



## **Relazione risultati della ricerca su i Gliomi a Basso Grado supportata dal Fondo di GIO ONLUS**

Con il termine gliomi a basso grado (LGG) s'intende un gruppo di neoplasie cerebrali che colpiscono prevalentemente l'età pediatrica quali astrocitoma pilocitico, ganglioglioma, astrocitoma diffuso, ganglioglioma infantile desmoplastico e xantoastrocitoma pleomorfo. Tali neoplasie sebbene mostrino una crescita lenta e il trattamento chirurgico in molti casi è curativo, in altri sia per la sede che non ne permette una radicalità chirurgica o per un'intrinseca aggressività biologica sono causa di elevata morbilità e mortalità. Negli ultimi anni la ricerca si è volta alla caratterizzazione molecolare di queste neoplasie. Tale ricerche sono importanti sia perché permettono di conoscere le basi molecolari della trasformazione neoplastica, sia perché consentono di individuare specifici target terapeutici. L'utilizzo di farmaci che agiscono su specifiche alterazioni molecolari permettono di superare i limiti dell'attuale terapia standard costituita da radio e chemioterapia.

I LGG sono caratterizzati da alterazioni delle via molecolare delle MAP-chinasi di cui il BRAF è uno dei geni principali. Il gruppo di ricerca da me diretto si è interessato negli ultimi anni delle alterazioni a carico di questo gene. Queste alterazioni sono causate sia dalla presenza di un gene di fusione KIAA-BRAF, sia da mutazioni specifiche del gene stesso. I nostri studi hanno dimostrato l'elevata frequenza di tali alterazioni nei LGG, ma hanno dimostrato anche la loro occasionale presenza in altre neoplasie pediatriche del sistema nervoso centrale. Sulla base di questi studi, è stato possibile verificare le possibilità terapeutiche di farmaci inibitori del gene BRAF. In particolare insieme ai colleghi oncologi pediatri dell'Ospedale Pediatrico Bambin Gesù di Roma, è stato trattato un bambino con un LGG non asportabile chirurgicamente con *Vemurafenib* un farmaco inibitore del BRAF. La risposta al farmaco è stata importante sia in termini di riduzione della massa neoplastica sia per il miglioramento clinico del paziente (vedi del Bufalo et al. J Transl Med. 2014 19;12:356). Negli ultimi anni sono comparsi in letteratura altri studi che confermano l'efficacia terapeutica degli inibitori del BRAF nel trattamento dei LGG.

La nostra attività scientifica ci ha permesso di iniziare una collaborazione con il gruppo del Prof. S. Pfister del German Cancer Research Center (DKFZ) di Heidelberg per intraprendere uno studio utilizzando tecniche di "next generation" per un'analisi genomica completa dei LGG e di partecipare a trial terapeutici con nuovi farmaci su target molecolari.

Approfitto di questa relazione per ringraziare sentitamente a nome mio e di tutti i ricercatori del gruppo, il *Fondo di GIO Onlus* per il supporto datoci in questi anni, sperando che tale supporto possa continuare nel futuro.

22 aprile 2016

Prof. Felice Giangaspero

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Prof. Felice Giangaspero  
Istituto Anatomia Patologica  
Policlinico Umberto I  
Viale Regina Elena 324  
00161 Roma  
T (+39) 064468606/0649979175  
felice.giangaspero@uniroma1.it



### **Elenco pubblicazioni sui gliomi a basso grado**

1: Gessi M, Dörner E, Dreschmann V, Antonelli M, Waha A, Giangaspero F, Gnekow A, Pietsch T. Intramedullary gangliogliomas: histopathologic and molecular features of 25 cases. *Hum Pathol.* 2016 Mar;49:107-13.

2: Oh JE, Ohta T, Nonoguchi N, Satomi K, Capper D, Pierscianek D, Sure U, Vital A, Paulus W, Mittelbronn M, Antonelli M, Kleihues P, Giangaspero F, Ohgaki H. Genetic alterations in gliosarcoma and giant cell glioblastoma. *Brain Pathol.* 2015 Oct 7.

3: del Bufalo F, Carai A, Figà-Talamanca L, Pettorini B, Mallucci C, Giangaspero F, Antonelli M, Badiali M, Moi L, Bianco G, Cacchione A, Locatelli F, Ferretti E, Mastronuzzi A. Response of recurrent BRAFV600E mutated ganglioglioma to Vemurafenib as single agent. *J Transl Med.* 2014 Dec 19;12:356.

4: Antonelli M, Badiali M, Moi L, Buttarelli FR, Baldi C, Massimino M, Sanson M, Giangaspero F. KIAA1549:BRAF fusion gene in pediatric brain tumors of various histogenesis. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Apr;62(4):724-7.

5: Koelsche C, Sahm F, Paulus W, Mittelbronn M, Giangaspero F, Antonelli M, Meyer J, Lasitschka F, von Deimling A, Reuss D. BRAF V600E expression and distribution in desmoplastic infantile astrocytoma/ganglioglioma. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014 Apr;40(3):337-44.

6: Badiali M, Gleize V, Paris S, Moi L, Elhouadani S, Arcella A, Morace R, Antonelli M, Buttarelli FR, Figarella-Branger D, Kim YH, Ohgaki H, Mokhtari K, Sanson M, Giangaspero F. KIAA1549-BRAF fusions and IDH mutations can coexist in diffuse gliomas of adults. *Brain Pathol.* 2012 Nov;22(6):841-7.

7: Kim YH, Nonoguchi N, Paulus W, Brokinkel B, Keyvani K, Sure U, Wrede K, Mariani L, Giangaspero F, Tanaka Y, Nakazato Y, Vital A, Mittelbronn M, Perry A, Ohgaki H. Frequent BRAF gain in low-grade diffuse gliomas with 1p/19q loss. *Brain Pathol.* 2012 Nov;22(6):834-40.

#### **Università degli Studi di Roma "La Sapienza"**

Prof. Felice Giangaspero  
Istituto Anatomia Patologica  
Policlinico Umberto I  
Viale Regina Elena 324  
00161 Roma  
T (+39) 064468606/0649979175  
felice.giangaspero@uniroma1.it