

RIASSUNTO

Il cancro al polmone è una neoplasia maligna toracica molto comune. E' il carcinoma più frequente che colpisce gli uomini ma in tempi recenti la sua incidenza si è estesa anche tra la popolazione di sesso femminile, essendo aumentato considerevolmente il numero di donne che fumano. Nel mondo i nuovi casi di tumore al polmone ogni anno sono in media 900.000 negli uomini e 340.000 tra le donne. La sopravvivenza globale, a cinque anni dalla diagnosi è del 10% circa. E' ormai dimostrato che il fumo di tabacco è il più importante fattore di rischio, infatti si ritiene sia responsabile approssimativamente del 90% dei casi di tumore negli uomini e dell'80% dei tumori polmonari nella donna. Tuttavia la variabilità genetica può influenzare il rischio individuale di contrarre la malattia. E' noto infatti che solo il 15% dei fumatori longevi sviluppano cancro al polmone entro l'età di 70 anni. Una possibile spiegazione è che fattori genetici possano essere alla base di ampie variazioni del livello interno della dose di carcinogeni a cui un individuo è soggetto che porta differenze nel rischio per individui che fumano un numero simile di sigarette. Molti geni coinvolti nel metabolismo degli xenobiotici sono polimorfici, ovvero sono presenti nella popolazione forme differenti di uno stesso gene (ciascuna con una frequenza maggiore dell' 1%) che corrispondono ad enzimi con attività funzionali diverse. Lo scopo della tesi è quello di mettere in evidenza la presenza di possibili fattori di suscettibilità al cancro al polmone in geni del metabolismo degli xenobiotici di fase I e di fase II.

Nel nostro studio abbiamo utilizzato il DNA di 310 soggetti affetti da cancro al polmone ed un equivalente numero di DNA proveniente da soggetti sani debitamente rappresentanti la popolazione generale e considerati come controlli. La peculiarità dei nostri campioni sta nel fatto che provengono da soggetti che hanno sviluppato il cancro in età precoce, cioè al di sotto dei 50 anni, e che quindi dovrebbero possedere un maggior grado di suscettibilità.

La tecnica che abbiamo utilizzato si avvale di un "oligonucleotide microarray" che ha permesso una genotipizzazione parallela di 114 polimorfismi in 40 geni coinvolti nel metabolismo degli xenobiotici di fase I e di fase II.

Una volta ottenuti i genotipi dei soggetti, è stata condotta una analisi di regressione logistica al fine di ottenere una stima del rischio in relazione alla presenza di ciascun polimorfismo. Nel nostro studio riteniamo di aver individuato alcuni fattori genetici di suscettibilità al cancro al polmone quali: *CYP1B1, CYP1A2, CYP2A6, EPHX1, GSTA2, GSTM3, ADH3*.