



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO
DI SCIENZE MEDICHE
E CHIRURGICHE

Modulo richiesta borsa di studio per attività di ricerca post-laurea

TUTOR

Dott.ssa Mariacristina Di Marco

TITOLO DEL PROGETTO

Utilizzo degli inibitori di FGFR in modelli cellulari di colangiocarcinoma intraepatico esprimanti FGFR2 wild-type

DESCRIZIONE DEL PROGETTO DI RICERCA

Background e razionale

Il colangiocarcinoma (CCA) è il secondo tumore primitivo del fegato più comune dopo il carcinoma epatocellulare e può originare sia dalle cellule dei dotti biliari intraepatici (iCCA) che di quelli extraepatici (eCCA). Nonostante l'avanzamento delle modalità diagnostiche e terapeutiche, il CC rimane un tumore a prognosi infausta e con un tasso di sopravvivenza a 5 anni inferiore al 20%, sia a causa della difficoltà nella diagnosi, spesso tardiva, e della risposta estremamente scarsa alle terapie convenzionali [1]. Allo stato attuale, la chirurgia rappresenta l'unico potenziale trattamento curativo, ma la maggior parte dei pazienti (70-80%) riceve la diagnosi in una fase avanzata/metastatica della malattia, che ne preclude la resezione; inoltre, nei pazienti resecati, il tasso di recidiva è molto alto [1].

Nel setting avanzato/metastatico, lo standard terapeutico in prima linea è rappresentato dalla chemio-immunoterapia con cisplatino-gemcitabina in associazione con durvalumab o pembrolizumab [2, 3], mentre il regime FOLFOX è approvato come trattamento di seconda linea [4]. Globalmente, i risultati ottenuti in questi pazienti con la chemioterapia sono ad oggi piuttosto deludenti in termini di outcome clinico. Questa scarsa risposta alla chemioterapia ha incentivato negli ultimi anni la ricerca di alterazioni molecolari potenzialmente targettabili con farmaci mirati. Attualmente gli inibitori di FGFR (futibatinib e pemigatinib) e di IDH1 (ivosidenib) sono approvati come trattamenti di seconda linea nei pazienti positivi per fusioni di FGFR2 e mutazioni di IDH1, rispettivamente [5-7]. Tuttavia, esistono notevoli differenze nella prevalenza di queste alterazioni molecolari a seconda della localizzazione della neoplasia, con le forme intraepatiche molto più ricche rispetto alle forme extraepatiche [1]. Inoltre, le terapie target ad oggi disponibili nel CCA non sono efficaci in tutti i pazienti, e quasi tutti quelli che inizialmente rispondono vanno successivamente incontro a resistenza acquisita [8]. In questo scenario, l'identificazione di nuovi potenziali target terapeutici rappresenta una necessità clinica sempre più urgente nei pazienti con CC, al fine di migliorarne l'outcome clinico.

SETTORE PERSONALE

UFFICIO PERSONALE NON STRUTTURATO

c/o Policlinico di Sant'Orsola, via Massarenti 9 – Pad. 11 | 40138 Bologna | Italia

Responsabile del procedimento: Luisa Romagnoli | sam.nonstrutturati@unibo.it



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO
DI SCIENZE MEDICHE
E CHIRURGICHE

Un'osservazione interessante emersa dallo studio FIGHT-202 è che una certa quota di pazienti con alterazioni diverse dalle traslocazioni di FGFR2 hanno presentato stabilità di malattia durante il trattamento con pemigatinib [9]. Uno studio successivo ha identificato in questi pazienti la presenza di mutazioni puntiformi di FGFR2, amplificazioni di FRS2 (il target a valle di FGFR2 attivato) e alterazioni di FGF3/4/19 (ligandi di FGFR2) come possibili alterazioni associate alla risposta al pemigatinib [10]. Ciò suggerisce che il controllo della malattia con gli inibitori di FGFR possa essere raggiunto non solo nei casi di traslocazione del gene FGFR2, ma anche sulla base di altri fattori che possono influenzare l'attivazione del pathway a valle di FGFR di tale recettore e, conseguentemente, la risposta a tali farmaci.

Su queste basi, il nostro gruppo ha recentemente indagato il possibile legame tra la presenza/assenza di alterazioni del gene FGFR2 e l'attivazione del pathway a valle di tale recettore nel tessuto tumorale di 36 pazienti naïve con iCCA, identificando un sottogruppo (circa il 10%) esprimente la via di trasduzione del segnale di FGFR2 attiva anche in assenza di alterazioni genomiche di FGFR2 [11].

Poiché gli inibitori di FGFR sono stati sviluppati per inibire l'attività tirosin-chinasica di questo recettore, questo dato suggerisce che anche questo sottogruppo di pazienti, attualmente escluso dalle terapie con questi farmaci in quanto negativi per alterazioni molecolari di FGFR, possa trarre beneficio da queste terapie target.

Al fine di verificare questa ipotesi, questo studio prevede di verificare in vitro l'efficacia antitumorale degli inibitori di FGFR su modelli cellulari di iCCA, esprimenti FGFR2 wild-type e con pathway a valle attivato.

