

Articolo tratto da Scienzaonline.com

link : <http://www.scienzaonline.com/medicina/analisi-molecolare-melanoma.html>

In data 23.08.07
Giuseppe Palmieri
Unità di Genetica dei Tumori
Istituto di Chimica Biomolecolare-CNR
Sassari

Anno 4
Edizione Agosto 2007

■ Analisi molecolare per terapie mirate nel melanoma

Abstract

L'incidenza del melanoma è notevolmente aumentata nel corso degli ultimi decenni. Diversi fattori di rischio associati allo sviluppo della malattia sono stati identificati: il colore della pelle (fototipo), la presenza di nevi multipli (con particolare riferimento a quelli atipici), e la familiarità per melanoma (presenza di almeno due casi all'interno della famiglia).

Il melanoma si sviluppa come conseguenza di un accumulo di alterazioni molecolari all'interno delle cellule melanocitiche normali della pelle. Numerosi studi, compresi quelli attuati nel nostro laboratorio, indicano l'esistenza di un meccanismo molecolare complesso, la cui alterazione è coinvolta nello sviluppo e nella progressione del melanoma.

Questi risultati sembrano sottolineare che nel melanoma, ma probabilmente in tutti i tipi di cancro, una classificazione molecolare dei tumori potrebbe avere un ruolo predittivo, identificando i gruppi di pazienti da indirizzare al trattamento più adeguato per quel tipo di alterazione molecolare presente.

The incidence of melanoma has been growing fast during last decades. A number of risk factors for the development of the disease have been identified: the skin color (phototype), the presence of multiple nevi (particularly, the atypical ones), the family history (occurrence of at least two cases into the family).

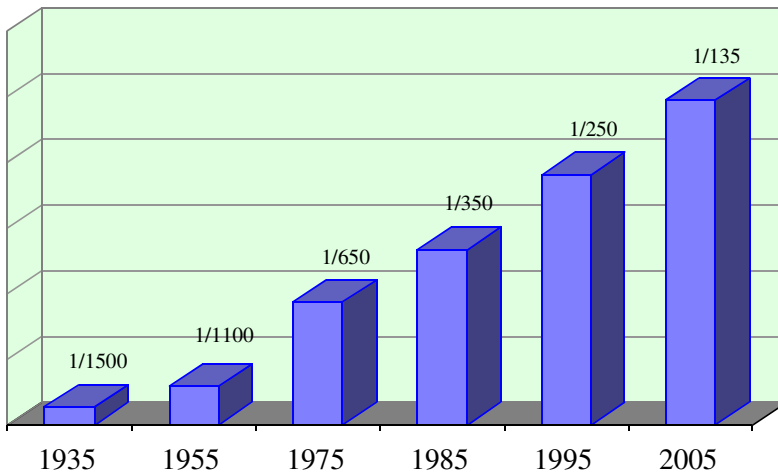
Melanoma develops as a result of accumulated abnormalities in molecular pathways within the melanocytic cells. Several studies, including those from our laboratory, strongly suggest the existence of complex molecular machinery whose alteration is involved in development and progression of melanoma.

These findings seem to emphasize the fact that in melanoma, but probably in all types of cancer, a molecular classification of tumours could help us to make a prediction, identifying the subsets of patients who would be expected to be more or less likely to respond to specific therapeutic interventions.

Il melanoma

Il melanoma è il tumore della pelle più temibile per la sua elevata propensione a sviluppare metastasi (è responsabile del 65% delle morti per cancro della cute).

Il melanoma è divenuto un problema sanitario e sociale notevole per l'impressionante aumento di incidenza negli ultimi anni, soprattutto tra gli individui giovani. Tale aumento è superiore a quello di qualsiasi altro tipo di tumore (ad eccezione del cancro del polmone nel sesso femminile). Si stima che annualmente, a livello mondiale, si verifichino circa 100.000 nuovi casi di melanoma cutaneo (15% in più del decennio precedente); in Italia ogni anno si verificano circa 7.000 nuovi casi ed oltre 1600 morti [1]. Il rischio relativo di sviluppare il melanoma nel corso della vita è in costante aumento durante l'ultimo secolo.



