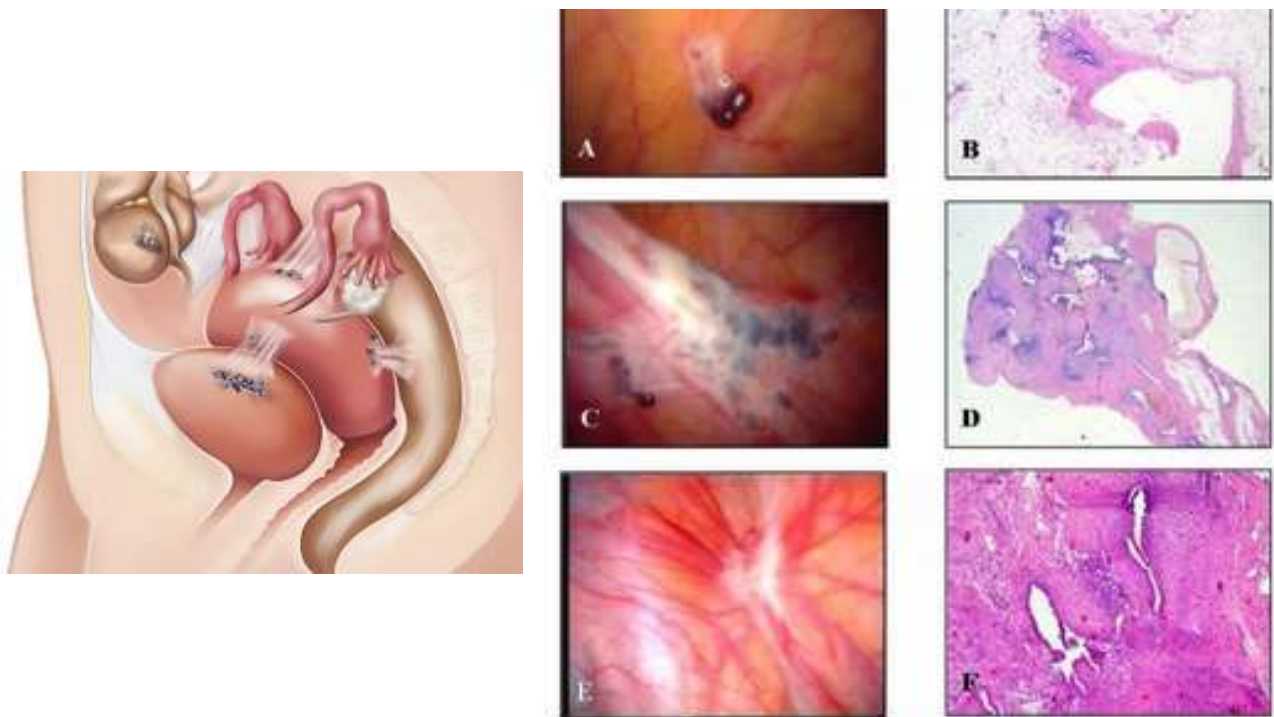


27. Giugno

Un miRNA salivare è un biomarker affidabile dell'endometriosi?

L'affidabilità è il presupposto per la fiducia.
Wolfgang Schauble

L'endometriosi è definita istologicamente dalla presenza di tessuto simile all'endometrio all'esterno dell'utero. Colpisce tra il 2 e il 10% della popolazione femminile generale in età fertile (ovvero circa 190 milioni di donne in tutto il mondo) ed è una causa ben nota di dolore pelvico cronico.



A causa dell'assenza di sintomi patognomonici, le linee guida della **Società Europea di Riproduzione Umana ed Embriologia** del 2022 raccomandano che "i medici dovrebbero prendere in considerazione la diagnosi di endometriosi in individui che presentano i seguenti segni e sintomi ciclici e non ciclici:

dismenorrea, dispareunia profonda, disuria, dischesia, sanguinamento rettale doloroso o ematuria, dolore alla punta della spalla, pneumotorace catameniale, tosse ciclica/emottisi/dolore toracico, gonfiore e dolore cicatriziale ciclico, affaticamento e infertilità.

