

SINOSI

Versione 1 del 10/11/2016

TITOLO DELLO STUDIO	Analisi dei polimorfismi del gene MC1R come strumento per migliorare la diagnosi e la prevenzione del melanoma
PROMOTORE	Laboratorio di Farmacologia Molecolare, Dipartimento di Farmacia, Università di Pisa Prof.ssa Paola Nieri
SOMMARIO	Lo scopo di questo progetto è quello di implementare le strategie di screening per migliorare la diagnosi e la prevenzione di pazienti con melanoma ad oggi disponibili, individuando pazienti ad alta suscettibilità di sviluppare melanoma in una popolazione ritenuta a basso rischio. Noi proponiamo uno studio clinico prospettico in soggetti di fenotipo III e IV, che ad oggi non rientrano nei programmi di screening abituale. Lo studio ha lo scopo di valutare la presenza di polimorfismi del gene codificante per il recettore della melanocortina di tipo 1 (MC1R) in soggetti di fenotipo III e IV e correlarlo con l'insorgenza di melanoma. Il contributo dei polimorfismi del gene MC1R nello sviluppo di melanoma sarà valutato in relazione ad altri fattori di rischio quali numero di nevi, numero di nevi displastici, storia familiare di melanoma e storia personale di melanoma. Un controllo specialistico da parte di un dermatologo verrà eseguito ogni 6 mesi per un periodo che potrà andare da 5 a 10 anni dal momento di inizio dello studio. L'arruolamento dei volontari sani avverrà da parte dei medici di medicina generale e dei dentisti tra i soggetti compresi tra 18 e 75 anni.
BACKGROUND e RAZIONALE	L'eziologia del melanoma è complessa ed eterogenea in quanto coinvolge fattori ambientali, genetici e fenotipici. Il principale fattore di rischio per l'insorgenza di melanoma è attribuito alle caratteristiche fenotipiche quali il colore di capelli, occhi, numero di nevi, storia familiare di melanoma e l'esposizione al sole. Tra i fattori genetici associati con l'insorgenza di melanoma i polimorfismi nel recettore della melanocortina-1 (MC1R) potrebbero avere un ruolo, in quanto MC1R è un regolatore chiave della sintesi della melanina e variazioni o polimorfismi a suo carico potrebbero portare a forme recettoriali non completamente funzionanti (Doyle et al., 2012). Varianti del gene MC1R sono associate con fenotipi sensibili all'esposizione al sole (Cust et al., 2011) e, in una recente meta-analisi, è stata riportata una associazione significativa tra il melanoma e le varianti polimorfiche del gene MC1R nelle popolazioni di pelle scura (Kanetsky et al., 2010). In un altro studio di meta-analisi, è stato calcolato che i soggetti con varianti del gene MC1R avevano un rischio del 66% più elevato di sviluppare melanoma rispetto ai soggetti wild-type (Pasquali et al., 2015). Pertanto, le prove di cui sopra suggeriscono la possibilità di incrementare le strategie di prevenzione dello sviluppo di melanoma nei soggetti di fenotipo III e IV ad oggi esclusi dagli attuali programmi di screening. Cust AE, Armstrong BK, Goumas C, Jenkins MA, Schmid H et al., Sunbed use during adolescence and early adulthood is associated with increased risk of early-onset melanoma. Int J Cancer. 2011; 128(10): 2425–2435. Doyle JR, Fortin JP, Beinborn M, Kopin AS. Selected melanocortin 1 receptor single-nucleotide polymorphisms differentially alter multiple signaling pathways. J Pharmacol Exp Ther 2012;342:318-26. Pasquali E, García-Borrón J C, Fagnoli MC, Gandini S et al. MC1R variants increased the risk of sporadic cutaneous melanoma in darkly-pigmented subjects: a pooled-analysis