Il picco di incidenza è compreso tra i 35 ed i 50 anni (è la neoplasia più frequente nelle donne tra i 25 ed i 30 anni), andando a colpire individui nel pieno della propria attività lavorativa e costituendo così un notevole problema anche dal punto di vista socio-economico. Incidendo con circa 10-12 nuovi casi ogni 100.000 abitanti per anno, il melanoma occupa il settimo posto fra i tumori maligni [1-2].

Il rischio di sviluppare un melanoma è legato a fattori genetici o endogeni ed a fattori ambientali o esogeni [3].

Tra i fattori endogeni abbiamo:

Fototipo: Individui con capelli castano chiaro, biondi, o rossi presentano rischio relativo del 50-100% più elevato rispetto a individui con capelli neri o castano scuro.

Nevi: Il rischio di melanoma sembra aumentare con il crescere del numero totale di nevi. La presenza di nevi multipli (superiori a 100 nevi totali) determina un rischio 4 volte più elevato. La presenza di un numero elevato di nevi è influenzato da eccessiva esposizione solare, che, se attuata in età infantile, aumenta il numero e la densità dei nevi.

Tra i fattori esogeni abbiamo:

Esposizione: La maggior parte dei dati indica che il melanoma è correlato con una esposizione al sole intermittente, di cui le ustioni solari rappresentano il principale indicatore. Il melanoma si differenzia dal carcinoma squamoso cutaneo, in cui il fattore causale principale è rappresentato dalla esposizione cronica totale al sole.

Fotoprotezione: Le creme-schermi solari possono costituire protezioni efficaci solo quando associate alle protezioni tradizionali (cioè, evitare il sole nelle ore centrali della giornata e indossare cappelli ed indumenti protettivi, soprattutto per i soggetti a rischio).

Sulla base di quanto precedentemente detto, gli individui a rischio di sviluppare melanoma e che dovrebbero essere sottoposti a screening di prevenzione sono quelli con:

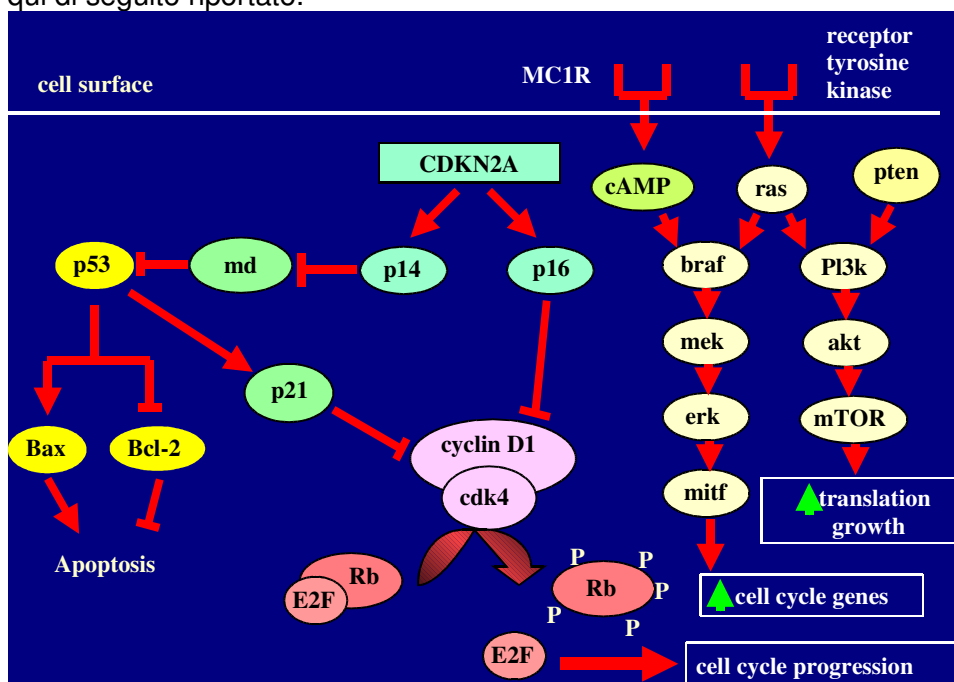
- familiarità per melanoma (presenza di almeno due casi in famiglia);
- pelle chiara che non si abbronzava e si scotta al sole;
- presenza di un alto numero di nevi comuni o presenza di uno o più nevi atipici;
- presenza di lesioni pigmentate che si modificano o presentano aspetti di asimmetria, bordi irregolari, colorito molto scuro o policromia, dimensioni superiori a 6 mm.

