



Studio preliminare sulla suscettibilità individuale allo sviluppo di tossicità polmonare in pazienti con mesotelioma trattati con radioterapia emitoracica radicale

Violetta Borelli

Dipartimento di Scienze della Vita

Università degli Studi di Trieste

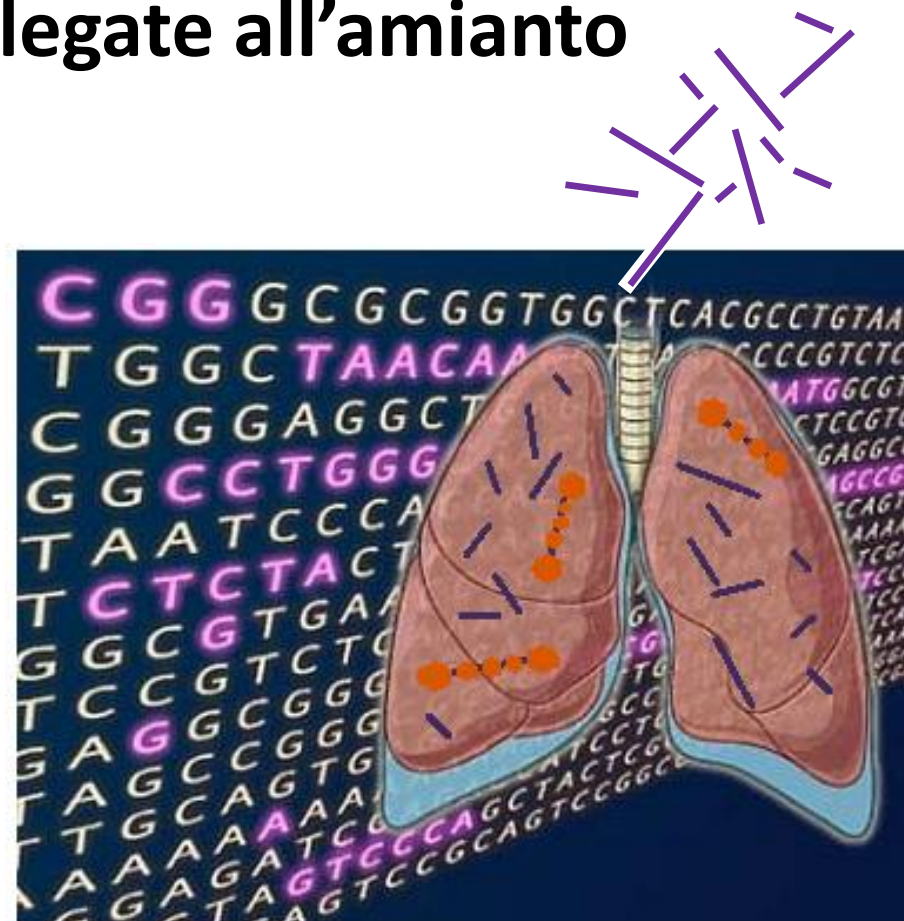


**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE**





La ricerca genomica nel mesotelioma e nelle neoplasie polmonari legate all'amianto





Ricerca a livello dell'intero genoma: strategie

Studio del genoma
tumorale



analisi su cellule
del tumore

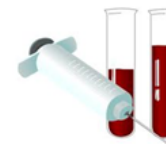


- studio dei meccanismi della cancerogenesi
- ricerca di marcatori diagnostici e prognostici
- identificazione di bersagli farmacologici

**Studio del genoma
germinale**



**analisi su cellule
del sangue**



- **comprendere i meccanismi patogenetici**
- **identificazione di fattori di predisposizione**
- **risposta ai trattamenti terapeutici**
- **?prevenzione?**



