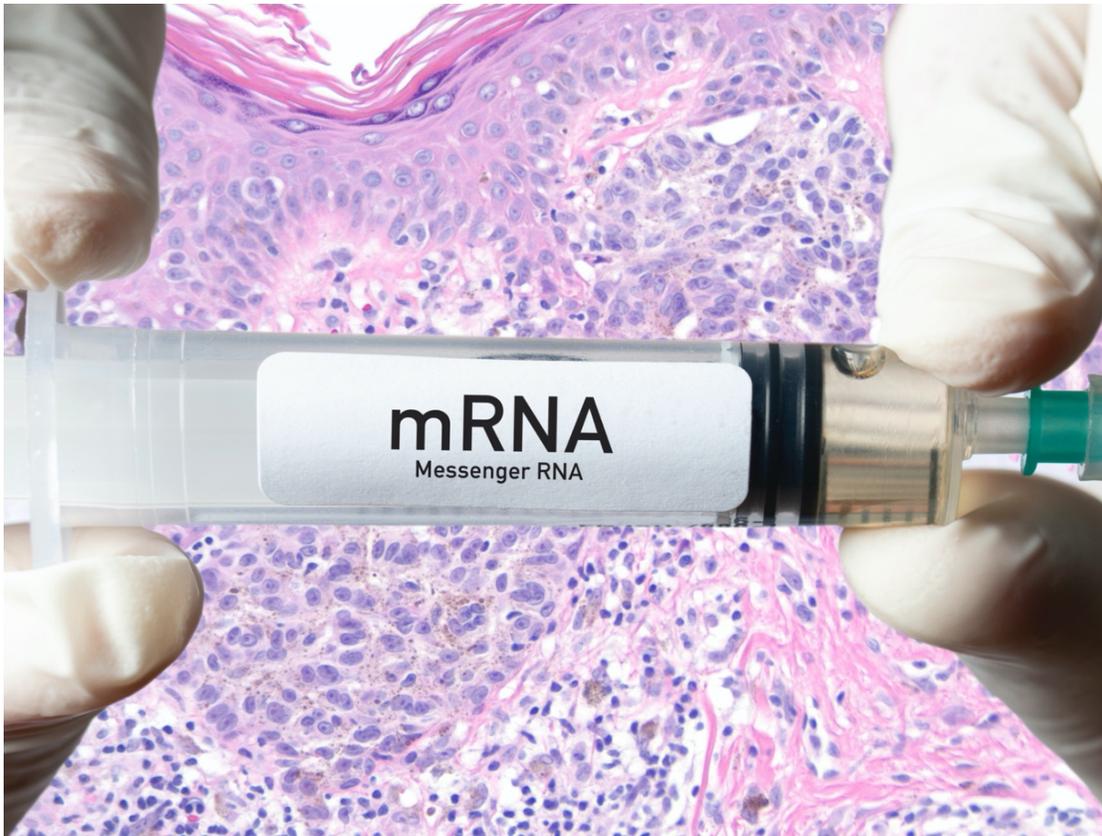


Liceo cantonale Lugano 3

LAM di Biologia

I VACCINI A mRNA PER IL MELANOMA



Docente responsabile:
Prof.ssa Lisa Palme

Lavoro di maturità di:
Gaia Runfolo 4^aC

Anno scolastico 2024

Fonte immagine di copertina:

<https://masterx.iulm.it/scienza/vaccini-contro-i-tumori/>

e <https://www.ilmelanoma.com/melanoma/varianti-rare-di-melanoma/melanoma-nevoide/>

[Consultati il giorno 05 Agosto 2024; contenuti modificati successivamente]

Sommario

1	Premessa:	4
2	Abstract:	5
3	Introduzione:.....	6
3.1	L'istologia della cute.....	6
3.1.1	L'epidermide	6
3.1.2	Il derma	7
3.1.3	L'ipoderma	7
3.2	La biologia del cancro	8
3.2.1	La classificazione dei tumori della pelle più diffusi	9
3.3	Immunità artificiale: il vaccino	9
3.3.1	Le fasi di un trial clinico.....	10
3.3.2	Il vaccino a mRNA	11
3.3.3	L'instabilità dell'acido ribonucleico messaggero	12
4	Parte principale:	14
4.1	I melanociti e la melanina.....	14
4.1.1	La melanogenesi.....	17
4.1.2	Il trasferimento della melanina dai melanosomi ai cheratinociti.....	18
4.1.3	L'abbronzatura.....	21
4.1.4	La classificazione del fototipo di Fitzpatrick.....	23
4.2	Il melanoma cutaneo.....	25
4.2.1	I segni ed i sintomi	27
4.2.2	L'eziologia ed i fattori di rischio	28
4.2.3	L'incidenza e la prevalenza (epidemiologia).....	30
4.2.4	La diagnosi.....	32
4.2.5	La terapia	32
4.3	I vaccini a mRNA: i diversi approcci specifici per il melanoma	40
5	Discussione:	48
6	Conclusione:.....	52
7	Ringraziamenti:	53
8	Bibliografia e sitografia:	54
9	Bibliografia e sitografia delle figure e delle tabelle:	63

1 Premessa:

Nel mio lavoro di maturità ho deciso di trattare il tema del melanoma, poiché oltre ad essere un tema d'attualità¹, mi affascinano molto le cellule dal quale si sviluppa, ovvero i melanociti.

Quest'ultimi hanno scatenato in me, infatti, un grande interesse nel momento in cui ne sono venuta a conoscenza tramite un articolo online sulle "7 scoperte mediche che ci hanno dato speranza nel 2023"², trovato mentre svolgevo le ricerche per questo lavoro di approfondimento in biologia. Mi sono fin da subito incuriosita molto su come questa cellula del nostro corpo riuscisse effettivamente a sintetizzare un pigmento e su cosa potesse accadere in caso di una sua mutazione genetica.

In seguito, ho deciso di dedicare l'approfondimento al tema dei vaccini per il melanoma, di cui non sapevo l'esistenza. Questo argomento, una volta scoperto, mi ha immediatamente attratta, non solo per la sua eccezionale innovazione, ma anche perché rappresenta la ricerca di un possibile vaccino antitumorale, un'innovazione scientifica che reputo straordinaria. Questo progresso potrebbe, difatti, abbattere una delle principali frontiere della medicina e rappresentare, finalmente, un punto d' inizio per la cura dei tumori.

¹ Grazie alla sua frequenza in aumento, come mostrano i dati epidemiologici mondiali (https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2022/03/pr311_E.pdf) [Consultato il giorno 06 Marzo 2024] e alle sperimentazioni cliniche significative riguardanti i vaccini per il melanoma (<https://www.bbc.com/news/health-68897731>) [Consultato il giorno 28 Aprile 2024].

² <https://www.nationalgeographic.it/7-scoperte-mediche-del-2023-che-influenzeranno-salute-e-medicina> [Consultato il giorno 26 Febbraio 2024]

2 Abstract:

Il melanoma cutaneo è una delle forme più aggressive e letali del cancro alla pelle. A dipendenza della fase di diagnosi e dall'estensione del melanoma vi sono delle terapie più adatte di altre. Gli approcci più innovativi per la prevenzione delle recidive del melanoma includono i vaccini a mRNA, i quali sono ancora oggetto di studio, sebbene siano già in una fase avanzata di sviluppo. Al momento vi sono diversi candidati, tra cui i più promettenti: BNT111, TriMix-DC-MEL e mRNA4157.

3 Introduzione:

3.1 L'istologia della cute

L'introduzione al sistema tegumentario, nel contesto del melanoma, è molto importante poiché, oltre al fatto che questa patologia si sviluppa a partire dai melanociti (cellule situate nello strato basale dell'epidermide), in questo modo si riesce a fornire una base solida che permetta di esaminarlo in maniera completa.

Il sistema tegumentario ricopre tutto il corpo e funge, pertanto, da barriera esterna, proteggendo l'organismo dall'ambiente circostante. Generalmente questo sistema svolge funzioni di protezione, scambio e secrezione [1].

Il tessuto epiteliale è costituito da diversi strati di cellule che, strettamente connesse da giunzioni cellulari, ricoprono le superfici corporee, gli organi interni e le cavità del corpo. I diversi tipi di tessuto epiteliale vengono definiti in base al numero di strati cellulari da cui sono composti e dalla forma delle cellule predominanti nel tessuto [1].

La pelle, che corrisponde all'organo più grande per dimensione e peso (rappresenta, difatti, il 16% del peso corporeo), è composta da tre diversi strati cutanei, dal superficiale al profondo (Figura 2): l'epidermide, il derma e l'ipoderma [1].

3.1.1 L'epidermide

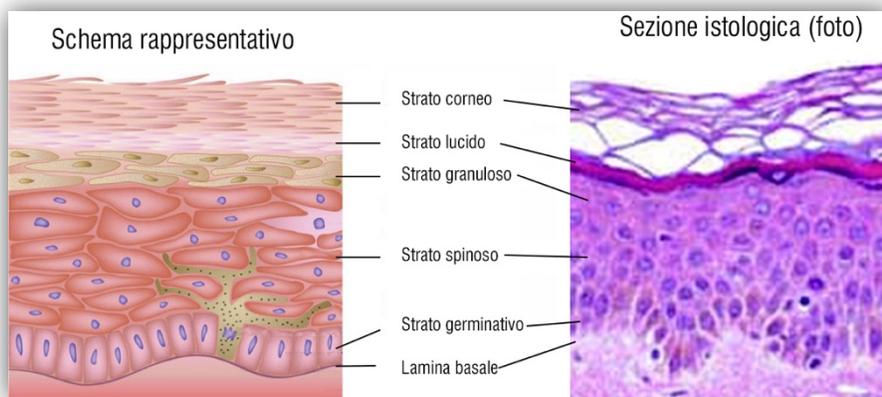


Figura 1: Tale immagine mette a confronto uno schema illustrativo dei vari strati dell'epidermide con una foto di una sezione istologica, mettendo in evidenza i cinque strati dell'epidermide: corneo, lucido, granuloso, spinoso e basale.

L'epidermide, l'epitelio squamoso stratificato più esterno, si differenzia, a sua volta, in cinque strati: strato corneo, lucido, granuloso, spinoso e basale (Figura 1). Le principali funzioni di questo strato sono la produzione di nuove cellule, la sintesi di

melanina e la protezione immunitaria. In questo strato cutaneo sono presenti quattro principali tipologie di cellule [2] [3] [4].

Queste includono:

- i cheratinociti: cellule implicate nella produzione di cheratina, una proteina fibrosa che serve a proteggere l'organismo da patogeni, raggi UV, disidratazione e calore;
- le cellule di Merkel: cellule coinvolte nella percezione sensoriale del tatto;
- i melanociti: cellule specializzate nella sintesi di melanina, il pigmento che conferisce la colorazione della pelle. Queste cellule pigmentarie sono distribuite indicativamente in maniera omogenea ed uguale in tutti gli esseri umani (la colorazione della pelle è differente, però, a causa della diversa quantità di melanina sintetizzata; più quest'ultima viene prodotta, più la pelle apparirà scura);
- le cellule di Langerhans: cellule coinvolte nella risposta immunitaria [2] [3] [4].

3.1.2 Il derma

Il derma, lo strato intermedio formato da tessuto connettivo lasso, è vascolarizzato ed abbondante in terminazioni nervose (recettori cutanei) e vasi linfatici. In questo strato cutaneo, nel quale si trovano numerose cellule immunitarie, vengono prodotte le proteine di collagene ed elastina, fondamentali per la resistenza e l'elasticità della pelle [4] [5].

3.1.3 L'ipoderma

L'ipoderma, il tessuto sottocutaneo costituito principalmente da adipociti³, svolge un ruolo importante non solo nella protezione degli organi interni, ma anche come deposito energetico [4] [6]. Questo strato contiene anche grandi vasi sanguigni che facilitano il trasporto di sostanze nutritive e contribuiscono alla regolazione della temperatura corporea ed all'isolazione termica [4].

³ L'adipocita è una cellula adiposa che ha la funzione di immagazzinare energia sotto forma di lipidi [6].

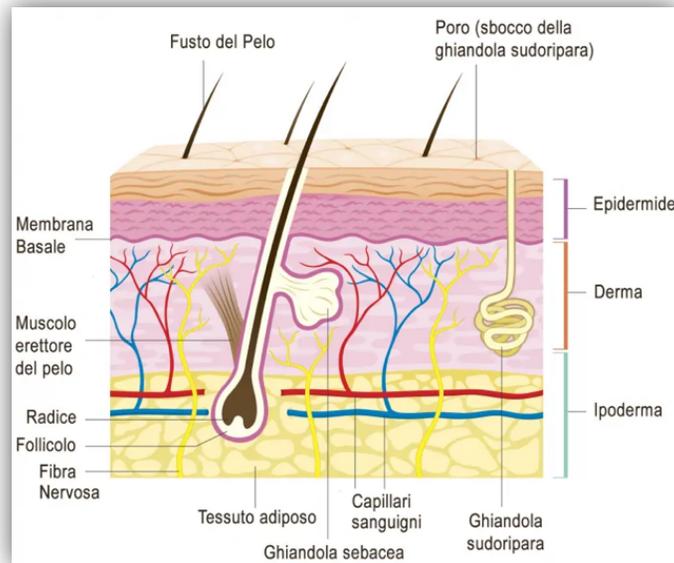


Figura 2: Sezione trasversale della pelle umana, all'interno della quale si possono osservare i tre principali strati cutanei: epidermide, derma ed ipoderma.

3.2 La biologia del cancro

Il cancro è una condizione patologica caratterizzata dalla crescita e dalla proliferazione incontrollata di cellule. In generale si origina a partire da una cellula normale che si è trasformata, durante la divisione cellulare, in una cellula tumorale, perdendo in questo modo alcune delle sue principali caratteristiche funzionali e morfologiche [1]. Questa nuova cellula si divide in maniera incontrollabile, invadendo e causando anche possibili danni ai tessuti circostanti sani [7].

Nel complesso, la prevalenza numerica dei tumori mostra che il cancro (tumore maligno) si origina in seguito ad una o più alterazioni nei geni delle cellule. Queste modifiche possono essere causate da lesioni dovute da agenti chimici e/o fisici, alcune infezioni virali, da errori casuali nella copia del DNA oppure da ulteriori fattori [1]. Complessivamente le mutazioni che portano allo sviluppo della neoplasia sono molteplici, anche se spesso, tuttavia, non si riesce sempre ad individuarne una specifica [7].

I tumori possono essere di due tipi: benigni, se rimangono nella zona in cui si sono sviluppati, oppure maligni, se sono in grado di dare luogo alla metastasi [1]. Con quest'ultimo fenomeno si intende lo spostamento delle cellule cancerogene dal luogo in cui si è formata la colonia del tumore, verso le altre parti del corpo, che possono essere situate anche notevolmente distanti dalla sede del tumore primitivo [1] [8]. Esistono 2 tipologie di metastasi: quelle locali, che si

manifestano vicino al melanoma primario, e quelle a distanza, che implicano uno stadio avanzato del cancro [9].

3.2.1 La classificazione dei tumori della pelle più diffusi

Il tumore della pelle è uno tra i più diffusi e si manifesta il più delle volte nelle aree della pelle esposte al sole, anche se può insorgere in qualsiasi altra parte del corpo. Si è osservato che l'incidenza è superiore nei soggetti che passano molto tempo all'aperto, per motivi lavorativi o ricreativi, ed è inversamente proporzionale alla quantità di pigmentazione cutanea. Un individuo che possiede una colorazione più chiara della pelle sarà, dunque, più vulnerabile [10] [11] [12] [13].

Le forme più frequenti di tumore della pelle solitamente causate da una lunga esposizione al sole, includono (Figura 3):

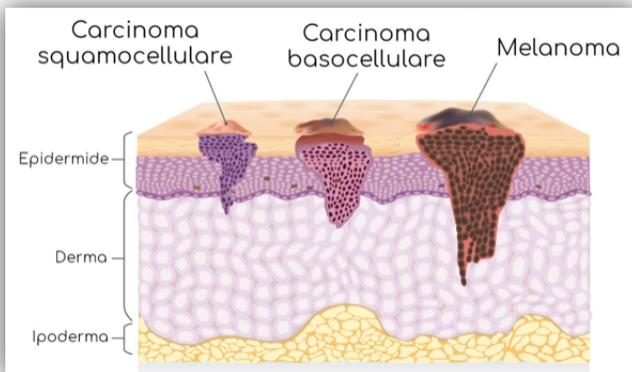


Figura 3: Rappresentazione schematica dei tre tumori della pelle più diffusi: carcinoma squamocellulare, carcinoma basocellulare e melanoma. Al suo interno vengono mostrate le loro caratteristiche di invasione nei diversi strati della pelle (epidermide, derma e ipoderma).

- carcinoma spinocellulare o spinalioma, che deriva dai cheratinociti situati nello strato spinoso dell'epidermide;
- carcinoma basocellulare o basalioma, che si forma dai cheratinociti presenti nello strato basale dell'epidermide;
- melanoma, che si origina dai melanociti [10] [11] [12] [13].

Quest'ultima patologia verrà maggiormente approfondita nella parte centrale di questo lavoro di maturità.

3.3 Immunità artificiale: il vaccino

È necessario analizzare e discutere anche dei vaccini a mRNA in quanto, alla luce dei recenti sviluppi, sono state avviate notevoli sperimentazioni. In particolare, si sta sviluppando un vaccino a mRNA personalizzato contro il melanoma, accompagnato dalla somministrazione di

un altro farmaco: il pembrolizumab o KEYTRUDA, che aiuta il sistema immunitario ad uccidere le cellule tumorali [14].

Il termine “tolleranza immunologica” si riferisce alla capacità del corpo di attaccare e resistere ad un particolare antigene esogeno, ovvero riconosciuto dall’organismo come non self. Questa forma di resistenza può svilupparsi naturalmente, venendo direttamente a contatto con il patogeno, ma anche artificialmente, attraverso la vaccinazione. Quest’ultima è molto efficace poiché è in grado di guidare la memoria immunologica, senza che si manifestino nell’individuo i sintomi della malattia [1] [15].

Il vaccino è, pertanto, uno strumento molto efficiente perché introduce direttamente all’interno dell’organismo vivente una forma inattiva o attenuata di un patogeno, il quale innesca la risposta immunitaria. Precisamente il vaccino è in grado di simulare l’infezione e stimolare la formazione della memoria immunitaria, che permette di riconoscere e combattere questa forma innocua del patogeno. Le cellule della memoria risultano, infatti, fondamentali e consentono al corpo di riconoscere e debellare gli agenti infettivi in maniera più rapida nel caso di un eventuale secondo incontro con lo stesso antigene [15].

3.3.1 Le fasi di un trial clinico

La ricerca sui vaccini nell’uomo è suddivisa in tre fasi, ognuna delle quali coinvolge un numero crescente di volontari, partendo da poche persone fino ad arrivare a molte migliaia. Ciascuna fase della ricerca viene approvata e monitorata da parte delle agenzie regolatorie internazionali e nazioni del farmaco, oltre che dai comitati etici locali [16].

Durante la I^a fase di studi partecipano una decina di volontari. Questa fase serve a confermare che il vaccino sia sicuro per gli esseri umani, come dimostrato nelle fasi preliminari della ricerca. Viene, inoltre, valutata la sua tollerabilità, osservando la frequenza e la gravità degli effetti collaterali. Nel corso della II^a fase di studi, invece, vengono coinvolti centinaia di volontari, con lo scopo di confermare la sicurezza e la tollerabilità del vaccino, oltre che a dimostrarne l’immunogenicità, ovvero la sua capacità di indurre una valida risposta immunitaria nell’uomo. Infine, durante la III^a ed ultima fase di studi partecipano migliaia di volontari multicentrici, con l’obiettivo di confermare tutti gli aspetti sperimentali del vaccino su una vasta popolazione [16].

3.3.2 Il vaccino a mRNA

L'mRNA o acido ribonucleico messaggero ha la funzione di copiare e trasferire l'informazione contenuta nel DNA dal nucleo al reticolo endoplasmatico ruvido e, in particolare, ai ribosomi liberi nel citoplasma dove avviene la sintesi delle proteine [17] [18]. L'mRNA è lo strumento principale che le cellule utilizzano per tradurre il DNA (un acido nucleico) in proteine, ovvero dei polimeri formati da amminoacidi, essenziali per la vita [18] [19].

I vaccini tradizionali, che iniettano direttamente l'antigene⁴, si differenziano da quelli a mRNA poiché i primi vengono preparati a partire da un agente patogeno reso innocuo, come ad esempio nei vaccini attenuati che utilizzano patogeni vivi trattati in maniera da impedirgli di completare il ciclo riproduttivo e causare la patologia. I vaccini a mRNA, invece, sono composti da un singolo filamento di acido ribonucleico, il quale codifica per la proteina virale, e da un adiuvante che aiuta a innescare le risposte immunitarie adattative [1] [20]. L'istruzione per la costruzione delle proteine, che viene somministrata, guida le cellule a produrre una specifica proteina del patogeno. A questo proposito la formazione del polipeptide è, pertanto, permessa grazie al mRNA che si muove lungo il ribosoma [18]. La proteina sintetizzata risultante viene esposta sulla superficie cellulare in maniera da essere riconosciuta dalle cellule immunitarie come antigene (nello specifico dai linfociti T helper⁵) e scatenare la risposta immunitaria specifica cellulare, mediata dai linfociti T, ed umorale, mediata dai linfociti B⁶ [1].

