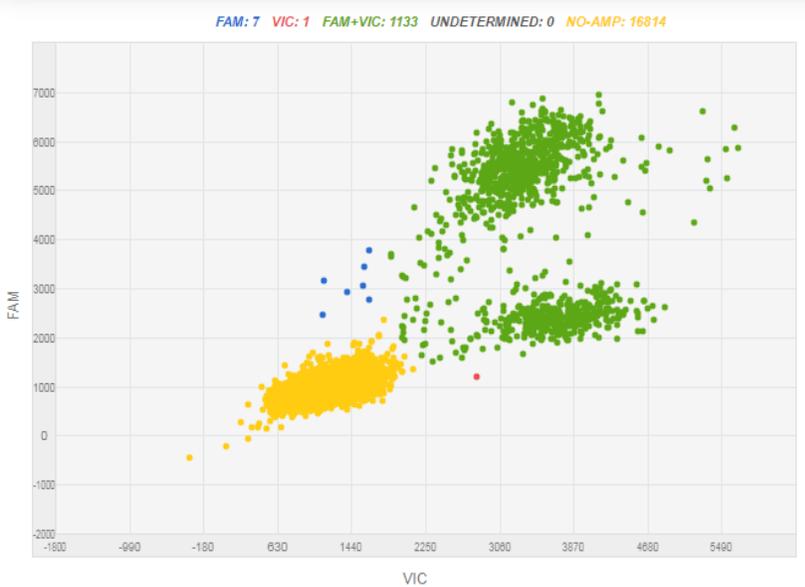
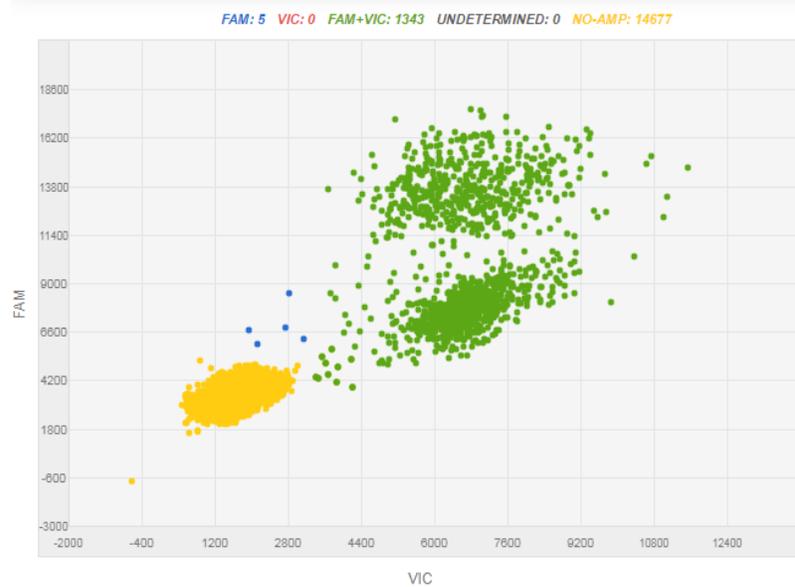
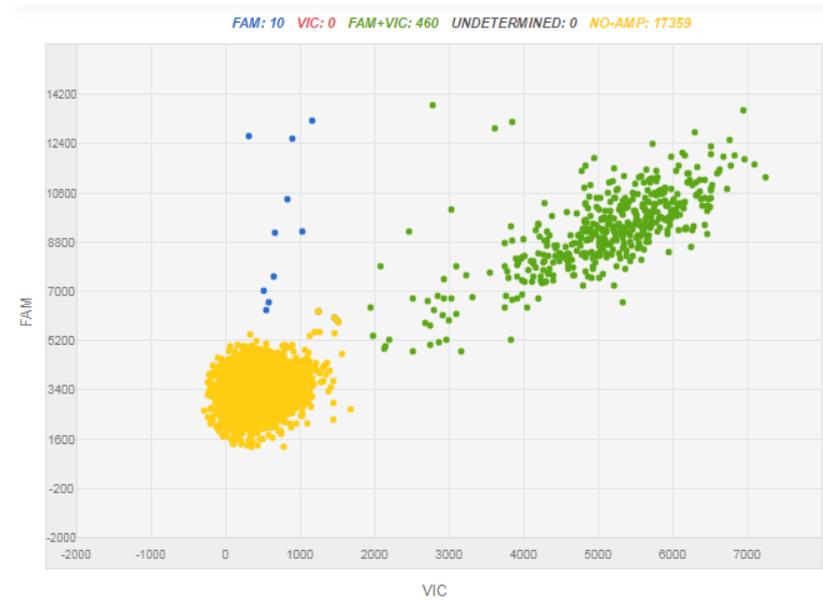
