

3. Maggio

Perché comprendere la mutazione dell'*EGFR* potrebbe aiutare a combattere il cancro ai polmoni non a piccole cellule

Il cancro è una parola, non una sentenza.

John Diamond

È noto che le mutazioni genetiche sono responsabili di diversi tipi di cancro, ad esempio il carcinoma polmonare non a piccole cellule, a volte è causato da mutazioni in un **gene *EGFR***.

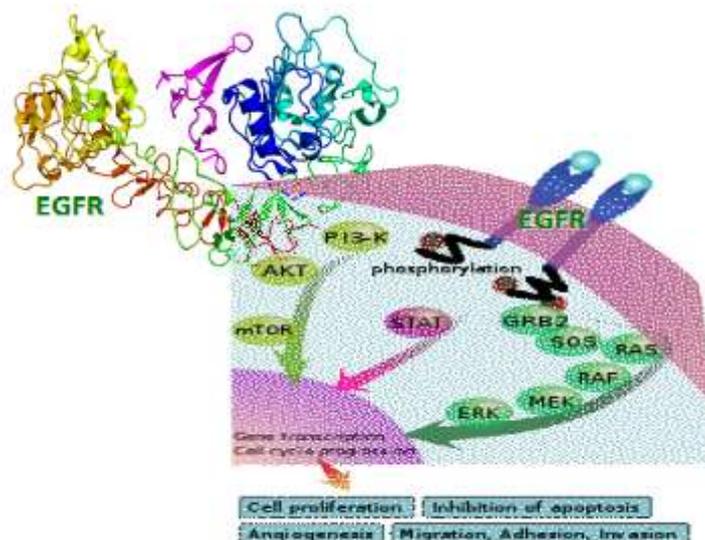
Un gruppo di farmaci, gli inibitori della **tirosina chinasi** viene spesso utilizzato per trattare i pazienti con questo tipo di cancro. Sfortunatamente, i pazienti possono sviluppare alterazioni genetiche, vale a dire mutazione, amplificazione (un aumento del numero di copie di un gene) o metilazione (i gruppi metilici vengono aggiunti alla molecola del DNA), che innescano la resistenza a questi farmaci.

La ricerca approfondita dal team di **Toshimitsu Yamaoka** della *Showa University di Tokyo*



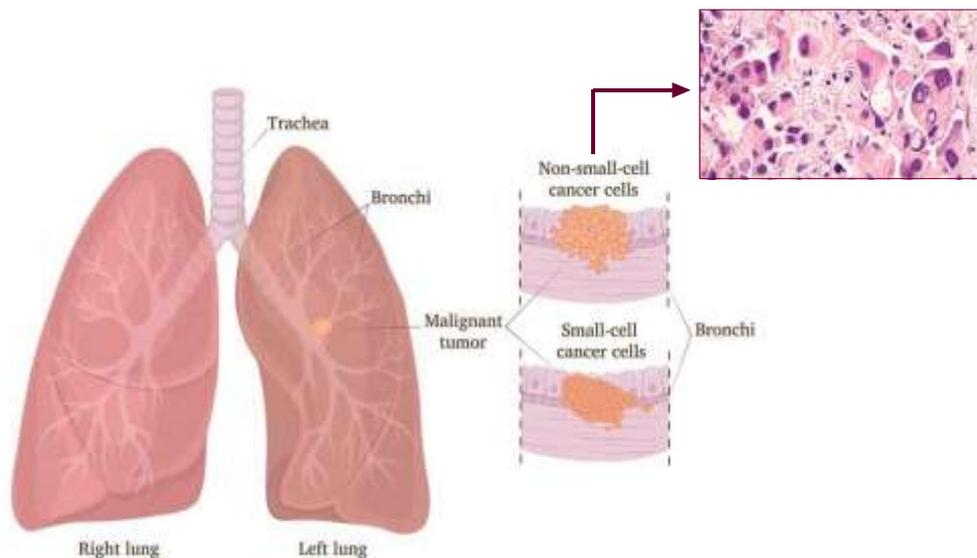
mira a scoprire i *meccanismi della resistenza* ai farmaci nei pazienti con cancro ai polmoni in modo da poter esplorare nuove opzioni terapeutiche.