⁴ L'antigene è una macromolecola o microorganismo in grado di provocare una risposta immunitaria e che può essere classificato come self, se prodotto dal nostro organismo, oppure non-self, se estraneo. È importante specificare che questo concetto di self e non-self è del tutto soggettivo, in quanto qualsiasi macromolecola può comportarsi da antigene quando è trasferita in un organismo che non la possiede.

In generale, gli antigeni vengono riconosciuti da specifiche molecole presenti sulle membrane delle cellule immunitarie (linfociti T e B), chiamati recettori antigenici. L'antigene viene riconosciuto dal recettore poiché si adatta (è specifico e complementare) ed interagisce chimicamente con la sua forma. Una volta che si crea questo legame, quel particolare linfocita B o T si attiva ed inizia a proliferare, ovvero inizia a dividersi ed a formare un insieme di cellule geneticamente identiche (clone), che permetteranno una risposta specifica all'antigene. In particolare, durante la proliferazione il linfocita attivato sintetizza due tipologie di cellule: le cellule effettrici, che attaccano l'antigene, e le cellule della memoria, che sono longeve e mantengono la capacità di iniziare a dividersi in risposta ad un minimo stimolo, producendo, a loro volta, numerose cellule effettrici ed altre cellule della memoria (contribuiscono, dunque, alla risposta immunitaria secondaria). Questo processo si chiama selezione clonale [1].

⁵ Il linfocita T helper è un tipo di globulo bianco coinvolto nella risposta immunitaria cellulare adattiva. Questa cellula, che è in grado di riconoscere e distinguere gli antigeni self e non self, rilascia segnali chimici che permettono di attivare i linfociti B (immunità umorale: secrezione di anticorpi da parte delle plasmacellule) e i linfociti T citotossici (immunità mediata da cellule: attaccano le cellule infettate) [1].

⁶ Il linfocita B è un tipo di globulo bianco coinvolto nella risposta immunitaria umorale adattiva. Si distingue per la sua capacità di produrre immunoglobuline, ovvero molecole di anticorpi caratterizzate da un sito di legame per l'antigene, durante un processo noto come selezione clonale. Questo meccanismo viene innescato quando un

Le proprietà immunostimolanti intrinseche del mRNA sono state, per esempio, utilizzate per la creazione del vaccino a mRNA per la pandemia COVID-19 sviluppato da Pfizer-BioNTech [20].

3.3.3 L'instabilità dell'acido ribonucleico messaggero

Una delle principali sfide per la produzione dei vaccini a mRNA è stata quella di affrontare l'instabilità dell'acido ribonucleico. A differenza del DNA, acido nucleico costituito da una doppia elica che gli fornisce una notevole stabilità, l'RNA è costituito da un singolo filamento che lo rende molto vulnerabile alla degradazione (sensibilità all'idrolisi catalitica da parte delle ribonucleasi onnipresenti, ovvero enzimi) [21] [22] [23]. Di conseguenza, l'mRNA non protetto, ovvero somministrato senza protezione, non è adatto per applicazioni terapeutiche su larga scala [23]. Tuttavia, grazie alla scoperta delle nanotecnologie (che rappresentano l'incontro tra i diversi campi di ricerca che comprendono la fisica, la chimica, la biologia e l'ingegneria) è stato possibile superare questo ostacolo [21] [22] [24]. Le fragili molecole di RNA vengono racchiuse all'interno di nanoparticelle lipidiche (mRNA-LNPs), le quali sono costituite da lipidi che formano un involucro a doppio strato, facilitando la formazione e la disgregazione di tale struttura a livello endogeno. Queste particelle contengono anche colesterolo, fosfolipidi e un polimero chiamato PEG (polietilenglicole) [24] [25]. Questi nanovettori rappresentano, quindi, l'involucro che protegge il singolo filamento e che gli permette di raggiungere la destinazione senza subire danni. Una volta raggiunta la destinazione, infatti, il rivestimento lipidico delle particelle si fonde con la membrana esterna della cellula ospite, rilasciando l'mRNA direttamente al suo interno (Figura 4) [21] [22] [24].

Inoltre, prima che la trascrizione dell'mRNA possa essere utilizzata per la sintesi proteica è necessaria un'importante modifica, ovvero il capping dell'estremità 5'. Quest'ultima consiste nell'aggiunta di 7-metilguasina, il quale prende il nome di cappuccio. Il capping è unico per tre motivi: la base di guanina è metilata, la connessione è formata da tre fosfati invece del normale singolo fosfato e l'orientazione del nucleotide è opposta a quella normale. Queste particolarità strutturali riescano a proteggere l'RNA dagli enzimi che lo degraderebbero, fungendo, pertanto, da segnale per le molecole che regolano l'elaborazione dell'mRNA [26] [27].

linfocita B riconosce uno specifico antigene e si attiva, iniziando a proliferare ed a formare un insieme di cellule geneticamente identiche, le plasmacellule e le cellule della memoria [1].

Quando le cellule terminano di usare l'mRNA, lo degradano per riciclarne i suoi componenti. Per farlo è necessario rimuovere prima il cappuccio (proprio perché impedisce agli enzimi di scomporre l'mRNA) [27].

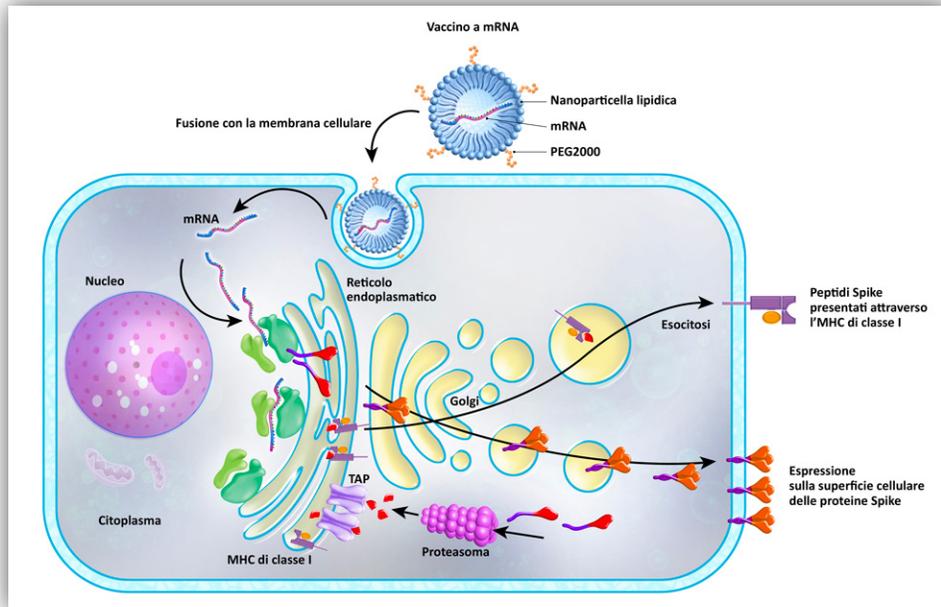


Figura 4: Rappresentazione del funzionamento di un vaccino a mRNA. L'mRNA è incapsulato in una nanoparticella lipidica (struttura azzurra in alto) che riesce ad entrare nella cellula ospite tramite la fusione con la sua membrana. Questo processo consente la codifica delle informazioni per la sintesi di proteine.

L'obiettivo di questo lavoro di approfondimento in biologia è quello di considerare ed analizzare le tematiche menzionate sopra e rispondere alla seguente domanda:

Sono efficaci i recenti vaccini a mRNA nel trattamento del melanoma, basandosi sui risultati di studi preclinici e sperimentazioni cliniche?

4 Parte principale:

4.1 I melanociti e la melanina

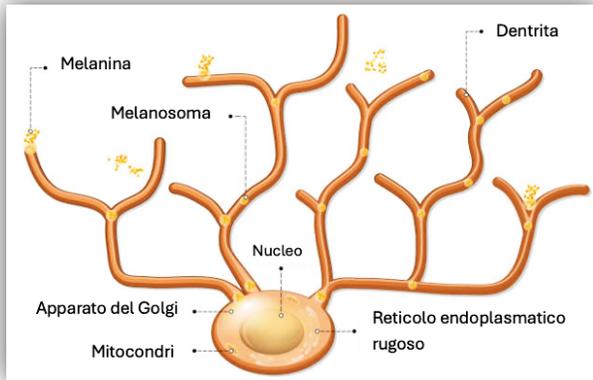


Figura 5: Struttura del melanocita.

I melanociti (Figura 5) sono delle cellule dendritiche ovali o fusiformi che contengono e sintetizzano, nel corso di un processo chiamato melanogenesi, il filtro solare protettivo naturale che corrisponde al pigmento della melanina [28] [29] [30]. Queste cellule pigmentate, che sono la forma matura dei melanoblasti, provengono da cellule embrionali denominate cellule della cresta neurale (NC)⁷ e sono presenti non solo nello strato cutaneo dell'epidermide, nei follicoli piliferi, nell'epitelio dell'iride e del corpo ciliare dell'occhio, ma anche, ad esempio, nei tessuti dell'orecchio interno, nei tessuti cardiaci ed in altri organi [30] [31] [32] [33]. Inoltre, per la produzione di melanina, sulla superficie cellulare dei melanociti esistono dei recettori, chiamati recettori della melanocortina 1 (MC1R), che inducono la sua sintesi [34].

Oltre agli esseri umani, anche numerosi batteri, funghi ed alcune specie di piante sono in grado di sintetizzare la melanina in risposta all'esposizione ai raggi solari [35] [36]. In generale, questa molecola organica ha la funzione di filtrare, sia fisicamente che chimicamente, gli effetti dannosi della luce visibile. La melanina riesce, difatti, ad impedire la penetrazione in profondità delle radiazioni solari, le quali potrebbero favorire la formazione di radicali liberi, sostanze chimiche che danneggiano il DNA e le strutture cellulari [35]. La melanina svolge, dunque, fisiologicamente azioni protettive accumulandosi nei melanosomi, che a loro volta si posizionano intorno al nucleo delle cellule cutanee, proteggendo il loro DNA dall'azione dannosa dei raggi ultravioletti [34] [37].

Esistono diverse tipologie di melanine, tra cui: allomelanina, eumelanina, feomelanina, neuromelanina e piomelanina [36]. Negli esseri umani, la melanina esiste soltanto in tre forme,

⁷ Le cellule della cresta neurale (NC) sono cellule multipotenti transitorie che derivano dalla delaminazione del tubo neurale dorsale in via di sviluppo [32].

ovvero l'eumelanina, la feomelanina e la neuromelanina [33]. Ciò nonostante, tutte condividono la medesima caratteristica di assorbire qualsiasi frequenza della luce visibile, dall'ultravioletto all'infrarosso (quest'ultime lunghezze d'onda non sono visibili all'occhio umano a causa della loro elevata, per la prima, e bassa frequenza, per la seconda). Di conseguenza, quando la luce colpisce una superficie che contiene melanina, una piccola quantità di luce viene riflessa all'osservatore, rendendo la superficie scura/nera [36].

Allomelanina

L'allomelanina è una classe di melanina priva di azoto che si può ritrovare comunemente nei funghi, ma è presente anche nei batteri, piante ed animali. [38] [39]. Questa tipologia di melanina, che possiede proprietà chimiche e strutturali uniche, ha una colorazione che può variare dal marrone scuro al nero. Il suo processo di formazione è molto complesso in quanto coinvolge la polimerizzazione di piccoli precursori (come i composti fenolici) attraverso reazioni sia enzimatiche che non [38]. La sua struttura macromolecolare presenta un elevato grado di reticolazione⁸ e complessità. Sebbene le specifiche funzioni di questa melanina siano ancora oggetto di studio, si ritiene che svolga un ruolo importante per la sopravvivenza e l'adattamento di diversi organismi [38] [40]. Nei funghi, ad esempio, si è constatato che è implicata nella protezione contro i fattori di stress ambientale, come le radiazioni UV, i metalli pesanti ed il danno ossidativo [38].

Eumelanina

L'eumelanina è un pigmento nero-marrone prodotto nei vertebrati composto da polimeri eterogeni di diidrossiindolo (DHI) e acido carbossilico diidrossiindolo (DHICA) [41] [42]. La sua struttura densa e chimica permette di assorbire efficacemente gran parte della luce solare, proteggendo in questo modo i tessuti sottostanti dai danni che causerebbero i raggi UV. Inoltre, l'eumelanina è responsabile dei toni più scuri dei capelli (difatti più pigmento è presente, più i capelli risulteranno scuri), come per gli occhi e per la pelle [43].

⁸ La reticolazione è una reazione che, nel processo di produzione dei polimeri, crea legami nelle tre direzioni dello spazio, dando luogo a strutture molto resistenti [40].

Feomelanina

La feomelanina, pigmento che varia dal rosso al giallo/biondo, viene sintetizzato nei vertebrati ed è composto da unità di benzotiazina e benzotiazolo contenenti azoto [41] [42]. Questo pigmento, contrariamente all'eumelanina, è responsabile dei toni più chiari dei capelli, degli occhi e della pelle e, pertanto, offre una protezione solare molto meno efficace [43]. Questo genera ripercussioni per le persone che ne hanno una maggiore concentrazione, poiché saranno maggiormente sensibili ai danni causati dai raggi UV, a causa, difatti, della fotosensibilità di questo pigmento che può persino promuovere la carcinogenesi, ovvero al processo di formazione di un tumore [42] [43] [44].

Neuromelanina

La neuromelanina è un pigmento polimerico scuro caratteristico dei neuroni dopaminergici della substantia nigra, un nucleo dopaminergico⁹ del mesencefalo che ha un ruolo importante nel movimento motorio, e noradrenergici del locus coeruleus, un nucleo noradrenergico che si occupa dell'attività del sistema nervoso simpatico [45] [46] [47] [48] [49] [50]. Questo pigmento è un prodotto autofagico¹⁰ presente in maggior quantità nel cervello umano, mentre in minor quantità nel cervello di alcuni primati non umani, ovvero le specie animali che sono più vicine dal punto di vista filogenetico all'uomo [47] [51] [52] [53].

Negli ultimi anni è incrementato notevolmente l'interesse per la neuromelanina a causa dell'ipotesi che la sua presenza nei neuroni possa renderli vulnerabili alla morte cellulare tipica della malattia di Parkinson [51].

⁹ Con il termine dopaminergico si intende il complesso di vie nervose che sfruttano il neurotrasmettitore dopamina coinvolto in numerose funzioni vitali come, ad esempio, l'attività motoria, l'apprendimento e le emozioni [49] [50].

¹⁰ L'autofagia è un processo responsabile della regolazione della degradazione di materiale cellulare per riciclarne i componenti [52].

Piomelanina

La piomelanina è un polimero di color marrone-nero che deriva dall'ossidazione dell'acido omogentisico (HGA), un metabolico derivato dagli amminoacidi aromatici [54] [55]. Questo pigmento non è fotodegradabile, ovvero non subisce il processo chimico-fisico per cui muta la sua struttura, ma è ipertermostabile, ovvero rimane stabile a temperature estreme [54] [56] [57].

4.1.1 La melanogenesi

La melanina sintetizzata nei melanociti è racchiusa all'interno dei melanosomi, ovvero piccoli organelli rotondi presenti nel citoplasma e legati alla membrana [30] [33] [58]. I melanociti sono in grado di produrre la melanina a partire dall'idrossilazione della tirosina, un particolare amminoacido, in L-3,4-diidrossifenilalanina (L-DOPA) (questo processo richiede tirosina idrossilasi e tetraidrobiopterina come cofattore), che viene in seguito convertita in DOPACHINONE [33] [59] [60]. Entrambe le reazioni vengono catalizzate dall'azione dell'enzima tirosinasi (TYR) [60].

L'assenza o presenza della cisteina (L-Cisteina), un amminoacido solforato non essenziale poiché può essere prodotto dalla metionina (un altro amminoacido solforato) e che costituisce uno dei 20 amminoacidi ordinari per la costruzione di proteine, determina la produzione di feomelanina o eumelanina [60] [61]. Nel primo caso, il DOPACHINONE subisce un'ossidazione spontanea diventando DOPACHROMO. Successivamente, grazie alla proteina tirosinasi-correlata 2 (TRP2), viene sintetizzato l'acido diidrossicarbossilico che viene convertito in eumelanina, ad opera della proteina tirosinasi-correlata 1 (TRP1). Invece, nel secondo caso la cisteina si lega al DOPACHINONE, formando in questo modo la cisteinilDOPA. Attraverso una sua successiva ossidazione spontanea si ottiene la feomelanina [60].

Inoltre, la produzione della melanina è regolata dall'ormone peptidico della ghiandola pituitaria (ipofisi), che corrisponde a MSH (*Melanocyte Stimulating Hormone*), per il quale l'esposizione ai raggi solari induce la sua secrezione a livello della neuroipofisi [60] [62]. Tale ormone è presente in due forme: α e β . La prima forma, MSH- α , ha un'attività biologica maggiore e deriva dalla pro-opiomelanocortina (POMC), che corrisponde allo stesso precursore dell'ormone tropico adrenocorticotropo (ACTH) e del peptide β -endorfina [60] [63] [64]. Quando MSH- α si lega al suo recettore MCR1, induce all'aumento della quantità di tirosinasi intracellulare, la

quale subisce il processo metabolico della melanogenesi, come precedentemente è stato menzionato [60]. Quest'ultimo procedimento, oltre ad essere regolato dall'ormone MSH, è controllato anche dalle protein-chinasi cAMP-dipendenti (cAPK), ovvero degli enzimi che hanno la funzione di aggiungere o rimuovere gruppi fosfato dalle proteine e di regolare la maggior parte delle vie metaboliche della cellula [60] [65] [66].

4.1.2 Il trasferimento della melanina dai melanosomi ai cheratinociti

Ciascun melanocita, di cui ne esistono circa 1200 per mm^2 , è associato a circa 30-40 cheratinociti, formando insieme un'unità di melanina epidermica [30] [33] [58]. Il rapporto tra la presenza, nello strato basale epidermico, di melanociti e cheratinociti è di 1:10. Il meccanismo che garantisce questo equilibrio è ancora sconosciuto e pertanto oggetto di indagini [30].

Una volta sintetizzata la melanina nei melanosomi, viene trasferita ai cheratinociti adiacenti [33] [58]. Per spiegare il processo del trasferimento della melanina sono stati teorizzati quattro modelli esplicativi (Figura 6):

1. la citofagocitosi dei dendriti dei melanociti da parte dei cheratinociti;
2. fusione della membrana tra i cheratinociti ed i melanociti e trasferimento diretto dei melanosomi;
3. spargimento di globuli carichi di melanosomi e successiva fagocitosi da parte dei cheratinociti;
4. esocitosi del nucleo del melanocita, seguita da fagocitosi da parte dei cheratinociti [58].

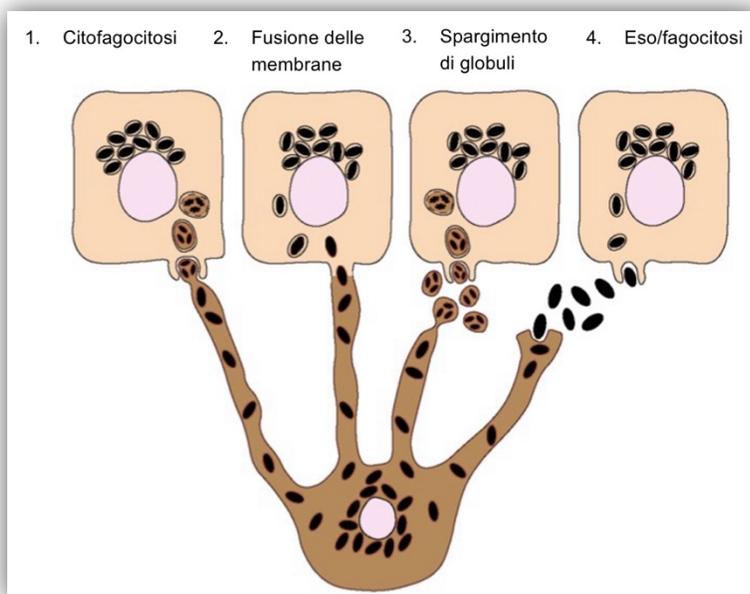


Figura 6: Quattro modelli diversi di trasferimento di melanina dai melanociti (di colore scuro) ai cheratinociti (di colore chiaro).

1. La citofagocitosi è un'azione fagocitaria in cui una cellula ne ingerisce e ne degrada un'altra o una sua parte. In questo caso il cheratinocita ingerisce i melanosomi [67]. Questa modalità di trasferimento è stata osservata per la prima volta grazie ad osservazioni al microscopio elettronico (EM) di punte dei dendriti dei melanociti all'interno dei cheratinociti in vitro [58].