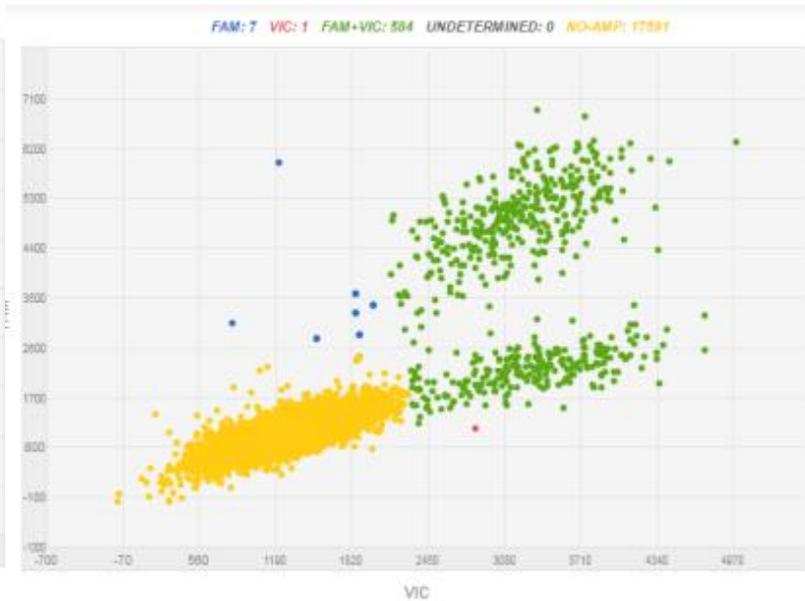
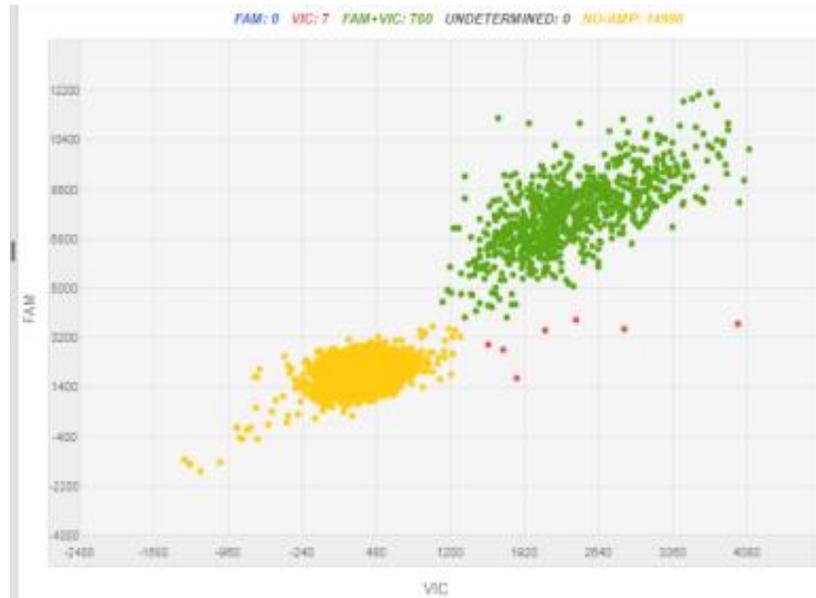
From 1 to 16  
samples analyzed  
simultaneously



