UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
DIPARTIMENTO DI SCIENZE VETERINARIE
E SANITÀ PUBBLICA

Associazione “Giuseppe Dossetti: i Valori – Sviluppo e Tutela dei Diritti”

ANIMALI E UOMO ALLEATI CONTRO IL CANCRO: ATTUALITÀ E NUOVE PROSPETTIVE. I tumori in medicina comparata: oncogenesi spontanea umana ed animale

TUMORI DELL’APPARATO LINFOEMOPOIETICO NELL’UOMO E NELL’ANIMALE

Eugenio Scanziani

21 Marzo 2013, Camera dei Deputati, Palazzo Marini – Roma

Mouse and Animal Pathology Lab (MAPLab)

Fondazione Filarete
Viale Ortles 22/4
20139 Milano, Italy

Mission

Svolgere attività integrate di ricerca e di servizio basate sulla **patologia veterinaria** indirizzate a studiare **modelli animali** di malattie dell'uomo.

FONDAZIONE FILARETE

Staff

- Scanziani E, DVM, ECVP
- Recordati C, DVM, PhD, ECVP
- Castiglioni V, DVM
- De Maglie M, DBS
- Losa M, DMedBiotech
- Bianchessi S, DBS

Servizi

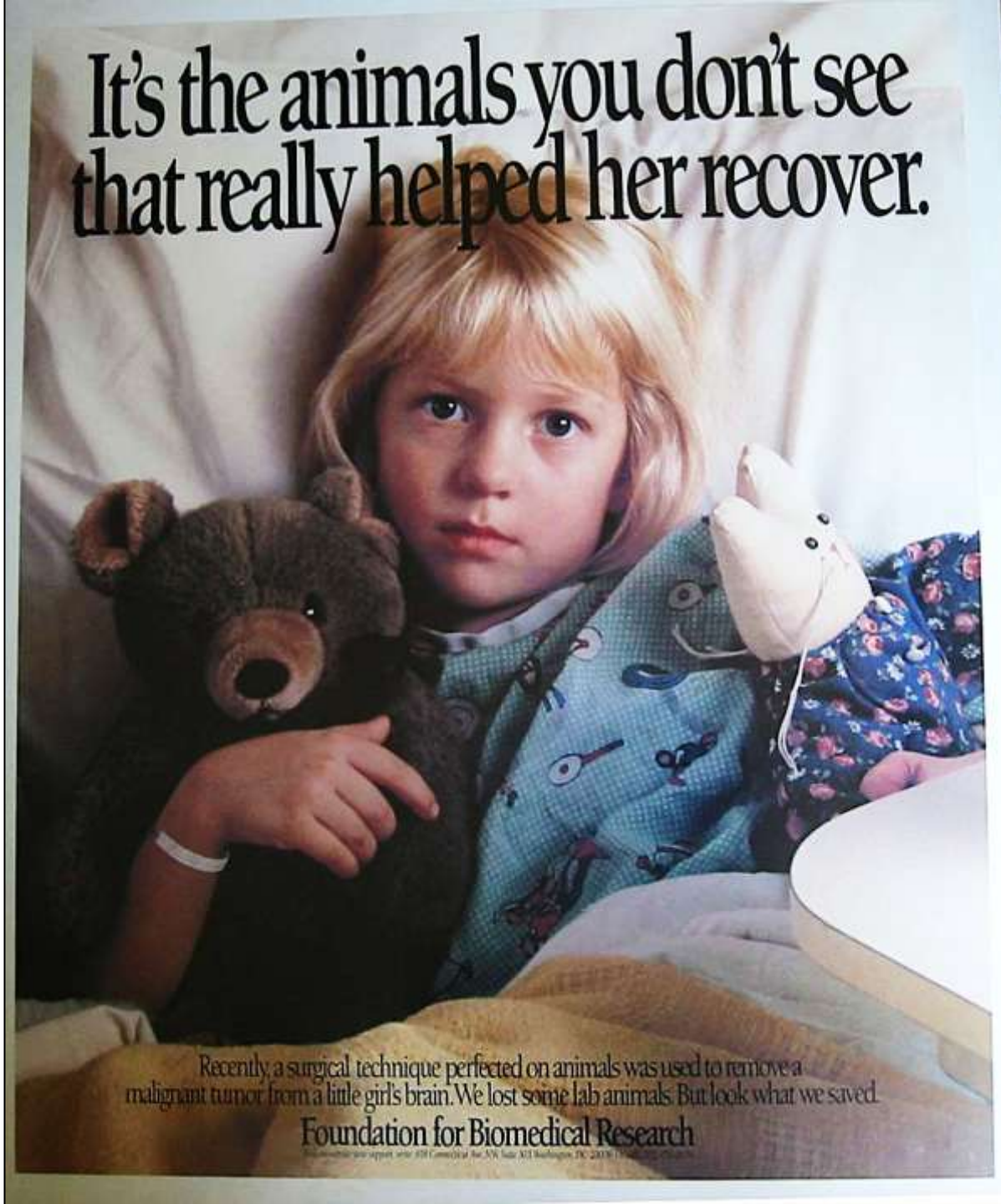
- necroscopia
- istologia
- immunoistochimica
- analisi di immagine
- didattica
- consulenza

