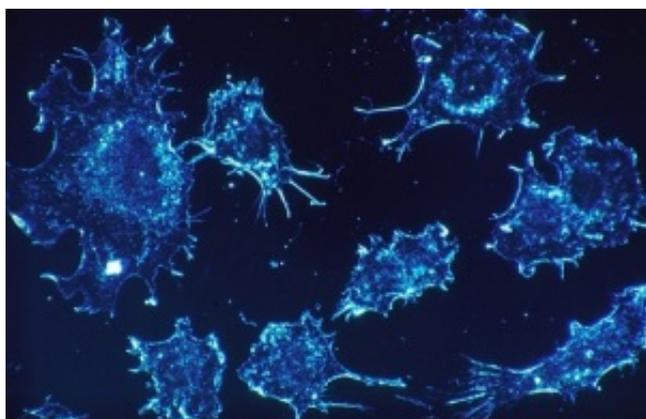




UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TORINO

Publicato sulla rivista “Cancer Discovery” lo studio internazionale, guidato dall’Università di Torino, che suggerisce come aggredire clinicamente i tumori con la mutazione G12C del gene KRAS utilizzando farmaci contro il Recettore del Fattore di Crescita Epidermico



Torino,

14 luglio 2020 - È stato pubblicato, sulla rivista scientifica *Cancer Discovery*, lo studio dal titolo “EGFR blockade reverts resistance to KRASG12C inhibition in colorectal cancer”, condotto da un team internazionale di esperti guidato da Alberto Bardelli, direttore del Laboratorio di Oncologia Molecolare all’IRCCS Candiolo e docente del Dipartimento di Oncologia dell’Università di Torino e coordinato da Sandra Misale, dottorata dell’Università di Torino, e attualmente ricercatrice associata al Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York. Il team ha esaminato su modelli cellulari gli effetti di AMG510, un farmaco sperimentale contro il cancro che agisce da inibitore del gene KRAS G12C.



Prof. Alberto Bardelli

KRAS

è uno dei geni mutati più comuni nei tumori umani, come il cancro ai polmoni, al colon-retto e al pancreas.

Questo

gene è stato considerato incurabile per decenni, fino al recente sviluppo di una nuova classe di inibitori covalenti, tra cui il promettente AMG510, capaci di inibire una delle versioni mutanti del KRAS, la G12C. Tale mutazione è presente in una frazione di pazienti affetti da cancro ai polmoni e al colon-retto. L'utilizzo dell'inibitore AMG510 del gene KRAS G12C, seppur in una fase ancora sperimentale, ha mostrato risultati promettenti sui pazienti colpiti da cancro ai polmoni. Tuttavia, per i pazienti affetti da cancro al colon-retto i risultati sono stati meno positivi.

Lo

studio, che ha come primi autori il dottorando dell'Università di Torino Vito Amodio e la ricercatrice Pamela Arcella, ha provato a spiegare i meccanismi di resistenza agli inibitori del gene KRAS G12C nel cancro al colon-retto.

Usando

modelli in vitro preclinici, hanno dimostrato che, nonostante la presenza della stessa mutazione del gene KRAS, le linee cellulari del cancro ai polmoni e del cancro al colon-retto rispondevano in modo differente all'inibizione del gene KRAS G12C. Le cellule del cancro ai polmoni subivano un'inibizione forte e duratura, mentre la crescita delle cellule del cancro al colon-retto veniva ostacolata solo marginalmente e per un breve periodo di tempo.

“In questo lavoro, abbiamo cercato di comprendere i meccanismi alla base delle differenze di lignaggio nelle cellule del cancro ai polmoni e del cancro al colon-retto - dichiara Sandra Misale - I dati ci dicono che, nonostante ospitino la stessa mutazione, ci sono differenze intrinseche nel manifestarsi tra i due tipi di cancro, che si traduce in sensibilità diverse dell'inibizione del gene KRAS G12C. Queste scoperte hanno una rilevanza immediata per i pazienti affetti da cancro al colon-retto con un tumore causato dalla mutazione del gene KRAS G12C”.

Alla base di questa differenza ci sono vari livelli di attivatori del gene KRAS nei due diversi tipi di tumore. I recettori presenti sulla superficie delle cellule, in particolare i recettori del fattore di crescita epidermico, sono proteine coinvolte nella fisiologica attivazione del gene KRAS nelle cellule. Questo studio ha dimostrato che, nel cancro al colon-retto, tale meccanismo di attivazione è responsabile della limitata risposta all'inibizione di KRAS G12C.

Attaccando i recettori del fattore di crescita epidermico con medicinali mirati, i ricercatori hanno dimostrato che i modelli di cancro al colon-retto trattati con inibitori del gene KRAS G12C possono bloccare la proliferazione e indurre la morte delle cellule tumorali.

Questi medicinali mirati - anticorpi monoclonali - sono già approvati per il trattamento di altri sottotipi di cancro al colon-retto. Il gruppo di ricerca ha testato questa combinazione farmacologica in modelli preclinici derivati da pazienti affetti da cancro al colon-retto, fra cui organoidi tumorali, riscontrando una riduzione della crescita del cancro in alcuni casi completa regressione del tumore.

Nel futuro, grazie a questo studio sperimentale, che necessita di conferme sull'uomo, si potrebbero aprire nuove prospettive per l'approccio ai malati con tumore del colon-retto.