L' ***EGFR***, è una *proteina transmembrana* che trasduce i segnali ambientali di cui una cellula ha bisogno per adattarsi e relazionarsi con quello che la circonda.



Occasionalmente, il **gene EGFR** sviluppa mutazioni che interrompono la funzione recettoriale e Quando ciò accade, la proteina del recettore si “imballa” e resta sempre "attiva". Ciò significa che la cellula riceve continuamente segnali che le dicono di sopravvivere e, soprattutto, di crescere, portando inevitabilmente alla formazione di un tumore.

Le mutazioni nell'**EGFR** tendono ad essere somatiche; cioè, si sviluppano durante la vita di una persona, piuttosto che essere ereditate dai genitori.



A differenza del carcinoma polmonare a “piccole cellule”, il carcinoma polmonare “non a piccole cellule” può talvolta manifestarsi nei non fumatori.

Le mutazioni dell'**EGFR** sono particolarmente comuni nelle persone di etnia asiatica. La ricerca ha rivelato che, tra i pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, il **32%** degli asiatici ha mutazioni nel **gene EGFR**, rispetto a solo il 7% dei pazienti di altre etnie.

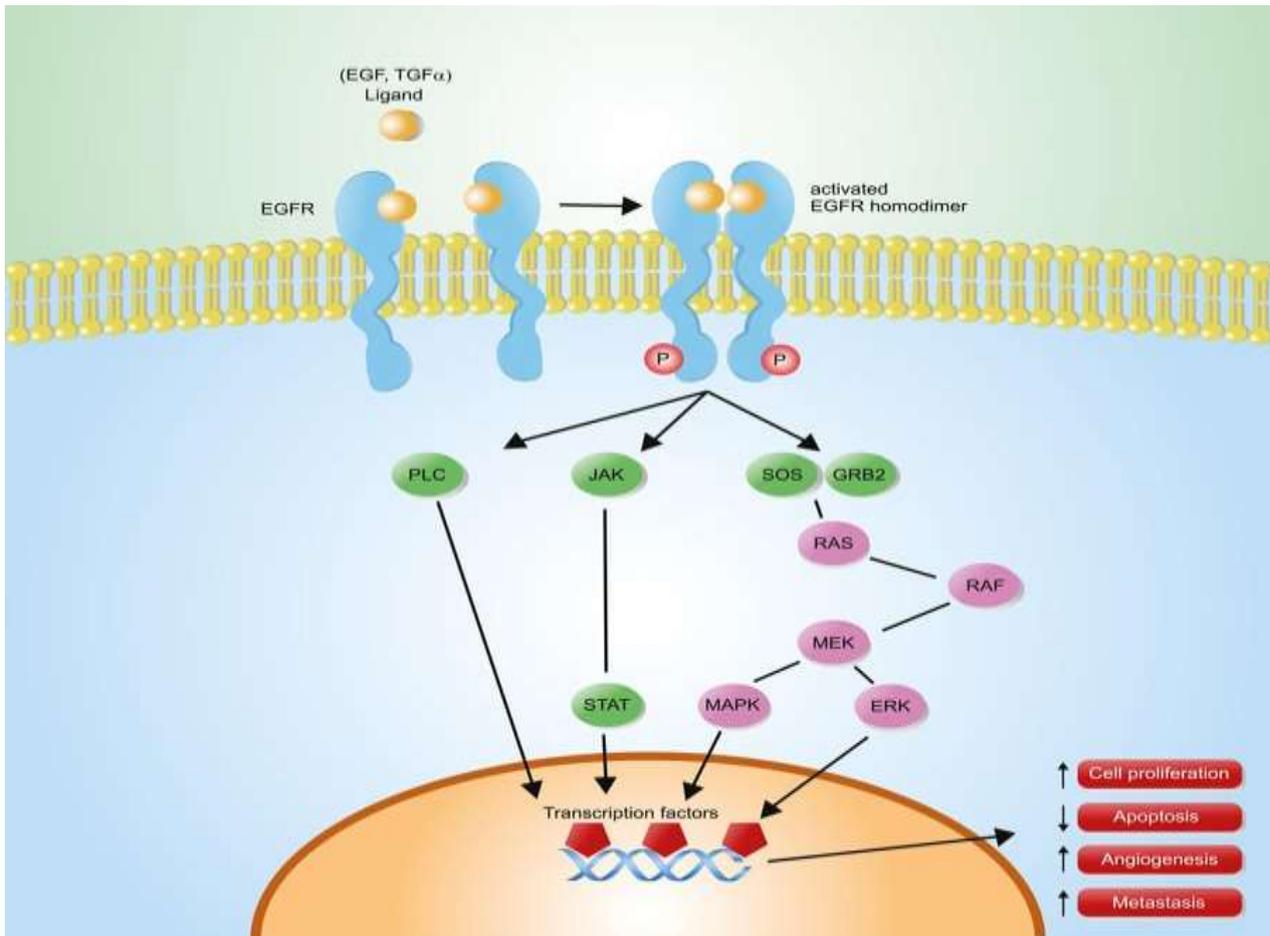
Il cancro del polmone causato da **mutazioni dell'EGFR** viene spesso trattato con un gruppo di **farmaci chemioterapici inibitori della tirosin-chinasi (TKI) dell'EGFR**.

