

Combinazione di vemurafenib e stimolazione *in vivo* dei linfociti T gd con zoledronato e interleuchina 2: studio preclinico su un modello murino BRAF mutato.

RAZIONALE

I linfociti T gd rappresentano la sottopopolazione linfocitaria principale dell'infiltrato peritumorale nei melanomi cutanei. La combinazione della loro stimolazione *in vivo* con aminobifosfonati con una terapia target anti-BRAF potrebbe prolungare la risposta terapeutica e migliorare la prognosi del melanoma metastatico.

OBIETTIVI SPECIFICI

Obiettivo 1: Valutare l'effetto antitumorale di linfociti T gd attivati *in vivo* con zoledronato e IL-2 su uno xeno-innesto di melanoma umano BRAF mutato in topi NOD/SCID gamma (NSG).

Obiettivo 2: Confrontare l'effetto antitumorale del vemurafenib e dell'associazione vemurafenib /stimolazione *in vivo* di linfociti gd, su uno xeno-innesto di melanoma umano BRAF mutato in topi NOD/SCID gamma (NSG).

MATERIALI E METODI

90 topi NSG (10/gruppo) riceveranno cellule staminali umane di melanoma (hMSC- human melanoma stem cells), in grado di esprimere stabilmente luciferasi e GFP (proteina verde fluorescente). Le cellule saranno inoculate per via intraperitoneale. Ottanta topi riceveranno in aggiunta interleuchina-2 ricombinante umana (hr IL-2) e/o zoledronato, e linfociti T gd altamente purificati. (2×10^7 /topo).

Obiettivo 1:

- Gruppo 1: solo hMSC (controllo)
- Gruppo 2: hMSC + linfociti T gd
- Gruppo 3: hMSC + linfociti T gd + zoledronato
- Gruppo 4: hMSC + linfociti T gd + IL-2
- Gruppo 5: hMSC + linfociti T gd + zoledronato + IL-2

Obiettivo 2:

- Gruppo 1: hMSC + linfociti T gd + vemurafenib
- Gruppo 2: hMSC + linfociti T gd + vemurafenib+ zoledronato
- Gruppo 3: hMSC + linfociti T gd + vemurafenib +IL-2
- Gruppo 4: hMSC + linfociti T gd + vemurafenib +zoledronato + IL-2

Gli animali saranno valutati per 6 mesi attraverso i seguenti parametri:

- progressione tumorale in termini di dimensioni del tumore valutate alla bioluminescenza, che permette di seguire anche la localizzazione delle cellule T gd;
- numero, fenotipo e funzioni effettrici dei linfociti T gd a 1-3-6 mesi;
- sopravvivenza totale del topo.

SIGNIFICATIVITÀ

I risultati di questo studio potrebbero fornire le basi precliniche per lo sviluppo di terapie combinate - terapia target/immunoterapia- e migliorare l'approccio terapeutico al melanoma metastatico, ancora oggi gravato da una prognosi infausta. La combinazione di terapia target anti BRAF con la stimolazione *in vivo* dei linfociti T gd attraverso zoledronato e IL-2 potrebbe prolungare la durata della risposta clinica in pazienti affetti da melanoma metastatico BRAF mutato.