# Two participants without lesions at baseline



# Two participants with lesions at baseline



# ANAMNESI NUTRIZIONALE e COMPOSIZIONE CORPOREA

## Questionario alimentare EPIC



**PROGETTO COS**

Studio Europeo sull'interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali nell'insorgenza del tumore della mammella prima dei 40 anni

Finanziato da:  
• Comunità Europea

Coordinato da:  
• Unità di Epidemiologia, Istituto Nazionale Tumori  
Via Venezian 1-20133 Milano  
Tel. 02/23902868 - 02/70601853

Le domande del questionario si riferiscono alla alimentazione che lei ha seguito nell'anno precedente la diagnosi di cancro al seno.  
Se, nel corso dell'anno precedente la diagnosi, lei avesse modificato in maniera importante la sua dieta, la preghiamo di compilare il questionario riferendosi alla alimentazione prima di tale cambiamento.

Molte persone hanno cambiato la propria dieta in seguito all'allarme "Mucca pazza". Se anche lei avesse modificato la sua dieta per questo motivo, la preghiamo di compilare il questionario riferendosi alla alimentazione prima di tale cambiamento.

## Bilancia bioimpedenziometrica (BIA)

- MONOFREQUENZA
- SEGMENTALE (braccia, tronco, gambe)
- STAMPANTE INTEGRATA
- BILANCIA CLASSE III NAWI
- PESO MAX 200 Kg
- COMPATIBILE CON SOFTWARE PER PC
- CALIBRAZIONE IMPEDENZA AD OGNI PAZIENTE



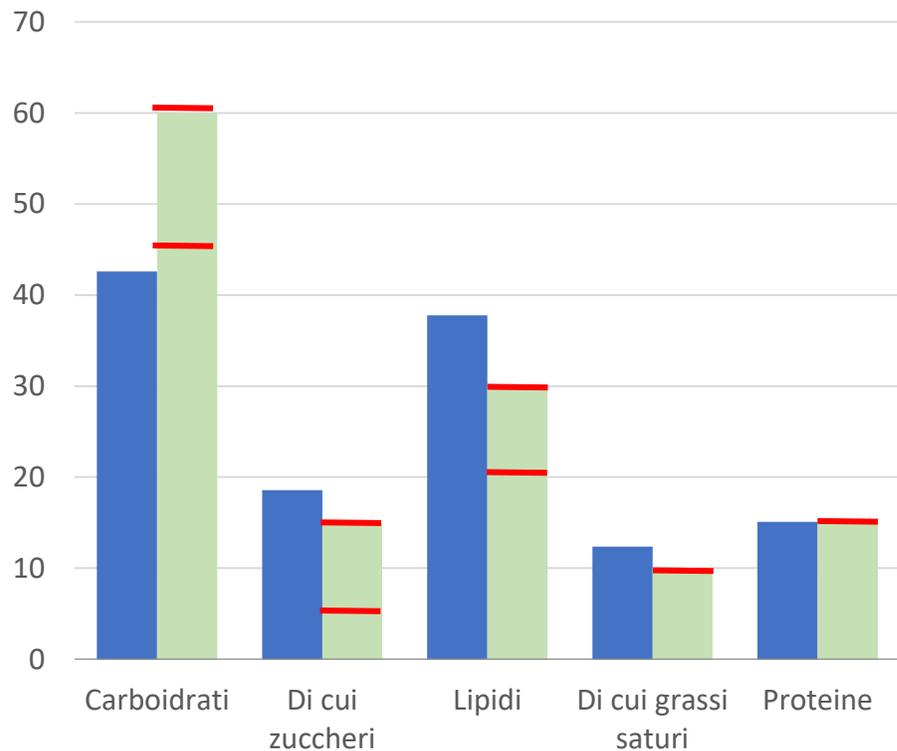
**TANITA** Professional body composition analyzer  
Monitoring Your Health Professional body composition analyzer - I PRODOTTI