Questi farmaci agiscono legandosi alle proteine del recettore malfunzionanti nella membrana cellulare, bloccandone l'attività e quindi bloccando la crescita incontrollata della cellula. Questo gruppo di farmaci comprende i farmaci **gefitinib, erlotinib, afatinib e osimertinib**.

Quando vengono somministrati ai pazienti come trattamento di prima linea per il carcinoma polmonare non a piccole cellule, il tasso di risposta a questi farmaci è del **70-80%** (ovvero nel 70-80% dei pazienti il tumore smette di crescere, si restringe o scompare).

Sfortunatamente, la maggior parte dei pazienti trattati con **TKI dell'EGFR** sviluppa resistenza ai farmaci dopo uno o due anni. Questa resistenza è almeno in parte dovuta alla comparsa di mutazioni secondarie nel **gene EGFR**. Quando ciò accade, i farmaci non sono più efficaci e le possibilità di sopravvivenza del paziente si riducono notevolmente. Questi pazienti spesso

affrontano il trattamento con la tradizionale chemioterapia citotossica (cioè che distrugge le cellule), che è meno efficace e spesso causa gravi effetti collaterali.



Quando hanno iniziato questa ricerca, il team di **Toshimitsu Yamaoka** si aspettava che la resistenza a **rociletinib e osimertinib** sarebbe stata innescata da nuovi cambiamenti genetici. Questa idea, basata su un lavoro precedente, in cui il team aveva scoperto tre meccanismi distinti che portano alla resistenza all'**afatinib** nelle cellule tumorali del polmone.

Uno di questi meccanismi è l'emergere di una particolare mutazione, denominata **EGFR-T790M** che è legata al carcinoma polmonare **non a piccole cellule**. Quando questa mutazione si manifesta nelle cellule cancerose, si attiva segue la resistenza ad **afatinib**.

È importante sottolineare che in un gruppo di cellule resistenti a **osimertinib**, la resistenza si è rivelata **reversibile**.

I risultati hanno confermato che la resistenza a **rociletinib e osimertinib** è effettivamente il risultato di mutazioni genetiche uniche.

