

CDX 2: marcatore oncologico intestino specifico di nuova generazione

Carmen Cassero¹, Anneo Violante²

¹Dipartimento di Genetica e Biologia Molecolare, Università di Roma "La Sapienza"

²Cattedra di Analisi Cliniche, Università di Roma "La Sapienza"

Il CDX2 (Caudal related homeobox gene) è un gene omeotico* omologo del gene Caudal identificato nella *Drosophila*. Nell'uomo è localizzato sul cromosoma 13 (13q 12.3). Il suo prodotto proteico -evidenziabile con metodiche immunoistochimiche nel nucleo cellulare- agisce da fattore di trascrizione.

Il gene CDX2 si esprime a livello intestinale a partire dalla VI settimana di gestazione; nel feto e nell'adulto è espresso compiutamente dal duodeno al canale anale (2,5).

Sulla base di osservazioni condotte sui topi, si è accertato che il CDX2 e la proteina da esso codificata, svolgono un ruolo essenziale nella embriogenesi ed organogenesi intestinale, controllandone in particolare lo sviluppo dell'epitelio e modulando una serie di processi quali la proliferazione, l'adesione delle cellule intestinali, l'apoptosi** -e la espressione di Bcl-2[#]-e di geni intestino specifici (7).

L'organo specificità fa del CDX2 un marcatore di sede e di conseguenza fattore utile per identificare lesioni neoplastiche intestinali ed eventuali metastasi derivate(13).

E' stato accertato infatti che questo gene è espresso ad alti livelli nelle cellule degli adenocarcinomi di origine intestinale ed in particolare in quelli localizzati nel colon.

Alta espressione del CDX2 è stata però riscontrata pure in tumori mucinosi dell'ovaio - anche se la esiguità dei lavori e la particolarità di questa neoplasia, che può essere distinta in due sottotipi quasi impossibile da identificare quando diventano maligni, richiedono ulteriori approfondimenti -, ed in adenocarcinomi localizzati in altri organi: stomaco, pancreas, colecisti, nei quali è possibile la differenziazione di tipo intestinale. In questi casi, tuttavia, i livelli di CDX2 sono meno alti (6,8,9,10,12).

Da uno studio eseguito su 476 campioni derivati da tumori umani di varia origine (18), si è evidenziata, tramite metodiche immunoistochimiche, una elevata espressione di CDX2 nei tumori coloretali; un'altra ricerca, eseguita due anni dopo, (3), valendosi della metodica Microarray^{##}, applicata allo stesso tipo di tumori, ha fornito identico risultato. Le suddette osservazioni hanno dato sostegno all'ipotesi che questo fattore di trascrizione rappresenti un marcatore specifico di nuova generazione (13) per gli adenocarcinomi coloretali ed anche un indicatore prognostico di sopravvivenza (12). E' ritenuto inoltre un marcatore utile per determinare il sito di origine di tumori metastatici (13).

Prima che si accertasse la sua sensibilità, accanto a marcatori di uso comune (CEA, Ca 19.9, Ca195) per il monitoraggio dei tumori coloretali, si utilizzava la Villina[§] (1), rivelatasi però "sensibile" anche per altri tipi di neoplasia (1). Infine alcune citocheratine (CK7 e CK20)[°] (16), usate come indicatori tumorali del colon, si sono rivelate poco attendibili (3,8).

L'insorgenza di un cancro - appare sempre più evidente - è un processo multifattoriale. Pertanto anche la formazione dei tumori coloretali coinvolge non solo elementi genetici - come generalmente ritenuto - ma anche fattori alimentari ed ambientali ed è pertanto caratterizzata da successivi e subentranti meccanismi patogenetici (17).

Oggi infatti sono stati evidenziati diversi fattori di rischio: *diete ipercaloriche ricche di burro, latticini, uova, bevande alcoliche e povere di frutta e vegetali; lesioni precancerose: polipi, specialmente di dimensioni superiori ad un centimetro o numerosi, poliposi familiare ed ereditaria (Sindrome di Lynch) (11).*

Definizione di marcatore tumorale

Si definisce marcatore tumorale:

"... una sostanza misurabile quantitativamente nei tessuti e nei liquidi corporei, che possa individuare la presenza di una neoplasia e possibilmente l'organo in cui si è sviluppata..." (Morton K.Schwartz). (15)

Il marcatore tumorale ideale dovrebbe essere:

- specifico di un particolare tipo di tumore
- presente in concentrazione correlata allo stadio della malattia
- mostrare variazione di concentrazione in relazione all'andamento del tumore (guarigione, recidiva e metastasi)
- non presente in individui sani