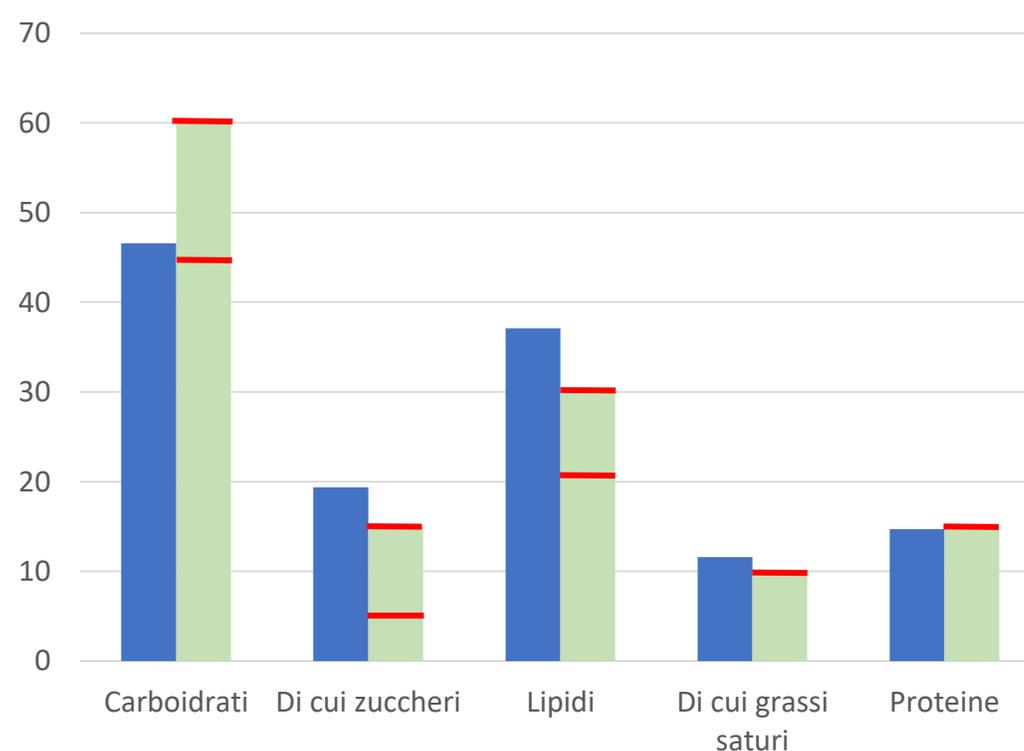
<b>VARIABILE ANTROPOMETRIA</b>	<b>UOMINI</b>	<b>DONNE</b>
	Media ± SD	Media ± SD
<b>Età (anni)</b>	51.3 ± 13.4	51.2 ± 12.5
<b>Altezza (cm)</b>	173.9 ± 8.1	160.0 ± 6.6
<b>Peso (kg)</b>	77.5 ± 13.4	63.3 ± 13.3
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.7 ± 4.2	25.1 ± 6.5
<b>Circonferenza vita (cm)</b>	90.2 ± 10.0	79.2 ± 13.4
<b>Circonferenza fianchi (cm)</b>	98.7 ± 8.2	99.6 ± 11.4
<b>Rapporto Vita/Fianchi</b>	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1
<b>Rapporto Vita/Altezza</b>	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1
<b>Massa grassa (g)</b>	22.4 ± 6.8	32.0 ± 9.1
<b>Massa grassa (%)</b>	18.3 ± 7.9	21.3 ± 10.0
<b>Grasso viscerale (%)</b>	10.2 ± 4.7	6.9 ± 4.6
<b>Massa magra (g)</b>	57.3 ± 6.9	39.9 ± 4.5
<b>Metabolismo Basale (Kcal)</b>	1754.9 ± 225.0	1272.6 ± 149.9