Innanzitutto, quando l'estremità di un dendrite di un melanocita entra in contatto con la membrana plasmatica del cheratinocita, viene subito fagocitata¹¹ da quest'ultimo [58] [68]. Successivamente, la punta del dendrite si separa, formando una vescicola citoplasmatica piena di melanosomi che poi si fonde con il lisosoma, ovvero un organello presente all'interno della cellula che si occupa della distruzione di tutto il materiale esogeno (fuori dalla cellula) ed endogeno (prodotto dalla cellula) per formare un fagolisosoma [58] [69]. Infine, quest'ultimo si frammenta in vescicole più piccole contenenti aggregati oppure singoli granuli di melanina sparsi nel citoplasma [58].

2. In questo processo di trasferimento le membrane plasmatiche del melanocita e del cheratinocita si fondono formando un condotto tra il citoplasma delle cellule vicine, all'interno del quale possono passare i melanosomi. Come menzionato nel primo modo di trasporto, il cheratinocita riceve melanosomi legati alla membrana [58].

3. Tale modello propone che il blebbing¹² della membrana del melanocita formi e rilasci globuli pieni di melanosomi, secretati dai dendriti primari del melanocita e di grandezza 1-3 μm , che vengono seguentemente fagocitati dal cheratinocita [58] [70]. Dopo l'elaborazione, i cheratinociti contengono in maniera dispersa vescicole singole di melanina [58].

4. Durante quest'ultimo processo di trasferimento, i melanosomi si fondono con la membrana plasmatica del melanocita, portando all'esocitosi¹³ del nucleo di melanina nuda, chiamato melanocore, nello spazio extracellulare ed alla sua successiva internalizzazione da parte del cheratinocita, grazie al processo di fagocitosi [58] [70]. La prima prova a supporto di questo modello è arrivata a partire dall'osservazione della melanina extracellulare nei

¹¹ La fagocitosi è un processo attraverso il quale le cellule ingeriscono ed eliminano particelle dal diametro superiore a 0.5 μm , che possono essere cellule apoptodiche, microorganismi o sostanze estranee [68].

¹² Il blebbing è una caratteristica morfologica delle cellule caratterizzata da un rigonfiamento irregolare nella membrana plasmatica, ovvero un bleb, ed è causato dal distaccamento dalla membrana plasmatica madre. Questo rigonfiamento alla fine si stacca portando con sé parte del citoplasma [70].

¹³ L'esocitosi è il processo mediante il quale le cellule espellono dal citoplasma all'esterno della cellula rifiuti o altre molecole caratterizzate da grandi dimensioni [70].

capelli e nella pelle umana, ipotizzando che i cheratinociti la internalizzassero sotto forma di aggregati o singoli granuli [58].

Nel caso in cui un passaggio della formazione oppure del trasporto della melanina venisse compromesso, è possibile che possano insorgere un gruppo eterogeneo di malattie [33].

La vitiligine è un esempio concreto di disturbo ipopigmentario caratterizzato dalla progressiva inibizione o distruzione dei melanociti [71] [72]. Questa depigmentazione acquisita si manifesta più frequentemente con la comparsa di macchie bianche dai bordi netti sulle ascelle, collo, dorso delle mani, genitali e viso [72]. Nonostante questa malattia al momento non sia ancora definitivamente curabile, a causa del suo decorso non prevedibile, esistono diversi metodi di trattamento che possono aiutare a migliorare l'aspetto visivo della pelle, a seconda del tipo di vitiligine e delle zone colpite, come la fototerapia convenzionale, la fototerapia con laser, la terapia PUVA¹⁴, l'utilizzo di creme specifiche o procedure chirurgiche, oppure anche con l'uso di diverse classi di farmaci (come corticosteroidi topici e inibitori topici della calcineurina) [71] [72] [73].

L'albinismo è un altro disturbo ipopigmentario che può insorgere, in questo caso, quando la melanina è completamente assente oppure quando è prodotta in minime quantità a causa della mancanza di tirosinasi [74] [75] [76]. Questa condizione genetica comporta un colore della pelle pallido e la colorazione dei capelli chiari, da bianco a bianco-giallastro. Al momento non esiste ancora un trattamento che permetta la remissione completa dell'albinismo, ma esistono delle misure preventive per evitarne l'aggravamento. Ad esempio, è importante evitare di esporsi direttamente alla luce del sole, dal momento che i soggetti albini hanno un elevato rischio di sviluppare tumori cutanei e, proprio per questo, devono anche sottoporsi regolarmente ad esami della pelle [74].

¹⁴ La terapia PUVA è un trattamento che comporta l'applicazione di psoraleni sulla pelle prima dell'esposizione ai raggi UVA, che permettono, essendo composti presenti in diverse piante, di renderla fotosensibile [72] [73].

4.1.3 L'abbronzatura

L'abbronzatura è un meccanismo di protezione che si attiva con l'esposizione al sole (fonte naturale di energia ultravioletta), sia al mare che in montagna, stimolando la produzione di melanina e scurendo la pelle [60] [77] [78].

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha classificato tutte le radiazioni ultraviolette come cancerogene di classe 1, ovvero certamente pericolose per l'uomo [79]. La loro capacità di penetrazione diventa, in effetti, pericolosa per l'uomo al diminuire della loro lunghezza d'onda e all'aumentare, di conseguenza, della loro frequenza [80]. Questi raggi sono stati classificati cancerogeni soprattutto anche perché sono in grado di danneggiare il DNA delle cellule epiteliali e dei melanociti, favorendo in questo modo la trasformazione in cellule tumorali [1].

L'indice UV, che ha lo scopo di incoraggiare le persone a proteggersi in maniera corretta dal sole (Tabella 1), misura il livello della radiazione ultravioletta in grado di raggiungere la superficie terrestre: più alto è il suo valore, maggiore sarà il potenziale di danno. Quando il valore è alto, difatti, possono manifestarsi diversi effetti collaterali, tra cui i più comuni: gli eritemi, la fotodermatosi¹⁵, l'invecchiamento della pelle e l'indebolimento del sistema immunitario. L'effetto più grave che può manifestarsi è, infatti, il danneggiamento delle cellule della cute, la cui degenerazione può provocare tumori della pelle [80] [81].

Pittogramma	Intensità della radiazione	Protezione
	debole	Non è necessario proteggersi
	moderata	Proteggersi: cappello, maglietta, occhiali da sole, crema solare
	elevata	Proteggersi: cappello, maglietta, occhiali da sole, crema solare
	molto elevata	Intensificare la protezione: evitare, se possibile, di restare all'aperto
	estrema	Intensificare la protezione: evitare, se possibile, di restare all'aperto

Tabella 1: Illustrazione dell'indice UV, che viene rappresentato con una cifra, e, a destra del pittogramma, il comportamento da adottare in presenza di quel determinato valore. Le categorie dell'intensità della radiazione variano da "debole" ad "estrema".

¹⁵ La fotodermatosi è una qualsiasi alterazione cutanea provocata da radiazioni luminose, naturali o artificiali [81].

Tuttavia non è necessario evitare completamente l'esposizione al sole, in quanto la luce solare riesce a stimolare la sintesi, ad opera dei cheratinociti, di vitamina D, un micronutriente molto importante per la crescita dello scheletro e per la regolazione dell'omeostasi del calcio, poiché permette la protezione delle ossa da patologie come il rachitismo [1] [80] [82] [83]. Quando ci si espone alla luce del sole è opportuno farlo seguendo alcuni accorgimenti, tra cui:

- non esporsi durante le ore più calde del giorno, ovvero tra le 11:00 e le 16:00, in cui l'intensità e l'irraggiamento sono massimi;
- nei primi giorni di esposizione utilizzare una crema solare ad alta protezione, che deve essere applicata sempre spalmata circa 15 minuti prima dell'esposizione e rinnovata costantemente durante la giornata;
- utilizzare una crema solare adeguata alla propria tipologia di pelle [1].

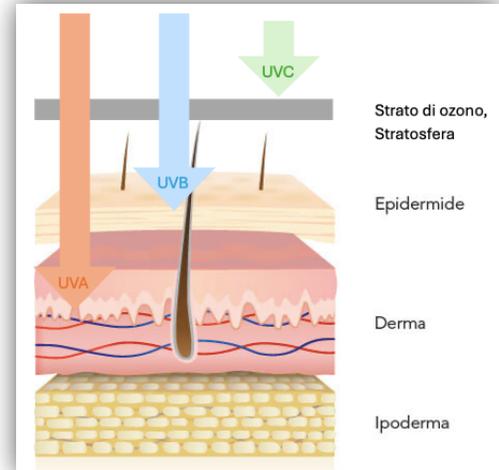


Figura 7: Illustrazione del grado di penetrazione dei tre raggi ultravioletti (UVA, UVB e UVC) attraverso i vari strati della pelle.

I raggi solari UV, responsabili dell'abbronzatura, si possono classificare in base alla lunghezza d'onda, in ordine decrescente: UVA, UVB e UVC (Figura 7) [60].

UVA (320-400 nm)

La radiazione UVA, che partecipa in minor parte all'abbronzatura conferendo un colorito immediato ma temporaneo, non danneggia direttamente il DNA, ma le fibre di collagene ed elastina, raggiungendo il derma. Contribuisce, per questo motivo, ad accelerare il processo di invecchiamento cutaneo, portando alla formazione di rughe e macchie sulla pelle [60] [78].

UVB (280-320 nm)

La radiazione UVB, che agisce a livello dell'epidermide e favorisce un'abbronzatura più duratura, danneggia direttamente il DNA, causando alterazioni molecolari a livello strutturale. Questo avviene attraverso la rottura dei legami ad idrogeno, la formazione di aggregati proteina-DNA e le rotture dei due filamenti [60] [78]. Inoltre, questa radiazione carcinogenetica,

pur essendo dannosa, svolge una funzione molto importante: stimolare la sintesi di vitamina D nella pelle [35] [37].

UVC (100-280 nm)

La radiazione UVC, molto energica e pericolosa per l'uomo, non riesce fortunatamente a raggiungere il livello del suolo in quanto viene filtrata dallo strato di ozono presente nella stratosfera [60] [78]. Questo strato, che si forma naturalmente, è una regione dell'atmosfera situata tra i 15 ed i 30 km sopra la superficie terrestre che ha la funzione, infatti, di filtrare i raggi ultravioletti dannosi UVC, proteggendo in questo modo l'intera biosfera [84]. L'ozono presente ha, dunque, la funzione di filtrare queste dannose porzioni di UVC, ma anche di attenuare la percentuale di radiazione UVB che giunge sulla terra [78].

4.1.4 La classificazione del fototipo di Fitzpatrick

Il termine "fototipo cutaneo" si riferisce alla classificazione della pelle umana in base a come reagisce a seguito di un'esposizione solare, determinando il rischio di danno cutaneo [80] [85]. Thomas B. Fitzpatrick (1919-2004), professore di dermatologia alla Harvard Medical School, fu il primo a teorizzare ed a classificare, nel 1975, le tipologie di pelle in base al colore della pelle di un individuo ed alla sua tendenza ad abbronzarsi o bruciarsi se esposta alla luce del sole (Tabella 2) [86] [87]. Più precisamente, tale classificazione si basava su risposte dei pazienti a molteplici domande riguardanti la loro reazione al sole di mezzogiorno dopo 45-60 minuti, alle latitudini settentrionali (20-45 gradi). Inizialmente classificò i tipi di pelle bianca da I a IV, per poi, in seguito, includere anche il V ed il VI, caratterizzati da pelle scura. Complessivamente, appartenere ad un basso numero equivale, dunque, a dire che la pelle si brucia più facilmente di quanto si abbronzì, mentre ad un alto numero il contrario [87].

I risultati hanno permesso di identificare sei tipologie diverse di pelle:

Tipo di pelle	Colore di pelle	Colore dei capelli (da chiaro a scuro)	Colore degli occhi (più comune)	Descrizione
I	Bianco o molto pallido	Biondo	Azzurro , grigio, verde	Sempre scottata, mai abbronzata
II	Incarnato pallido tendente al beige	Rosso o biondo scuro	Azzurro	Sempre scottata, talvolta abbronzata
III	Da beige e a marrone chiaro (olivastro)	Marrone scuro	Marrone scuro	Talvolta scottata, sempre abbronzata
IV	Marrone chiaro o moderato	Nero	Marrone	Raramente scottata, sempre abbronzata
V	Da marrone a marrone scuro	Nero	Marrone nero	Raramente scottata, abbronzata più della media
VI	Da marrone scuro a nero	Nero	Nero	Mai scottata

Tabella 2: Schematizzazione dei 6 fototipi con le loro rispettive caratteristiche fisiologiche della pelle, tra cui: carnagione, colore dei capelli, colore degli occhi, scottatura e tipologia di abbronzatura.

Ancora oggi per determinare il proprio fototipo un individuo deve rispondere ad un questionario che tiene in considerazione tre aspetti: disposizione genetica (tratti fisici), esposizione al sole ed abitudini di abbronzatura. In questo modo si riesce a valutare la sua tendenza a scottarsi in un giorno ed abbronzarsi in una settimana, dopo la sua prima esposizione al sole estivo senza protezione [88].

Grazie a questa nota scala, riconosciuta per la sua grande validità ed affidabilità, è possibile non solo aiutare a prevedere il rischio di una persona ai danni solari ed al cancro della pelle, ma anche a determinare la reazione della pelle all'esposizione solare. Grazie a questa scala si è potuto anche constatare una correlazione con la latitudine e l'intensità della radiazione UV. In effetti, la pigmentazione della pelle tende ad essere più scura nelle regioni equatoriali, che corrispondono all'Africa equatoriale, all'Asia subsahariana, all'Asia meridionale, all'Australia e alla Melanesia. Inoltre, è importante tenere in considerazione che anche la pelle molto scura, oltre a quella chiara, può essere molto sensibile ad un'esposizione solare [88].

4.2 Il melanoma cutaneo

Il melanoma cutaneo, anche detto cancro della pelle nera, è un tumore maligno derivante dalla degenerazione e moltiplicazione incontrollata dei melanociti ed è una delle forme più aggressive e letali di cancro alla pelle [89] [90] [91]. Infatti, nonostante i significativi progressi nella terapia, il tasso di sopravvivenza e la prognosi¹⁶ dei pazienti affetti da melanoma rimangono bassi [90] [92]. Una delle cause più probabili è la diagnosi tardiva, l'alta frequenza allo sviluppo di metastasi e la diversa reattività terapeutica [1] [90].

Sulla base delle caratteristiche cliniche ed istologiche, il melanoma può essere suddiviso in 4 principali sottotipi: melanoma a diffusione superficiale, melanoma nodulare, melanoma lentigo maligno e melanoma acrale lentiginoso [93].

Il melanoma a diffusione superficiale (SSM) (Figura 8) è la tipologia di melanoma più comune che inizia a svilupparsi sullo strato superiore della pelle in maniera asintomatica [9] [11] [94]. Un individuo è in grado di identificarlo quando osserva una macchia asimmetrica piatta o leggermente rialzata, con bordi irregolari. Può avere sfumature di color marrone, nero, rosso, blu oppure apparire dello stesso colore della pelle circostante [94].



*Figura 8:
Rappresentazione del
melanoma nodulare.*



*Figura 9: Rappresentazione
del melanoma lentigo
maligna.*

Il melanoma nodulare (NM) (Figura 9) è, invece, il secondo tipo più comune di melanoma che appare sul tronco, sulla testa o sul collo, che ha la particolarità di crescere rapidamente. Può apparire di colore rossastro oppure blu-nero scuro [9] [94].

Il melanoma lentigo maligna (LMM) (Figura 10) è meno comune rispetto a quelli menzionati sopra e tende a svilupparsi negli anziani, soprattutto nelle parti del corpo maggiormente fotoesposte, come ad esempio le braccia, il collo, il torso ed il viso [9] [94]. È simile al melanoma a diffusione superficiale per la macchia piatta o leggermente



*Figura 10:
Rappresentazione di
melanoma a diffusione
superficiale.*

¹⁶ La prognosi è la previsione sul decorso e sull'esito di una specifica malattia [92].

rialzata con bordi irregolari, ma è caratterizzato da tonalità di colore che variano dal blu al marrone [94].



Figura 11: Rappresentazione del melanoma acrale lentiginoso.

Infine, il melanoma acrale lentiginoso (ALM) (Figura 11) è la tipologia di melanoma più rara che appare sui palmi delle mani, sulle piante dei piedi o sotto le unghie [9] [94]. Principalmente, però, si manifesta su un solo dito, specificamente al di sotto di un'unghia (sottoungueale) o in prossimità di essa (periungueale) [37].

Una piccola curiosità sul melanoma, il cui termine deriva dal greco “melas” che significa “oscuro” e “oma” che significa “tumore”, è che questa malattia è molto antica e ci sono documentazioni storiche che ne attestano l'esistenza storica [95] [96]. A questo proposito, il primo caso documentato di melanoma fu registrato nel V secolo a.C da Ippocrate di Cos. Tuttavia, esistono prove fisiche della presenza di melanoma ancora più remote, ritrovate nelle ossa di mummie precolombiane, risalenti a circa 2400 anni fa [95].

Quando il melanoma venne riconosciuto per la prima volta come malattia, nel 1800, fu classificato a seconda della sede in cui sorgeva. Negli anni 60', invece, grazie ai suggerimenti di Wallace Clark, venne classificato in base a modelli istologici¹⁷, tutt'oggi importanti per la diagnosi [95] [97]. Questo cambiamento segnò una svolta significativa, poiché in precedenza si considerava il melanoma una malattia omogenea. Clark fu il primo a suggerire che, in realtà, si trattasse di una malattia eterogenea, implicando in questo modo che non tutti i melanomi dovessero essere trattati nello stesso modo, dimostrando che le varianti si comportavano in maniera diversa [95].

¹⁷ L'istologia è la branca della biologia che si occupa di studiare la struttura microscopica dei tessuti sia normali che ammalati, con lo scopo di osservare o diagnosticare e classificare una malattia [97].

4.2.1 I segni ed i sintomi

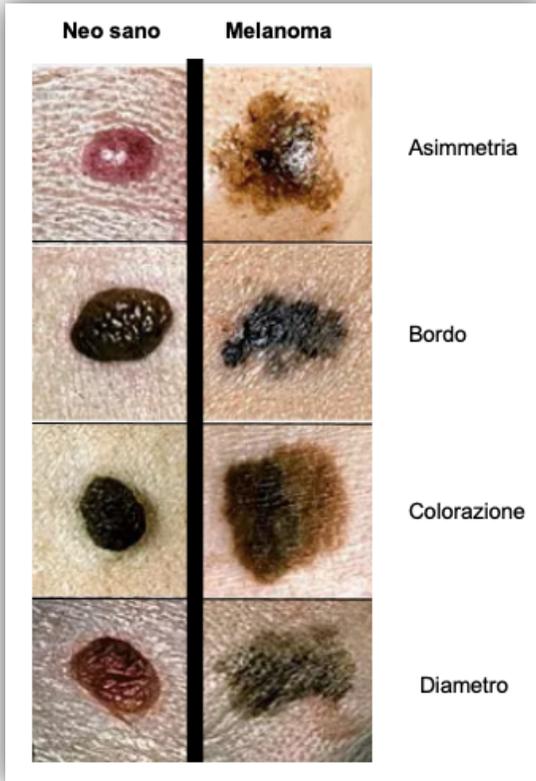


Figura 12: Illustrazione della regola ABCD per distinguere un neo (sul lato sinistro) da un potenziale melanoma (sul lato destro). Il neo non ha caratteristiche anomale (assenza di asimmetria, di confine, di colore, nessun cambiamento sul diametro).

Il personale medico consiglia di effettuare regolarmente autoesami cutanei per identificare delle ipotetiche lesioni melanocitiche [98]. Nelle fasi iniziali, il melanoma è, infatti, difficile da rilevare e per questo è essenziale controllare la pelle per possibili segni di cambiamenti, indicatori vitali per l'identificazione di eventuali alterazioni [94]. A questo proposito esistono diverse caratteristiche che permettono di aiutare a riconoscere il melanoma e che sono facilmente ricordabili in quanto le loro iniziali corrispondono alle prime quattro lettere dell'alfabeto: "ABCD" (Figura 12):

- (A) asimmetria;
- (B) bordo irregolare, cencioso o dentellato;
- (C) colorazione non uniforme;
- (D) diametro che ha cambiato dimensioni [1].

Nel caso di un melanoma nodulare, la regola viene modificata in "ABCDEFG", di conseguenza:

- (E) elevazione; elevato rispetto al piano cutaneo;
- (F) firm; la consistenza, al tatto, è più dura rispetto al circostante;
- (G) growing; sviluppo rapido, in poche settimane o mesi [1].

La distribuzione non uniforme del melanoma potrebbe anche essere spiegata non solo dalle differenze nell'esposizione solare, ma anche con la distribuzione irregolare dei melanociti sulla superficie cutanea. Queste cellule potrebbero differire, difatti, nella risposta all'esposizione agli UV [99].

