

Inibitori della PI3K come nuova terapia per la FOP

Proponenti

Francesc Ventura, Università di Barcellona, Dipartimento di Scienze Fisiologiche

Gonzalo Sánchez-Duffhues, Centro Medico dell'Università di Leiden, Dipartimento di
Biologia cellulare e biochimica

L'ossificazione eterotopica (OE) è una condizione patologica indotta da traumi muscoloscheletrici o da una mutazione congenita del gene *ACVR1* che causa un aumento di funzione in pazienti con Fibrodisplasia Ossificante Progressiva (FOP). In entrambi i casi questi eventi determinano una risposta anomala nella segnalazione cellulare della via delle proteine morfogenetiche dell'osso (BMP) che inizia da *ACVR1* e passa per *SMAD1/5*. Sebbene siano attualmente in corso ricerche su diverse potenziali terapie, al momento non è disponibile alcun trattamento che sia stato provato come efficace per questa malattia altamente invalidante.

I proponenti hanno dimostrato in precedenza che la segnalazione cellulare mediata dalla fosfoinositolo 3-chinasi alfa (PI3K α) è critica per la formazione di osso attraverso la regolazione dell'attività di *SMAD1/5* (B Gamez et al., *J Bone Miner Res* 31, 8, 1617, 2016). Inoltre altri hanno dimostrato che l'inattivazione di mTOR, un bersaglio molecolare di PI3K, può rappresentare un approccio interessante per l'OE e per la FOP (AT Qureshi et al., *Am J Pathol* 187,11, 2536, 2017; K Hino et al., *Journal of Clinical Investigation*, 1, 2017). Recentemente i proponenti hanno riportato una dimostrazione di fattibilità per cui inibitori di PI3K α come BYL719 potrebbero essere impiegati nella terapia della FOP (JA Valer et al., *EMBO Mol Med*, e10567, 2019). Infatti BYL719 è in grado di abolire l'OE in un modello murino di FOP senza effetti avversi e, nell'uomo, ha un profilo di buona tollerabilità e sicurezza. Questo farmaco è stato recentemente approvato dalla FDA per il trattamento di tumori solidi con PI3K attiva in modo costitutivo e si è dimostrato efficace in pazienti con sindrome da iperaccrescimento (PROS) correlata con PI3K.

Per stabilire una base per un futuro impiego clinico di BYL719 nella FOP i proponenti svolgeranno studi volti a: 1) chiarire i meccanismi molecolari mediante i quali BYL719 influenza la segnalazione cellulare che parte da *ACVR1* mutato inibendo la formazione di osso, *in vivo* in modelli murini e *in vitro* in cellule in coltura derivate dai modelli murini, e in cellule derivate da pazienti affetti da FOP; 2) analizzare in cellule derivate da pazienti con FOP la risposta alla stimolazione con BMP6 e Attivina A in presenza e in assenza di BYL719 per valutare l'espressione di geni studiata con sequenziamento di RNA e quindi individuare processi cellulari, fino ad ora non conosciuti, implicati nell'azione del farmaco; 3) determinare i dosaggi ottimali e i tempi di somministrazione di BYL719 nei modelli murini.