Studio del genoma germinale

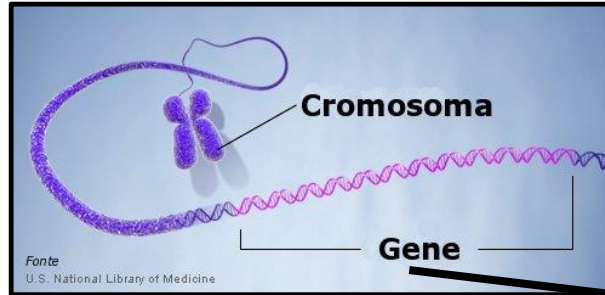


Genoma

DNA

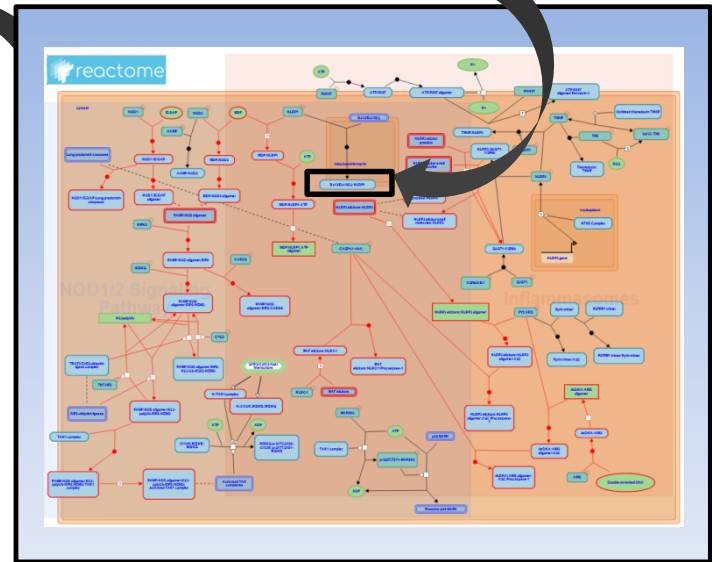
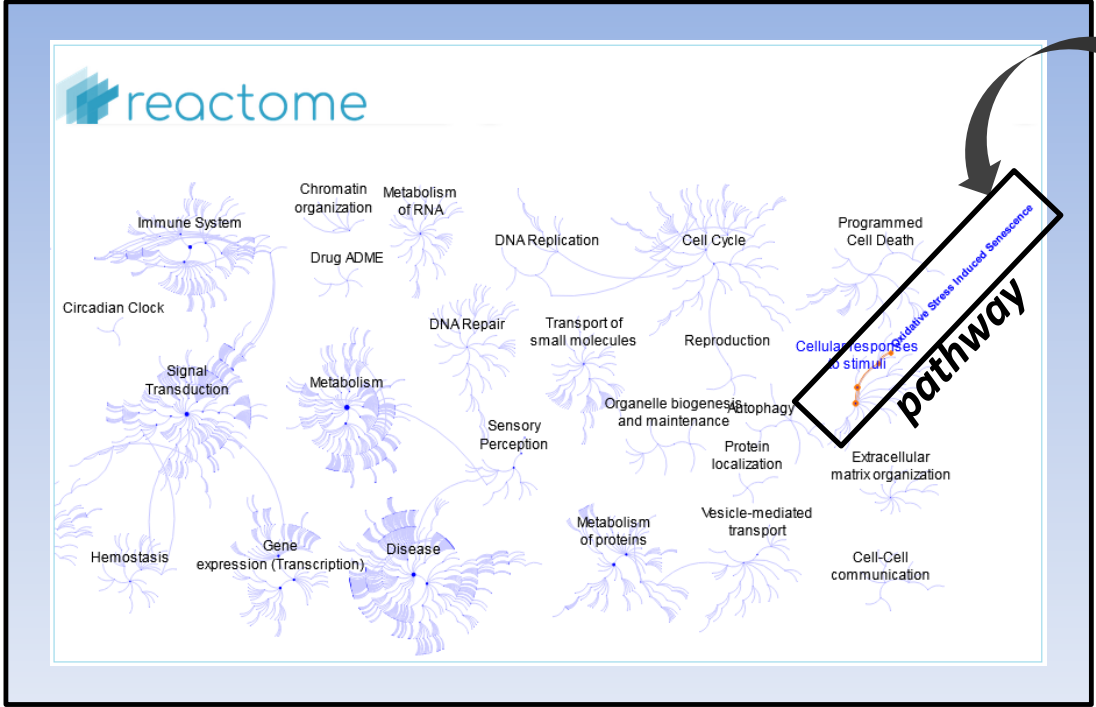
geni

proteine



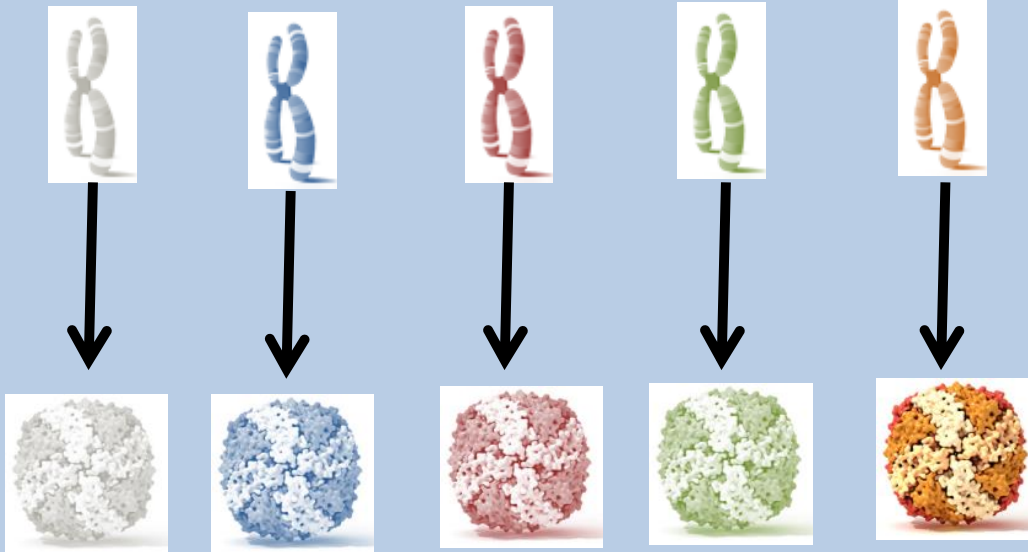
L'ESOMA rappresenta la parte del genoma che è in grado di esprimere una proteina

Proteina



Studio del genoma germinale

Per molti geni possono esistere alcune forme alternative (varianti)