L'**amplificazione genica** (riconducibile ad un aumento del numero di copie di un gene) - è stata osservata sia in **EGFR** che in **KRAS**, un altro gene coinvolto nella segnalazione cellulare, nelle cellule resistenti a **rociletinib**.

L'*amplificazione* e la successiva sovraespressione (dove i geni sono attivati in modo inappropriato, come quando le mutazioni dell'**EGFR** fanno sì che la proteina continuamente attivata potrebbe essere responsabile della trasformazione maligna di un tumore .

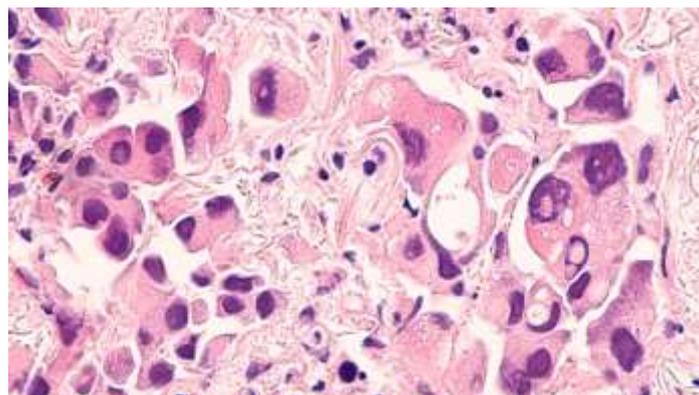
Lo *Yamaoka team* ha anche individuato l'amplificazione di **KRAS** nelle cellule resistenti a **osimertinib** dove il grado di resistenza a è apparso crescere all'aumentare della concentrazione del farmaco.

È importante sottolineare che in un gruppo di cellule resistenti a **osimertinib**, la resistenza si è rivelata reversibile; quando il farmaco è stato rimosso, l'attività di **KRAS** si è attenuata e le cellule alla fine hanno riacquisito la sensibilità a **osimertinib**.

In queste cellule, la resistenza all'**osimertinib** è risultata essere causata da un particolare complesso di proteine che dopo due mesi dalla sua sospensione di osimertinib, questo complesso proteico ha smesso di funzionare disattivandosi.

Ciò suggerisce che quando i pazienti sviluppano resistenza all'**osimertinib**, il trattamento potrebbe essere sospeso per due mesi; dopo essere stato reintegrato, il cancro dovrebbe rispondere ancora una volta al farmaco.

Questa sarebbe una importante opzione terapeutica, sicuramente migliore rispetto alla somministrazione continua di **TKI dell'EGFR** .



Carcinoma non a piccole cellule

L'interpretazione dei risultati di questo studio ha consentito al *team Yamaoka* di proporre che un trattamento efficace per il carcinoma polmonare non a piccole cellule potrebbe essere una combinazione di **TKI EGFR** di terza generazione , come **rociletinib e osimertinib**, con un altro gruppo di farmaci, **gli inibitori MEK**.

Questi farmaci prendono di mira un particolare percorso di segnalazione cellulare che è noto per essere iperattivo in alcuni tipi di cancro. Gli **inibitori di MEK** bloccano la proliferazione cellulare fuori controllo e "uccidono" le cellule tumorali.

Idealmente, il *team* vorrebbe testare le proprie idee su campioni di tessuto prelevati da pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule. Tuttavia, tali campioni sono difficili da prelevare dai polmoni senza causare danni eccessivi.

Un'altra possibilità sarebbe quella di esplorare la resistenza **EGFR-TKI** utilizzando il **DNA tumorale circolante** ottenuto attraverso biopsia liquida

Si tratta di frammenti di DNA che, essendo stati eliminati dal tumore primario e/o metastatico,

circolano nel sangue: sono quindi molto più facili da prelevare rispetto ai tessuti in profondità all'interno di un organo centrale come i polmoni. Intanto proseguono nuove strade terapeutiche per i pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 2 Maggio 2022

Mentre preoccupanti focolai si riaccendono un po' dovunque varianti e sottovarianti di Omicron sono arrivate da pochi giorni anche in Italia

