

PATHWAY DELL'ANGIOGENESI E POLIMORFISMI: ANALISI DELL'ASSOCIAZIONE CON SUSCETTIBILITÀ, RISPOSTA CLINICA E TOSSICITÀ IN PAZIENTI AFFETTI DA GIST IN TRATTAMENTO CON SUNITINIB

Ravegnini G.¹, Nannini M.², Zenesini C.³, Simeon V.⁴, Sammarini G.¹, Urbini M.⁵, Gatto L.⁶, Saponara M.⁶, Biasco G.⁶, Pantaleo MA.⁶, Hrelia P.¹, Angelini S.¹

¹ *Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna, Bologna, Italia*

² *Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica, Università di Bologna, Bologna, Italia*

³ *Unità di Epidemiologia e Biostatistica, Università di Bologna, Bologna, Italia*

⁴ *Laboratorio di ricerca pre-clinica e traslazionale, Cro Basilicata, Rionero in Vulture, Potenza, Italia*

⁵ *Centro di ricerca sul cancro "Giorgio Prodi", Università di Bologna, Bologna, Italia*

⁶ *Dip. di medicina specialistica, diagnostica, Università di Bologna, Bologna, Italia*

Il pathway dell'angiogenesi ha un ruolo essenziale nella crescita tumorale, nell'invasione e nel processo di metastatizzazione. I più importanti attori sono VEGFA e i suoi recettori VEGFR1, 2 e 3. Questi geni sono altamente polimorfici e la presenza di polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) può comportare la deregolazione dell'angiogenesi stessa; è stato ipotizzato che queste varianti germinali possono influenzare l'efficacia e/o la tossicità di farmaci che hanno come target recettori / ligandi di questo pathway. Tra questi c'è sunitinib, inibitore tirosin chinasi di seconda linea nel trattamento dei tumori stromali gastrointestinali (GIST). A tale scopo, sono stati analizzati 19 SNPs in quattro geni (VEGFA, VEGFR1, 2, 3) in 54 pazienti affetti da GIST – in trattamento con sunitinib, dopo fallimento con imatinib - e 147 controlli sani. I risultati hanno mostrato che VEGFR3 rs6877011 (CC vs. CG, OR 9.7, 95% CI 3.31-28.4; P<0.001) e rs7709359 (AA+AG vs. GG, OR 5.01, 95% CI 1.33-18.8; P = 0.017) erano associati con il tempo alla progressione – TTP. Per la prima volta è stato inoltre osservato nei GIST che la presenza dell'allele T per VEGFA rs3025039 era associata con tossicità severa di grado ≥ 3 (CT+TT vs. CC, OR 15.3, 95% CI 2.2-102.1; P = 0.005). Questo risultato è di particolare interesse perché lo stesso SNP è risultato associato con eventi avversi in altre tipologie tumorali, in trattamento con sunitinib.