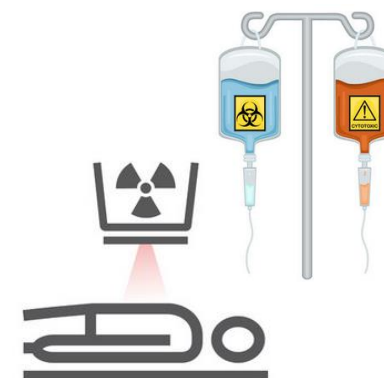
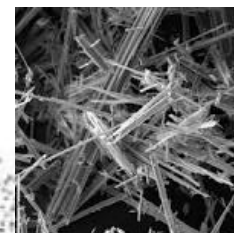




Avere nel proprio genoma alcune varianti potrebbe modificare:



- **il rischio determinato dall'esposizione all'amianto**
- **la risposta individuale ai trattamenti terapeutici**



Il rischio determinato dall'esposizione all'amianto

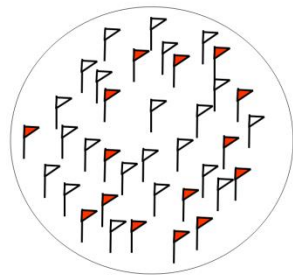
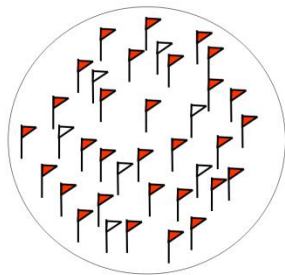
Studi di associazione

geni polimorfici

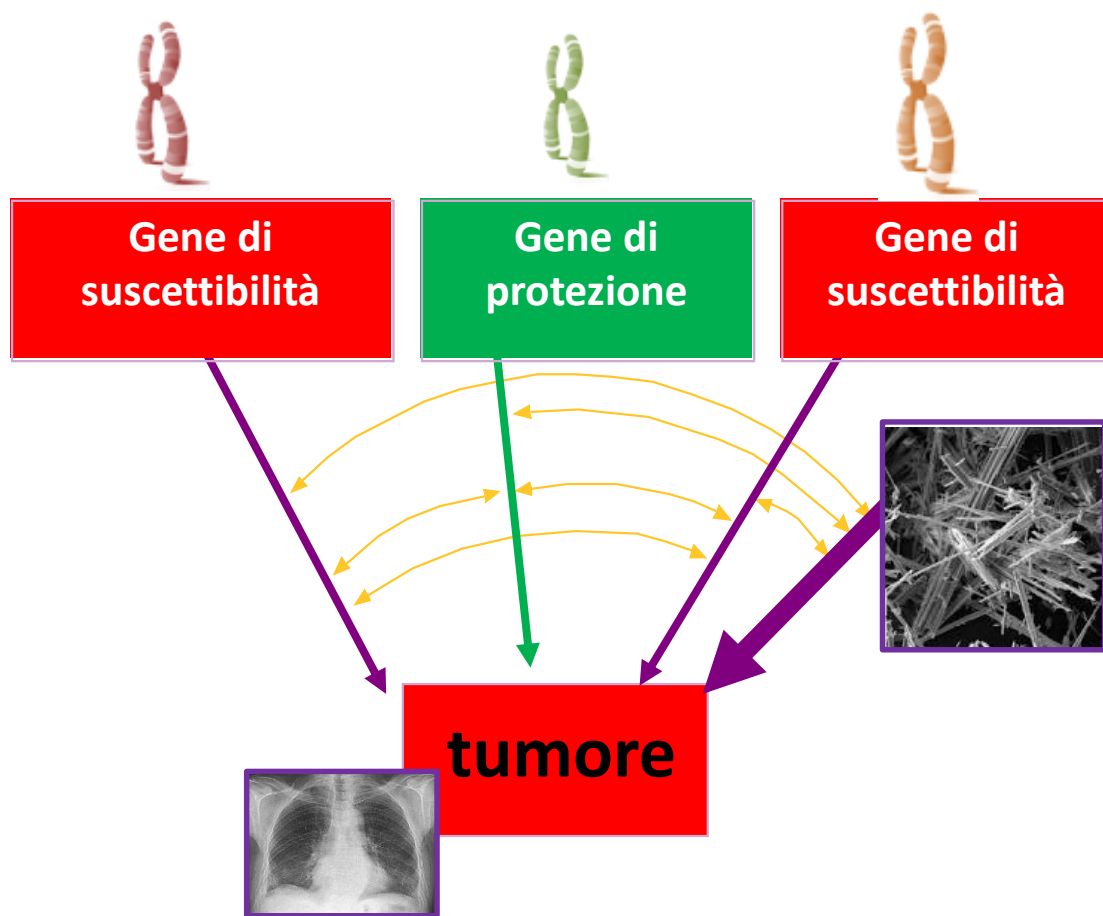
si confronta la frequenza delle varianti nei pazienti e nei controlli (sani)

PAZIENTI

CONTROLLI (sani)

