

NO-MEL Studio dell'oncogene BRAF e delle sue mutazioni per la selezione di pazienti affetti da melanoma eleggibili per le terapie mirate con inibitori specifici

Capofila del progetto: Università degli Studi di Trieste

Partner: IRCCS CRO di Aviano

Ricercatore Responsabile: Prof.ssa Sabrina Pricl, Dipartimento di Ingegneria e Architettura, Università degli studi di Trieste

CONTESTO

I melanomi sono tumori rari particolarmente maligni. Secondo i dati più recenti, l'incidenza di questa patologia negli ultimi anni ha dimostrato un incremento costante: in Friuli Venezia Giulia, in particolare, sono stimati circa 400 casi all'anno di melanoma, con tassi più alti della media italiana. Circa la metà dei melanomi esprime mutazioni del gene BRAF, di cui la più comune è la mutazione puntuale V600E, per la quale esistono al momento diverse terapie mirate volte a bloccarne l'azione oncoproliferativa. È importante osservare che solo i pazienti che al momento della diagnosi e dei successivi accertamenti biologici esprimono BRAF^{V600E} possono accedere a tali terapie. Tutti gli altri pazienti che presentano altre mutazioni di BRAF (10%) non sono sottoposti agli stessi regimi terapeutici ma vengono indirizzati a trattamenti alternativi molto meno efficaci o compassionevoli. Tali mutazioni (20 varianti) sono localizzate in una regione della proteina prossimale alla posizione 600 e quindi teoricamente sensibili agli inibitori correntemente usati in clinica. Qualora queste varianti di BRAF risultassero rispondenti, questa piccola ma non trascurabile comunità di pazienti potrebbe avere accesso alle terapie mirate a BRAF.

OBIETTIVI

Il progetto NO-MEL aveva come obiettivi principali la caratterizzazione di mutazioni di BRAF non V600E trovate in una coorte di oltre 1000 di pazienti affetti da melanoma, e la determinazione della loro risposta a diversi inibitori di BRAF attualmente utilizzati in clinica come monoterapia (Dabrafenib, Vemurafenib e Encorafenib). Ulteriori obiettivi del progetto sono stati l'allargamento dell'indagine ad altri inibitori di BRAF già in fase di approvazione o di avanzata sperimentazione per la cura di questi tumori (AZ628, PLX8394, Ponatinib), all'effetto dell'azione combinata dei 3 inibitori clinicamente approvati con altri tre altri farmaci inibitori di MEK (un altro gene del network di BRAF coinvolto nella proliferazione cellulare), e all'introduzione di metodi di somministrazione alternativi di questi farmaci attraverso l'impiego di sistemi basati sulle nanotecnologie di ultima generazione.

RISULTATI RAGGIUNTI

I principali risultati raggiunti nel corso del progetto hanno portato all'identificazione di due mutazioni non V600E di BRAF, ovvero A598V e K601E, che risultano rispondenti a tutti gli inibitori studiati nelle diverse linee cellulari di melanoma considerate. La risposta agli inibitori della mutazione BRAF^{A598V} è di particolare interesse in quanto questa variante è anche coinvolta in alcuni tumori della tiroide. I risultati ottenuti tramite l'uso di sistemi nanotecnologici per la somministrazione alternativa degli inibitori clinici di BRAF sono altrettanto promettenti, non solo per un potenziamento dell'attività antitumorale dei farmaci ma anche per una possibile diminuzione degli effetti collaterali inevitabilmente associati agli stessi ma anche per la progettazione di sistemi a rilascio intelligente ad uso topico che, in un futuro molto prossimo, potrebbero sostituire la somministrazione per via orale.