

PYNNACLE: uno studio per pazienti con tumori solidi in fase avanzata che presentano una mutazione Y220C del gene TP53

Che cos'è PYNNACLE?

PYNNACLE (NCT04585750) è uno studio registrativo globale, attualmente in corso, di fase 1/2 sull'efficacia e la sicurezza di rezatapopt (noto anche come PC14586). Lo studio analizza rezatapopt prima da solo e poi in combinazione con pembrolizumab.¹ Può visitare il sito [PYNNACLEstudy.com](https://www.PYNNACLEstudy.com) per scoprire se è disponibile un centro di sperimentazione clinica nel Suo Paese. Tutte le persone che vi partecipano sono affette da tumori solidi tra cui, **a titolo puramente esemplificativo**, carcinoma ovarico, polmonare, mammario e dell'endometrio, che presentano la mutazione TP53 Y220C.¹



*Pembrolizumab è un farmaco per il trattamento di diversi tipi di tumori solidi.²

Come posso partecipare a PYNNACLE?

I requisiti per la partecipazione alla fase 2 dello studio PYNNACLE sono:

- Avere un tumore solido localmente avanzato o metastatico che presenta la mutazione TP53 Y220C
- Aver ricevuto una terapia antitumorale in precedenza

Solo in Australia, Corea del Sud e Stati Uniti possono partecipare adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni) con un peso minimo di 40 kg (90 lbs)

Al di fuori di Australia, Corea del Sud e Stati Uniti possono partecipare allo studio PYNNACLE solo gli adulti (di età pari o superiore a 18 anni)

Non può partecipare allo studio PYNNACLE se presenta:

- Metastasi cerebrali, a meno che non siano neurologicamente stabili
- Tumore primario del sistema nervoso centrale
- Anamnesi di malattia leptomenigea, compressione del midollo spinale, trapianto d'organo o malattia gastrointestinale che potrebbero influire sull'assorbimento del farmaco
- Patologie cardiache, tra cui angina instabile, ipertensione non controllata, infarto entro i 6 mesi precedenti lo screening, insufficienza cardiaca e anomalie del ritmo cardiaco
- Una mutazione nota del gene KRAS definita come variante a singolo nucleotide

Per saperne di più, visiti il sito www.PYNNACLEstudy.com

Dove posso trovare maggiori informazioni?

Se è interessato/a apprendere parte da una sperimentazione clinica, il servizio Leal Health può aiutarla gratuitamente a trovare quella giusta per Lei.

Faccia clic qui o scansioni il codice QR per maggiori informazioni su Leal Health

Può anche fissare un appuntamento con uno specialista dell'assistenza ai pazienti di Leal sul sito <https://calendly.com/clinicalteam/exploring-clinical-trials-with-us> per valutare se lo studio PYNNACLE potrebbe essere adatto a Lei e ricevere risposta a tutte le Sue domande.



Modulo di richiesta di informazioni mediche

Per operatori sanitari, pazienti e assistenti, affinché possano ottenere maggiori informazioni di carattere medico da PMV Pharmaceuticals.

Faccia clic qui o scansioni il codice QR per il Modulo di richiesta di informazioni mediche



Può trovare maggiori informazioni sulla mutazione TP53 Y220C, sull'analisi dei biomarcatori e su rezatapopt nella pagina seguente

Che cos'è la mutazione TP53 Y220C?

Se le cellule cominciano a moltiplicarsi in modo incontrollato, ciò potrebbe essere un'indicazione del fatto che sono diventate cancerogene.³ Un modo in cui l'organismo impedisce in maniera naturale che ciò accada è mediante la proteina di soppressione tumorale p53.⁴ La proteina p53 monitora il DNA per rilevare danni che potrebbero portare alla crescita di un tumore e ordina alle cellule di autodistruggersi e morire se esiste un rischio che possano diventare cancerogene in seguito.^{4,5}

A volte compare una mutazione nel gene *TP53*, la parte del DNA che spiega la come produrre la proteina di soppressione tumorale p53.³ In questo caso, la proteina p53 non funziona correttamente e le eventuali cellule che presentano danneggiamento potrebbero diventare cancerogene.⁶⁻⁹

Il gene *TP53* può mutare in vari modi. Una delle varianti è denominata *TP53 Y220C*. Questa variante contiene istruzioni per produrre la proteina p53 con la mutazione Y220C, che ne impedisce il normale funzionamento.^{7,10-13}



p53 normale

Nelle cellule normali e sane, p53 si lega al DNA e monitora l'eventuale presenza di danni per aiutare a prevenire il tumore

p53 con la mutazione Y220C

La proteina p53 con la mutazione Y220C ha una forma differente e non può legarsi al DNA



La mutazione *TP53 Y220C* è stata rilevata nell' **1%** di tutti i tumori solidi. È presente in circa il **3%** dei tumori ovarici e in circa l' **1%** dei tumori polmonari, mammari e dell'endometrio.¹⁴

Che cos'è l'analisi dei biomarcatori e come funziona?