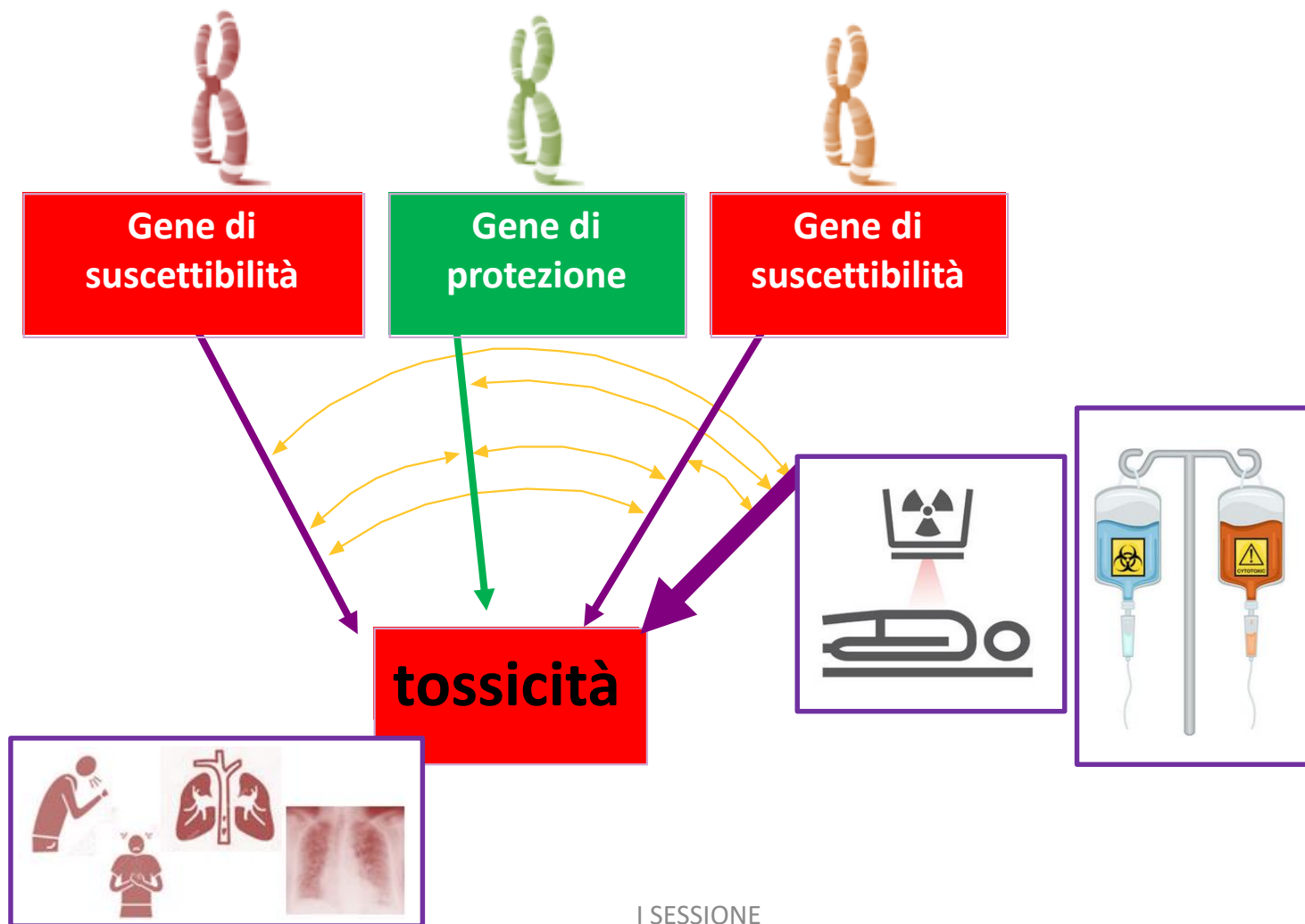


La maggiore frequenza, statisticamente significativa, di una variante tra i malati indica che i soggetti con tale variante hanno un rischio aumentato di sviluppare la malattia quando esposti all'amianto





La risposta individuale ai trattamenti terapeutici



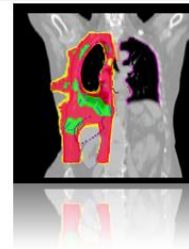


La risposta individuale ai trattamenti terapeutici



ORIGINAL RESEARCH
published: 22 December 2021
doi: 10.3389/fonc.2021.784081

Biological Pathways Associated With the Development of Pulmonary Toxicities in Mesothelioma Patients Treated With Radical Hemithoracic Radiation Therapy: A Preliminary Study



Sergio Crovella¹, Alberto Revelant², Elena Muraro³, Ronald Rodrigues Moura⁴, Lucas Brandão⁴, Marco Trovò⁵, Agostino Steffan³, Paola Zacchi⁶, Giuliano Zabucchi⁶, Emilio Minatel² and Violetta Borelli^{6*}

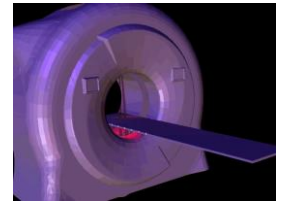


Lo scopo di questo studio è l'identificazione di percorsi biologici, ottenuti attraverso il *Whole Exome Sequencing* (WES), possibilmente associati allo sviluppo di effetti avversi polmonari nei pazienti MPM trattati con Radioterapia Emitoracica Radicale (RHR).



