

MELANOMA CUTANEO E DNA

85 VARIANTI GENETICHE ALLA BASE DELLO SVILUPPO DELLA MALATTIA. LO CONFERMA IL PIÙ AMPIO STUDIO INTERNAZIONALE MAI REALIZZATO NELL'AMBITO DELLE NEOPLASIE DELLA PELLE

- *L'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano ha contribuito al più vasto studio internazionale mai condotto finora per l'identificazione delle varianti genetiche coinvolte nello sviluppo del melanoma. I risultati ottenuti aprono la strada a nuove prospettive nell'ambito di una diagnosi sempre più dettagliata e di terapie personalizzate.*
- *Dal lavoro scientifico è emerso che lo spettro di molecole coinvolte nello sviluppo del melanoma è molto più ampio di quanto sinora ipotizzato e conferma che alla base dell'insorgenza non ci sono solo le caratteristiche individuali, ma anche la biologia dei telomeri, cioè del tratto finale dei cromosomi.*
- *I risultati non modificano le regole di prevenzione del melanoma. I raggi UV rimangono il principale fattore di rischio ambientale in rapporto alle dosi assorbite, al tipo di esposizione e all'età.*

Milano, 8 giugno 2020 - L'unione fa la forza e lo hanno dimostrato anche i risultati pubblicati sul numero di maggio della rivista scientifica *Nature Genetics*¹, di uno studio dedicato all'identificazione delle varianti genetiche coinvolte nello sviluppo del melanoma. Lo studio è stato realizzato grazie al contributo di numerose collaborazioni internazionali, tra cui anche quella dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (INT) e con il sostegno di Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro.

In particolare, lo studio è stato svolto da Maria Teresa Landi, ricercatrice italiana che lavora presso il National Cancer Institute statunitense, e ha raccolto i dati dell'analisi di sequenziamento di oltre 20.000 nuovi casi identificati in Italia e in diversi Paesi dell'area mediterranea nell'ambito del "MelaNostrum Consortium". I dati sono stati poi integrati in una meta-analisi con i risultati di diversi studi precedenti effettuati in altri Paesi, identificando 85 loci genici con nuove varianti polimorfiche indipendenti associate alla suscettibilità genetica al melanoma. Grazie a questo sforzo comune è stato raggiunto il più alto numero di casi di melanoma e di individui sani studiati sinora, con 36.760 pazienti e 375.188 controlli.

"L'importanza dello studio sta nell'aver dimostrato che lo spettro di molecole coinvolte nello sviluppo del melanoma è molto più ampio di quanto sinora ipotizzato" - spiega Licia Rivoltini, Responsabile della S.S. Immunoterapia dei Tumori Umani, Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. - "Con l'identificazione di 31 nuovi loci genici, i dati rivelano che l'insorgenza di questa neoplasia è legata non solo alle caratteristiche individuali della pigmentazione della cute e del numero di nevi, ma anche nella biologia dei telomeri. Questi rappresentano il sistema di protezioni per i cromosomi con un ruolo nella durata della vita delle cellule, comprese quelle tumorali, e soprattutto nell'immunità, ovvero nei meccanismi di difesa del nostro organismo. In particolare, tra i fattori che predispongono alla formazione del melanoma sono emerse alcune varianti delle molecole di HLA, cioè quelle strutture con cui le cellule del sistema immunitario riconoscono le cellule maligne, che portano allo sviluppo di risposte auto-immunitarie contro le cellule pigmentate della nostra pelle, la condizione conosciuta come vitiligo".

La comparsa di un melanoma è un processo complesso che coinvolge fattori di natura genetica e ambientale, specifiche varianti genetiche germinali e somatiche, il fototipo (cioè il colore della pelle), la numerosità e il tipo di nevi, e l'entità dell'esposizione ai raggi ultravioletti.

"Un paziente con melanoma su dieci presenta un altro caso in famiglia o sviluppa diversi melanomi nel corso della vita (melanoma multiplo)" - interviene Monica Rodolfo, biologa e responsabile degli studi di caratterizzazione genetica e molecolare del melanoma

nell'ambito dell'Unità di Immunoterapia dei tumori umani di INT. - *“L'identificazione di varianti genetiche può permettere di individuare nell'ambito di una famiglia chi possiede un maggior rischio e, di conseguenza, offrire una sorveglianza più intensiva con interventi preventivi e clinici mirati”*.

Lo studio è stato svolto nell'ambito del “MelaNostrum Consortium”, creato nel 2017 con l'obiettivo di studiare i **fattori di rischio del melanoma cutaneo nelle popolazioni di origine dell'area mediterranea**. Queste coorti sono solitamente poco rappresentate negli studi genetici sul melanoma perché si presume abbiano un basso rischio di sviluppare la malattia, data la pigmentazione relativamente scura. Ciò ha portato a ignorare sinora importanti aspetti della patogenesi e delle caratteristiche nelle forme con aggregazione familiare in questa area geografica. Creato da Maria Teresa Landi, il consorzio è basato sulla collaborazione di ricercatori e clinici di Italia, Spagna, Grecia, Francia, Croazia e Cipro: i gruppi dei diversi Paesi partecipanti hanno reso disponibili i campioni biologici e i database con i dati clinici dettagliati per gli studi.