Obiettivo dello studio

L'obiettivo principale di questo progetto è valutare l'efficacia degli inibitori di FGFR in linee cellulari di iCCA con FGFR2 wild-type che presentano un'attivazione costitutiva del pathway a valle di tale recettore. A tale scopo, verranno selezionate linee cellulari di iCCA con queste caratteristiche molecolari e saranno confrontate con un controllo negativo (una linea cellulare con FGFR wild-type e pathway inattivo) e un controllo positivo (una linea cellulare con fusione di FGFR2 e pathway a valle attivo). In tutte le linee cellulari verrà testata l'efficacia di inibitori di FGFR2 mediante saggi funzionali in vitro; verranno inoltre studiati i meccanismi molecolari alla base di tale risposta.

Bibliografia

1. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. *Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020; 17(9):557-588.
2. Oh DY, He AR, Qin S, et al. *A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients with*

SETTORE PERSONALE

UFFICIO PERSONALE NON STRUTTURATO

c/o Policlinico di Sant'Orsola, via Massarenti 9 – Pad. 11 | 40138 Bologna | Italia

Responsabile del procedimento: Luisa Romagnoli | sam.nonstrutturati@unibo.it



- advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1*. Journal of Clinical Oncology. 2022; 40(4):378-378.
3. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al. *Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet. 2023; 401(10391):1853-1865.
 4. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. *Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial*. Lancet Oncol. 2021;22(5):690-701.
 5. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. *Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study*. Lancet Oncol. 2020; 21(6):796-807.
 6. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. *Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study*. Lancet Oncol. 2020; 21(5):671-684.
 7. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. *Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma*. N Engl J Med. 2023; 388(3):228-23.
 8. Demir T, Moloney C, Mahalingam D. Emerging targeted therapies and strategies to overcome resistance in biliary tract cancers. Crit Rev Oncol Hematol. 2024;199:104388.
 9. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, Paulson AS, Borad MJ, Gallinson D, Murphy AG, Oh DY, Dotan E, Catenacci DV, Van Cutsem E, Ji T, Lihou CF, Zhen H, Féliz L, Vogel A. *Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study*. Lancet Oncol. 2020;21(5):671-684.
 10. Silverman, I. M. et al. Clinicogenomic analysis of FGFR2-rearranged cholangiocarcinoma identifies correlates of response and mechanisms of resistance to pemigatinib. Cancer Discov. 2021;11(2), 326–339.
 11. Brandi G, Relli V, Deserti M, Palloni A, Indio V, Astolfi A, Serravalle S, Mattiaccio A, Vasuri F, Malvi D, Deiana C, Pantaleo MA, Cescon M, Rizzo A, Katoh M, Tavolari S. *Activated FGFR2 signalling as a biomarker for selection of intrahepatic cholangiocarcinoma patients candidate to FGFR targeted therapies*. Sci Rep. 2024;14(1):3136.



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO
DI SCIENZE MEDICHE
E CHIRURGICHE

DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DEL BORSISTA DI RICERCA

Il presente progetto avrà lo scopo di verificare l'efficacia antitumorale degli inibitori di FGFR su modelli cellulari di iCCA, esprimenti FGFR2 wild-type e con pathway a valle attivato, al fine di sviluppare interventi terapeutici potenzialmente più efficaci e personalizzati nei pazienti affetti da questa neoplasia.

Le attività oggetto del presente incarico riguarderanno:

- Sviluppo di modelli cellulari 3D (sferoidi) da linee cellulari di iCCA;
- Analisi funzionali in vitro (tra cui proliferazione, citotossicità, apoptosi, chemiotassi/migrazione, invasione cellulare, angiogenesi tumorale) su modelli cellulari 2D e 3D di iCCA trattati con inibitori di FGFR, mediante piattaforma IncuCyte S3;
- Utilizzo di tecniche di biologia cellulare e molecolare (qPCR, Western Blotting, immunoistochimica, microscopia confocale, microscopia time-lapse su cellule vive, test ELISA) su modelli cellulari 2D e 3D di iCCA trattati con inibitori di FGFR.

SEDE PREVALENTE ATTIVITÀ DI RICERCA

Centro Di Ricerca Biomedica Applicata (UNIBO)

<https://centri.unibo.it/crba/it>

Piattaforma Preclinical and Translational Reserch in Oncology-PRO (IRCSS AOUBO)

SETTORE PERSONALE

UFFICIO PERSONALE NON STRUTTURATO

c/o Policlinico di Sant'Orsola, via Massarenti 9 – Pad. 11 | 40138 Bologna | Italia

Responsabile del procedimento: Luisa Romagnoli | sam.nonstrutturati@unibo.it



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO
DI SCIENZE MEDICHE
E CHIRURGICHE

Commissione proposta 3 commissari + 1 supplente	<i>Prof.ssa. Di Marco Mariacristina</i>
	<i>Prof.ssa Pantaleo Maria Abbondanza</i>
	<i>Prof.ssa Nannini Margherita</i>
	<i>Dott Lamberti Giuseppe</i>

Scheda attività assistenziale (se prevista)

DESCRIZIONE ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DEL BORSISTA DI RICERCA
NUMERO ORE SETTIMANALI (max 18 ore settimanali)
AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI SI SVOLGERÀ L'ATTIVITÀ

SETTORE PERSONALE

UFFICIO PERSONALE NON STRUTTURATO

c/o Policlinico di Sant'Orsola, via Massarenti 9 – Pad. 11 | 40138 Bologna | Italia

Responsabile del procedimento: Luisa Romagnoli | sam.nonstrutturati@unibo.it