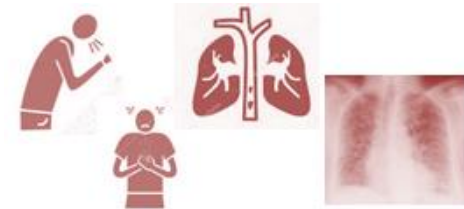
La Radioterapia Emitoracica Radicale (RHR)

La RHR, dopo la chirurgia, è recentemente diventata un'opzione terapeutica concreta per il mesotelioma pleurico maligno (MPM).



Sebbene la tossicità associata a questo trattamento sia stata ridotta, non è ancora trascurabile e deve essere considerata nel trattamento dei pazienti.

Anche se rari, si possono osservare effetti avversi gravi come polmonite, fibrosi ed embolia polmonare, e la gestione di queste tossicità risulta ancora difficile.



I fattori genetici sembrano svolgere un ruolo nel determinare la tossicità della radioterapia.





Pazienti

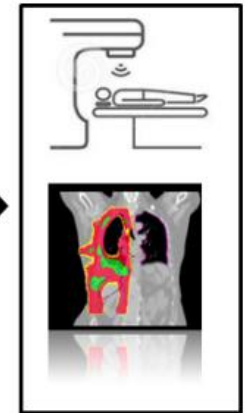
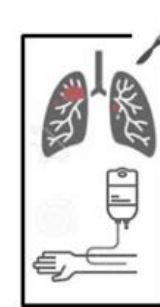
Lo studio ha incluso 49 pazienti affetti da MPM, trattati con chirurgia non radicale e chemioterapia, seguita da RHR con intento curativo e seguiti in modo prospettico per lo sviluppo di tossicità polmonare.



Oncologia radioterapica

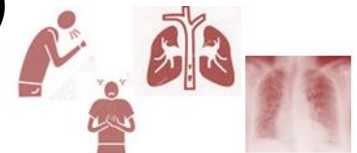
CRO
AVIANO

Centro di Riferimento Oncologico
ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO



A causa del forte impatto delle tossicità polmonari di grado 3 (dispnea, polmonite, fibrosi ed embolia polmonare) sulla qualità della vita, rispetto agli eventi avversi meno gravi, per le analisi genetiche i pazienti sono stati divisi in due gruppi

- un gruppo di tossicità polmonare nulla o tollerabile (Grado ≤ 2) (NoTox)
- un gruppo di tossicità polmonare grave (Grado=3) (Tox)



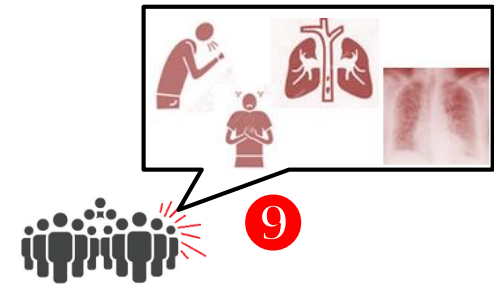


TABLE 3 | STox: patient, tumor and pulmonary toxicities characteristics.

Patient ID#	Gender	Age	Laterality	Histological subtype	Pathological stage		Early toxicity	Acute toxicity	Late toxicity
					T stage	N stage			
2	M	71	Right	Epithelioid	4	0	None	Dyspnea G2, pneumonitis G3, cough G2, thromboembolic event G3	Dyspnea G3
12	M	63	Left	Epithelioid	2	0	Pneumonitis G1	Fibrosis G3	None
17	M	72	Left	Epithelioid	2	0	None	None	Thromboembolic event G3
20	F	76	Right	Epithelioid	3	0	None	None	Pneumonitis G3, cough G2
53	M	65	Right	Epithelioid	2	0	None	None	Cough G2, dyspnea G2, pneumonitis G3
58	F	65	Left	Epithelioid	3	2	None	Dyspnea G3	Cough G2, pneumonitis G3, dyspnea G3,
61	F	72	Right	Epithelioid	2	0	None	Dyspnea G2	Cough G2, dyspnea G3
70	M	78	Left	Epithelioid	3	0	Dyspnea G2	Pneumonitis G3, thromboembolic event G3	None
94	M	75	Left	Epithelioid	3	0	Dyspnea G1	Dyspnea G2	Pneumonitis G2, fibrosis G3

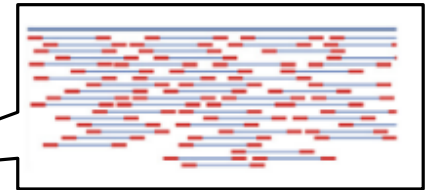


Analisi genetiche

- DNA germinale è stato ottenuto da campioni di sangue dei pazienti arruolati nello studio conservato presso la Biobanca del CRO di Aviano