SINOSSI
Versione 1 del 10/11/2016

	from the M-SKIP project. International Journal of Cancer 2015; 136: 3, 618–631. Kanetsky PA, Panossian S, Elder DE, Guerry D, Ming ME, Schuchter L, Rebbeck TR. Does MC1R genotype convey information about melanoma risk beyond risk phenotypes? Cancer 2010;116:2416-28.
OBIETTIVI DELLO STUDIO	<u>Obiettivi primari</u> • Valutazione della frequenza dei polimorfismi del gene MC1R noti (V60L, D84E, V92M, R142H, R151C, I155T, R160W, R163Q e D294H) e delle nuove varianti in soggetti con fototipo III e IV e correlazione con l'insorgenza di melanoma. <u>Obiettivi secondari</u> • Valutare il contributo dei polimorfismi a carico del gene MC1R con i fattori di rischio tradizionali, tra cui un alto numero di nevi, nevi displastici, storia familiare di melanoma e storia personale di melanoma nell'insorgenza di melanoma.
DISEGNO DELLO STUDIO	Studio multicentrico, osservazionale, prospettico e longitudinale
CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE	<u>Criteri di inclusione :</u> 1. Sottoscrizione del consenso informato da parte del paziente 2. Volontà e capacità di aderire alle visite e agli accertamenti programmati 3. Età compresa tra 18 e 75 anni 4. Fototipo III e IV <u>Criteri di esclusione:</u> 1. Età inferiore a 18 anni o maggiore di 75 anni 2. Fototipo I-II 3. Storia di neoplasie cutanee, immunosoppressione, o un genodermatosi predisponente al cancro della pelle (cioè, xeroderma pigmentoso, albinismo, e la sindrome di Gorlin) 4. Uso di farmaci fotosensibilizzanti.
TEMPISTICHE DELLO STUDIO	- Fine della fase di arruolamento (prima visita dermatologica, compilazione del questionario e raccolta dei campioni biologici quali saliva): 31/12/2017 - MC1R gene sequencing: 30/04/2018 - Scrittura del manoscritto: 31/10/2018 - Scrittura del secondo manoscritto: 2027
DIMENSIONE DEL CAMPIONE	Il campione da reclutare sarà di 1.800 soggetti. Questo numero deriva da calcoli di potenza statistica (livello di significatività α 0,05; potenza statistica 0.9) sulla base di regressione logistica multipla (varianti del gene MC1R e insorgenza di melanoma) e tiene conto del lungo follow-up dello studio e di una probabilità di riduzione del 10 %.
RACCOLTA DATI	Per ciascun soggetto arruolato saranno raccolti, e inseriti in un database dedicato, i seguenti dati: informazioni demografiche, anamnesi, storia personale o familiare di cancro, e il livello di esposizione alle radiazioni UV, informazioni sul fenotipo, presenza di polimorfismi sul gene MC1R e i risultati dei follow-up svolti con cadenza semestrale.
METODI STATISTICI	L'analisi statistica sarà effettuata con il software di statistiche R (R Project for

SINOSSI

Versione 1 del 10/11/2016

	Statistical Computing, https://www.r-project.org/), un apposito software open-source per l'analisi statistica. Il risultato principale ricercato dall'analisi statistica sarà la valutazione del genotipo MC1R come fattore di rischio per l'insorgenza di melanoma, così come il confronto tra il genotipo MC1R ed altri fattori di rischio ampiamente riconosciuti come il numero di nevi, di nevi displastici, storia familiare di melanoma e storia personale di melanoma.
ASPETTI ETICI	Questo studio sarà condotto in conformità ai principi etici e deontologici della Dichiarazione di Helsinki (ultima versione). Prima dell'inizio dello studio sarà richiesto il parere favorevole del Comitato Etico di riferimento del centro.
ASPETTI AMMINISTRATIVI : RISERVATEZZA, PUBBLICAZIONE DATI	Tutte le informazioni generate in questo studio saranno considerate strettamente riservate e non potranno essere cedute a soggetti non direttamente interessati allo studio senza l'autorizzazione scritta preventiva da parte dello sperimentatore responsabile. Lo sperimentatore principale/promotore si impegnerà inoltre a mantenere gli standard di riservatezza per ogni paziente arruolato nello studio attraverso l'assegnazione di un numero di identificazione univoco. Il trattamento dei dati personali dei soggetti che partecipano allo studio, sarà conforme al D.lgs 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali". La proprietà intellettuale e legale dei risultati dello studio appartengono all'Istituzione di appartenenza dello sperimentatore (Università di Pisa).
ASSICURAZIONE	Dal momento che i questionari e campioni di saliva possono essere considerati come normale pratica clinica, non vi è nessun rischio stimato per i partecipanti allo studio e pertanto non sarà necessaria alcuna assicurazione.