Oltre a questo metodo di individuazione, la presenza di melanoma non dà sintomi. Gli unici che a volte si possono manifestare, ma che sono generalmente associati ad uno stadio avanzato della malattia, includono il prurito, la secrezione di siero ed il sanguinamento [28].

4.2.2 L'eziologia ed i fattori di rischio

Studi epidemiologici sono riusciti ad identificare numerosi fattori di rischio ritenuti significativi nello sviluppo del melanoma cutaneo. Quest'ultimi si possono classificare in due categorie: ambientali (esogeni) e genetici (endogeni). Per di più è stato dimostrato che, oltre al fenotipo cutaneo che influenza in maniera significativa ed indiscutibile, uno dei fattori più rilevanti, associati allo sviluppo del melanoma, è il numero di nevi melanocitici, ovvero la proliferazione clonale benigna dei melanociti [34] [100]. Normalmente, difatti, i melanociti sono dispersi, nella pelle umana, come singole cellule tra i cheratinociti, ma nei nevi melanocitici si trovano in concentrazione maggiore, formando grappoli di melanociti [28] [100].

Il rischio di sviluppare il melanoma è doppio, o addirittura triplo, per chi ha una suscettibilità genetica, ovvero se ad un parente di primo grado è stato precedentemente diagnosticato [101] [102] [103]. Il rischio aumenta addirittura di 30-70 volte se più di un parente di primo grado è stato affetto da melanoma [102].

Il tipo più comune di melanoma ereditario è la sindrome del melanoma familiare atipico con nevi multipli (FAMMM). Questa sindrome è generalmente associata alla mutazione del gene CDKN2A, anche se in alcuni casi sono state riscontrate mutazioni del gene CDK4. Un'altra sindrome molto comune è quella del nevo displastico (DNS) che si manifesta con nevi multipli, fenotipicamente variabili, ad alto rischio di trasformazione maligna [101] [102]. Studi osservazionali suggeriscono, difatti, una forte associazione tra il numero elevato di nevi e melanoma [34].

In generale, il 45% dei casi di melanomi con eziologia genetica sono associati a mutazioni genetiche in almeno tre differenti geni: CDKN2A, CDK4 e locus 1p22 del cromosoma 1 [101] [102].

CDKN2A

Il CDKN2A, anche chiamato p15 o MST1, è un gene tumore soppressore, ovvero un gene che produce due proteine differenti, p16 e p14ARF, che bloccano il processo di divisione cellulare in caso di mutazioni sul genoma¹⁸, impedendo lo sviluppo del tumore [102] [104]. Quando

¹⁸Il genoma è l'insieme di tutto il DNA presente nelle cellule di un organismo [104].

questo gene subisce una mutazione, perde la capacità di prevenire il tumore, facilitando lo sviluppo del cancro [102].

Le mutazioni che interessano la proteina p16 sono legate ad un rischio maggiore di sviluppo di melanoma; d'altra parte, il rischio di cancro associato alla mutazione della proteina p14ARF non è ancora completamente noto. Nel complesso, si suppone che le mutazioni in questo gene siano responsabili del 25% dei casi di melanoma ereditario [102].

CDK4

Il CDK4 è un gene protooncogene, cioè un gene che produce proteine che favoriscono la crescita cellulare. Le mutazioni in questo gene possono provocare una crescita cellulare eccessiva, portando così alla formazione del cancro. Sebbene basato su dati limitati, si può affermare che le caratteristiche cliniche del melanoma in individui con mutazioni del gene CDK4 sono molto simili a quelle riscontrate negli individui colpiti da mutazioni nel gene CDKN2A [102].

Cromosoma 1 (1p22)

All'interno del cromosoma 1 (locus/segmento 1p22) è stato riscontrato un possibile ulteriore gene responsabile della vulnerabilità al melanoma, anche se al momento non è stato ancora identificato. Tuttavia, questa è un'area di ricerca ancora molto attiva [102].

Come è stato già affermato precedentemente, l'esposizione intensa e ripetuta alle radiazioni UV è un altro fattore dominante che aumenta il rischio per lo sviluppo del melanoma [34] [103] [105]. Una storia di scottature solari durante l'infanzia o l'adolescenza aumenta la probabilità di svilupparlo e, per gli individui che hanno avuto più di cinque episodi di scottature solari gravi, il rischio raddoppia [103]. Il rischio è ancora più alto per l'esposizione artificiale ai raggi UV, in quanto, ad esempio, durante una sessione di lettino abbronzante la quantità di esposizione è nettamente superiore rispetto ad una all'aperto [34]. Si è osservato, per di più, che i pazienti affetti da melanoma che riducono la loro esposizione al sole dopo la diagnosi iniziale diminuiscono anche il rischio di sviluppare un secondo melanoma primario. È da specificare, però, che il melanoma non è sempre legato all'esposizione solare. Infatti, può svilupparsi anche in diverse parti del corpo che non sono regolarmente esposte al sole [34].

Tra i fattori esogeni vi è anche lo stato immunologico del paziente [37]. Gli individui sottoposti a trapianti d'organo che effettuano terapie immunosoppressive¹⁹ a lungo termine, al fine di prevenire il rigetto, sembrano avere un rischio maggiore di sviluppare melanomi ed altre neoplasie cutanee con prognosi peggiore [1] [37] [106] [107].

4.2.3 L'incidenza e la prevalenza (epidemiologia)

Negli ultimi decenni, mentre i tassi d'incidenza e di mortalità della maggior parte dei tumori sono diminuiti, quelli del melanoma sono aumentati molto rapidamente, rendendolo, così, uno dei tumori più comuni [96] [105].

In Svizzera circa ogni anno si registrano 2700 nuovi casi di melanoma, con circa 330 decessi dovuti alle conseguenze di questa patologia [9]. Il melanoma è anche il cancro con il maggiore incremento in questo paese, come, tuttavia, in molte altre regioni del mondo. Fra il 1983 ed il 2007 i tassi di incidenza del melanoma sono raddoppiati per entrambi i sessi e per tutte le fasce d'età. Questo incremento è particolarmente marcato negli uomini di oltre 70 anni e nelle donne di meno di 50 anni [108].

Per ciò che concerne i tassi di mortalità, invece, sono rimasti relativamente stabili nel tempo. Tuttavia, l'evoluzione della mortalità per età è meno favorevole nelle persone con più di 70 anni, con un aumento significativo negli uomini tra il 1983 ed il 1992, seguito da un incremento nelle donne tra il 1998 ed il 2007. Per contro, la mortalità è diminuita tra gli individui sotto i 50 anni, fra il 1993 ed il 2002, sia per gli uomini che per le donne. Sebbene l'aumento dei tassi d'incidenza sia più marcato nella Svizzera italiana, la mortalità è, invece, leggermente più elevata nella Svizzera tedesca, anche se non in maniera significativa [108].

Nel complesso, però, è da specificare che sono presenti delle disparità internazionali molto significative nella manifestazione del melanoma (Figura 13). Il melanoma è praticamente inesistente, infatti, tra le popolazioni con carnagione scura o asiatiche. Al contrario, i tassi di incidenza più elevati si osservano nelle popolazioni di origine caucasica, specialmente quelle che vivono in Nuova Zelanda e Australia, con un rischio di melanoma 20 volte superiore

¹⁹ Le terapie immunosoppressive sono impiegate nei pazienti affetti da una patologia grave o potenzialmente letale. Sono necessarie anche nei pazienti con recidive, con l'obiettivo di sopprimere la sintesi delle crioglobuline patogene, ovvero delle immunoglobuline Ig anomale (classe di proteine a cui appartengono gli anticorpi), e di regolare la risposta immunitaria, che causa l'infiammazione vascolare localizzata [1] [106] [107].

rispetto alle popolazioni con carnagione scura [105] [108]. Questa tendenza è attribuita alle variazioni del fenotipo razziale della pelle [109].

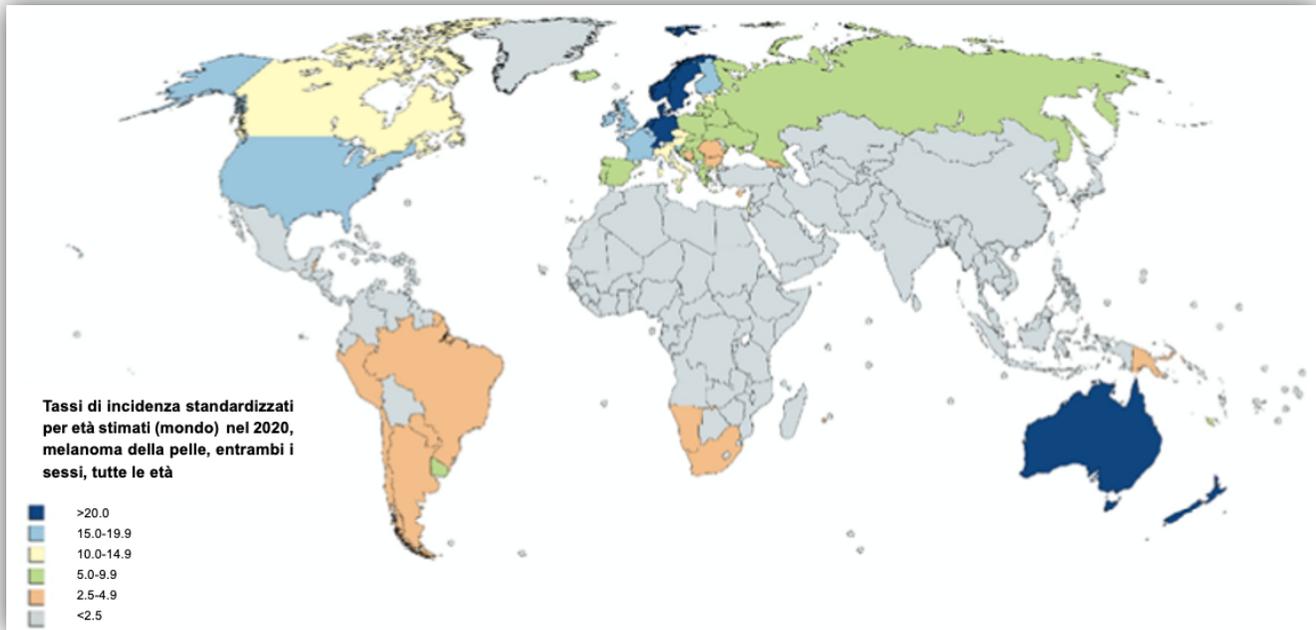


Figura 13: Mappa che mostra i tassi di incidenza standardizzati per età del melanoma cutaneo nel 2020, per entrambi i sessi e tutte le età. L'area blu scuro (Australia, Nuova Zelanda ed Europa settentrionale) ha un tasso maggiore di 20, l'area azzurra (Europa Occidentale e Stati Uniti) ha un tasso compreso tra 15 e 19.9, l'area gialla (Europa Meridionale e Canada) ha un tasso compreso tra 10 e 14.9, l'area verde (Eurasia Settentrionale-Occidentale) ha un tasso compreso tra 5 e 9.9, l'area arancione (America del Sud e Sud Africa) ha un tasso compreso tra 2.5- 4.9, ed infine l'area grigia (Medio Oriente, Africa, e America del Centro) ha un tasso minore del 2.5, molto probabilmente a causa della mancanza di dati.

Anche a livello regionale si possono notare delle disparità nell'incidenza del melanoma. Negli uomini, i tassi d'incidenza più elevati si registrano nei Cantoni Neuchâtel, Vaud e Ginevra, mentre quelli più bassi nei Cantoni San Gallo-Appenzello, Grigioni, Glarona e Basilea. Per le donne i dati sono molto simili; il Cantone di Friburgo mostra, però, l'incidenza più alta [108].

Il sesso e l'età sono altri fattori influenti dell'incidenza del melanoma. Le donne in giovane età presentano un tasso di incidenza più elevato rispetto agli uomini. Tuttavia, con l'aumentare dell'età, tale tendenza si inverte [96]. Lasciando da parte il fattore dell'età, l'incidenza, in generale, è chiaramente più alta per gli uomini che per le donne, anche se al momento la causa di questa disparità non è ancora nota [96]. A dipendenza del sesso varia anche la distribuzione dei melanomi sul corpo. Questo è spesso attribuito al diverso modo di vestirsi, che comporta una diversa esposizione solare [110]. Infatti, il sito a rischio più elevato per la donna è la gamba, mentre per l'uomo è la schiena. Per entrambi i sessi sono molto vulnerabili il viso, la spalla, la parte superiore del braccio [99].

4.2.4 La diagnosi

I seguenti paragrafi sono stati redatti basandosi sulla fonte bibliografica [28].

Come per tutte le patologie, la diagnosi precoce è quella più significativa. In particolare, riconoscere il melanoma tempestivamente aumenta la probabilità di guarigione. Proprio per questo si consiglia di sottoporsi annualmente ad un attento esame della cute da parte di un dermatologo, anche in assenza di dubbi o sintomi.

Nel caso in cui si accertino modificazioni della cute o di un neo, bisogna recarsi per un consulto dal dermatologo. Lo specialista svolgerà un esame, semplice e non invasivo, chiamato dermatoscopia in epiluminescenza. Questo gli permetterà, utilizzando una telecamera o un oculare di ingrandimento, di valutare la pericolosità della struttura presa in considerazione e di decidere il piano di controllo oppure il trattamento più appropriato in caso di presenza di un melanoma.

Un'ulteriore tecnica diagnostica avanzata, ancora poco diffusa, è il microscopio laser confocale. Quest'ultimo consente di esaminare le lesioni cutanee appoggiando direttamente lo strumento sulla pelle. Le immagini ottenute hanno una risoluzione tale da permettere di visualizzare le strutture cellulari con un'accuratezza quasi simile a quella di un esame istologico tradizionale.

In ogni caso, l'esame istologico è l'unico metodo che garantisce la diagnosi definitiva. Se il dermatologo sospetta che un neo possa essere un melanoma, deve eseguire una biopsia, asportandolo completamente o parzialmente, con anestesia locale. Il campione verrà, in seguito, inviato all'anatomo patologo per un esame al microscopio, che potrà confermare l'eventuale presenza di cellule tumorali.

4.2.5 La terapia

Determinare l'estensione della malattia tumorale consente di stabilirne lo stadio, un'informazione essenziale per il medico sia per la prognosi che per la scelta del trattamento più adeguato al singolo caso [28]. Lo stadio, termine sfruttato dal personale medico per descrivere l'invasione locale di un tumore e la sua eventuale diffusione, è fondamentale per definire i trattamenti ed i controlli più appropriati. Per una stadiazione più precisa, il dermatologo, chirurgo o oncologo, che ha in carico il paziente può richiedere diversi esami. Se

non si presentano sintomi, sono sufficienti analisi del sangue, radiografie, ecografie o analisi delle stazioni linfonodali regionali, quelle più vicine alla sede del melanoma; mentre, in caso di sintomi particolari o di sospetto di metastasi, si possono richiedere indagini più approfondite. Quest'ultime possono essere la tomografia computerizzata (TC)²⁰, la risonanza magnetica nucleare (RMN)²¹ o la tomografia con emissione di positroni (PET)²² [28].

Il melanoma si può classificare secondo quattro stadi (Figura 14):

- stadio I e II: non sono presenti metastasi;
- stadio III: sono presenti metastasi ai linfonodi regionali;
- stadio IV: sono presenti metastasi a distanza [28].

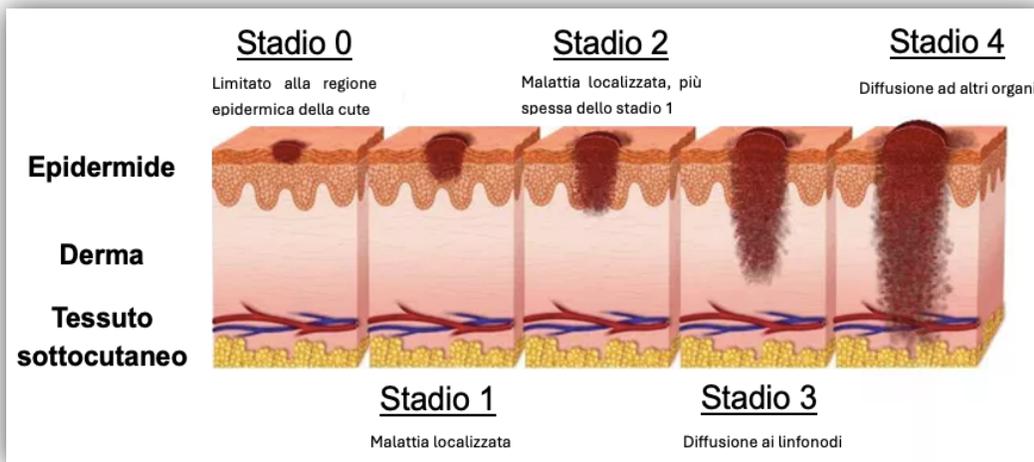


Figura 14: Rappresentazione della progressione del melanoma attraverso i diversi strati della cute, dall'epidermide al tessuto sottocutaneo. Viene, inoltre, illustrata la progressione di diffusione nei quattro stadi della malattia.

²⁰ La tomografia computerizzata è una tecnica radiologica che consente di ottenere una valutazione molto dettagliata sulle strutture interne del nostro corpo, con una risoluzione che arriva fino a 2-3 millimetri. La procedura è indolore, ben tollerata e la sua esecuzione dura all'incirca 10-30 minuti. In campo oncologico, il radiologo al fine di ottenere immagini più chiare, impiega un mezzo di contrasto contenente una sostanza tracciante radioattiva che viene iniettata per vena. Con la TC si acquisisce un'elevata dose di raggi X [28].

²¹ La risonanza magnetica nucleare è una procedura diagnostica simile alla TC, ma si differenzia per utilizzare i campi magnetici, al posto dei raggi X, per ottenere una serie di immagini in sezione trasversale delle strutture interne dell'organo protagonista dell'esame. Anche per questo esame, che dura 30-60 minuti e che si svolge all'interno di un cilindro di metallo, a volte viene iniettato un mezzo di contrasto per migliorare la qualità delle immagini [28].

²² La tomografia ad emissione di positroni è una procedura diagnostica che sfrutta il principio secondo cui le cellule tumorali adoperano più glucosio rispetto a quelle sane. Grazie a questa proprietà si riesce ad individuare la presenza di tumori, anche di piccole dimensioni. Per questo, un paio d'ore prima dell'esame, viene somministrato per endovena un composto contenente glucosio marcato radioattivamente. Questo diffondendosi in tutto il corpo, permette al medico nucleare, tramite il computer, di visualizzare le parti che "assorbono" più glucosio e valutare il significato di tale assorbimento [28].

Esistono diversi trattamenti di terapia che vengono consigliati da una équipe di vari specialisti, che comprendono principalmente un dermatologo, un chirurgo specializzato in oncologia, un oncologo, un radioterapista, un radiologo ed un anatomo-patologo. Questi hanno l'incarico di prendersi cura del paziente e di elaborargli il miglior piano di trattamento, tenendo in considerazione dell'età, delle condizioni generali e dello stadio del tumore. Inoltre, sono incaricati di spiegargli in maniera approfondita qualunque altro possibile trattamento da seguire, comprese le modalità, le eventuali conseguenze e tutti i possibili effetti collaterali della terapia proposta. È molto importante questa procedura anche per conoscere quali sono le informazioni che il paziente dovrà comunicare al medico durante il trattamento, come sintomi di effetti collaterali che potrebbero manifestarsi [28].

Prima di procedere con qualsiasi trattamento è importante il consenso del paziente tramite un apposito modulo che accerti di aver ricevuto tutte le informazioni necessarie per iniziare e proseguire con lo specifico trattamento, in quanto non si può procedere con la terapia senza il suo consenso [28].

Nelle prossime pagine verranno descritti i trattamenti più comuni per la cura del melanoma.

Resezione chirurgica

L'asportazione chirurgica del tumore e del tessuto sano circostante rappresenta il trattamento primario e standard per pazienti con melanoma fino a stadio II [93] [95] [96]. Al chirurgo tocca non solo rimuovere il neo-sospetto, ma anche un margine di tessuto sano circostante per ridurre il rischio di recidiva locale. Nel caso in cui durante l'esame istologico venga confermata la presenza del melanoma, il chirurgo esegue, difatti, un intervento detto "di allargamento", durante il quale si asporta l'area di tessuto che sarà tanto più ampio quanto maggiore risulta lo spessore del tumore [28].