- *Whole Exome Sequencing (WES)*



- *Exome data processing & analysis: Variant Enrichment Analysis (VEA)*

VEA

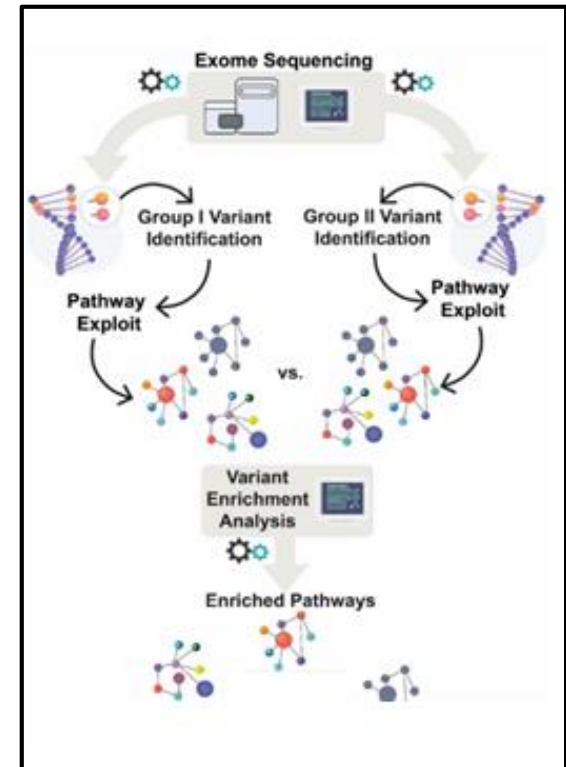
La causa della tossicità della radioterapia è multifattoriale

Per svelare le basi molecolari dei eventi multifattoriali non ci si può basare solo su studi di associazione, principale limite: mancanza di informazioni sulle interazioni tra le varianti che causano la malattia.

Necessari nuovi strumenti di analisi genomica incentrati sui percorsi ai quali le diverse varianti partecipano piuttosto che sulle singole varianti geniche associate: Variant Enrichment Analysis (VEA).

In questo studio

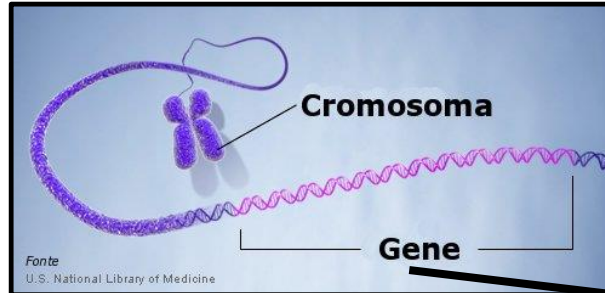
- abbiamo applicato la VEA, uno strumento applicabile ai dati di sequenziamento dell'intero esoma, in grado di trovare differenze tra il numero di varianti genetiche in un determinato percorso rispetto a un set di dati di riferimento,
- per scoprire nuovi percorsi alterati in pazienti che hanno/non hanno sviluppato grave tossicità polmonare.



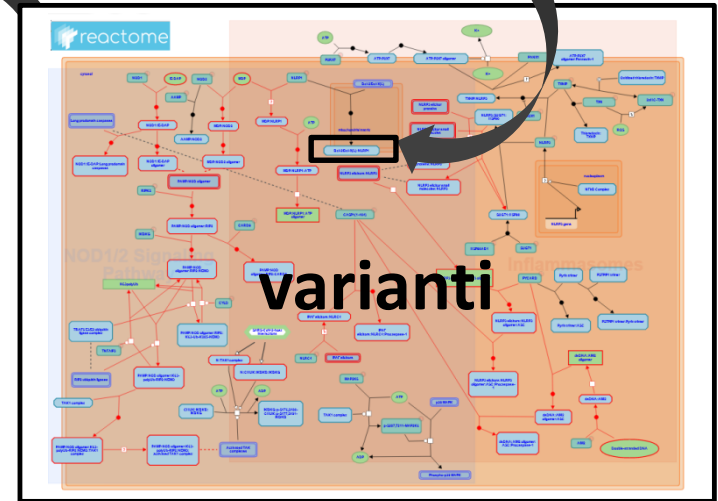
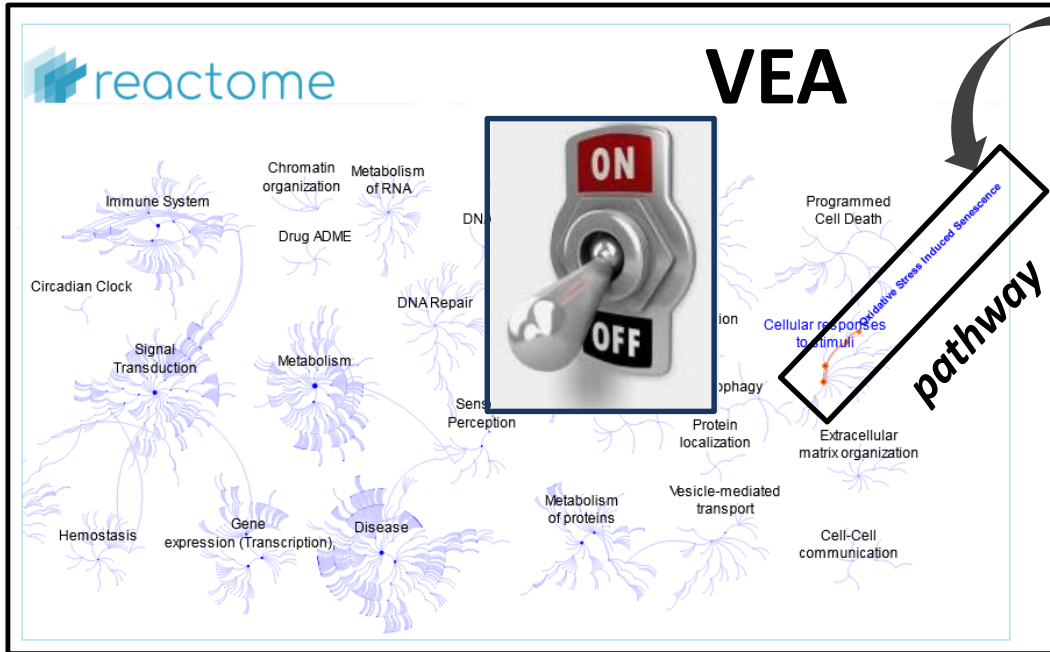
Studio del genoma germinale