La variante Omicron BA.4 è arrivata. E' stata isolata per la prima volta in Italia a Monza poco più di due giorni fa dal laboratorio di Microbiologia dell'ospedale san Gerardo. Questa variante su cui da settimane sono concentrate le attenzioni dell'Organizzazione mondiale della sanità è stata individuata e genotipizzata analizzando il tampone di un paziente all'interno del laboratorio monzese inserito nella rete dei 17 centri lombardi che si occupano proprio dell'identificazione e dell'isolamento delle varianti analizzando a campione i tamponi che risultano positivi.

Omicron BA.4 fa parte del lignaggio che attualmente terrorizza i milioni di abitanti di Pechino e Shanghai, isolata per la prima volta in Sudafrica già tra gennaio e febbraio e successivamente sequenziata anche in Inghilterra, Scozia, Danimarca ha dimostrato di essere estremamente contagiosa e praticamente imprevedibile.

Per le attuali varianti, sottovarianti, ibridi da fusioni si teme che potrebbero implicare un impatto significativo sulla trasmissibilità, gravità e/o immunità; realisticamente potrebbero avere un impatto sulla situazione epidemiologica nell'Unione europea o nello Spazio economico europeo nei prossimi mesi. Il mantra che tutti ripetono è "Alta contagiosità, ma bassa gravità" con il tentativo da parte dei media di declassarla a "semplice 'raffreddore'".

La variante di Wuhan aveva un indice di trasmissione (l'indice R con zero) di 2-3, cioè una persona era in grado di contagiare 2-3 persone. Omicron aveva un indice tra 12 e 13, mentre Omicron 2 aveva un indice R₀ superiore del 30%, avvicinandosi a quello del morbillo, che è l'infezione più contagiosa che conosciamo. Intanto segnalo (a futura memoria...) che pochi giorni fa il Laboratorio di genetica, citogenetica e diagnostica molecolare dell'Ospedale dell'Angelo di Mestre. ha identificato una sottovariante di Omicron diversa da XE e XJ che comprende porzioni di BA.1 e Ba.2 ma con porzioni genomiche differenti per alcune mutazioni caratteristiche. Due nuovi ceppi di SARS-CoV-2, discendenti di uno spin-off già in rapida diffusione della variante in questione Omicron, sono aumentati nello stato di New York centrale, rappresentando oltre il 90% delle infezioni nel mese di aprile. Il Dipartimento della Salute dello Stato di New York ha dichiarato la scorsa settimana che BA.2.12 e BA.2.12.1 sono più contagiosi del loro genitore, la sottovariante Omicron BA.2, e "probabilmente contribuiscono all'aumento dei casi". Al 1° aprile, i tassi di infezione e ospedalizzazione nel centro di New York erano più del doppio della media statale.

Nessuna prova finora suggerisce che queste ultime versioni di Omicron facciano ammalare le persone, ha affermato lo stato. La variante BA.2.12.1 ha una mutazione della proteina spike, L452Q, che ha aumentato l'infettività di una precedente variante di interesse, Lambda. BA.2.12.1 è stato identificato per la prima volta a metà gennaio in Canada, dove sono stati trovati 63 casi e alcuni casi sono stati rilevati in altri cinque paesi oltre agli Stati Uniti, ma solo con numeri a una cifra. Quasi tre residenti su cinque negli Stati Uniti sono stati infettati da SARS-CoV-2 entro febbraio, a conferma della velocità con cui la variante altamente contagiosa di Omicron è aumentata, secondo quanto riferito questa settimana dai Centers for Disease Control and Prevention. A partire da settembre 2021, i ricercatori hanno analizzato decine di migliaia di campioni di sangue raccolti ogni mese, misurando gli anticorpi generati dall'esposizione al virus ma non dai vaccini disponibili negli Stati Uniti. Da dicembre 2021 a febbraio, con il "decollo" di Omicron la percentuale di campioni con gli anticorpi è passata dal 34% al 58%. I dati sono apparsi il 26 aprile online come MMWR Early Release.