La biopsia del linfonodo sentinella, il primo che riceve la linfa dal tumore essendo il più vicino, viene eseguita contemporaneamente all'intervento di allargamento solo nei pazienti con tumori di spessore superiore a 0.8 mm oppure più sottili ma ulcerati [9] [28] [95] [111]. Il linfonodo sentinella, individuato grazie alla linfoscintigrafia²³ viene successivamente analizzato al

²³ La linfoscintigrafia è un esame che viene eseguito tramite l'iniezione nella cute di una sostanza tracciante debolmente radioattiva che arriva, seguendo i vasi linfatici, al linfonodo sentinella. Questo viene seguentemente rilevato da un apposito apparecchio [28].

microscopio per scoprire se sono presenti delle cellule tumorali, e di conseguenza se il tumore ha già formato metastasi [9] [28]. Nel caso in cui al suo interno vengano trovate delle cellule del melanoma, si procede asportando il linfonodo; mentre, se si riscontrano metastasi in diversi linfonodi, oltre a quello sentinella, si asportano al tramite della linfadenectomia tutti i linfonodi limitrofi e viene avviata una terapia adiuvante²⁴ al paziente [9] [28] [95].

La rimozione chirurgica per i tumori metastatici viene utilizzata raramente poiché questo trattamento chirurgico, per la metastasi, non è destinato ad essere curativo e richiede anche altre opzioni terapeutiche di difesa, come le terapie farmacologiche [95].

Gli effetti collaterali di questo trattamento variano a dipendenza delle dimensioni, della localizzazione e dell'estensione dell'intervento, ed influenzano anche il periodo di convalescenza. Dopo l'intervento si possono manifestare alcuni fastidi, ma questi possono essere gestiti con la somministrazione di farmaci appropriati [28].

Chemioterapia

La chemioterapia antineoplastica è il termine per indicare la somministrazione di uno o più farmaci che mirano a colpire ed aggredire le cellule cancerose che si moltiplicano più rapidamente durante il loro processo di replicazione. Grazie alla chemioterapia si riesce, dunque, ad eliminare le cellule tumorali, inducendone la loro morte con azione citotossica [112].

Questo trattamento consiste, quindi, nella somministrazione di uno o più farmaci antitumorali, per bocca o per endovena. In entrambi i casi il farmaco riesce ad entrare nel sangue ed a raggiungere tutto il corpo, rendendolo così un trattamento sistemico [28]. L'effetto è particolarmente efficace sui tumori, le cui cellule si riproducono molto più velocemente rispetto a quelle sane, poiché riesce ad inibirne la proliferazione cellulare fino a ridurne il volume. Tuttavia, esistono anche conseguenze per le cellule sane che si replicano rapidamente, come ad esempio le cellule dei bulbi piliferi e del sangue. Per questo motivo, i possibili effetti collaterali avversi che si possono manifestare sono: perdita di capelli, anemia²⁵, intorpidimento

²⁴ La terapia adiuvante è una terapia somministrata per ridurre il rischio di recidiva e migliorare la prognosi in situazioni ad alto rischio di recidive [28].

²⁵ L'anemia è una condizione in cui il numero di globuli rossi, anche detti eritrociti (la cui funzione è trasportare la maggior parte dell'O₂ presente nel sangue e contribuire al trasporto di CO₂ dai tessuti ai polmoni) oppure di emoglobina (proteina che si lega all'ossigeno a livello dei polmoni e lo rilascia nei tessuti) è insufficiente per

delle dita di mani, piedi e volto, riduzione delle difese immunitarie, vomito, diarrea e diverse infiammazioni [1] [28] [112] [113] [114]. Quest'ultimi, che spesso preoccupano i pazienti più della malattia stessa, variano in base al tipo di chemioterapia, alla sua dose ed alla modalità di somministrazione [112].

La chemioterapia viene somministrata in cicli di trattamento dalla durata di alcune ore, seguiti da un periodo di riposo di alcune settimane per permettere all'organismo di riprendersi dagli eventuali effetti collaterali. Il numero di cicli dipende per ciascun individuo, così come il luogo in cui viene eseguita la terapia, che può essere sia in regime ambulatoriale, in day hospital o, a dipendenza delle condizioni del malato, in una breve degenza in ospedale [28].

Nel 1968 furono condotti i primi studi clinici sulla chemioterapia nel melanoma metastatico utilizzando il farmaco *Melfalan*. Tuttavia, questi studi evidenziarono che non fu efficace e che presentava un'elevata tossicità, rendendolo inadatto. Fu solo nel 1975 che venne sviluppato il primo ed unico farmaco chemioterapico, l'agente alchilante del DNA dacarbazina (*DTIC*), l'unico ad essere approvato dalla FDA (Food and Drug Administration) e dall'EMA (European Medicines Agency) [95] [96]. Nessun altro trattamento per il melanoma si dimostrò più efficace o meno tossico. Pertanto, la diagnosi precoce è vitale al fine di migliorare la prognosi del paziente. A questo proposito, fin dagli anni '60, i medici iniziarono a concentrarsi sull'educazione pubblica riguardo alla malattia ed a sottolineare l'importanza di uno screening regolare del cancro della pelle, soprattutto per gli individui più vulnerabili [95].

La radioterapia

La radioterapia è un trattamento terapeutico antitumorale che consiste nella somministrazione di radiazioni ionizzanti (come raggi X, particelle radioattive e raggi γ) mirate alle cellule tumorali e con l'obiettivo di danneggiare i nuclei ed infine distruggerle, portando alla morte cellulare [115] [116] [117]. Questa tecnica si è rivelata una delle più utilizzate nel trattamento di metastasi, grazie ai minori effetti collaterali ed al discreto tasso di guarigione tra i pazienti affetti da cancro [117].

Però, il melanoma è relativamente radioresistente in quanto riesce a riparare in maniera efficace i danni al DNA provocati dalle radiazioni. Per questo motivo, questa tecnica non è

soddisfare le esigenze fisiologiche [1] [113]. È una delle anomalie più comuni, e, dal momento che non è una diagnosi, sono indicate ulteriori indagini cliniche per definirne la causa [114].

solitamente il trattamento principale per il melanoma [96]. In questo caso la radioterapia è indicata principalmente per il trattamento allo stadio IV, poiché viene utilizzata come metodo palliativo, ovvero per alleviare o ridurre il dolore nei pazienti con tumori non curabili [96] [117] [118].

Gli effetti collaterali di tale terapia variano a dipendenza della quantità di dose irradiata e dall'area sottoposta a irradiazione. Durante questo trattamento possono manifestarsi stanchezza e alopecia, ovvero la caduta di capelli o peli [28].

La terapia a bersaglio molecolare

La terapia a bersaglio molecolare, nata dalle ricerche più recenti, ha un meccanismo d'azione che si basa sulla capacità di legarsi specificamente ai bersagli molecolari identificati nelle cellule tumorali, e per questo è anche chiamata terapia "mirata". Questo suo particolare meccanismo le permette di agire in modo selettivo, lasciando del tutto inalterate le cellule normali, a differenza di quanto avviene con la chemioterapia [28].

Questa tipologia di terapia non può essere utilizzata, però, per tutti i casi di melanoma. Essa risulta efficace solamente nel caso in cui nelle cellule tumorali, incluse quelle presenti nel sangue o in altri campioni biologici prelevati dal paziente, vengono identificati alcuni marcatori diagnostici specifici. Se questi marcatori non sono presenti, il paziente riceverà ulteriori terapie disponibili adatte al suo caso [28].

La terapia a bersaglio molecolare agisce in maniera molto selettiva e mira a correggere la mutazione genetica responsabile della malattia, attraverso l'inibizione o la stimolazione del bersaglio molecolare tipicamente alterato. Identificare la mutazione genetica alla base è essenziale in quanto qualsiasi mutazione predispone alla risposta ad una terapia specifica [28].

Nello sviluppo del melanoma sono coinvolte diverse mutazioni genetiche. Esistono, infatti, mutazioni legate ai melanomi dovuti all'esposizione intermittente al sole, altre associate ai melanomi della pelle esposta cronicamente al sole, come il viso, ed altre ancora legate ai melanomi della cute minimamente esposte al sole, come i piedi [28]. Tra tutte le mutazioni, quelle più frequenti e più importanti riguardano il gene BRAF²⁶ presente in circa la metà dei

²⁶ Il gene BRAF codifica per l'omonima proteina BRAF, la quale partecipa alla via di segnalazione di un percorso che regola importanti funzioni cellulari, tra cui la crescita cellulare, la differenziazione, la proliferazione, la senescenza e l'apoptosi [119].

casi di melanoma. I pazienti che presentano, ad esempio, la mutazione di questo gene possono, dunque, beneficiare della terapia a bersaglio molecolare [28] [119].

In generale, gli effetti collaterali di questa terapia variano da individuo ad individuo e solitamente possono essere tenuti sotto controllo attraverso specifici farmaci. I più comuni sono: arrossamento cutaneo, dolori articolari e muscolari, febbre, fotosensibilità, ovvero intolleranza alla luce solare, formazione di calli alle mani e piedi, prurito, secchezza della pelle e stanchezza [28].

L'immunoterapia

L'immunoterapia, nota anche come terapia biologica o bioterapia, ha come obiettivo il potenziamento e la stimolazione del sistema immunitario attraverso la somministrazione di farmaci detti anticorpi monoclonali, per uccidere le cellule tumorali [28] [96] [120].

Una tipologia di immunoterapia utilizza gli "inibitori del checkpoint immunitario". Le cellule immunitarie, infatti, espongono sulle membrane cellulari delle proteine del "checkpoint immunitario", che regolano la loro attività. Le cellule tumorali possono interagire direttamente con questi checkpoint, disattivando l'azione difensiva delle cellule immunitarie e sfuggendo così al sistema immunitario. Gli "inibitori del checkpoint immunitario" bloccano questa interazione tra cellula tumorale e cellula immunitaria ed aiutano a mantenere il sistema immunitario attivo per combattere il cancro [120].

Questi anticorpi monoclonali mirano, dunque, a bloccare l'azione (inibire):

- i recettori della proteina PD-1 (Programmed Death Protein-1), un inibitore delle risposte immunitarie sia adattive che innate, situati sulla superficie dei linfociti T, B e NK (Natural Killer), dei macrofagi, delle cellule detritiche e dei monociti (globuli bianchi);
- il PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1), ovvero il ligando²⁷ del recettore PD-1, espresso sulla superficie delle cellule tumorali;
- la proteina 4 associata ai linfociti T citotossici CTLA-4 che desensibilizza la cellula T, bloccando il segnale immunologico (anche questa proteina, come PD-1 si trova sulla superficie dei linfociti T);

²⁷ Il ligando è una molecola che interagisce con il recettore [28].

- gene 3 di attivazione dei linfociti LAG-3 (Lymphocyte-activation gene 3), ovvero una proteina presente sui linfociti T [28] [121] [122] [123].

Le cellule tumorali possiedono la capacità di eludere il sistema immunitario. Tumori particolarmente aggressivi, come il melanoma, esprimono sulla loro superficie PD-L1, che inganna il sistema immunitario. Quando PD-L1 si lega al recettore PD-1 (presente, come precedentemente detto, sulle cellule immunitarie), il sistema immunitario non riesce a riconoscere le cellule tumorali come estranee, disattivando, in questo modo, la risposta immunitaria [121]. Grazie all'immunoterapia con anticorpi monoclonali, come il pembrolizumab, è possibile bloccare il legame tra il recettore PD-1 e PD-L1. Questo permette, di conseguenza, al sistema immunitario di riconoscere ed attaccare le cellule cancerose (Figura 15) [122].

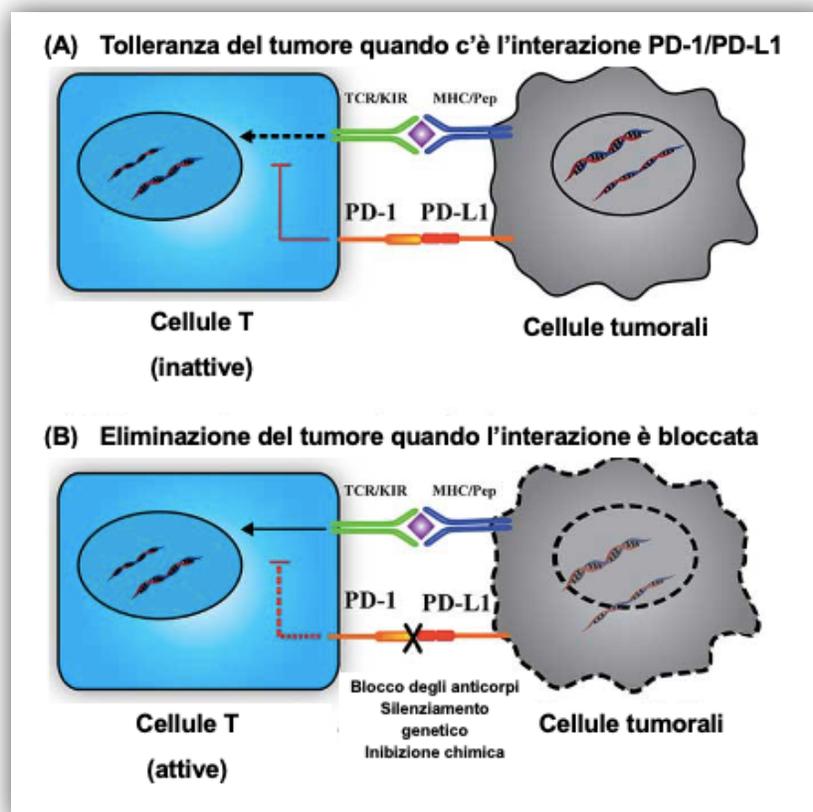


Figura 15: Immunoterapia basata sull'interazione PD-1 e PD-L1

(A) Interazione tra PD-1 e PD-L1 che provoca la tolleranza immunitaria del tumore. Questa interazione stimola segnali per sopprimere l'attivazione delle cellule T, con la conseguente sopravvivenza delle cellule tumorali.

(B) Interazione bloccata tra PD-1 e PD-L1, che permette la riattivazione delle cellule T e delle risposte immunitarie. Il segnale di soppressione viene eliminato, permettendo l'attivazione delle cellule T.

L'attuale trattamento immunoterapeutico del melanoma viene somministrato per endovena ed include la seguente gamma di farmaci:

- ipilimumab, somministrato in day hospital per un totale di quattro cicli, con un intervallo di tre settimane tra ciascun ciclo. Esso è in grado di bloccare CTLA-4;
- nivolumab, somministrato ogni due settimane oppure, con una dose doppia, ogni quattro settimane. Questo farmaco è un inibitore di PD-1;
- pembrolizumab o KEYTRUDA, somministrato ogni 3 settimane oppure, con dose doppia, ogni 6 settimane. Anche questo farmaco, come nivolumab, inibisce PD-1 [28] [124].

L'uso dell'immunoterapia nel trattamento del melanoma avanzato inoperabile allo stadio IV ha contribuito a migliorare i risultati, aumentando la sopravvivenza media dei pazienti da circa 6 mesi a quasi 6 anni [125]. I possibili e frequenti effetti collaterali di questa terapia sono: arrossamento e prurito, colite, diarrea e/o aumento delle transaminasi²⁸. Tutti questi effetti collaterali, però, sono gestibili attraverso una terapia sintomatica o con il cortisone [28] [126].

4.3 I vaccini a mRNA: i diversi approcci specifici per il melanoma

I vaccini a mRNA, che inducono l'attivazione delle cellule T CD4+ helper e delle cellule T CD8+ citotossiche, rappresentano una significativa innovazione nel campo della vaccinologia [127] [128]. Questi vaccini rappresentano un metodo promettente per fornire informazioni genetiche alle cellule immunitarie senza alterare la struttura o l'espressione delle proteine cellulari in maniera permanente, poiché l'mRNA non penetra nel nucleo cellulare (dove si trova il DNA) e, quindi, non c'è il rischio di indurre mutazioni pericolose [128]. Questi vaccini hanno anche guadagnato molto velocemente popolarità grazie alla superiore immunogenicità a basse dosi, ai forti profili di sicurezza/tollerabilità ed alla possibilità di una loro rapida produzione e distribuzione di massa [127]. L'interesse per questi è aumentato soprattutto dopo lo scoppio della pandemia di COVID-19, in quanto tale vaccinazione contro il virus è stata molto utile come misura per limitare la diffusione della malattia [128].

²⁸ Le transaminasi sono degli enzimi che partecipano alla trasformazione degli amminoacidi in energia. Determinare la loro concentrazione nel sangue è molto utile per valutare il corretto funzionamento epatico, proprio perché questo enzima si trova maggiormente nel fegato [126].

Attualmente vi sono diversi candidati di vaccini a mRNA come trattamento antineoplastico che sono oggetto di indagini cliniche scientifiche. In particolare, questi vaccini sono in grado di colpire gli antigeni associati al tumore (TAA), gli antigeni tumore-specifici (TSA) oppure cercano di stimolare il sistema immunitario endogeno [127].

Il vaccino a mRNA specifico per il melanoma è attualmente oggetto di numerosi studi volti ad aumentare l'efficacia degli inibitori del checkpoint immunitario, che hanno già dimostrato di prolungare significativamente la sopravvivenza nei pazienti con melanoma avanzato [127]. Al momento, esistono diversi tipi di vaccini contro il melanoma in fase di sperimentazione clinica che aspirano a diventare un prezioso complemento agli inibitori del checkpoint immunitario, tra i quali, i più efficienti e promettenti: BNT111, TriMix-DC-MEL, e mRNA 4157/V940 [127] [128] [129].

Vaccino BNT111

Il vaccino BNT111 è uno fra i principali candidati di BioNTech prodotto dalla piattaforma FixVac che utilizza una combinazione fissa di 4 antigeni associati al tumore del melanoma codificati da mRNA, tra cui NY-ESO-1, MAGE-A3, tirosinasi e TPTE [127] [128] [130].

Durante la I^a fase (NCT02410733), l'mRNA BNT111, somministrato insieme a cemiplimab (un anticorpo monoclonale anti PD-1 anche noto come Libtayo, quindi un inibitore del checkpoint immunitario) ha indotto risposte delle cellule T (sia CD4+ che CD8+) in 39 pazienti su 50, pari al 78%. Attualmente, il candidato vaccino BNT111 è nella II^a fase di sperimentazione clinica (NCT04526899) [127] [128] [131]. Il 30 luglio 2024, BioNTech ha annunciato che i dati dello studio clinico di questa fase, che valuta l'attività clinica e la sicurezza dell'immunoterapia antitumorale sperimentale con mRNA BNT111 in combinazione con Libtayo (prodotto da Regeneron), oltre che con i due agenti da soli, sono positivi nei pazienti con melanoma non resecabile di stadio III o IV [131].

Facendo un passo indietro, il 19 novembre 2021 l'azienda ha affermato di aver ricevuto la designazione Fast Track per BNT111 dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti, ovvero un processo creato per semplificare lo sviluppo ed accelerare la revisione di nuovi farmaci e vaccini per trattare o prevenire gravi condizioni che potrebbero rispondere ad esigenze mediche insoddisfatte [130]. Özlem Türeci, la co-fondatrice e Chief Medical Officer di BioNTech a proposito di questo ha affermato:

“La designazione Fast Track sottolinea il potenziale della nostra piattaforma FixVac per affrontare le attuali sfide terapeutiche del melanoma pretrattato e con esperienza di blocco del checkpoint immunitario con limitate opzioni terapeutiche standard di cure rimaste. Questo è un passo importante per spianare la strada a questo nuovo approccio terapeutico versatile in un contesto di elevata necessità medica. Con lo stato Fast Track e il supporto della FDA, puntiamo ad accelerare l’ulteriore sviluppo del programma BNT111 per fornire una nuova opzione terapeutica per i pazienti con melanoma pericoloso per la vita e difficile da trattare” [130].

Vaccino TriMix-DC-MEL

Si sta testando anche il vaccino a mRNA TriMix-DC-MEL, costituito da mRNA che codifica per quattro antigeni associati al melanoma tra cui:

- la tirosinasi (TRP-2), una proteina che si occupa di mediare la sintesi della melanina nei melanociti;
- la glicoproteina 100 (gp100), una proteina che si trova nei melanociti;
- MAGE-A3 (Melanoma Associated Antigen A3), un antigene che è membro della famiglia delle proteine MAGE e che stimola il reclutamento delle cellule T citotossiche;
- MAGE-C2, un antigene che induce l’apoptosi nel melanoma [128] [132] [133] [134].

Per partecipare alla sperimentazione erano ammessi pazienti con melanoma istologicamente confermato allo stadio III o IV, non resecabile, i quali avevano avuto un fallimento nel trattamento sistemico. Altri criteri di inclusione sono l’età minima, ovvero 18 anni, test sierologici negativi per HIV, sifilide, epatite B ed epatite C [135].

Questo trattamento, somministrato con Ipilimumab, è stato applicato in 39 pazienti con melanoma avanzato (stadio III o IV) non resecabile, ottenendo come risultato dopo 5 anni un tasso di sopravvivenza globale del 28% [128].

Vaccino mRNA-4157 (V940)

mRNA-4157 è una nuova terapia neoantigenica personalizzata²⁹ basata su RNA messaggero sperimentale. Questa terapia, che è la più conosciuta, si basa sull'utilizzo di un mRNA sintetico che codifica fino a 34 neoantigeni³⁰ (Figura 16), progettati e prodotti in base all'unica firma mutazionale della sequenza di DNA del tumore del paziente, i quali riescono a generare risposte immunitarie specifiche (basate, infatti, sull'unica firma mutazionale del tumore del paziente) [136] [137] [138]. In seguito alla somministrazione nel corpo, le sequenze di neoantigeni, derivate e codificate dall' RNA, vengono tradotte endogenamente in modo da poter istruire le cellule del sistema immunitario a riconoscere ed attaccare esclusivamente le cellule tumorali che esprimono le porzioni di proteina mutata sulla loro superficie [136] [137]. Quest'ultimo si rivela un passaggio chiave nell'immunità adattiva [136].