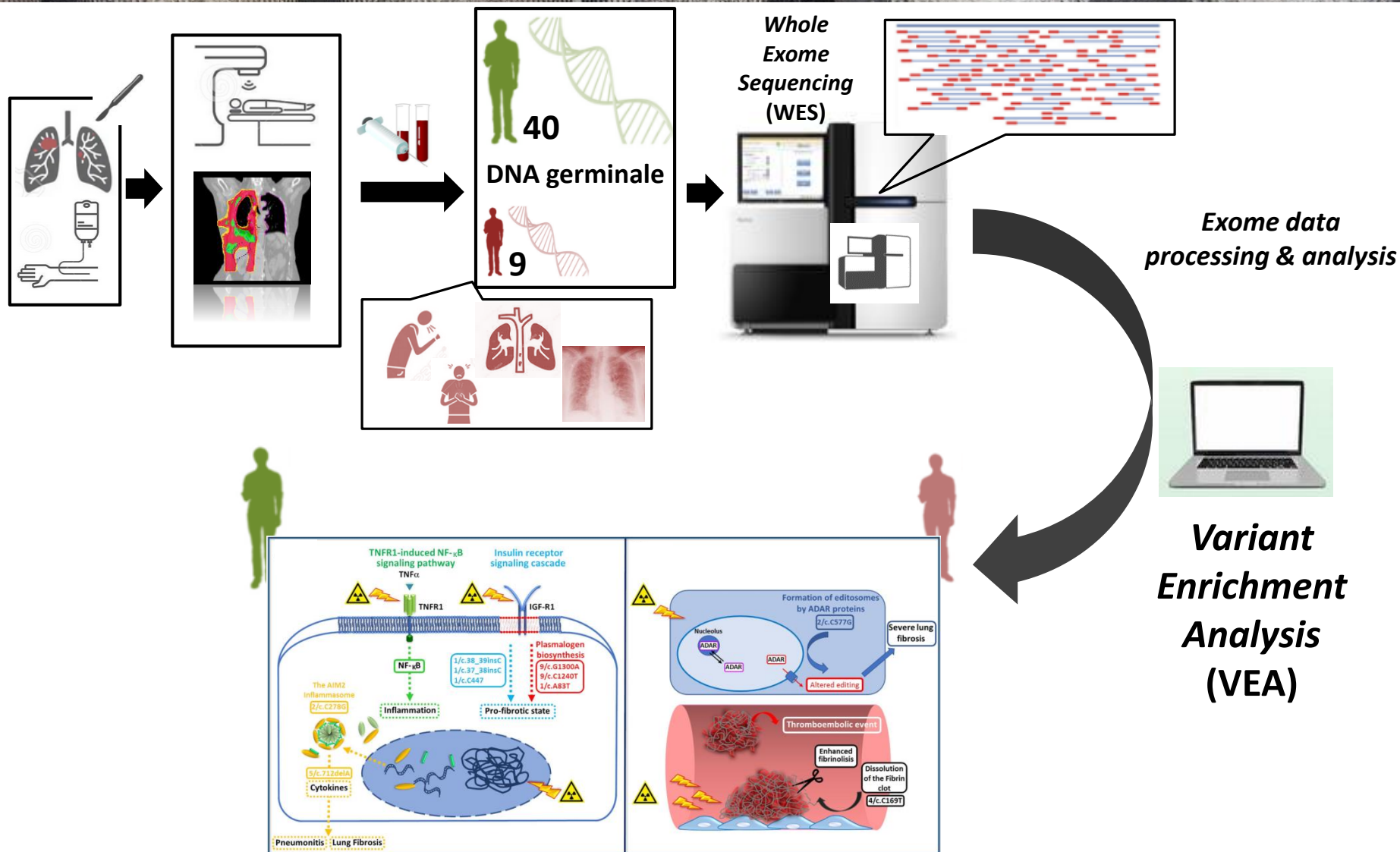


Genoma
DNA
geni
proteine

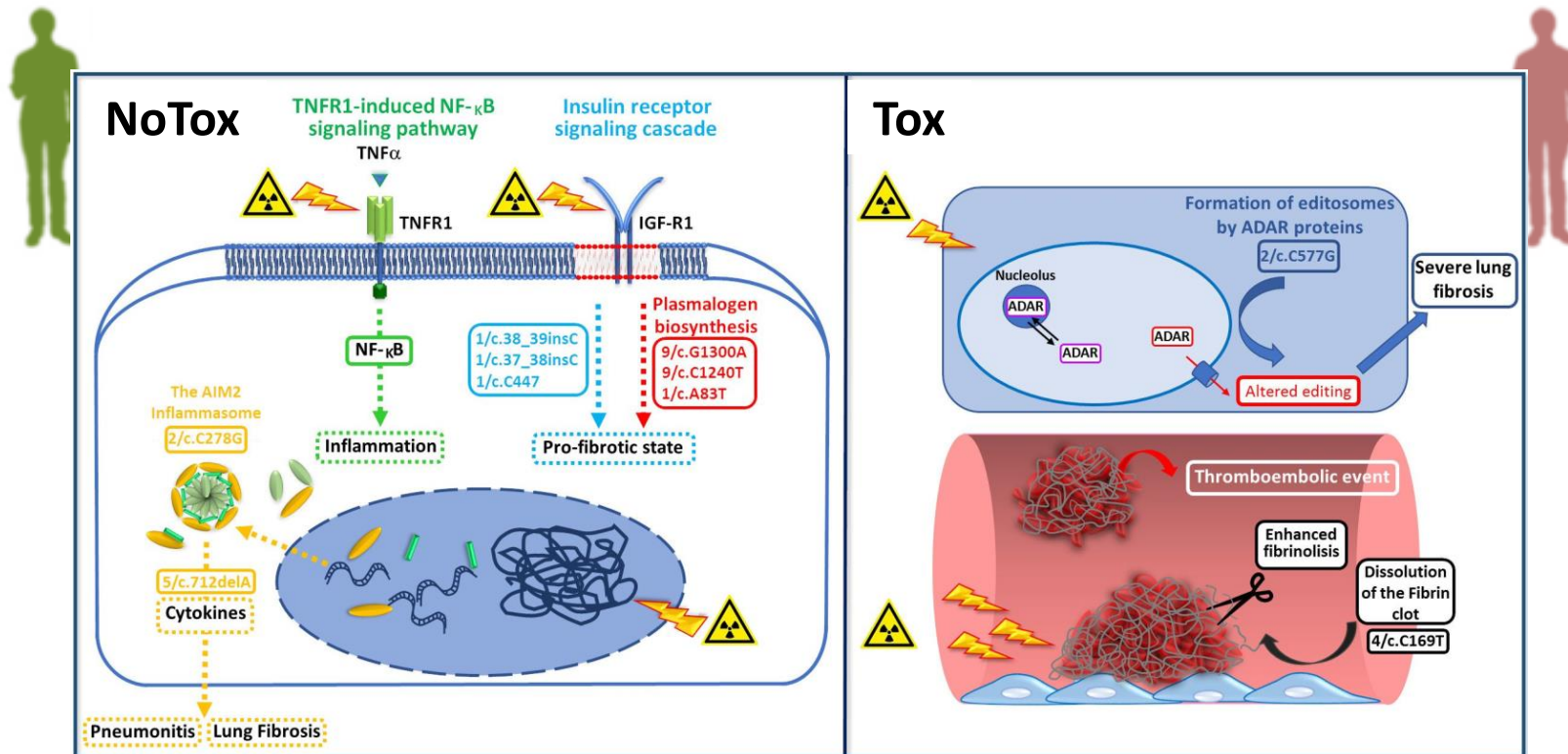


Proteina





Risultati



La VEA ha permesso di identificare differenti percorsi che caratterizzano i pazienti NoSTox e Stox, consentendo di formulare ipotesi

- sulla protezione dagli effetti collaterali derivati dalla radioterapia
- sui fattori predisponenti ad una peggiore risposta al trattamento



Conclusioni

Una volta convalidati questi dati offrirebbero la possibilità di

- **identificare precocemente i pazienti a rischio di tossicità polmonare dipendente dal trattamento,**
- **contribuendo alla definizione del miglior percorso terapeutico e**
- **alla progettazione di nuove combinazioni terapeutiche, tra cui immunoterapia e radioterapia**

Prospettive future: immunoterapia + RHR

Il trattamento di prima linea con NIVOLUMAB più IPIILIMUMAB è stato recentemente proposto nell'MPM non resecabile, per migliorare la sopravvivenza rispetto alla chemioterapia.

La potenziale sinergia di radioterapia e immunoterapia, già osservata in altri tumori, potrebbe migliorare ulteriormente la risposta clinica nell'MPM, ma anche aumentare il rischio di effetti collaterali, condivisi da entrambi i trattamenti, come la polmonite.

In questo contesto, la caratterizzazione genomica pre-trattamento potrebbe aiutare a prevenire lo sviluppo di gravi effetti collaterali contribuendo alla definizione di un trattamento personalizzato.



IX CONFERENZA REGIONALE AMIANTO

Friuli Venezia Giulia

Monfalcone 13 aprile 2022



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA



Comune di
Monfalcone

Grazie per l'attenzione