Becker CM et al. *ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis.* Hum Reprod Open. 2022 Feb 26;2022(2):hoac009.

Sebbene questa strategia abbia senso come mezzo per evitare di trascurare i casi di endometriosi, può comportare un aumento degli esami diagnostici invasivi e contribuire all'onere economico della malattia.

Per affrontare la sfida della diagnosi dell'endometriosi, è necessario un test accurato, affidabile e non invasivo.

Precedenti studi hanno evidenziato il limitato valore diagnostico degli esami clinici e dei questionari, nonché la scarsa accuratezza degli esami di imaging per la rilevazione dell'endometriosi, in particolare del fenotipo peritoneale superficiale.

*Bendifallah S et al . **MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis**. J Clin Med. 2022 Jan 26;11(3):612.*

In particolare ti consiglio di rivedere il report del 28 febbraio 2023 [Un anticorpo per l'endometriosi](#) che evidenzia il ruolo **dell'IL-8** nell'endometriosi e indica che la sua inibizione può avere effetti modificanti importanti nella storia naturale della malattia. la malattia.

Pertanto, la sfida non è solo quella di confermare la malattia in stadio avanzato, ma anche di superare le complessità diagnostiche dei pazienti che manifestano sintomi suggestivi di endometriosi ma con esami clinici e/o di imaging non contributivi. Se fosse disponibile uno strumento per la diagnosi precoce, sensibile e specifica della malattia, avrebbe il potenziale per migliorare la cura di queste donne.

Sebbene una precedente revisione Cochrane e le linee guida internazionali attualmente non raccomandano l'uso di biomarcatori diagnostici per l'endometriosi a causa della loro scarsa accuratezza precedentemente riportata, l'identificazione preliminare di una **firma di acido micro-ribonucleico (miRNA)** nella saliva ha aperto nuove prospettive.

*Nisenblat V, et al. **Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis**. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 26;2(2):CD009591..*

*Schleedoorn MJ et al . **Selection of key recommendations for the management of women with endometriosis by an international panel of patients and professionals**. Hum Reprod. 2016 Jun;31(6):1208-18.*

Il team di **Sofiane Bendifallah**, Professore di Ginecologia-Ostetricia presso l'Università della Sorbona.



nel gennaio del 2022 descriveva come composta da 109 miRNA, è stata sviluppata attraverso uno studio prospettico monocentrico su donne con sintomi suggestivi di endometriosi ([NCT04728152](#)). La firma del miRNA è stata sviluppata utilizzando una combinazione di due tecnologie - sequenziamento di nuova generazione (NGS) e intelligenza artificiale (AI) - e si è scoperto che ha una sensibilità, specificità e area sotto la curva caratteristica operativa del ricevitore (AUC) del 96,7% , 100% e 0,98, rispettivamente.

Bendifallah S et al. Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. J Clin Med. 2022 Jan 26;11(3):612.

Lo studio multicentrico ENDOMiRNA Saliva Test ha permesso di convalidare l'accuratezza diagnostica della **firma del miRNA** della saliva, la riproducibilità della quantificazione del **miRNA** e del sequenziamento NGS e il numero di pazienti necessari affinché un algoritmo AI raggiunga una particolare soglia di prestazione con un errore di generalizzabilità sufficientemente basso. La presente analisi ad interim mostra questi dati preliminari di convalida esterna.

La scoperta di una firma dell'acido micro-ribonucleico (miRNA) ha aperto nuove prospettive per la diagnosi precoce e non invasiva della malattia.

La settimana scorsa il (9 giugno) il **team Bendifallah** nel report

Validation of a Salivary miRNA Signature of Endometriosis Interim Data

Ha dimostrato che la firma della saliva di **miRNA-109** è il prodotto di biomarcatori di miRNA e modelli di intelligenza artificiale (AI). Inoltre sono riportati i risultati di uno studio multicentrico per fornire una convalida esterna della sua accuratezza diagnostica. .