Moderna sta cercando, difatti, di sviluppare un vaccino personalizzato contro il cancro basato su mRNA. Utilizzando il sequenziamento di nuova generazione, l'azienda è in grado di identificare le mutazioni presenti sulle cellule tumorali di un paziente, note come neoepitopi, che sono, in poche parole, le piccole porzioni riconoscibili di neoantigeni che le cellule T possono prendere di mira [139] [140]. Quest'ultimi sono capaci di aiutare il sistema immunitario a riconoscere le cellule tumorali, distinguendole da quelle normali. Moderna utilizza algoritmi bioinformatici sviluppati dal suo gruppo per identificare 20 neoepitopi specifici presenti sulle cellule tumorali, che si prevede possano indurre la risposta immunitaria più forte, in base alle caratteristiche uniche del sistema immunitario ed alle mutazioni particolari del paziente.

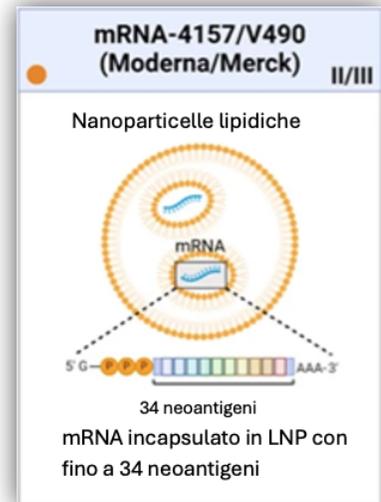


Figura 16: Rappresentazione del vaccino a mRNA-4157, sviluppato da Moderna e Merck. Questo vaccino mRNA è progettato per trasportare fino a 34 neoantigeni tumorali ed indurre una risposta immunitaria contro questi.

²⁹ Le terapie personalizzate sono terapie realizzate su misura per il paziente, in maniera da ridurre gli effetti collaterali e massimizzare le probabilità di successo. Lo scopo è infatti quello di produrre vaccini personalizzati, contenenti i neoantigeni espressi dal proprio tumore, a partire dalla biopsia tumorale del paziente [137].

³⁰ I neoantigeni sono delle proteine mutate generate dalle cellule tumorali a seguito di alterazioni genomiche del tumore. Questi neoantigeni vengono riconosciuti come non-self e per questo innescano una risposta immunitaria. Quest'ultimo fattore è la ragione per il quale si utilizzano i neoantigeni per la produzione del vaccino. La loro rapida identificazione è stata resa possibile dallo sviluppo avanzato del sequenziamento di nuova generazione e dalle tecnologie bioinformatiche [137] [138].

Successivamente, Moderna crea un vaccino che codifica per ciascuno di questi neoepitopi su una singola molecola di mRNA. Una volta iniettato nel paziente, il vaccino indirizza le cellule ad esprimere i neoepitopi selezionati. In questo modo si aiuta il sistema immunitario del paziente a riconoscere meglio le cellule tumorali come estranee ed a distruggerle. In generale, Moderna prevede di sintetizzare e fornire ogni vaccino personalizzato anticancro prodotto individualmente ai pazienti nell'arco di poche settimane [139].

Moderna, un'azienda biotecnologica che sviluppa vaccini a base di RNA messaggero per creare una nuova generazione di medicinali innovativi per i pazienti, il 15 novembre 2017 ha annunciato di aver iniziato a somministrare ai pazienti mRNA-4157, in combinazione con KEYTRUDA (commercializzata da Merck) avviando così la I^a fase dei test clinici [139]. Tuttavia, già nel 2016 Moderna e Merck iniziarono la loro collaborazione per lo sviluppo di mRNA-4157 in combinazione con KEYTRUDA. Merck nel giugno del 2016 ha effettuato un pagamento anticipato di 200 milioni di dollari in contanti a Moderna, i quali sono tutt'ora adoperati per guidare tutta la ricerca e lo sviluppo dello studio KEYNOTE-942 [139] [141].

I criteri per partecipare al trial clinico sono:

- avere almeno 18 anni,
- avere un melanoma cutaneo resecabile metastatico ad un linfonodo e ad alto rischio di recidiva;
- essersi sottoposti ad una resezione chirurgica completa entro 13 settimane prima della prima dose di Pembrolizumab, senza mostrare segni di recidiva loco-regionale o metastasi a distanza e senza avere un'evidenza clinica di metastasi cerebrali;
- avere a disposizione un campione di tumore fissato in formalina ed incluso in paraffina (FFPE) che può essere adatto al sequenziamento;
- avere uno stato di prestazione dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 o 1;
- avere tutte le funzionalità normali degli organi e del midollo [141].

Pertanto, i criteri di esclusione sono:

- avere altri tumori maligni;
- aver ricevuto precedentemente altri trattamenti antitumorali, tranne chirurgia e interferone per melanomi primari spessi;
- aver ricevuto un vaccino entro 30 giorni prima della prima dose di Pembrolizumab;

- aver ricevuto una trasfusione di sangue;
- avere una malattia autoimmune;
- aver ricevuto trapianti di organi o di midollo osseo;
- avere la polmonite, malattie polmonari o insufficienza cardiaca significativa;
- avere l'HIV, l'Epatite B o C attive o infezioni in corso [141].

Il vaccino mRNA-4157 (V940), durante lo studio della I^a fase (NCT03313778), ha dimostrato di essere ben tollerato e di indurre risposte delle cellule T CD8+ specifiche, senza creare eventi avversi molto gravi [127] [128] [142]. Moderna e Merck hanno annunciato che la loro II^a fase (NCT03897881), la quale ha confrontato il trattamento adiuvante con mRNA-4157 in combinazione con pembrolizumab, ha ridotto del 44% il rischio di recidiva o morte nei pazienti con stadio 3 o 4 dopo resezione completa, rispetto alla sola immunoterapia [127] [129]. Inoltre, il trattamento ha ridotto anche il rischio di metastasi a distanza e della mortalità del 65% dei casi (HR=0,347 [IC 95%, 0,145-0,828]); valore p unilaterale=0,0063). Tuttavia, la combinazione ha provocato effetti collaterali gravi nel 14,4% dei casi, mentre il solo trattamento con anticorpi ha provocato effetti collaterali gravi solo nel 10% dei casi [129]. I più comuni osservati sono stati affaticamento (60,6%), dolore nel sito di iniezione (56,7%) e brividi (49,0%) [136].

I test nel 2023 sono stati eseguiti su 158 persone con melanoma allo stadio III o IV che avevano già precedentemente effettuato la resezione chirurgica. Nello specifico, 79 pazienti hanno ricevuto un totale di nove dosi del vaccino antitumorale ogni tre settimane per un anno, mediante iniezione intramuscolare, 63 in combinazione con pembrolizumab (somministrato inizialmente per due cicli prima della prima dose di mRNA-4157, poi in combinazione per 9 cicli), e 16 hanno ricevuto solo il trattamento di immunoterapia [129] [143].

Grazie a questi risultati incoraggianti, il vaccino mRNA-4157 (V940) in combinazione con pembrolizumab ha ricevuto, il 22 febbraio 2023, la designazione di Breakthrough Therapy dalla FDA (Food and Drug Administration) per l'adiuvante e PRIME dall'EMA nell'aprile 2023. Per la prima volta, è stato dimostrato il potenziale di mRNA in test clinici sul melanoma [129] [144]. È da specificare, che la designazione di terapia innovativa della FDA viene concessa per velocizzare lo sviluppo e la valutazione dei farmaci destinati al trattamento di condizioni cliniche

gravi e quando i primi studi clinici indicano che il farmaco potrebbe offrire miglioramenti significativi rispetto alle altre terapie disponibili [144].

Il 3 giugno 2024, sono stati aggiornati i dati che mostrano che mRNA-4157 in combinazione con KEYTRUDA ha ridotto il rischio di recidiva o di morte del 49% e il rischio di metastasi a distanza del 62% rispetto al trattamento con solo KEYTRUDA. Il tasso di sopravvivenza in combinazione con tale farmaco è stato del 74,5%, rispetto al 55,6% a KEYTRUDA da solo. Gli eventi avversi immuno-correlati si sono verificati nel 37,5% dei pazienti trattati con il farmaco in combinazione, mentre il 36% per coloro che hanno ricevuto KEYTRUDA da solo [136].

mRNA-4157 è recentemente passato ad uno studio della III^a ed ultima fase di sperimentazione clinica in pazienti con melanoma ad alto rischio e di espandersi rapidamente ad altri tipi di tumore, incluso il carcinoma polmonare non a piccole cellule [127] [129] [136]. Questi studi sono, dunque, in fase di registrazione attiva ed attualmente si stanno svolgendo in 21 luoghi, di cui 5 in Australia (North Sydney, Westmead; Woolloongabba, Murdoch e Subiaco) e 16 in America (Tucson, San Francisco, Santa Monica, Aurora, New Haven, Washington, Orlando, Chicago, Boston, Saint Louis, Hackensack, New York, Portland, Nashville e Dallas) [136] [141].

In generale, questo specifico vaccino, il cui trial clinico è stato ufficialmente avviato il 18 luglio 2019 e che si concluderà il 9 settembre del 2029, sta dimostrando di funzionare grazie ad esiti positivi, superando con successo la I^a e la II^a fase nei pazienti in lotta contro il melanoma [129]. Approfondendo, il miglioramento osservato nei pazienti trattati con il vaccino e pembrolizumab, rispetto alla monoterapia, è stato significativo sia dal punto di vista statistico che clinico, permettendo un duraturo miglioramento della sopravvivenza [129] [136]. Questo miglioramento si è manifestato nei pazienti con melanoma in stadio III/IV ad alto rischio dopo resezione completa [129]. Come ha affermato, infatti, per primo Kyle Hotel, vicepresidente senior e responsabile dello sviluppo, della terapia e dell'oncologia di Moderna; e per secondo il Dott. Marjorie Green, vicepresidente senior e responsabile dell'oncologia, sviluppo clinico globale, Merck Research laboratori:

“Questi risultati rafforzano il nostro impegno nel portare avanti questo trattamento innovativo in collaborazione con Merck, ed a questo ci dedichiamo sfruttando la tecnologia dell'mRNA per trasformare potenzialmente la terapia contro il cancro e migliorare i risultati dei pazienti”;

“Non vediamo l’ora di consolidare la nostra eredità di trasformare la scienza rivoluzionaria in farmaci che possano farlo avendo un impatto significativo sulla vita dei pazienti mentre continuiamo a portare avanti il nostro ampio programma di sviluppo clinico valutando questo nuovo approccio con Moderna” [136].

5 Discussione:

A questo punto del LAM, dopo che sono stati analizzati gli elementi necessari per sviluppare un pensiero critico nei confronti della domanda iniziale di ricerca, ovvero *“Sono efficaci i recenti vaccini a mRNA nel trattamento del melanoma, basandosi sui risultati di studi preclinici e sperimentazioni cliniche?”*, è possibile trarre delle deduzioni piuttosto definite.

Emerge con evidenza, grazie alle informazioni attualmente disponibili (seppur preliminari), che i vaccini a mRNA per il melanoma sembrerebbero essere efficaci nel prevenire le recidive del tumore e migliorare notevolmente la sopravvivenza dei pazienti, in quanto riuscirebbero a stimolare le cellule immunitarie dell'ospite. Questa supposizione, ovvero la correlazione tra le capacità del vaccino contro il melanoma di stimolare risposte immunitarie cellulari ed il miglioramento dell'esito clinico, è anche supportata da alcuni articoli scientifici recenti.

Panoramica sui vaccini a mRNA

I prossimi paragrafi sono stati redatti basandosi sulla fonte bibliografica [145].

Innanzitutto, si possono trarre le conclusioni che i vaccini personalizzati a mRNA rappresentano un'evoluzione fondamentale nel campo delle terapie contro il cancro, poiché offrono un approccio altamente mirato ed adattabile (utilizzano il sistema immunitario dell'organismo per colpire in maniera selettiva le cellule tumorali) e permettono di migliorare significativamente i risultati clinici e la qualità di vita dei pazienti.

Mettendo a confronto i risultati ottenuti con la bibliografia esistente, si comprende come questo campo di ricerca sia cresciuto molto rapidamente negli ultimi decenni, soprattutto per il trattamento e la prevenzione del cancro. Gli scienziati sono riusciti, infatti, a fare straordinari progressi nello stabilire e migliorare le risposte delle cellule T specifiche del tumore, sebbene permangano sfide significative (il loro potenziale deve ancora essere pienamente esplorato e sviluppato in maniera più approfondita). Oltretutto, la loro capacità di essere personalizzati e di colpire con precisione gli antigeni tumorali specifici li rende un approccio promettente per l'oncologia di precisione. Nonostante i numerosi sforzi, i progressi nel campo dei vaccini terapeutici contro il cancro sono, al momento, limitati con un solo vaccino approvato dalla FDA per il trattamento del cancro alla prostata.

Le terapie a RNA hanno, in primo luogo, il vantaggio di essere chimicamente sintetizzate, ed in questo modo permettono di costruire le molecole di RNA in maniera più controllata, diversamente dai prodotti biologici che necessitano configurazioni complesse e bioreattori. Questo significa che, una volta identificato un candidato RNA promettente, esso può essere prodotto in tempi brevi e su larga scala. In secondo luogo, offrono diversi vantaggi rispetto a quelli realizzati con virus uccisi, con patogenicità attenuata o tramite alcuni segmenti specifici di subunità DNA virale poiché sono non integranti e non infettivi (quindi hanno una minima possibilità di infezione e mutagenesi inserzionale).

La tecnologia dell'mRNA rappresenta, dunque, un progresso rivoluzionario nel campo della biotecnologia con implicazioni di vasta portata soprattutto per la medicina, ma anche per la scienza ed altre discipline. Il suo rapido sviluppo, esemplificato in particolare dall'implementazione di successo dei vaccini a mRNA contro la pandemia del COVID-19, ha dimostrato il suo immenso potenziale di rivoluzionare il modo in cui vengono prevenute, trattate e curate le malattie. La versatilità, la sicurezza e l'efficacia dimostrate dalle terapie basate su mRNA annunciano una nuova era nell'assistenza sanitaria, in cui la medicina di precisione su misura per i profili genetici individuali diventa sempre più fattibile. La tecnologia dell'mRNA promette una medicina personalizzata, in cui le terapie possono essere adattate al corredo genetico unico di un individuo, massimizzandone l'efficacia e riducendone al minimo gli effetti avversi.

I candidati pionieri dei vaccini antitumorali per il melanoma

BNT111 in combinazione con cemiplimab (Libtayo), sta mostrando risultati promettenti come terapia di prima linea nello studio di fase 2 in corso, su pazienti con melanoma non resecabile allo stadio III o IV che hanno manifestato una progressione della malattia [146]. Lo studio ha raggiunto, difatti, la sua misura di esito di efficacia primaria, dimostrando un miglioramento statisticamente significativo [131].

La vaccinazione TriMix-DC-MEL, in combinazione con Ipilimumab, sta determinando un tasso incoraggiante di risposte tumorali nei pazienti con melanoma pretrattato. In particolare, le risposte dei linfociti T sembrerebbero molto robuste [135].

In generale, dopo un follow-up mediano di 390 settimane, 11 pazienti su 39 sono vivi, di cui sette sono rimasti liberi da una progressione, ovvero apparentemente guariti. L'esito clinico, in

generale, è positivo in quanto il vaccino ha suscitato forte risposte immunitarie specifiche delle cellule T CD8+ per TAA (Tumor Associated Antigens) [135].

mRNA-4157 in combinazione con pembrolizumab come terapia adiuvante per melanoma resecato ad alto rischio in pazienti con stadio III o IV al termine della seconda fase ha dimostrato di prolungare significativamente la sopravvivenza libera da metastasi a distanza (DMFS), rispetto alla sola monoterapia. Con lo studio di fase 2 randomizzato si è potuto raggiungere l'endpoint primario di sopravvivenza libera da recidiva (RFS), accompagnato da un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo (diminuzione del 44% del rischio di morte o di recidiva) [147] [148].

Tuttavia, il 12 settembre 2024, la FDA³¹ ha deciso di non sostenere l'approvazione accelerata per il candidato vaccino contro il melanoma mRNA-4157, attualmente in fase 3. La decisione è legata all'utilizzo da parte dell'azienda Moderna dell'intelligenza artificiale (IA) per determinare la formulazione del vaccino personalizzato [149] [150] [151]. Per identificare con precisione i neoantigeni è necessario, infatti, un sequenziamento avanzato del genoma, accompagnato da un'analisi bioinformatica. Questo processo deve necessariamente essere sia efficiente che accurato per garantire che il vaccino colpisca gli antigeni più rilevanti [152]. A tal proposito, la sfida principale per questo specifico vaccino neoantigenico personalizzato è quella di garantire la sua omogeneità e stabilità, che include il sequenziamento, la previsione dei neoantigeni, la progettazione del vaccino e la sua produzione [152].

Nel complesso tutti questi vaccini, seppur in misura diversa, sembrerebbero avere una rilevanza pratica per il paziente affetto da melanoma. Nello specifico, risultano essere utili nella prevenzione di recidive, nel potenziamento della risposta immunitaria e nelle possibilità di offrire un trattamento personalizzato rispetto al corredo genetico specifico del tumore.

³¹ La FDA ha creato percorsi per accelerare lo sviluppo di farmaci che trattano condizioni gravi. Le aziende farmaceutiche sono tenute a condurre studi per confermare il beneficio clinico previsto. Se questi studi confermano la loro efficienza, la FDA concede l'approvazione. In caso contrario, la FDA mette in atto procedure normative che potrebbero portare al ritiro del farmaco dal mercato [151].

Aspetti che rimangono ancora da chiarire

Tuttavia, ci sarebbero ancora numerosi aspetti che dovrebbero essere chiariti ed approfonditi. Durante la stesura di questo LAM sono emerse, infatti, le seguenti limitazioni.

La principale, ed anche quella più ricorrente fra tutte, è che tutti questi vaccini sono ancora in fase di sperimentazione clinica e non hanno ancora completato tutte e tre le fasi dei trial clinici. Di conseguenza, la disponibilità di dati ufficiali, relativa a protocolli sperimentali e dati di immunogenicità, è molto limitata. Per di più tutti i progetti da parte di aziende farmaceutiche ed istituti di ricerca specializzati in vaccini sono soggetti a clausole di confidenzialità e riservatezza, e, pertanto, nessun risultato, documento o informazione sulle ricerche in corso viene divulgato a terzi. La mancanza di approfondimenti, necessari per un'analisi completa, complica la possibilità di fornire una risposta esaustiva e corretta alla domanda di ricerca iniziale, limitando in questo modo la portata della revisione. Inoltre, un'ulteriore limitazione riscontrata riguardante la disponibilità di dati, come quelli di efficacia o di sicurezza, è che non possono venir considerate le implicazioni a lungo termine a causa della relativa novità della tecnologia mRNA, su cui sono basati.

Un altro limite riscontrato in questi vaccini è che, pur rappresentando un importante passo avanti nella prevenzione delle neoplasie, non vengono utilizzati per prevenire l'insorgenza del melanoma stesso, ma per ridurre il suo rischio di recidiva. Questo aspetto li rende strumenti preziosi nella gestione del melanoma (post-operatorio), ma non ancora come misura preventiva primaria contro la comparsa del tumore.

In aggiunta gli studi inclusi nelle revisioni possono variare significativamente nella loro progettazione, metodologia e demografia della popolazione (eterogeneità degli studi). Questa eterogeneità rende difficile trarre conclusioni coerenti e generalizzate, poiché i risultati potrebbero non essere direttamente confrontabili tra le diverse sperimentazioni. Queste diversità rendono difficile confrontare i risultati delle differenti sperimentazioni e trarre conclusioni valide.

Sebbene i risultati emersi durante questo lavoro di maturità suggeriscano un'evidente efficacia dei vaccini a mRNA per il melanoma, è fondamentale sottolineare che queste deduzioni, basate su un carattere speculativo, necessitano ancora ulteriori verifiche ed approfondimenti attraverso nuovi studi di ricerca.

6 Conclusione:

In conclusione, il melanoma rappresenta oggi un grave problema di salute pubblica proprio a causa della sua incidenza in continuo aumento. Grazie a questo lavoro di ricerca, nel quale c'è corrispondenza tra le attese e gli obiettivi raggiunti, vengono analizzati i diversi metodi di terapia. In particolare la tecnologia dell'mRNA, la quale promette una medicina personalizzata. I recenti vaccini a mRNA contro il melanoma sembrerebbero, infatti, essere in grado di codificare determinati neoantigeni ed attivare le risposte immunitarie nel corpo. Tale processo genererebbe una risposta immunitaria più forte, rispetto ai vaccini tradizionali ed alla monoterapia.