I biomarcatori sono segni misurabili presenti nell'organismo, come specifiche mutazioni geniche o livelli elevati di ormoni nel sangue. Mediante l'analisi dei biomarcatori, è possibile individuare mutazioni specifiche che sono collegate alla crescita tumorale e scegliere trattamenti o definire le sperimentazioni cliniche su trattamenti sperimentali mirati verso tali mutazioni.^{15,16}

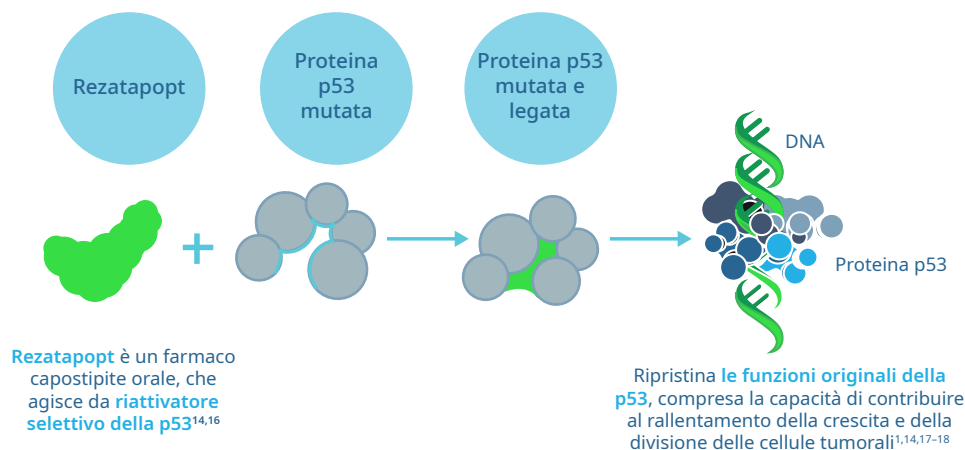
I progressi nel campo della ricerca genetica e della tecnologia rendono oggi possibile la creazione di una mappa del DNA da un campione di sangue o tessuto. Questo processo, chiamato "sequenziamento di nuova generazione" (Next Generation Sequencing, NGS) consente ai medici di individuare mutazioni note per la loro associazione ai tumori, come la mutazione *TP53 Y220C*.^{3,15}

Che cos'è rezatapopt?

Rezatapopt (noto anche come PC14586) è un nuovo trattamento sperimentale in fase di valutazione per la cura di persone affette da tumori solidi localmente avanzati o metastatici che presentano la mutazione *TP53 Y220C*.^{1,14,17}

Rezatapopt riattiva la proteina p53 con la mutazione Y220C in modo che riacquisti la sua normale funzione antitumorale.^{14,16} È il primo trattamento sperimentale che può riattivare questa specifica proteina mutata.¹

Rezatapopt si lega in modo selettivo alla piccola tasca all'interno della proteina p53 con la mutazione Y220C e ne corregge la forma, ripristinandone la normale struttura e funzione^{1,14,17}



Bibliografia

1. ClinicalTrials.gov. NCT04585750. The evaluation of PC14586 in patients with advanced solid tumors harboring a p53 Y220C mutation. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04585750> Consultato a gennaio 2024;
2. MSD. Foglio illustrativo di KEYTRUDA (pembrolizumab). 2024;
3. Ewalt MD, et al. *JAMA Oncol.* 2019;5:1076;
4. Blagih J, et al. *J Cell Sci.* 2020;133:jcs237453;
5. Kastnerhuber ER, et al. *Cell.* 2017;170:1062-1078;
6. Levine AJ. *Ann Rev Cancer Biol.* 2019;3:21-34;
7. Donehower LA, et al. *Cell Rep.* 2019;28:1370-1384. e5;
8. Baugh EH, et al. *Cell Death Differ.* 2018;25:154-160;
9. Yue X, et al. *J Mol Biol.* 2017;429:1595-1606;
10. Bouaoun L, et al. *Hum Mutat.* 2016;37:865-876;
11. Blanden AR, et al. *Drug Discov Today.* 2015;20:1391-1397;
12. Baud MGJ, et al. *Eur J Med Chem.* 2018;152:101-114;
13. Tang Y, et al. *J Phys Chem B.* 2021;125:10138-10148;
14. Dumbrava EE, et al. Presentazione orale in occasione dell'ASCO 2022, Chicago, IL, Stati Uniti. 3-7 giugno, 2022;
15. American Cancer Society. Biomarker tests and cancer treatment. <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/biomarker-tests.html> Consultato a gennaio 2024;
16. American Cancer Society. Genetics and cancer. <https://www.cancer.org/cancer/understanding-cancer/genes-and-cancer.html> Consultato a gennaio 2024;
17. Dumble M, et al. *Cancer Res.* 2021;81:Abstract LB006;
18. Joerger AC, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:15056-15061.

Rezatapopt (PC14586) è un trattamento sperimentale che non è stato approvato dall'ente statunitense di regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici (Food and Drug Administration, FDA), dall'Agenzia europea per i medicinali (European Medicines Agency, EMA), né da qualsiasi altra agenzia normativa per il trattamento del cancro.