I primi 200 pazienti inclusi nello studio multicentrico prospettico **ENDOMiRNA Saliva Test** ([NCT05244668](#)) sono stati inclusi per l'analisi ad interim. La popolazione in studio comprendeva donne di età compresa tra 18 e 43 anni con una diagnosi formale di endometriosi o con sospetta endometriosi. I dati epidemiologici, clinici e di sequenziamento della saliva sono stati raccolti tra novembre 2021 e marzo 2022.

È stata eseguita la profilazione dell'espressione di miRNA su tutto il genoma mediante sequenziamento di piccoli RNA utilizzando il sequenziamento di nuova generazione (NGS) ed è stato utilizzato un algoritmo di foresta casuale per valutare l'accuratezza diagnostica.

In questa **analisi ad interim** della coorte di validazione esterna, con una

prevalenza di popolazione del 79,5%,

la firma diagnostica della saliva di 109 miRNA per l'endometriosi aveva una

sensibilità del 96,2%

(intervallo di confidenza al 95% [CI], da 93,7 a 97,3%)

specificità di 95,1%

(95% CI, da 85,2 a 99,1%),

valore predittivo positivo di 95,1%

(95% CI, da 85,2 a 99,1%),

valore predittivo negativo di 86,7%

(95% CI, da 77,6 a 90,3%),

rapporto di verosimiglianza positivo di 19,7

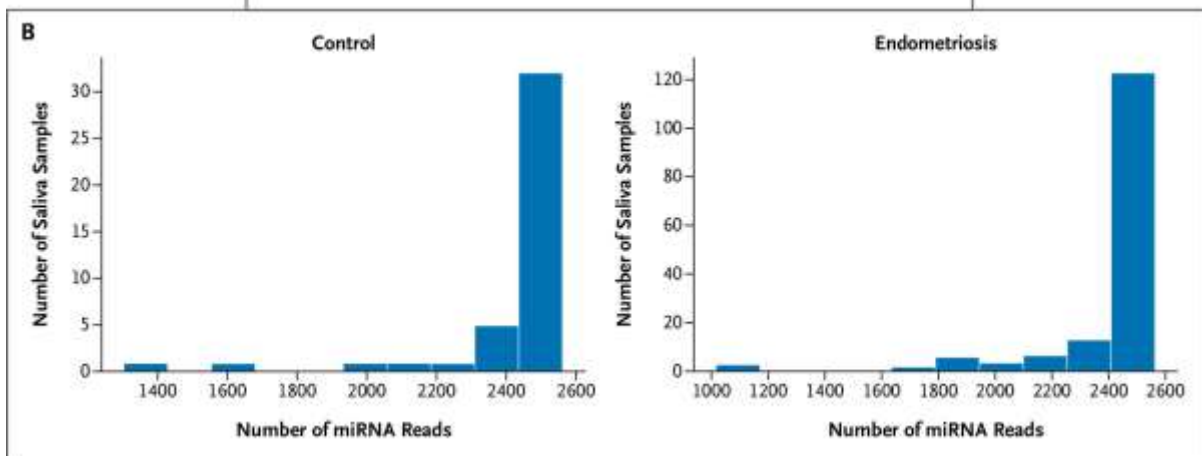
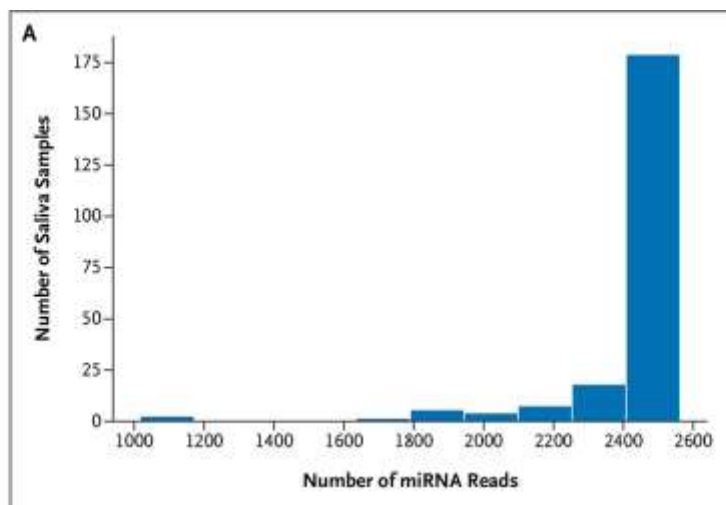
(IC 95%, da 6,3 a 108,8),