La sieroprevalenza è stata testata per gli anticorpi anti-nucleocapside (anti-N), che sono prodotti in risposta all'infezione ma non sono prodotti in risposta ai vaccini COVID-19 attualmente autorizzati per l'uso di emergenza o approvati dalla Food and Drug Administration negli Stati Uniti Questo rapporto ha utilizzato i dati dello studio sulla sieroprevalenza del laboratorio commerciale nazionale del CDC e dell'American Community Survey del 2018 per esaminare le tendenze statunitensi nella sieroprevalenza di SARS-CoV-2 indotta da infezioni nel periodo settembre 2021- febbraio 2022, per fascia di età. Questi dati sono importanti in quanto i metodi tradizionali di sorveglianza della malattia non intercettano tutti i casi di COVID-19 perché alcuni sono asintomatici, non diagnosticati o non segnalati; pertanto, la proporzione della popolazione con anticorpi SARS-CoV-2 (cioè sieroprevalenza) può migliorare la comprensione dell'incidenza a livello di popolazione di COVID-19. Inoltre questi risultati illustrano un alto tasso di infezione per la variante Omicron, soprattutto tra i bambini.

Sempre il 26 aprile i ricercatori del Morbidity and Mortality Weekly Report hanno riferito che nei bambini e negli adolescenti, i gruppi di età meno vaccinati, la percentuale è salita dal 45% al 75% . Vengono riportati altri studi che hanno dimostrato che i vaccini COVID-19 proteggono la maggior parte dei riceventi da malattie gravi, ma l'efficacia contro l'infezione, in particolare da Omicron, diminuisce. La sieropositività per gli anticorpi anti-N non deve essere interpretata come protezione da future infezioni. La vaccinazione rimane la strategia più sicura per prevenire le complicanze dell'infezione da SARS-CoV-2, compreso il ricovero in ospedale tra bambini e adulti. La vaccinazione COVID-19 dopo l'infezione fornisce una protezione aggiuntiva contro malattie gravi e ospedalizzazione. Contemporaneamente il Centers for Disease Control and Prevention hanno comunicato che il COVID-19 ha ridotto la frequenza con cui i bambini dell'asilo negli Stati Uniti hanno ricevuto tre vaccinazioni di routine durante l'anno scolastico 2020-21. In 47 stati, le percentuali di coloro che ricevono il vaccino contro la difterite, il tetano e la pertosse acellulare; il vaccino contro morbillo, parotite e rosolia; e il vaccino contro la varicella (varicella) È sceso a circa il 94% , appena al di sotto del 95% considerato necessario per mantenere l'immunità in tutta la popolazione.

Secondo un'analisi della Kaiser Family Foundation, circa 234.000 decessi negli Stati Uniti per COVID-19 dal giugno 2021 avrebbero potuto essere evitati se tutti gli adulti idonei avessero ricevuto la serie primaria di vaccinazioni. Il bilancio del 60% di tutti i decessi per Covid-19 di allora e un quarto dei quasi 1 milione di morti negli Stati Uniti per COVID-19 dal 2020. A metà aprile 2022, quasi 1 milione di persone negli Stati Uniti sono morte di COVID-19. I vaccini COVID-19 gratuiti, sicuri e altamente efficaci sono stati ampiamente disponibili per tutti gli adulti negli Stati Uniti dall'inizio di maggio 2021. Gli adulti più anziani e ad alto rischio negli Stati Uniti hanno avuto accesso a questi vaccini mesi prima. Pertanto, entro giugno 2021, gli adulti avrebbero potuto essere completamente vaccinati e protetti dalla maggior parte dei casi di malattie gravi o decessi dovuti a COVID-19.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 2 Maggio 2021

Si erano "dimenticati" dei bambini e degli adolescenti...