VARIABILE ALIMENTI	UOMINI		DONNE	
	QUANTITA' (g/die)	FREQUENZA (die)	QUANTITA' (g/die)	FREQUENZA (die)
	Media ± SD		Media ± SD	
Pasta	58.27 ± 52.9	0.6 ± 0.4	48.8 ± 39.7	0.6 ± 0.4
Cereali raffinati	137.2 ± 67.6	2.6 ± 1.6	135.6 ± 81.3	3.1 ± 2.0
Cereali integrali	27.6 ± 38.0	0.5 ± 0.7	37.1 ± 49.5	0.7 ± 1.1
Legumi	40.7 ± 59.4	0.6 ± 0.6	28.7 ± 40.2	0.4 ± 0.5
Carne bianca	33.9 ± 24.8	0.5 ± 0.3	30.3 ± 19.8	0.5 ± 0.3
→ Carni rosse	61.6 ± 46.8	0.6 ± 0.4	41.8 ± 35.1	0.4 ± 0.3
→ Affettati e carne processata	25.9 ± 17.4	0.4 ± 0.2	22.8 ± 17.3	0.4 ± 0.2
Pesce	58.5 ± 49.8	0.5 ± 0.3	37.9 ± 24.1	0.4 ± 0.2
Uova	22.7 ± 12.8	0.4 ± 0.2	22.4 ± 13.0	0.4 ± 0.2
Latte	140.3 ± 320.5	1.1 ± 2.2	139.6 ± 248.7	1.2 ± 2.1
Formaggi	63.8 ± 57.4	1.1 ± 0.7	46.7 ± 32.2	1.1 ± 0.6
Verdura	220.7 ± 148.2	2.9 ± 1.5	182.9 ± 99.8	2.5 ± 1.1
Patate	36.8 ± 31.6	0.3 ± 0.2	31.3 ± 22.0	0.2 ± 0.1
Frutta	245.7 ± 155.8	2.1 ± 1.4	233.3 ± 134.3	2.1 ± 1.2
→ Dolci e zuccheri	111.8 ± 74.1	6.1 ± 3.7	112.5 ± 71.8	6.1 ± 3.8
→ Bevande zuccherate	123.8 ± 183.6	0.8 ± 1.1	64.1 ± 87.7	0.4 ± 0.6
Bevande alcoliche	192.8 ± 207.1	1.3 ± 1.4	54.4 ± 89.3	0.3 ± 0.6
Frutta secca	8.5 ± 10.7	0.3 ± 0.2	13.4 ± 20.0	0.6 ± 0.7
Olio	33.5 ± 20.7	4.2 ± 2.3	27.5 ± 12.5	3.8 ± 1.6
Burro	3.3 ± 3.1	0.7 ± 0.5	3.0 ± 3.6	0.6 ± 0.5

## UOMINI



## DONNE

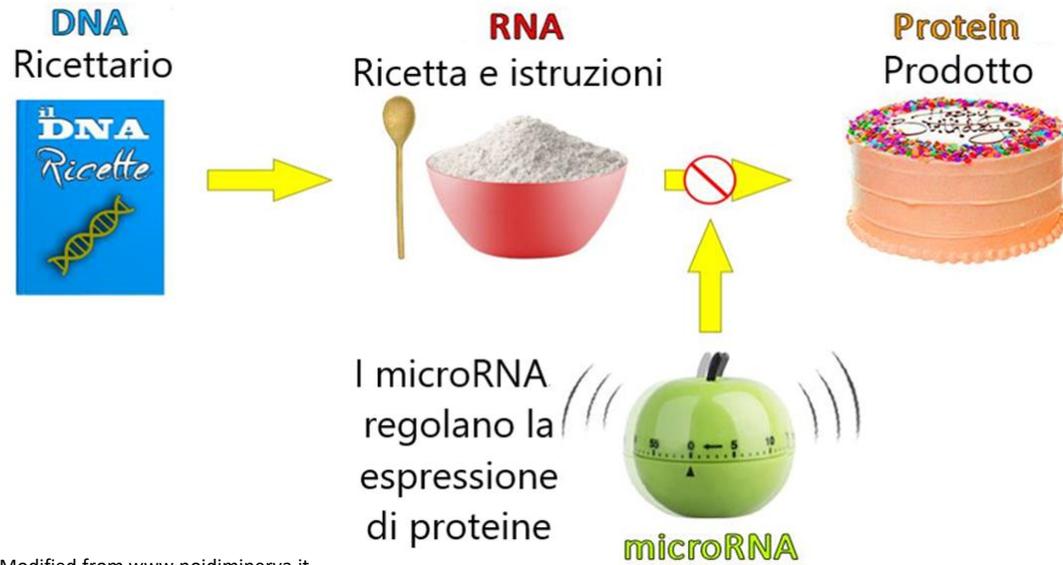


■ Studio Biolynch ■ LARN — Cut-off LARN

VARIABLE NUTRIENTI (%)	UOMINI	DONNE	LARN
	%	%	%
Carboidrati	42.6	46.6	45-60
Di cui zuccheri	18.6	19.4	5-15
Lipidi	37.8	37.1	20-30
Di cui grassi saturi	12.4	11.6	<10
Proteine	15.1	14.7	10-15

