

Attività dell' abiraterone acetato nel trattamento della sindrome di Cushing in pazienti affetti da carcinoma corticosurrenale (ACC)

Finanziato da Fondazione Camillo Golgi – anno 2015

Il nostro gruppo di ricerca ha dimostrato che abiraterone acetato (abiraterone), farmaco inibitore dell'enzima CYP17A1, indicato nel trattamento del carcinoma prostatico resistente alla castrazione è in grado di indurre un effetto antisecretivo ed antitumorale *in vitro*, nei modelli sperimentali rappresentati dalla linea cellulare derivata da carcinoma del corticosurrene (Adrenal Cortical Carcinoma, ACC) umano NCI-H295R e dalle colture cellulari primarie ottenute da pazienti con ACC secerenti cortisolo. L'effetto antisecretivo è stato anche dimostrato in un case-report rappresentato da una paziente affetta da sindrome di Cushing [J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101: 4594-4602; AACE Clinical Case Reports 2016, 2 (4): e337-e341]. I meccanismi intracellulari alla base di questi risultati sono stati studiati nelle cellule NCI-H295R, dimostrando che tale effetto è determinato dall'inibizione del CYP17A1 [J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101: 4594-4602; J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: 507-516], mentre l'effetto citotossico è associato ad un aumento delle concentrazioni di progesterone. Questi dati preliminari hanno costituito il razionale per disegnare questo progetto di ricerca che è rappresentato da un parte preclinica traslazionale e da uno studio clinico per dimostrare l'efficacia di abiraterone nel ridurre l'ipersecrezione di cortisolo nei pazienti affetti da ACC secerente. Lo studio preclinico traslazionale è stato condotto allo scopo di valutare l'effetto citotossico del progesterone ed i meccanismi con i quali esso estrinseca l'attività antitumorale nei confronti della linea cellulare NCI-H295R [Mol Cell Endocrinol. 2004; 228: 23-38] e delle colture primarie di cellule ottenute da campioni di ACC umano. I risultati ottenuti hanno permesso di dimostrare come l'effetto citotossico di progesterone si manifesta in seguito all'attivazione di diverse vie intracellulari. Il progesterone induce infatti citotossicità in colture cellulari di ACC tramite diversi meccanismi intracellulari che coinvolgono la via Wnt/β-catenin. Oltre l'effetto citotossico, è stata osservata anche la capacità di progesterone di ridurre la secrezione di cortisolo nel modello sperimentale *in vitro* della linea cellulare NCI-H295R, suggerendo quindi non solo un effetto antiproliferativo, ma anche antisecretivo. Questo fenomeno sembra coinvolgere la riduzione dell'espressione proteica di una proteina considerata il biomarcatore dell'ACC, lo Steroidogenic Factor 1 (SF-1), che gioca un ruolo fondamentale sia nella proliferazione e differenziamento delle cellule della corticale del surrene che nella steroidogenesi.

Questi risultati *in vitro* suggeriscono che l'ACC potrebbe essere considerato come un tumore ormono-sensibile. Gli ACC presentano una distribuzione estremamente variabile di recettori per estrogeni e progestinici, che è stata osservata anche nell'analisi dell'espressione di tali recettori nelle colture primarie. Questi risultati suggeriscono che lo studio dell'espressione di ER e/o PgR potrebbe/dovrebbe diventare un'analisi fondamentale nella normale pratica clinica della fase di analisi istologica, come già previsto nelle altre patologie considerate, di modo da poter individuare una terapia personalizzata sull'assetto ormonale di ciascun paziente. Diverse evidenze sostengono infatti un ruolo degli ormoni sessuali nell'ACC [Int J Cancer. 1996; 65: 432–436;

J Surg Oncol. 2012; 106: 586–594]. Infine, abbiamo osservato una sinergia tra progesterone e mitotano, farmaco indicato nel trattamento dell'ACC, nell'indurre un effetto citotossico. Alla luce di queste osservazioni precliniche e cliniche, si definisce il razionale per poter testare in futuro la combinazione di questi farmaci in uno studio clinico.

Per quanto riguarda l'aspetto clinico, è stato disegnato uno studio clinico di fase II in aperto non randomizzato, il cui acronimo è ABACUS (ABiraterone Acetate in CUshing's Syndrome). Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico di Brescia ed ha come obiettivo primario la valutazione dell'attività di abiraterone nell'indurre la normalizzazione dell'escrezione nelle 24 ore del cortisolo libero urinario (24-h UFC) rispetto al valore basale dopo 1 mese di trattamento, è ancora in corso. Sono stati finora arruolati 17 pazienti (3 uomini e 14 donne, età media: 49 anni). Anche se lo studio clinico non è ancora terminato, i risultati finora ottenuti hanno dimostrato che abiraterone (1g/die) è efficace nel trattamento della Sindrome di Cushing secondaria ad ACC, in assenza di rilevanti segni di tossicità, con un effetto terapeutico che si instaura rapidamente e consente la prosecuzione del trattamento specifico della malattia. Come atteso, alla sospensione del trattamento si assiste ad una recrudescenza della sindrome in tempi brevi. I primi dati indicano inoltre che l'efficace trattamento della sindrome permette di ottenere un'overall survival analoga a quella di pazienti affetti da forme non secernenti.