rapporto di verosimiglianza negativo di 0,04

(IC 95%, da 0,03 a 0,07)

area sotto la curva caratteristica operativa del ricevitore di 0,96

(IC 95%, da 0,92 a 0,98).



Il pannello A mostra la distribuzione dell'acido micro-ribonucleico espresso (miRNA) nei 200 campioni di saliva. Il pannello B mostra la distribuzione dei miRNA espressi nei campioni di saliva per diagnosi. Sia nel gruppo di controllo che nel gruppo con endometriosi, il numero di letture di miRNA era sufficiente per la mappatura conclusiva.

Conclusioni e considerazioni

L'uso di NGS e AI nel sequenziamento e nell'analisi del miRNA ha fornito una firma del miRNA basata sulla saliva per l'endometriosi.

L'analisi ad interim di uno studio di convalida esterno multicentrico prospettico fornisce supporto per la sua indagine in corso come strumento diagnostico

Questa analisi ad interim di uno studio prospettico, multicentrico, di validazione esterna conferma le prestazioni diagnostiche e la riproducibilità della firma del miRNA della saliva per l'endometriosi. Inoltre, il presente studio conferma la stabilità e la riproducibilità della quantificazione e del sequenziamento del miRNA nel tempo, fornendo così una convalida temporale.

Prima di introdurre un test diagnostico nella pratica clinica di routine, è necessaria una validazione esterna. Nonostante alcune differenze nelle caratteristiche epidemiologiche tra le due coorti, la firma del miRNA della saliva è rimasta estremamente accurata, a sostegno della sua esportabilità.

Il modello statistico utilizzato nell'analisi ad interim è una questione cruciale. Abbiamo utilizzato un modello di foresta casuale per analizzare la firma del miRNA della saliva in una coorte di 200 pazienti, dimostrando così un'accuratezza superiore al 92% se applicata a una popolazione di oltre 150 pazienti. Questi risultati dovrebbero essere interpretati in base alla prevalenza dell'endometriosi all'interno della coorte di pazienti sintomatiche.

Tuttavia, l'analisi ad interim della coorte di validazione esterna non tiene conto del raggruppamento dei pazienti all'interno dei centri a causa del numero ridotto di pazienti per centro; sarà necessario un campione di popolazione più ampio.

Alcuni limiti del presente studio meritano di essere evidenziati. In primo luogo, a causa delle dimensioni del campione dell'analisi ad interim, tutti gli obiettivi secondari (fenotipi, stadio della malattia, infertilità associata a endometriosi, adenomiosi, ecc.) possono essere analizzati solo sull'intera coorte di convalida esterna.

In secondo luogo, non è stato fatto alcun tentativo di valutare l'impatto del mioma, dell'infertilità e/o dei disturbi infiammatori, che potrebbero potenzialmente influenzare i risultati. Infine, nella coorte ad interim, non è stata effettuata alcuna analisi sui dati di follow-up. Pertanto, la valutazione della firma salivare del miRNA come strumento diagnostico per le recidive richiede ulteriori studi.

Complessivamente questa analisi ad interim di uno studio multicentrico prospettico fornisce dati sulle prestazioni diagnostiche della firma del miRNA della saliva. La combinazione di due tecnologie (NGS e AI) ha prodotto uno strumento non invasivo con ragionevole precisione per aiutare a stabilire una diagnosi di endometriosi.

L'analisi ad interim fornisce motivo di credere che la natura non invasiva della firma del miRNA della saliva possa superare molti dei limiti degli strumenti diagnostici convenzionali attualmente disponibili

Work in progress...to be continued...