E' da sottolineare come la diagnosi precoce rappresenti attualmente l'arma più efficace nel ridurre sensibilmente la mortalità per melanoma, vista la sua elevata propensione a sviluppare precocemente metastasi (con la diagnosi precoce la sopravvivenza a 5 anni è migliorata passando dal 50% di 40 anni fa all'84% di oggi) [4].

Negli ultimi anni, numerosi studi, alcuni attuati nei nostri laboratori, hanno consentito di identificare e caratterizzare i meccanismi molecolari che sono alla base dello sviluppo e progressione del melanoma [5-9].

Il nostro gruppo di ricerca ha partecipato alla scoperta del gene BRAF, alterato nella maggioranza dei casi di melanoma, dimostrando che tale gene è mutato quasi esclusivamente nelle cellule malate ma non in quelle sane dei pazienti con melanoma (questo apre la strada alla sperimentazione di farmaci selettivi in grado di inibire specificamente l'azione del solo gene BRAF mutato) [5-6].

Una nostra recente ricerca, frutto di una collaborazione tra l'Istituto di Chimica Biomolecolare del CNR, l'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Sassari e l'Istituto Nazionale Tumori di Napoli, ha consentito di definire un complesso modello molecolare di sviluppo del melanoma [10], qui di seguito riportato.



Sulla base di tale modello, la classificazione molecolare è in grado di suddividere i pazienti con melanoma in sottogruppi più propriamente correlati alla biologia della malattia, ciascuno dei quali da indirizzare poi al trattamento più adeguato per quel tipo di alterazione molecolare presente. Questo studio dimostra ulteriormente che in oncologia non può esservi una terapia uguale per tutti e supporta l'attuale ipotesi che bisogna rendere più omogenei i sottogruppi di pazienti da sottoporre ai diversi trattamenti.

Bibliografia

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (eds). Cancer incidence in five continents, Vol. VIII. Lyon, France: IARC Press, 2003.
2. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *The Lancet* 2005; 365: 687-701.
3. Bataille V. Genetic epidemiology of melanoma. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1341-7.
4. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3622-34
5. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho J, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949-54.
6. Casula M, Colombino M, Satta MP, Cossu A, Ascierto PA, Bianchi-Scarrà G, Castiglia D, Budroni M, Rozzo C, Manca A, Lissia A, Carboni A, Petretto E, Satriano SMR, Botti G, Mantelli M, Ghiorzo P, Stratton MR, Tanda F, Palmieri G. BRAF gene is somatically mutated but does not make a major contribution to malignant melanoma susceptibility. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 286-92.
7. Michaloglou C, Vredeveld LC, Soengas MS, Denoyelle C, Kuilman T, van der Horst CM, Majoor DM, Shay JW, Mooi WJ, Peepers DS. BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature*. 2005; 436: 720-4.
8. Carreira S, Goodall J, Aksan I, La Rocca SA, Galibert MD, Denat L, Larue L, Goding CR. Mitf cooperates with Rb1 and activates p21Cip1 expression to regulate cell cycle progression. *Nature*. 2005; 433: 764-9.
9. Miller AJ, Mihm MC. Melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 51-65.
10. Palmieri G, Casula M, Ascierto PA, Tanda F, Cossu A. Molecular classification of patients with malignant melanoma for new therapeutic strategies. *J. Clin. Oncol.* 25: e20-21, 2007

Autore: Giuseppe Palmieri
Unità di Genetica dei Tumori
Istituto di Chimica Biomolecolare-CNR
Sassari