Purtroppo, al momento, nessuno dei marcatori utilizzati nella pratica clinica sembra sia "ideale" (cioè in possesso di tutte le proprietà sopra elencate), assumendo solo il ruolo di "indicatore" probabilistico; tali indici, tuttavia, sono utili per monitorare l'andamento della neoplasia e l'efficacia della terapia.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Bacchi CE, Gown AM- Distribution and pattern of expression of villin, a gastrointestinal-associated cytoskeletal protein, in human carcinomas: a study employing paraffin-embedded tissue. *Lab. Invest.*, 64(3), 418-24, 1991.
2. Beck F.-The role of Cdx genes in the mammalian gut. *Gut*, 53, 1394-96, 2004.
3. De Lott L.B., Morrison C. e coll.-CDX-2 is a useful marker of intestinal-type differentiation: a tissue microarray-based study of 629 tumors from various sites. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 129(9), 1100-05, 2005.
4. Draghici S., Khatri P e coll.- Reliability and reproducibility issues in DNA microarray measurements. *Trends Genet.*, 23 dec., 2005, (in Press).
5. Drummond F., Putt W. e coll.- Cloning and chromosome assignment of the human CDX-2 gene. *Ann. Hum. Genet.*, 61 393-400, 1997.
6. Gaggero G., Sola S. e coll.- Expression of the cdx-2 gene in benign intestinal-type mucinous ovarian tumors. *Pathologica*, 95(4), 185-91, 2003.
7. Guo R.J., Sub E.R., Lynch J.P.- The role of cdx proteins in intestinal development and cancer. *Cancer Biol. Ther.*, 3(7), 593-601, 2004.
8. Keimaktchev V., Terracciano L. e coll.- The Homeobox intestinal differentiation factor CDX-2 is selectively expressed in gastrointestinal carcinomas. *Med. Pathol.*, 17(11), 1392-99, 2004
9. Kennedy MT, Jordan RC- Expression patterns of CK7, CK20, CDX-2 and Villin in intestinal-type sinonasal adenocarcinoma. *Clin. Pathol.*, 57(9), 932-37, 2004.
10. Li M.K., Folpe A.L.- CDX-2 a new marker for adenocarcinoma of gastrointestinal origin. *Adv. Anat. Pathol.*, 11(2), 101-05, 2004.
11. Lynch HT, Smyrk TC e coll.- Genetics, natural history tumor spectrum and pathology of hereditary non polyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology*, 104, 1535-49, 1993.

*I geni omeotici hanno un ruolo fondamentale nello sviluppo embrionale e di differenziazione tessutale. Sono caratterizzati da una sequenza di 180 basi (detta homeobox) e rappresentati nella *Drosophila* fino ai mammiferi. I loro prodotti proteici, legandosi al DNA, agiscono da fattori di trascrizione regolando l'espressione di altri geni e coordinando di fatto i processi di sviluppo degli organismi che avvengono secondo eventi preordinati appunto dai geni omeotici.

** La produzione di nuove cellule e l'eliminazione delle cellule "vecchie" è uno degli obiettivi principali di ogni organismo pluricellulare. L'apoptosi, definita anche "morte cellulare programmata", è un meccanismo che contribuisce insieme alla mitosi al mantenimento dell'omeostasi numerica cellulare. #Bcl-2 è un proto-oncogene, (gene normale con la potenzialità di trasformarsi in oncogene) il cui prodotto è una proteina integrale di membrana; è considerato anti-apoptotico perché ad alti livelli impedisce la attivazione delle Caspasi (che danno inizio al processo apoptotico), proteggendo le cellule dalla morte.

Metodo usato per monitorare, simultaneamente, la espressione di più geni in cellule e tessuti (4)

§ La Villina è una proteina del citoscheletro essenziale per la formazione dei microvilli nell'intestino tenue e nel colon ed inoltre dei dotti pancreatici, del sistema biliare e dei tubuli renali (1)

° Citocheratine usate abitualmente per determinare il sito primario dei carcinomi del colon con metastasi ovariche (16)

12. Matsumoto K., Mizoshita T. e coll.- Cdx-2 expression in pancreatic tumors: relationship with prognosis of invasive ductal carcinomas. *Oncol.Rep.*, 12(6), 1239-42, 2004.
13. Ortiz-Rey J.A., Alvarez C. e coll.- Expression of CDX-2, Cytokeratin 7 and 20 and sinonasal intestinal-type adenocarcinoma. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.*, 13(2), 142-46, 2005.
14. Park R.J., Kim H.S., e coll.- Expression of Cytokeratins 7 and 20 in Primary carcinomas of the stomach and colorectum and their value in the differential diagnosis of metastatic carcinomas to the ovary *Hum.Pathol.*, 33(11), 1078-85, 2002.
15. Schwartz M.K., Current status of tumor markers. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.*, 221, 5-14, 1995.
16. Tutsumi N., Muksisho K, e coll.- Expression of cytokeratins 7 and 20 in serrated adenoma and related diseases. *Dig. Dis. Sci.*, 50(9), 1741-46, 2005.
17. Vogelstein B., Kinzler K.W.- The multistep nature of cancer. *Trends Genet.*, 9, 138-41, 1993.
18. Werling R.W., Yaziji H. e coll.- CDX -2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am.J.Surg.Pathol.*, 27(3), 303-10, 2003.