Tuttavia, in questo specifico campo di ricerca sui vaccini per il melanoma è ancora presente un ampio margine di manovra. La scienza sta continuando ad esplorare diverse direzioni, al fine di aumentarne e migliorarne la sicurezza e l'efficacia.

7 Ringraziamenti:

In primo luogo, desidero ringraziare la prof.ssa Lisa Palme, nonché relatrice di questo LAM, per il suo costante supporto e per aver reso effettivamente possibile lo svolgimento di questo lavoro. Le sue osservazioni e correzioni sono state, infatti, indispensabili per migliorare e perfezionare questo progetto.

Ci tengo anche ad esprimere la mia profonda gratitudine al Prof. Dr. med. Giorgio Treglia che ha dedicato il suo prezioso tempo per leggere e fornirmi suggerimenti utili per il mio lavoro di maturità.

Un grazie speciale va anche alla mia famiglia, in particolare a mia mamma, che mi ha sostenuto ininterrottamente, offrendomi sempre un punto di vista genuino.

8 Bibliografia e sitografia:

- [1] D. Sadava, D. M. Hillis, S. Hacker e H. Craig Heller, *La nuova biologia.blu: Anatomia e fisiologia dei viventi*, Zanichelli, 2020, p. 424.
- [2] X115, «Epidermide/ Struttura, Cellule, Funzioni,» 22 Agosto 2020. [Online]. Available: <https://magazine.x115.it/tesi-antirughe/epidermide/>. [Consultato il giorno 06 Maggio 2024].
- [3] X115, «Apparato Tegumentario/ Com'è Fatto, Come Funziona,» 13 Dicembre 2021. [Online]. Available: <https://magazine.x115.it/x115/apparato-tegumentario/>. [Consultato il giorno 6 Maggio 2024].
- [4] SWITZERLAND, IBSA, «La pelle,» [Online]. Available: [https://www.ibsa.ch/ialugencalm/la-pelle/#:~:text=La%20pelle%20è%20costituita%20da,il%20tessuto%20adiposo%20con%20funzione](https://www.ibsa.ch/ialugencalm/la-pelle/#:~:text=La%20pelle%20è%20costituita%20da,il%20tessuto%20adiposo%20con%20funzione.). [Consultato il giorno 6 Maggio 2024].
- [5] U. Bottani, «Derma,» Istituto della Enciclopedia Italiana Treccani, 2010. [Online]. Available: [https://www.treccani.it/enciclopedia/derma_\(Dizionario-di-Medicina\)/](https://www.treccani.it/enciclopedia/derma_(Dizionario-di-Medicina)/). [Consultato il giorno 9 Maggio 2024].
- [6] «Tessuto adiposo,» Istituto Dermatologico Europeo, 2019. [Online]. Available: <https://www.ide.it/patologie/tessuto-adiposo/#>. [Consultato il giorno 17 Giugno 2024].
- [7] Ufficio Federale della Sanità Pubblica (UFSP), «Cancro,» Confederazione Svizzera, 13 Novembre 2020. [Online]. Available: <https://www.bag.admin.ch/bag/it/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/krebs.html>. [Consultato il giorno 10 Maggio 2024].
- [8] Agenzia Zaidig, «Metastasi: Le domande più frequenti,» Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro ETS, 10 Maggio 2018. [Online]. Available: <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/cose-il-cancro/metastasi>. [Consultato il giorno 10 Maggio 2024].
- [9] Il melanoma cutaneo, Lega svizzera contro il cancro, 2019.
- [10] «Cancro della pelle,» Ente Ospedaliero Cantonale (EOC), [Online]. Available: [https://www.eoc.ch/pazienti/malattie-e-trattamenti/c/cancro-della-pelle.html#:~:text=Il%20termine%20cancro%20della%20pelle,pelle%20nera%20\(melanoma%20maligno\)..](https://www.eoc.ch/pazienti/malattie-e-trattamenti/c/cancro-della-pelle.html#:~:text=Il%20termine%20cancro%20della%20pelle,pelle%20nera%20(melanoma%20maligno)..) [Consultato il giorno 10 Maggio 2024].
- [11] V. E. Nambuduri, «Panoramica sui tumori della pelle,» Manuale MSD, Dicembre 2023. [Online]. Available: <https://www.msmanuals.com/it/professionale/disturbi-dermatologici/tumori-cutanei/panoramica-sui-tumori-della-pelle>. [Consultato il giorno 10 Maggio 2024].
- [12] Agenzia Zoe, «Tumori della pelle,» Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro ETS, 13 Novembre 2023. [Online]. Available: <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-della-pellehttps://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-della-pelle>. [Consultato il giorno 10 Maggio 2024].
- [13] G. L. Wells, «Panoramica sul cancro della pelle,» Manuale MSD, Settembre 2022. [Online]. Available: <https://www.msmanuals.com/it/casa/patologie-della-cute/cancro-della-pelle/panoramica-sul-cancro-della-pellehttps://www.msmanuals.com/it/casa/patologie-della-cute/cancro-della-pelle/panoramica-sul-cancro-della-pelle>. [Consultato il giorno 10 Maggio 2024].

- [14] M. Roberts, «British man tests first personalised melanoma vaccine,» BBC, 26 Aprile 2024. [Online]. Available: <https://www.bbc.com/news/health-68897731>. [Consultato il giorno 10 Maggio 2024].
- [15] L. Rossi, «Il male non colpisce mai due volte- Come funzionano i vaccini,» Zanichelli, 28 Settembre 2018. [Online]. Available: <https://aulascienze.scuola.zanichelli.it/multimedia-scienze/come-te-lo-spiego-scienze/il-male-non-colpisce-mai-due-volte-come-funzionano-i-vaccini#leggi>. [Consultato il giorno 10 Maggio 2024].
- [16] G. Icardi e C. Alicino, «Come si costruisce un vaccino?,» Società Italiana di Igiene, 09 Agosto 2017. [Online]. Available: <https://www.vaccinarsi.org/scienza-conoscenza/vaccini-disponibili/come-nasce-un-vaccino>. [Consultato il giorno 29 Luglio 2024].
- [17] D. Sadava , D. M. Hills, H. Craig Heller e S. Hacker, La nuova biologia.blu L'ambiente, la cellula e i viventi, Zanichelli, 2020, p. 400.
- [18] Campbell, Reece, Taylor, Simon e Dickey, IL NUOVO IMMAGINI DELLA BIOLOGIA, vol. C: il corpo umano, Linx, 2010.
- [19] B. Illi e F. Di Cunto, «La corsa al Vaccino,» Zanichelli, 23 Agosto 2020. [Online]. Available: <https://sibbm.zanichelli.it/italiano/2020/08/23/vaccino-covid-19/#vacciniarna>. [Consultato il giorno 12 Maggio 2024].
- [20] V. Gote, P. Bolla, N. Kommineni, A. Butreddy, P. Nukala, S. Palakurthi e W. Khan, «A Comprehensive Review of mRNA Vaccines,» International Journal of Molecular Sciences, p. 36, 2023.
- [21] R. Gatta, «Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri (IRCCS),» 21 Febbraio 2023. [Online]. Available: <https://www.marionegri.it/magazine/vaccini-a-mrna>. [Consultato il giorno 17 Gennaio 2025].
- [22] Fondazione Don CARlo Gnocchi, «NANOPARTICELLE LIPIDICHE PER LA VEICOLAZIONE DI MRNA,» Labion, 2025. [Online]. Available: <https://www.labion.eu/nanoparticelle-lipidiche-per-la-veicolazione-di-mrna/>. [Consultato il giorno 17 Gennaio 2025].
- [23] M. A. O. A. J. R. L. D. B. Andreas M Reichmuth, «mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles,» Therapeutic Delivery, vol. 7, n. 5, pp. 319-334, 2016.
- [24] L. Colombo, «Sintesi di nanoparticelle per veicolare RNA,» Torino, 2021.
- [25] R. S. Anisha A D'souza, «Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications,» Expert Opin Drug Deliv., vol. 13, n. 9, pp. 1257-75, 2026.
- [26] T. T. C. R. M. S. B. Eun-Jung Cho, «mRNA capping enzyme is recruited to the transcription complex by phosphorylation of the RNA polymerase II carboxy-terminal domain,» Genes & Development, vol. 11, n. 24, pp. 3319-3326, 1997.
- [27] D. S. Goodsell, «mRNA Capping,» Gennaio 2012. [Online]. Available: https://www.pianetachimica.it/mol_mese/mol_mese_2012/01_mRNACapping/mRNACapping.htm. [Consultato il giorno 19 Gennaio 2025].
- [28] Comitato Scientifico di A.I.Ma.Me (Associazione Italiana Malati di Melanoma), Il melanoma, Roma: C. Di Loreto (Aimac), 2020, pp. 11-12.
- [29] «Melanogenesi,» Istituto della Enciclopedia Italiana Treccani, 2010. [Online]. Available: https://www.treccani.it/enciclopedia/melanogenesi_%28Dizionario-di-Medicina%29/#. [Consultato il giorno 19 Giugno 2024].

- [30] M. Cichorek, W. Malgorzata, S. Aneta e T. Agata, «Skin melanocytes: biology and development,» vol. XXX, n. 1, pp. 30-41, 2013.
- [31] K. Rogers, «Melanocyte,» Britannica, [Online]. Available: <https://www.britannica.com/science/melanocyte>. [Consultato il giorno 20 Giugno 2024].
- [32] P. Ernfors, «Cellular origin and developmental mechanisms during the formation of skin melanocytes,» *Experimental Cell Research*, vol. 316, n. 8, pp. 1397-1407, 2010.
- [33] D. I. Schlessinger, M. Anoruo e J. Schlessinger, «Biochemistry, Melanin,» StatPearls, 2024.
- [34] C. Conforti e I. Zalaudek, «Epidemiology and Risk Factors of Melanoma: A Review,» *Dermatology Practical & Conceptual*, vol. 11, n. S1, 2021.
- [35] N. G. Jablonski e G. Chaplin, «Il colore della pelle,» *Le Scienze*, pp. 60-65, 2002.
- [36] R. J. Cordero e A. Casadevall, «Melanin,» *Current Biology* 30, pp. R142-R143, 2020.
- [37] M. Nardi, R. Benelli, V. Berruti, R. Colucci, C. Senesi, C. Fatighenti e B. Marchesini, «La Prevenzione Dermatologica,» Lega Italia per la Lotta contro i Tumori (LILT), 2014.
- [38] N. Pal, «Allomelanin: Exploring the Enigmatic Depths of Nature's Dark Pigment,» *Medium*, 18 Giugno 2023.
- [39] A. Mavridi-Printezi, F. Mollica, R. Lucernati, M. Montalti e R. Amorati, «Insight into the Antioxidant Activity of 1,8- Dihydroxynaphthalene Allomelanin Nanoparticles,» *Antioxidants*, vol. 12, n. 8, 2023.
- [40] «Reticolazione,» Garzanti linguistica, 2024. [Online]. Available: <https://www.garzantilinguistica.it/ricerca/?q=reticolazione>. [Consultato il giorno 26 Giugno 2024].
- [41] V. Setaluri e A. Jayanthi, «Coat Color Mutations, Animals,» in *Brenner's Encyclopedia of Genetics*, Elsevier, 2013.
- [42] T. H. Nasti e L. Timares, «MC1R, Eumelanin and Pheomelanin: Their Role in Determining the Susceptibility to Skin Cancer,» *Photochemistry and Photobiology*, vol. 99, n. 1, pp. 188-200, 2014.
- [43] «Melanina,» Istituto Dermatologico Europeo (IDE), 2019. [Online]. Available: <https://www.ide.it/patologie/melanina/#:~:text=Eumelanina%3A%20La%20eumelanina%20è%20responsabile,dal%20marrone%20scuro%20al%20nero..> [Consultato il giorno 28 Giugno 2024].
- [44] Agenzia Zoe, «La trasformazione neoplastica,» Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro ETS, 26 Settembre 2022. [Online]. Available: [https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/ricerca-di-base/trasformazione-neoplastica-ricerca-di-base#:~:text=La%20cancerogenesi&text=La%20trasformazione%20neoplastica%20avviene%20quando,la%20cancerogenesi%20\(o%20carcinogenesi\)..](https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/ricerca-di-base/trasformazione-neoplastica-ricerca-di-base#:~:text=La%20cancerogenesi&text=La%20trasformazione%20neoplastica%20avviene%20quando,la%20cancerogenesi%20(o%20carcinogenesi)..) [Consultato il giorno 28 Giugno 2024].
- [45] J. Segura-Aguilar, «Dopamine oxidation to neuromelanin and neurotoxic metabolites,» in *Clinical Studies and Therapies in Parkinson's Disease*, Humana Press, 2021, pp. 213-227.
- [46] J. Sonne, R. Vamsi e M. R. Beato, *Neuroanatomy, Substantia Nigra*, StatPearls, 2022.
- [47] A. Thaler, «Neuromelanin,» in *Imaging in Movement Disorders: Imaging in Atypical Parkinsonism and Familial Movement Disorder*, Elsevier Science, 2018.

- [48] E. J. Nestler e G. K. Aghajanian, «Molecular control of locus coeruleus neurotransmission,» *Biological Psychiatry*, 1999.
- [49] «Dopamminergico (o dopaminergico), sistema,» Treccani, 2010. [Online]. Available: https://www.treccani.it/enciclopedia/sistema-dopamminergico_%28Dizionario-di-Medicina%29/#. [Consultato il giorno 02 Luglio 2024].
- [50] «La dopamina: cos'è? Qual è la sua funzione,» Spazio Benessere, 25 Marzo 2024. [Online]. Available: <https://www.centromedicospaziobenessere.it/la-dopamina-cose-qual-e-la-sua-funzione/>. [Consultato il giorno 02 Luglio 2024].
- [51] H. Fedorow e K. Double, «Neuromelanin in human dopamine neurons: Comparison with peripheral melanins and relevance to Parkinson's disease,» *Progress in Neurobiology*, 2005.
- [52] «Ecco come le cellule controllano i loro organelli,» Università della Svizzera italiana (USI), 11 Novembre 2016. [Online]. Available: <https://www.usi.ch/it/feeds/3713>. [Consultato il giorno 28 Giugno 2024].
- [53] O. Admin1, «I Primati non umani non sono buoni modelli per la ricerca biomedica,» *Oltre la Sperimentazione Animale (OSA)*, 11 Agosto 2021. [Online]. Available: <https://www.oltrelasperimentazioneanimale.eu/i-primati-non-umani-non-sono-buoni-modelli-per-la-ricerca-biomedica/#:~:text=Tra%20i%20Primati%20non%20umani,dal%20punto%20di%20vista%20filogenetico..> [Consultato il giorno 28 Giugno 2024].
- [54] F. Lorquin, P. Piccerelle, C. Orneto, C. Orneto e M. Robin, «New insights and advances on pyomelanin production: from microbial synthesis to applications,» *J Ind Microbiol Biotechnol*, vol. 49, n. 4, 2022.
- [55] M. Larroude, D. Onésime, O. Rué, J.-M. Nicaud e T. Rossignol, «A *Yarrowia lipolytica* Strain Engineered for Pyomelanin Production,» *Microorganisms*, vol. 9, n. 4, 2021.
- [56] «Fotodegradazione,» Treccani, [Online]. Available: <https://www.treccani.it/vocabolario/fotodegradazione/>. [Consultato il giorno 30 Giugno 2024].
- [57] R. N. Z. R. A. R. N. H. A. K. M. S. M. A. Ummie Umaiera Mohd Johan, «Thermodynamics of a Hyperthermostable Carboxylesterase from *Anoxybacillus geothermalis* D9,» Elsevier, pp. 1-21, 2023.
- [58] L. Bento-Lopes, L. C. Cavaço, J. Charneca, M. V. Neto, M. C. Seabra e D. C. Barral, «Melanin's Journey from Melanocytes to Keratinocytes: Uncovering the Molecular Mechanisms of Melanin Transfer and Processing,» *International Journal of Molecular Sciences*, 2023.
- [59] M. Démarchez, «Biologie de la peau,» 25 Gennaio 2011. [Online]. Available: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?rubrique8>. [Consultato il giorno 25 Giugno 2024].
- [60] N. Piantanida, «La scienza dell'abbronzatura,» 6 Agosto 2020. [Online]. Available: <https://chemhacks.home.blog/2020/08/06/la-scienza-dellabbronzatura/>. [Consultato il giorno 26 Giugno 2024].
- [61] X115, «Cisteina/ A Cosa Serve? Benefici, Proprietà, Contrindicazioni,» 20 Aprile 2023. [Online]. Available: <https://magazine.x115.it/x115/cisteina/>. [Consultato il giorno 27 Giugno 2024].
- [62] O. Reina, «Melanocytes, Melanin, and More,» 10 Luglio 2016. [Online]. Available: <https://www.tempobioscience.com/melanocytes-melanin-and-more/>. [Consultato il giorno 25 Giugno 2024].

- [63] M. J. Allen e S. Sharma, Physiology, Adrenocorticotrophic Hormon (ACTH), StatPearls, 2023.
- [64] A. Pillozzi, C. Carro e H. Xudong, «Roles of β -Endorphin in Stress, Behavior, Neuroinflammation, and Brain Energy Metabolism,» International Journal of Molecular Sciences, vol. 22, n. 1, 2020.
- [65] D. S. Goodsell, «PKA: Proteina chinasi c-AMP dipendente,» Protein Data Bank (PDB), 2012.
- [66] S. Azzolini, «Proteina-chinasi,» Enciclopedia della Scienza e della Tecnica, 2008. [Online]. Available: [https://www.treccani.it/enciclopedia/proteina-chinasi_\(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica\)/](https://www.treccani.it/enciclopedia/proteina-chinasi_(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica)/). [Consultato il giorno 10 Settembre 2024].
- [67] C. Wrann, C. Serhan, M. Babuta, A. Barkal e S. Sirintrapun, «Cytophagocytosis,» Harvard Catalyst, [Online]. Available: <https://connects.catalyst.harvard.edu/Profiles/display/Concept/Cytophagocytosis>. [Consultato il giorno 27 Giugno 2024].
- [68] E. Uribe-Querol e C. Rosales, «Phagocytosis: Our Current Understanding of a Universal Biological Process,» Frontiers, vol. 11, 2020.
- [69] S. Azzolini, «Lisosoma,» Treccani (Enciclopedia della Scienza e della Tecnica), 2008. [Online]. Available: [https://www.treccani.it/enciclopedia/lisosoma_\(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica\)/#](https://www.treccani.it/enciclopedia/lisosoma_(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica)/#). [Consultato il giorno 27 Giugno 2024].
- [70] W. Stillwell, «Membrane Transport: Exocytosis,» in An Introduction to Biological Membranes: Composition, Structure and Function, Academic Press, 2012, p. 447.
- [71] A. Chang, K. Wanat e J. Seykora, «Melanocytes and Vitiligo (and Hair Graying),» in Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms, Elsevier, 2014, pp. 1148-1157.
- [72] aha! Centro Allergie Svizzera, «Vitiligine,» 7 Marzo 2021. [Online]. Available: <https://www.aha.ch/centro-allergie-svizzera/pelle/vitiligine>. [Consultato il giorno 25 Giugno 2024].
- [73] ABC Unisalut S.r.l, «Psoriasi,» 09 Gennaio 2018. [Online]. Available: <https://www.psoriasi.com/trattamento-puva/>. [Consultato il giorno 29 Giugno 2024].
- [74] S. Das, «Albinismo,» Manuale MSD, Ottobre 2022. [Online]. Available: <https://www.msmanuals.com/it/casa/patologie-della-cute/disturbi-pigmentari/albinismo>. [Consultato il giorno 29 Giugno 2024].
- [75] P. E. Rosel e D. Fertl, «Albinism,» in Encyclopedia of Marine Mammals, Academic Press, 2009.
- [76] E. Sherr e L. Fernandez, «Albinism,» in Neural Circuit Development and Function in the Brain, Elsevier, 2013.
- [77] F. Lucisano, «La pelle e l'abbronzatura,» 2020. [Online]. Available: https://online.scuola.zanichelli.it/ilcorpoumano2ed-files/il-corpo-umano-vol-1/leggere-ebook/C_6_p_81_Pelle_abbronzatura.pdf. [Consultato il giorno 30 Giugno 2024].
- [78] K. Walsh, «La radiazione ultravioletta e l'occhio,» Optician , vol. 237, n. 6204, p. 2009.
- [79] M. Jeanmougin, «Abbronzatura artificiale ai raggi ultravioletti,» in Cosmetologia Medicae Medicina degli Inestetismi Cutanei, EMC, 2019, pp. 1-9.