<b>VARIABLE</b>	<b>UOMINI</b>	<b>DONNE</b>	<b>LARN</b>
	Media ± SD	Media ± SD	Media
<b>Fibra (g)</b>	23.0 ± 8.5	23.0 ± 9.0	30 g
<b>Alcool (g)</b>	15.7 ± 16.8	4.4 ± 7.3	nd
<b>Colesterolo (mg)</b>	387.4 ± 135.6	325.8 ± 117.4	<300 mg

# Cosa sono i microRNA?



Modified from [www.noidiminerva.it](http://www.noidiminerva.it)

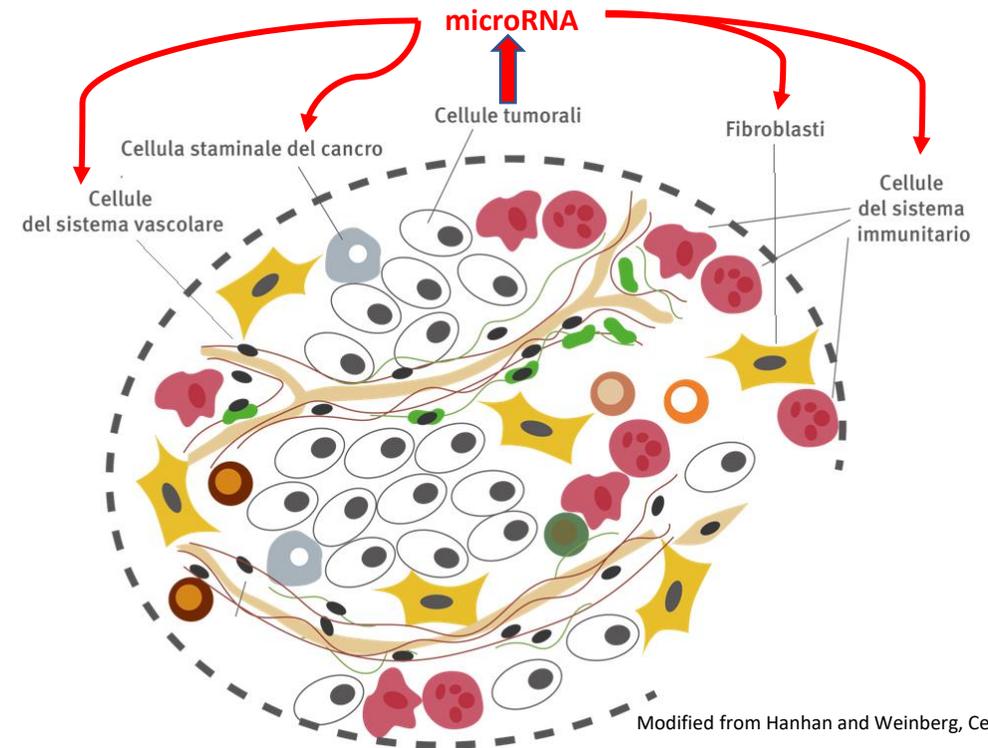
## I microRNA si trovano ovunque



Noi li cerchiamo nelle feci  
(perché provengono dall'intestino)

# ...e a cosa serve studiarli?

Le cellule tumorali possono usare i microRNA per «manipolare» le cellule sane.