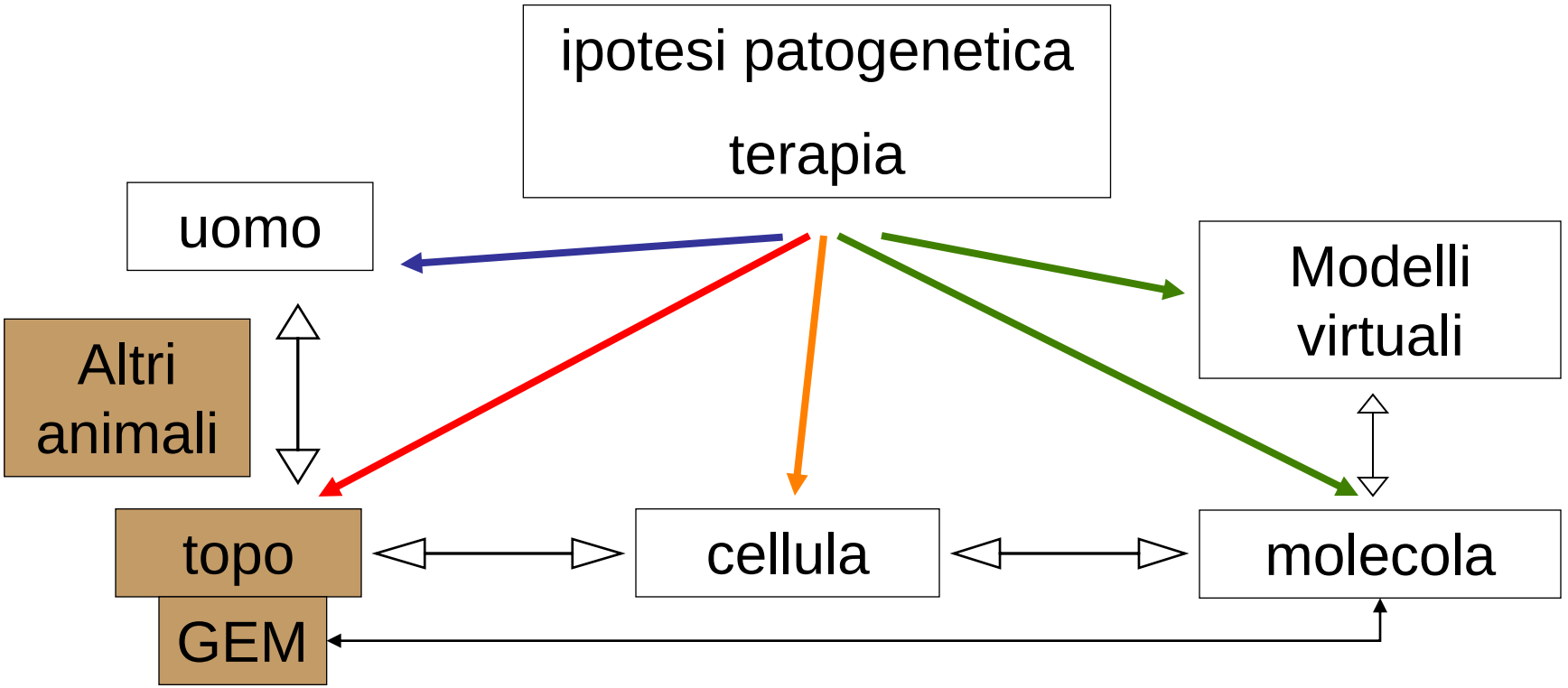
- Università degli Studi di Milano
- Fondazione Cariplo
- Intesa Sanpaolo
- Camera di Commercio di Milano

