

SOMMARIO

- **Tremelimumab per il trattamento del mesotelioma maligno**
 - **Bersagliare la risposta ipossica per la terapia del tumore**
-

Tremelimumab per il trattamento del mesotelioma maligno

A cura di PhD student **Alice Guazzelli**

Razionale e obiettivi: Il mesotelioma maligno (MM) è un tumore raro ed aggressivo caratterizzato da una prognosi infausta con un tempo di sopravvivenza dalla diagnosi inferiore ad un anno (9-12 mesi), se non trattato. Al momento, la terapia di prima linea per la cura del MM a stadi avanzati è una combinazione di antifolati e cisplatino che prolunga la media di sopravvivenza di 2.8 mesi rispetto alla sola somministrazione di cisplatino. Mentre non è ancora stata definita una terapia di seconda linea poiché i trattamenti chemioterapici o con agenti terapeutici anticancro a bersaglio non esibiscono un'attività clinica rilevante. Quindi c'è la forte esigenza di identificare nuovi bersagli terapeutici che portino a migliorare in maniera significativa la qualità di vita dei pazienti. Attualmente tra i nuovi sistemi di trattamento l'immunoterapia sta riscontrando risultati promettenti in diversi tipi di tumori solidi. Una delle strategie sviluppate consiste nel bloccare l'attività di cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4). CTLA-4 è una proteina transmembrana della superfamiglia IG espressa dai linfociti T, che interagisce come regolatore negativo con il ligando B7 inibendo l'attivazione delle cellule T e modulando la risposta immunitaria nei tessuti sani. Nel cancro, l'interazione tra il tumore e il sistema immunitario è frequentemente caratterizzato da un sovraregolazione di meccanismi co-inibitori che contribuiscono all'evasione tumorale dal controllo immunitario. Il blocco del recettore CTLA ha il potenziale di interrompere il segnale co-inibitorio permettendo alle cellule T tumore specifico di esercitare la loro azione citotossica sulle cellule tumorali. Ipilimumab e Tremelimumab sono i primi due inibitori di CTLA-4 in fase di studio clinico e nel 2011 la Food and Drug Administrator ha approvato la somministrazione di Ipilimumab per il trattamento di melanoma avanzato.

Tremelimumab è in fase di studio come singolo agente o in combinazione con altri agenti chemioterapici in diversi tumori solidi, tra cui il mesotelioma maligno.

Endpoint: lo scopo di questa review è descrivere il ruolo di Tremelimumab nel MM e illustrare i recenti studi clinici in pazienti trattati con Tremelimumab.

Risultati: Un primo studio di fase II ha valutato la sicurezza e l'attività terapeutica e immunologica di Tremelimumab in pazienti con MM inoperabile dopo una terapia di prima linea basata su platino (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01649024>). Un secondo studio di fase II ha testato l'efficacia e la un programma intensificato di Tremelimumab in pazienti con avanzato MM e non operabili (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01655888>). Al momento è attivo uno studio randomizzato in doppio il trattamento di 564 soggetti affetti da mesotelioma pleurico o peritoneale maligno non resettabile che consiste in un periodo di screening, un periodo di trattamento e un periodo di follow-up di 90 giorni.

Conclusioni: **Alla luce dei primi studi clinici non possiamo affermare che il farmaco abbia una efficacia terapeutica**

in pazienti affetti da MM. Nonostante, recentemente, l'immunoterapia abbia avuto una grande visibilità nel trattamento del cancro, i risultati ottenuti per la cura del MM sono del tutto discutibili. Al momento non ci sono dati solidi che dimostrino un miglioramento della qualità di vita dei pazienti con MM. Inoltre, Tremelimumab risulta piuttosto tossico e gli effetti di severa tossicità gastrointestinale non sono rari. I tempi richiesti dal Tremelimumab per esercitare i suoi effetti (se ce ne sono) sono troppo lunghi considerando che si tratta di pazienti con MM a stadio avanzato e il suo costo eccessivo non lo rendono un farmaco accessibile al Sistema Sanitario Nazionale. Comunque non è da escludere la combinazione di nuove terapie immunocheckpoint o chemioterapici con Tremelimumab che possa migliorare i risultati clinici di pazienti affetti da MM come visto, talvolta, in altri tumori. Anche questi ultimi andranno comunque rivisti criticamente e, a maggior, la peculiare biologia del MM potrebbe profondamente incidere sui risultati.

Parole chiave: CTLA-4, Mesotelioma Maligno, Tremelimumab, Immunoterapia

Riferimento Bibliografico: Guazzelli A et al. Expert Opin Biol Ther. 2015 Dec;15(12):1819-29.