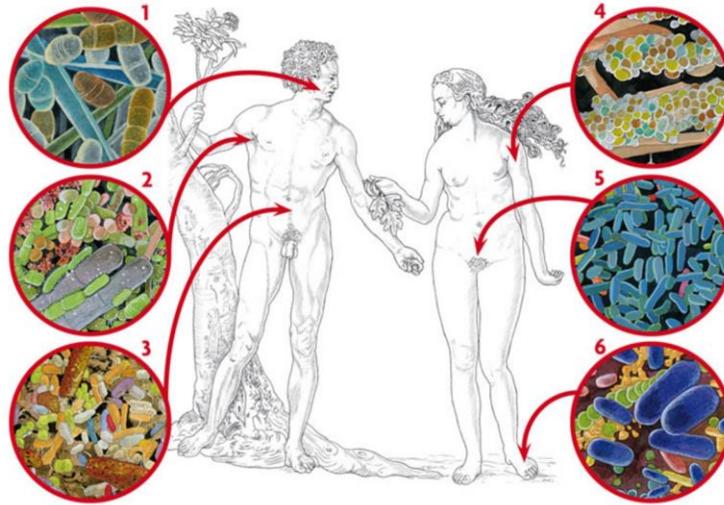


I microRNA possono essere  
**marcatori per diagnosi e prognosi**

# Cos'è il microbiota?

l'insieme di batteri, virus e parassiti che vivono nel nostro corpo

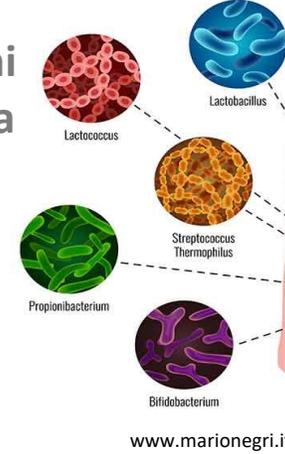
E' diverso tra persone e tra siti dal corpo



<https://metode.es/>

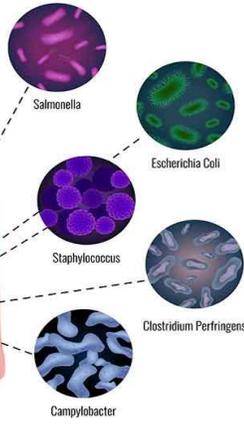
Possono essere buoni per la nostra salute...

## GOOD BACTERIA



[www.marionegri.it](http://www.marionegri.it)

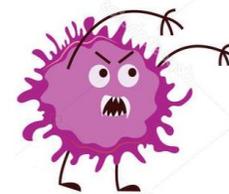
## BAD BACTERIA



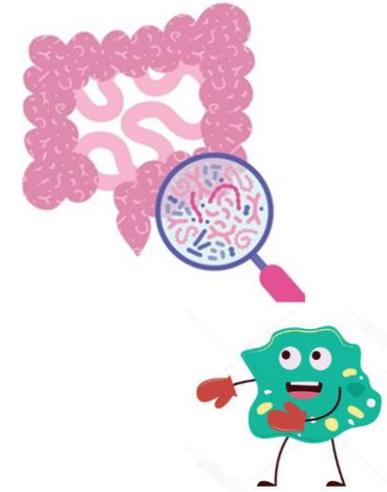
...o possono favorire lo sviluppo di malattie, come il cancro

## ...e a cosa serve studiarlo?

Noi identifichiamo popolazioni batteriche ...

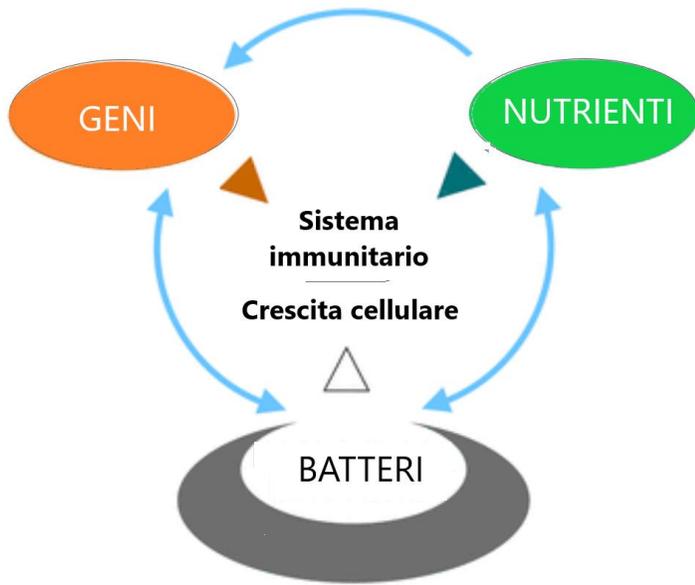


...che non dovrebbero essere lì (possibili bersagli o marcatori della malattia)



<https://depositphotos.com/>  
Author: Sabelskaya

...oppure che mancano (possibili agenti probiotici)



Regola il metabolismo, il sistema immunitario e persino il nostro umore

# GRAZIE PER L'ATTENZIONE



Fondazione IRCCS  
Istituto Nazionale dei Tumori



Sistema Socio Sanitario

Regione  
Lombardia