L'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano è stato parte integrante di questa impresa, condividendo campioni di DNA e dati clinici di una serie di pazienti affetti da melanoma sporadico o multiplo seguiti presso l'Istituto, e di un gruppo di soggetti sani, bilanciato per età e genere, costituito da donatori del Servizio Trasfusionale INT. La partecipazione a progetti consorziati di questa entità e prestigio risulta strategico per l'ottenimento di informazioni uniche nella prevenzione e nel trattamento dei tumori.

“Alcuni geni di suscettibilità al melanoma sono noti da tempo, altri sono stati identificati più recentemente” - commenta **Siranoush Manoukian, Responsabile della S.S.D. di Consulenza Genetica Oncologica in INT.** - *“Si chiamano CDKN2A, CDK4, BAP1, POT1, TERT, MITF, ACD, TERF2IP. Di questi, solo il primo caratterizza il 20-40% dei casi con familiarità e nei soggetti con melanoma multiplo, mentre gli altri sono piuttosto rari. Grazie alla potenza statistica di questo studio, sono stati confermati e ampliati anche una serie di polimorfismi, varianti genetiche piuttosto comuni, suggeriti come potenzialmente coinvolti nello sviluppo del melanoma in studi precedenti di genome-wide association studies (GWAS)”*.

Per approfondimenti è possibile consultare: www.istitutotumori.mi.it

Monica Rodolfo



È biologa, responsabile degli studi di caratterizzazione genetica e molecolare del melanoma nell'ambito dell'Unità Immunoterapia dei tumori umani diretta da Licia Rivoltini nel Dipartimento di Ricerca.

Le principali aree di ricerca del suo gruppo comprendono la caratterizzazione molecolare dei meccanismi di resistenza a inibitori di BRAF/MEK; lo sviluppo di biomarcatori prognostici plasmatici (miRNA e ctDNA), e la caratterizzazione genetica del melanoma in particolare nelle forme giovanili.

Siranoush Manoukian



Medico specialista in Genetica Medica, dal 2007 è Responsabile della Struttura Semplice Dipartimentale di Consulenza Genetica Oncologica della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano.

Dal 1997 svolge attività di consulenza genetica e di ricerca clinica nell'ambito delle predisposizioni genetiche allo sviluppo dei tumori. Svolge inoltre attività didattica e formativa nell'ambito della genetica oncologica ed è autrice di oltre duecento pubblicazioni di carattere scientifico.

Licia Rivoltini



È oncologo medico e ricercatore nell'ambito dell'immunologia dei tumori presso INT da oltre 30 anni. Dopo la specializzazione, vince una Fogarty Fellowship presso il laboratorio di Steve A. Rosenberg (NIH/NCI di Bethesda, MD), dove prende parte ai primi studi di immunoterapia adottiva con linfociti T e alle prime caratterizzazioni degli antigeni tumorali. Rientra dopo 4 anni in Italia, dove diviene responsabile del laboratorio di Vaccinoterapia, nella Divisione di Immunoterapia diretta da Giorgio Parmiani, sempre presso INT. Da allora, si occupa di studiare

le interazioni tra sistema immunitario e tumori, in particolare nell'ambito del melanoma. È attualmente Dirigente della Struttura Semplice Dipartimentale di Immunoterapia dei Tumori Umani, la cui primaria finalità di ricerca è di intensificare nuovi biomarcatori e bersagli terapeutici che consentano di personalizzare la terapia oncologica a livello dei singoli pazienti e sulla base proprietà immunologiche individuali.

¹ Landi MT, Bishop DT, MacGregor S, [...], Zhang T, Rodolfo M, Trower AJ, Menin C, Martinez J, Hadjisavvas A, [...], Cattaneo L, Zawistowski M, Gimenez-Xavier P, Rodriguez A, Elefanti L, Manoukian S, Rivoltini L, Smith BH, [...], Randerson-Moor J, Requena C, Rowe C, Samani NJ, [...], Newton-Bishop JA; GenoMEL Consortium; Q-MEGA and QTWIN Investigators; ATHENS Melanoma Study Group; 23andMe; SDH Study Group; IBD Investigators; Essen-Heidelberg Investigators; AMFS Investigators; MelaNostrum Consortium, Peris K, Chanock SJ, Demenais F, Brown KM, Puig S, Nagore E, Shi J, Iles MM, Law MH, *Genome-wide association meta-analyses combining multiple risk phenotypes provide insights into the genetic architecture of cutaneous melanoma susceptibility*, Nature Genetics 2020;52(5):494-504. doi: 10.1038/s41588-020-0611-8