L’uso degli animali di laboratorio è ancora necessario?

La riduzione del numero di animali utilizzati ed un uso eticamente e scientificamente corretto vanno perseguiti.

I modelli animali sono un passaggio essenziale tra gli studi in vitro e l’applicazione sull’uomo.





- **Il passato remoto, il passato recente, il presente, il futuro**
- Non esiste un modello unico e perfetto
- Integrazione dei dati che emergono dai vari modelli

Il topo come modello animali di patologie tumorali

Il topo: la specie animale più utilizzata.

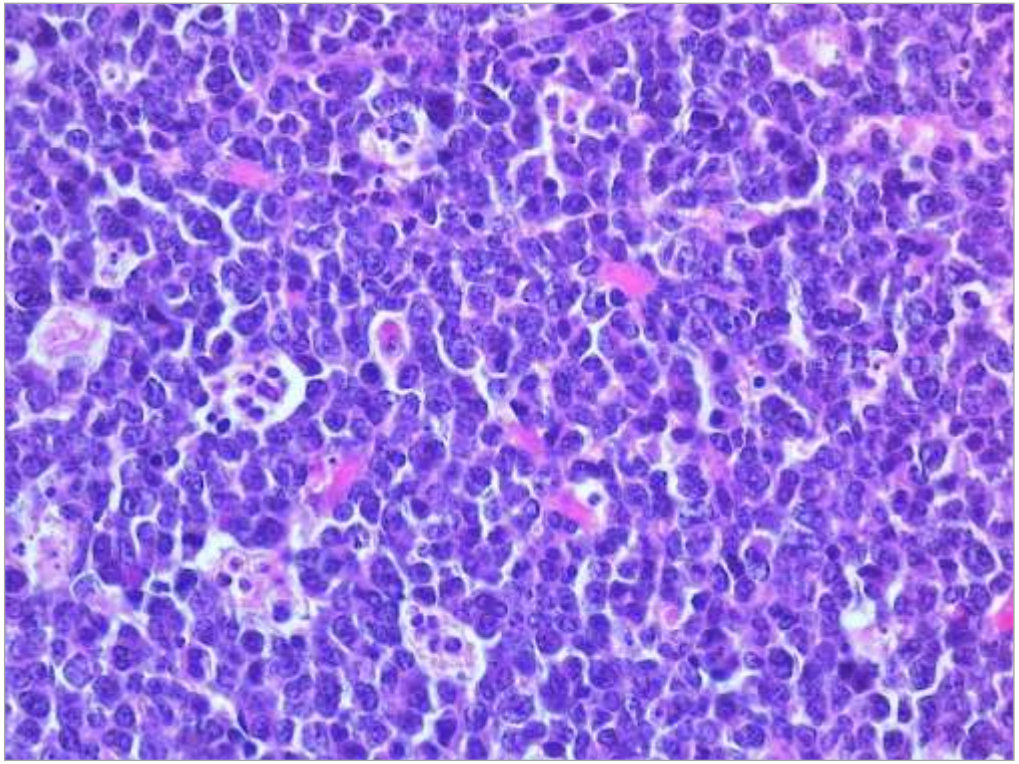
Le tecniche utilizzate per lo sviluppo di tumori includono:

- trapianto di cellule tumorali derivate dalla stessa specie (trapianto singenico, es topo > topo) o di specie differente (xenotrapianto, es uomo > topo);
- induzione chimica;
- radiazioni;
- manipolazione genetica (genetically engineered mice (GEMs)).



Il topo in patologia sperimentale

- Topi letalmente irradiati.
- inoculazione di progenitori ematopietici trasfettati ed esprimenti promyelocytic leukemia–retinoic acid receptor (PML-RAR) fusion protein.
- Sviluppo di leucemia acuta promielocitica (APL).



Construct	leukemias	Age of death (days), median
Control	none	406
Empty vector	none	333
PML-RAR	81%	173

PML-RAR induces promyelocytic leukemias with high efficiency following retroviral gene transfer into purified murine hematopoietic progenitors.
Minucci S, Monestiroli S, Giavara S, Ronzoni S, Marchesi F, Insinga A, Diverio D, Gasparini P, Capillo M, Colombo E, Matteucci C, Contegno F, Lo-Coco F, Scanziani E, Gobbi A, Pelicci PG.
Blood. 2002, 100:2989-95.

Il topo in patologia sperimentale

Studi di sopravvivenza in GEMs con identificazione della causa di malattia/morte.



Topo: massa biancastra intratoracica > linfoma timico

Type of tumor	p53 $^{M/+}$ Pin1 $^{+/+}$ (n = 19)	p53 $^{M/+}$ Pin1 $^{-/-}$ (n = 17)
Hematopoietic tumors	7/22	3/8
Carcinomas	6/22	0/8
Sarcomas	8/22	5/8
Other	1/22	0/8
Tumor totals	**22**	**8**

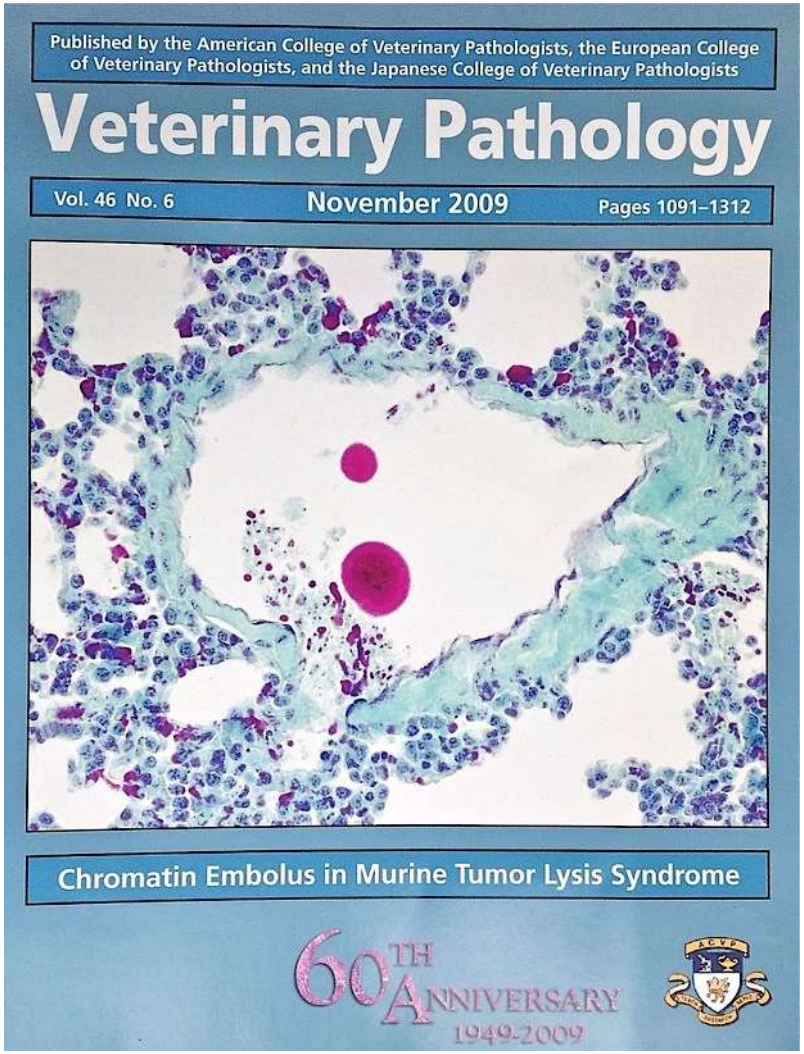
A Pin1/mutant p53 axis promotes aggressiveness in breast cancer.
Girardini JE, Napoli M, Piazza S, Rustighi A, Marotta C, Radaelli E, Capaci V, Jordan L, Quinlan P, Thompson A, Mano M, Rosato A, Crook T, Scanziani E, Means AR, Lozano G, Schneider C, Del Sal G.
Cancer Cell. 2011, 20: 79-91.