Bersagliare la risposta ipossica per la terapia del tumore

A cura della Dott.ssa **Elisa Paolicchi**

Razionale e obiettivi: Durante la crescita di una neoplasia solida, il microambiente tumorale (MT) subisce cambiamenti biochimici che includono la deplezione di glucosio, bicarbonato e ossigeno (ipossia); alti livelli di lattato e adenosina e bassi valori di pH (acidità). Il MT ipossico (MTI) promuove cambiamenti metabolici, attivazione di oncogeni (MUC-1, AXL, NANOG, OCT4, SRY, SOX2, SHH, SMO, GLI1 che sono iperespressi nel mesotelioma pleurico maligno-MPM), transizione epitelio-mesenchimale (TEM), e resistenza alla chemio e radio-terapia dovuta principalmente dalla iperespressione delle cellule staminali tumorali (CST). È stato dimostrato che le cellule tumorali all'interno del MTI acquisiscono caratteristiche che li permettono di superare la mancanza di energia e di approvvigionamento delle sostanze nutritive. Queste proprietà fenotipiche includono l'attivazione dei geni che regolano glicolisi, il trasporto del glucosio, la regolazione del pH (come ad esempio l'anidrasi carbonica CAIX) e l'angiogenesi (ad esempio il fattore di crescita vascolare-endoteliale A-VEGFA), tutti orchestrati dall'attivazione del fattore di trascrizione, HIF1A. HIF1A è una molecola chiave del MTI ed è considerato un predittore indipendente di prognosi infausta nella maggior parte dei tumori solidi, incluso il MPM. Inoltre, durante l'adattamento ad un MTI, le cellule tumorali subiscono profondi cambiamenti nelle funzioni mitocondriali andando in contro all'effetto Warburg e all'effetto Warburg inverso, ovvero una attivazione della glicolisi a livello mitocondriale, indipendente dalla presenza o meno di ossigeno. Così, oggi la ricerca è rivolta verso l'identificazione dei meccanismi coinvolti nell'adattamento al MTI delle cellule tumorali con lo scopo di rilevare bersagli per nuovi agenti terapeutici focalizzando soprattutto su HIF1A.

End point: Questa review mira a fornire una panoramica delle caratteristiche del MTI dei tumori aggressivi come MPM, con particolare attenzione alle nuove strategie terapeutiche attualmente in sperimentazione clinica, il cui bersaglio è la risposta adattativa all'ipossia delle cellule tumorali.

Risultati: Attualmente le sperimentazioni cliniche attive che stanno reclutando pazienti per il trattamento di tumori aggressivi, sono basate su molecole il cui bersaglio è HIF1A, come ad esempio il glicoside cardioattivo, Digoxin/DIG-HIF (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01763931>), il Ganetespib in combinazione con il Docetaxel (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01798485>), SLC-0111, inibitore di CAIX (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02215850>) e DTP348, un altro inibitore di CAIX (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02216669>).

Attualmente altre sperimentazioni cliniche il cui bersaglio sono i markers del TEM si focalizzano sull'uso del Rilotumumab, un anticorpo monoclonale umano (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01697072>), Crizotinib/axitinib (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01999972>) e Cabozantinib (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01639508>). Sperimentazioni cliniche che hanno come bersaglio la disfunzione metabolica/mitocondriale sono il CPI-613 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02232152>), il Fenofibrate (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01965834>), la combinazione di due antibiotici scelti tra doxiciclina, paromomicina, claritromicina, clindamicina, dapsons e miltefosine (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02366884>) e un pro-farmaco antibatterico che si attiva soltanto in MTI, il TH-302 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01440088>). Di assoluta innovazione, la Metformina, un comune farmaco usato per il diabete, è in sperimentazione clinica per valutare il suo effetto antitumorale (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02083692>) e l'Acetilcisteina (mucolitico) in associazione con il Topotecano (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02569957>).

Parole chiave: Ipossia, Mesotelioma, Sperimentazioni cliniche.

Riferimento Bibliografico: Paolicchi E et al. Oncotarget. 2016 Feb 7. doi: 10.18632/oncotarget.7229.

NEWSLETTER GRUPPO ITALIANO MESOTELIOMA (GIMe)

<http://www.gime.it/>

<https://www.facebook.com/pages/GIME-Mesotelioma-Luciano-Mutti/457987864331790?ref=nf>

Direttore: Prof. Luciano Mutti (Chair In Cancer Research, University of Salford Honorary Consultant Salford Royal University Hospital;)

Coordinatrice: Dott.ssa Elisa Paolicchi (Università di Pisa)

Web editor: Raffaella Losito (GIME)

Hanno contribuito a questo numero:

Dott.ssa Alice Guazzelli (Salford University, UK)

Dott.ssa Elisa Paolicchi (Università di Pisa)

Supervisione Prof. Luciano Mutti

Contatti: luciano.mutti@hotmail.it,
elisa.paolicchi@for.unipi.it

DISCLAIMER – Leggere attentamente

Gli autori e redattori della newsletter del Gruppo Italiano Mesotelioma sono Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari.

Nulla su <http://www.gime.it/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti del GIME, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. Il gruppo italiano mesotelioma, i suoi Soci od altre parti ad esso connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate.

Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "GIME" senza precedente autorizzazione scritta del Gruppo Italiano Mesotelioma.

RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una comunicazione con oggetto: **CANCELLA**.

Sostieni il Gruppo Italiano Mesotelioma (GIME)!

Il GIME è un'associazione senza scopo di lucro, sostienilo con il tuo 5 per mille dell'IRPEF per destinare tali fondi a Borse di studio e di ricerca per giovani ricercatori.