- [80] A. Amendola, «LE RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE,» 2012. [Online]. Available: <https://online.scuola.zanichelli.it/amendola-files/RadiazioniUV.pdf>. [Consultato il giorno 30 Giugno 2024].
- [81] «Fotodermatosi,» Istituto della Enciclopedia Italiana Treccani, [Online]. Available: <https://www.treccani.it/vocabolario/fotodermatosi/>. [Consultato il giorno 10 Settembre 2024].
- [82] M. Mazzariol e P. Gisondi, «Il ruolo della vitamina D nelle malattie dermatologiche,» *Vitamin D*, vol. 6, n. 3, pp. 86-89, 2023.
- [83] A. Choudhary e K. Kaushik, «Vitamin D level and the outcome after traumatic brain injury,» in *Vitamins and Minerals in NEurological Disorders*, Elsevier, 2023.
- [84] E. Sher, «Environmental Aspects of Air Pollution,» in *Handbook of Air Pollution From Internal Combustion Engines*, Academic Press, 1998, pp. 27-41.
- [85] «Fototipo,» IDE Istituto Dermatologico Europeo S.r.l, 2019. [Online]. Available: <https://www.ide.it/patologie/fototipo/>. [Consultato il giorno 01 Luglio 2024].
- [86] V. Gupta MD e V. Kumar Sharma MD, «Skin Typing: Fitzpatrick gradind and others,» Elsevier, vol. 37, n. 5, pp. 430-436, 2019.
- [87] A. N. Sharma e B. C. Patel, *Laser Fitzpatrick Skin Type Recommendations*, StatPearls, 2023.
- [88] M. Fors, P. Gonzáles, C. Viada, K. Falcon e S. Palacios Alvarez, «Validity of the Fitzpatrick Skin Phototype Classification in Ecuador,» *Adv Skin Wound Care*, vol. 33, n. 12, pp. 1-5, 2020.
- [89] R. P. Verma, S. B. Mekapati, A. Kurup e C. Hansch, «A QSAR review on melanoma toxicity,» *Bioorganic & Medical Chemistry*, vol. 13, n. 9, pp. 5508-5526, 2005.
- [90] Y. Zhan, Z. Yang, H. Zeng, J. Yu, X. Chen e Y. Wu, «Extracellular vesicle-derived non-coding RNAs in remodeling melanoma,» Elsevier, vol. 172, 2024.
- [91] «Melanoma,» Ente Ospedaliero Cantonale (EOC), 2024. [Online]. Available: <https://www.eoc.ch/pazienti/malattie-e-trattamenti/m/melanoma.html#:~:text=Il%20melanoma%2C%20detto%20anche%20cancro,responsabili%20dell'abbronzatura%20della%20pelle..> [Consultato il giorno 03 Luglio 2024].
- [92] «Prognosi,» La Repubblica, 2018. [Online]. Available: <https://dizionari.repubblica.it/Italiano/P/prognosi.html>. [Consultato il giorno 05 Luglio 2024].
- [93] M. Lens, «Current clinical overview of cutaneous melanoma,» *British Journal of Nursing*, vol. 17, n. 5, 2013.
- [94] M. MacGill, «What to know about melanoma,» *MedicalNewsToday*, 2024.
- [95] L. E. Davis, S. C. Shalin e A. J. Tackett, «Current state of melanoma diagnosis and treatment,» *Cancer Biology & Therapy*, vol. 20, n. 11, pp. 1366-1379, 2019.
- [96] J. Lopes, C. M. P. Rodrigues, M. M. Gaspar e C. Pinto Reis, «Melanoma Management: From Epidemiology to Treatment and Latest Advances,» *cancers*, vol. 14, n. 4652, 2022.
- [97] «Anatomia patologica e istopatologica,» Ente Ospedaliero Cantonale (EOC), 2024. [Online]. Available: <https://www.eoc.ch/professionisti-e-ricerca/medici-inviati/patologia/anatomia-patologica-istopatologia.html>. [Consultato il giorno 03 Luglio 2024].

- [98] J. Jensen e B. E. Elewski, «The ABCDEF Rule: Combining the “ABCDE Rule” and the “Ugly Duckling Sign” in an Effort to Improve Patient Self-Screening Examinations,» *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology (JCAD)*, vol. 8, n. 2, 2015.
- [99] J.-L. Builliard, D. De Week, T. Fisch, A. Bordoni e F. Levi, «Cutaneous distribution of melanoma and sun exposure in Switzerland: aetiological considerations,» *Vereinigung Schweizerischer Krebsregister Association suisse des registres des tumeurs*, vol. 27, n. 2-07, pp. 129-132.
- [100] J. M. Huang, I. Chikeka e T. J. Hornyak, «Melanocytic Nevi and the Genetic and Epigenetic Control of Oncogene-Induced Senescence,» *Dermatologic Clinics*, vol. 35, n. 1, pp. 85-93, 2017.
- [101] A. R. Djavid, C. Stonesifer, B. T. Fullerton, S. W. Wang, M. A. Tartaro, B. D. Kwinta, J. M. Grimes, L. J. Geskin e Y. M. Saenger, «Etiologies of Melanoma Development and Prevention Measures: A Review of the Current Evidence,» *Cancers*, vol. 13, n. 19, 2021.
- [102] C. Cidonio, «La Genetica del Melanoma,» *AIM at Melanoma*, 2022. [Online]. Available: <https://www.melanomaitalia.org/trova-le-risposte/fattori-di-rischio/storia-personale-e-familiare/la-genetica-del-melanoma/#:~:text=Il%20gene%20CDKN2A&text=Individui%20che%20hanno%20mutazioni%20nei,sviluppare%20il%20cancro%20del%20pancreas..> [Consultato il giorno 13 Luglio 2024].
- [103] G. C. Leonardi, L. Falzone, R. Salemi, A. Zanghì, D. A. Spandidos, J. A. Mcubrey, S. Candido e M. Libra, «Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy,» *International Journal of Oncology*, vol. 52, pp. 1071-1080, 2018.
- [104] S. J. Sanders e C. E. Mason, «The Newly Emerging View of the Genome,» in *Genomics, Circuits, and Pathways in Clinical Neuropsychiatry*, Academic Press, 2016, pp. 3-26.
- [105] B. Dasgeb, «Advances in melanoma: epidemiology, diagnosis, and prognosis,» *frontiers*, 2023.
- [106] M. Deutsch e D. Vassilopoulos, «Vasculitides and Hepatitis C Infection,» in *Infection and Autoimmunity*, Yehuda Shoenfeld, Nancy Agmon-Levin, Noel R. Rose, 2015.
- [107] D. Saadoun, «EMC - AKOS - Trattato di Medicina,» Elsevier, vol. 25, n. 1, pp. 1-6, 2023.
- [108] C. Bouchardy, J.-M. Lutz, C. Kühni, P. Pury, N. Wyss e M.-P. Strippoli, *I tumori in Svizzera, Situazione e sviluppi dal 1983 al 2007*, Neuchâtel: Confederazione Svizzera, Istituto Nazionale per l'Epidemiologia e la Registrazione del Cancro, Registro Svizzero dei Tumori Pediatrici (RSTP), 2011.
- [109] Z. Ali, N. Yousaf e J. Larkin, «Melanoma epidemiology, biology and prognosis,» *European Journal of Cancer Supplements*, vol. 11, n. 2, pp. 81-91, 2013.
- [110] U. f. d. s. U. Confederazione Svizzera, «Epidemiologia del cancro: Il melanoma della pelle: situazione e prevenzione,» 16 Aprile 2012. [Online]. Available: https://www4.ti.ch/fileadmin/DSS/DSP/RCT/pdf/Pubblicazioni/2012/UFS_Melanoma_in_svizzera_2012.pdf. [Consultato il giorno 26 Luglio 2024].
- [111] J. Ellart e V. Duquennoy-Martinot, «Tecnica e indicazione del linfonodo sentinella nella chirurgia dei tumori cutanei,» Elsevier, vol. 13, n. 1, pp. 1-13, 2015.

- [112] M. Vuga, «Chemioterapia,» Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro ETS, 25 Maggio 2020. [Online]. Available: <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie/chemioterapia>. [Consultato il giorno 03 Luglio 2024].
- [113] A. Zittermann e J. B. Ernst, «Vitamin D Deficiency and Anemia in Heart Failure,» in *Foods and Dietary Supplements in the Prevention and Treatment of Disease in Older Adults*, Academic Press, 2015, pp. 349-361.
- [114] U. Giger, «Anemia,» in *Small Animal Critical Care Medicine*, Elsevier, 2009, pp. 518-523.
- [115] N. A. Isa, I. Ozsahin e D. U. Ozsahin, «Top cancer treatment destinations: a comparative analysis using fuzzy PROMETHEE,» in *Applications of multi-Criteria Decision-MAking Theories in Healthcare and Biomedical Engineering*, Academic Press, 2021, pp. 277-308.
- [116] P. Yang, X. Zhi, Y. Xu, L. Qian e Z. Dai, «Nanomedicines enhance minimally invasive therapy of pancreatic cancer,» *nanotoday*, vol. 51, 2023.
- [117] A. Rajput, R. A. M. Osmani, E. Singh e R. Banerjee, «Cancer: A sui generis threat and its global impact,» in *Biosensor BAsed Advances Cancer Diagnostics*, Academic Press, 2022, pp. 1-25.
- [118] Humanitas Research Hospital, «Melanoma e tumori cutanei,» Istituto Clinico Humanitas, 2024. [Online]. Available: <https://www.humanitas.it/malattie/melanoma/#>. [Consultato il giorno 07 Luglio 2024].
- [119] M. Ramzan Manwar Hussain, M. Baig, H. Sheik Ali Mohamoud, Z. Ulhaq, D. C. Hoessli, G. Siraj Khogeer, R. Radwan Al-Sayed e J. Y. Al-Aama, «BRAF gene: From human cancers to developmental syndromes,» *Saudi Journal of Biological Sciences*, vol. 22, n. 4, pp. 359-373, 2015.
- [120] S. Diepstraten e J. E. La Marca, «From immunotherapy to mRNA vaccines – the latest science on melanoma treatment explained,» *The Conversation*, 2024.
- [121] D. S. Goodsell, «PD-1 recettore inibitorio della morte cellulare programmata,» Protein Data Bank (PDB), Dicembre 2016. [Online]. Available: https://www.pianetachimica.it/mol_mese/mol_mese_2016/12_PD1_Morte_cellulare_programmata/PD1.htm. [Consultato il giorno 11 Settembre 2024].
- [122] V. Castiglia, «Livelli di PD-L1 e risposta agli immunoterapici,» *L'immunologo risponde*, 04 Marzo 2020. [Online]. Available: <https://www.alcase.eu/limmunologo-risponde/pdl1-e-immunoterapici/>. [Consultato il giorno 13 Settembre 2024].
- [123] P. R. Castelli, «Immunoterapia, test per capire in anticipo se funziona,» IBSA, 2024. [Online]. Available: <https://www.ibsafoundation.org/it/blog/immunoterapia-test-per-capire-in-anticipo-se-funziona>. [Consultato il giorno 14 Settembre 2024].
- [124] M. J. Mooradian e R. J. Sullivan, «Immunotherapy in Melanoma: Recent Advancements and Future Directions,» *cancers*, vol. 15, n. 16, 2023.
- [125] A. Knight, L. Karapetyan e J. M. Kirkwood, «Immunotherapy in Melanoma: Recent Advances and Future Directions,» *cancers*, vol. 15, n. 4, 2023.
- [126] G. Bertelli, «Transaminasi Alte,» *mypersonalTrainer*, 20 Dicembre 2019. [Online]. Available: <https://www.my-personaltrainer.it/salute/transaminasi-alte.html#113274>. [Consultato il giorno 11 Settembre 2024].

- [127] Z. Xu e D. E. Fisher, «mRNA melanoma vaccine revolution spurred by the COVID-19 pandemic,» *Frontiers*, 2023.
- [128] D. Bafaloukos, I. Gazouli, C. Koutserimpas e G. Samonis, «Evolution and Progress of mRNA Vaccines in the Treatment of Melanoma: Future Prospects,» *Vaccines*, vol. 11, n. 636, 2023.
- [129] I. Grattagliano, A. Rossi e C. Cricelli, «Il vaccino anti-cancro: una nuova chance dalla tecnologia a RNAm: Studi in pazienti con melanoma cutaneo,» *SIMG*, vol. 30, n. 2, pp. 8-10, 2023.
- [130] BioNTech, «BioNTech Receives FDA Fast Track Designation for its FixVac Candidate BNT111 in Advanced Melanoma,» 19 Dicembre 2021. [Online]. Available: <https://investors.biontech.de/node/11076/pdf>. [Consultato il giorno 05 Agosto 2024].
- [131] BioNTech, «BioNTech Announces Positive Topline Phase 2 Results for mRNA Immunotherapy Candidate BNT111 in Patients with Advanced Melanoma,» 30 Luglio 2024. [Online]. Available: <https://investors.biontech.de/node/16456/pdf>. [Consultato il giorno 06 Agosto 2024].
- [132] V. Bianchi, A. Bulek, A. Fuller, A. Lloyd, M. Attaf, P. J. Rizkallah, G. Dolton, A. Sewell e D. K. Cole, «A Molecular Switch Abrogates Glycoprotein 100 (gp100) T-cell Receptor (TCR) Targeting of a Human Melanoma Antigen*,» *Journal of Biological Chemistry (JBC)*, vol. 291, n. 17, pp. 8951-8959, 2016.
- [133] P. Schäfer, T. Paraschakos e S. Windhorst, «Oncogenic activity and cellular functionality of melanoma associated antigen A3,» *Biochemical Pharmacology*, vol. 192, 2021.
- [134] N. Bhatia, T. Xiao, K. A. Rosenthal, I. A. Siddiqui, S. Thiyagarajan, B. Smart, Q. Meng, C. L. Zuleger, H. Mukhtar, S. Kenney, M. R. Albertini e J. Longley, «MAGE-C2 Promotes Growth and Tumorigenicity of Melanoma Cells, Phosphorylation of KAP1, and DNA Damage Repair,» *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 133, n. 3, pp. 759-767, 2013.
- [135] B. De Keersmaecker, S. Claerhout, J. Carrasco, I. Bar, J. Corthals, S. Wilgenhof, B. Neyns e K. Thielemans, «TriMix and tumor antigen mRNA electroporated dendritic cell vaccination plus ipilimumab: link between T-cell activation and clinical responses in advanced melanoma,» *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, vol. 8, n. 1, 2020.
- [136] Moderna, «Moderna & Merck Announce 3-Year Data For mRNA-4157 (V940) in Combination With KEYTRUDA(R) (pembrolizumab) Demonstrated Sustained Improvement in Recurrence-Free Survival & Distant Metastasis-Free Survival Versus KEYTRUDA in Patients With High-Risk Stage II,» 03 Giugno 2024. [Online]. Available: <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2024/Moderna--Merck-Announce-3-Year-Data-For-mRNA-4157-V940-in-Combination-With-KEYTRUDAR-pembrolizumab-Demonstrated-Sustained-Improvement-in-Recurrence-Free-Survival--Distant-Metastasis-Free-Survival-Vers>. [Consultato il giorno 01 Agosto 2024].
- [137] E. Salvatori, «Vaccini Personalizzati Contro Il Cancro,» *Fondazione Veronesi, AIRIcerca*, 2019.
- [138] N. Xie, G. Shen, W. Gao, Z. Huang, C. Huang e L. Fu, «Neoantigens: promising targets for cancer therapy,» *Signal Transduction and Targeted Therapy*, vol. 8, n. 9, 2023.

9 Bibliografia e sitografia delle figure e delle tabelle:

- Figura 1: Tale immagine mette a confronto uno schema illustrativo dei vari strati dell'epidermide con una foto di una sezione istologica, mettendo in evidenza i cinque strati dell'epidermide: corneo, lucido, granuloso, spinoso e basale.
<http://superagatoide.altervista.org/epidermide.html> 6
- Figura 2: Sezione trasversale della pelle umana, all'interno della quale si possono osservare i tre principali strati cutanei: epidermide, derma ed ipoderma. <https://magazine.x115.it/tesi-antirughe/derma/> 8
- Figura 3: Rappresentazione schematica dei tre tumori della pelle più diffusi: carcinoma squamocellulare, carcinoma basocellulare e melanoma. Al suo interno vengono mostrate le loro caratteristiche di invasione nei diversi strati della pelle (epidermide, derma e ipoderma). <https://healthy.thewom.it/salute/tumori-pelle/> 9
- Figura 4: Rappresentazione del funzionamento di un vaccino a mRNA. L'mRNA è incapsulato in una nanoparticella lipidica (struttura azzurra in alto) che riesce ad entrare nella cellula ospite tramite la fusione con la sua membrana. Questo processo consente la codifica delle informazioni per la sintesi di proteine. <https://www.pfizerpro.it/aree-terapeutiche/covid19/prevenzione/i-vaccini-a-mrna-contro-il-sars-cov-2>.....13
- Figura 5: Struttura del melanocita. <https://www.coralya.it/abbronzatura-e-melanogenesi/> (modificata).....14
- Figura 6: Quattro modelli diversi di trasferimento di melanina dai melanociti (di colore scuro) ai cheratinociti (di colore chiaro). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37511054/> (modificata) .. 18
- Figura 7: Illustrazione del grado di penetrazione dei tre raggi ultravioletti (UVA, UVB e UVC) attraverso i vari strati della pelle. <https://www.ibsa.ch/ialugencalm/la-pelle/> (modificata) 22
- Figura 8: Rappresentazione del melanoma nodulare.
www.msmanuals.com/it/professionale/disturbi-dermatologici/tumori-cutanei/melanoma#Classificazione_v968112_it 25
- Figura 9: Rappresentazione del melanoma lentigo maligna.
<https://www.ilmelanoma.com/melanoma/tipi-comuni-di-melanoma/melanoma-maligno-nodulare/>..... 25
- Figura 10: Rappresentazione di melanoma a diffusione superficiale.
<https://www.altmeyers.org/en/dermatology/lentigo-maligna-120062>..... 25
- Figura 11: Rappresentazione del melanoma acrale lentiginoso.
www.ilmelanoma.com/melanoma/tipi-comuni-di-melanoma/melanoma-acrolentiginoso/ 26
- Figura 12: Illustrazione della regola ABCD per distinguere un neo (sul lato sinistro) da un potenziale melanoma (sul lato destro). Il neo non ha caratteristiche anomale (assenza di asimmetria, di confine, di colore, nessun cambiamento sul diametro).
<https://medizy.com/feed/25610295> (modificata) 27
- Figura 13: Mappa che mostra i tassi di incidenza standardizzati per età del melanoma cutaneo nel 2020, per entrambi i sessi e tutte le età. L'area blu scuro (Australia, Nuova Zelanda ed Europa settentrionale) ha un tasso maggiore di 20, l'area azzurra (Europa Occidentale e Stati Uniti) ha un tasso compreso tra 15 e 19,9, l'area gialla (Europa

Meridionale e Canada) ha un tasso compreso tra 10 e 14.9, l'area verde (Eurasia Settentrionale-Occidentale) ha un tasso compreso tra 5 e 9.9, l'area arancione (America del Sud e Sud Africa) ha un tasso compreso tra 2.5- 4.9, ed infine l'area grigia (Medio Oriente, Africa , e America del Centro) ha un tasso minore del 2.5, molto probabilmente a causa della mancanza di dati.

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8544364/#:~:text=With%20an%20estimated%20325%2C000%20new,%25%2C%20respectively%20%5B4%5D 31

Figura 14: Rappresentazione della progressione del melanoma attraverso i diversi strati della cute, dall'epidermide al tessuto sottocutaneo. Viene, inoltre, illustrata la progressione di diffusione nei quattro stadi della malattia. <https://medizy.com/feed/37428281> (modificata).34

Figura 15: Immunoterapia basata sull'interazione PD-1 e PD-L1.(A) Interazione tra PD-1 e PD-L1 che provoca la tolleranza immunitaria del tumore. Questa interazione stimola segnali per sopprimere l'attivazione delle cellule T, con la conseguente sopravvivenza delle cellule tumorali. (B) Interazione bloccata tra PD-1 e PD-L1, che permette la riattivazione delle cellule T e delle risposte immunitarie. Il segnale di soppressione viene eliminato, permettendo l'attivazione delle cellule T. <https://www.alcase.eu/limmunologo-risponde/pdl1-e-immunoterapici/> (modificata) 39

Figura 16: Rappresentazione del vaccino a mRNA-4157, sviluppato da Moderna e Merck. Questo vaccino mRNA è progettato nel trasportare fino a 34 neoantigeni tumorali ed indurre una risposta immunitaria contro questi. <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-024-01082-x/figures/2>.....43

Tabella 1: Illustrazione dell'indice UV, che viene rappresentato con una cifra, ed, a destra del pittogramma, il comportamento da adottare in presenza di quel determinato valore. https://www.bag.admin.ch/dam/bag/it/bilder/str/nis/UV-Index.pdf.download.pdf/UV-Index_1.pdf..... 21

Tabella 2: Schematizzazione dei 6 fototipi con le loro rispettive caratteristiche fisiologiche della pelle, tra cui: carnagione, colore dei capelli, colore degli occhi, scottatura e tipologia di abbronzatura. <https://www.farmaciapelizzo.it/news/integratori-il-sole-come-funzionano-e-quali-scegliere> 24