Il topo in patologia sperimentale

La “acute tumor lysis syndrome (ATLS)” è una rara complicanza oncologica fatale dell’uomo dovuta al rilascio di componenti intracellulari nel circolo ematico a seguito di lisi massiva di cellule tumorali indotta da terapia.

La ATLS può essere erroneamente interpretata come un effetto tossico primario del farmaco in studi di efficacia pre-clinici.

Il topo può essere considerato un buon modello per questa sindrome.

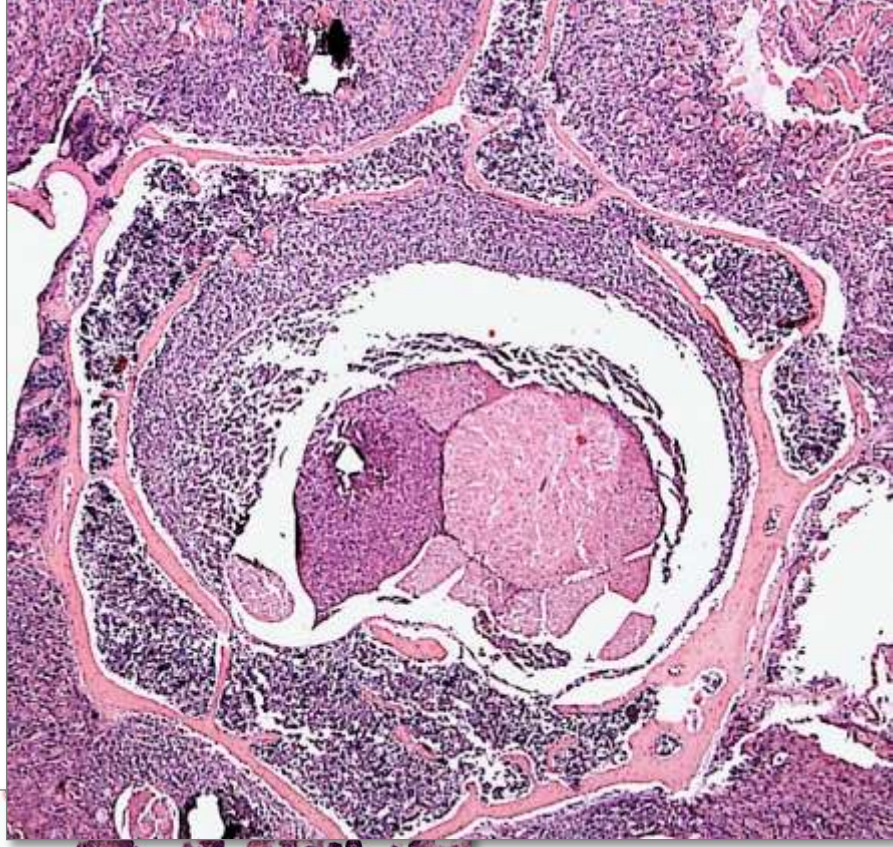


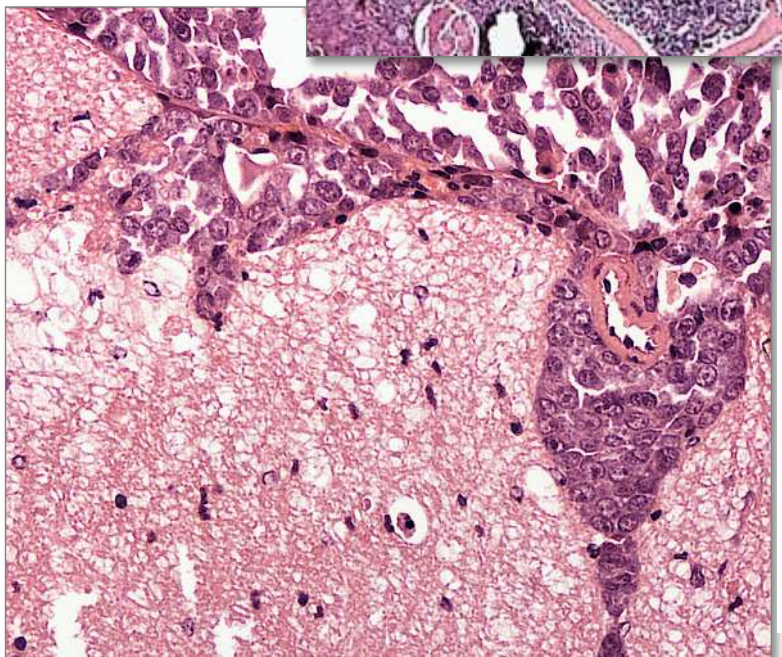
Diagnostic exercise: sudden death in a mouse with experimentally induced acute myeloid leukemia. *Radaelli E, Marchesi F, Patton V, Scanziani E.* *Veterinary Pathology 2009, 46:1301-5.*

La patologia sperimentale ed il benessere animale

Le 3 R: ridurre, perfezionare e sostituire.
Va perseguito ogni sforzo per minimizzare la sofferenza degli animali.

La valutazione della sofferenza è spesso basata su osservazioni soggettive >
la patologia può fornire informazioni obiettive e spesso è indispensabile nel definire gli end point etici di un esperimento.





Modello murino di linfoma con coinvolgimento di un corpo vertebrale e delle meningi con compressione ed invasione del midollo spinale.

Animali domestici: classificazione dei tumori linfoemopoietici

Neoplasie linfoidi a cellule B

- Neoplasie dei precursori dei linfociti B
  - Leucemia/linfoma a cellule linfoblastiche B
- Neoplasie a cellule B mature
  - Leucemia/linfoma cronico a cellule B
  - Leucemia/linfoma intermedio a cellule B
  - Linfoma linfoplasmocitico
  - Linfomi follicolari (del mantello; centrofollicolari; della zona marginale linfonodale o splenica)
  - Linfoma extranodale a cellule B della zona marginale dei tessuti linfatici mucosa-associati
  - Hairy cell leucemia
  - Tumori plasmocitari
    - Plasmocitoma indolente
    - Plasmocitoma anaplastico
    - Mieloma plasmocitario (mieloma multiplo)
  - Linfoma grandi cellule B
    - Linfoma a cellule B ricco di cellule T
    - Linfoma immunoblastico a grandi cellule
    - Linfoma diffuso a grandi cellule B
    - Linfoma timico a cellule B
    - Linfoma intravascolare a grandi cellule B
  - Linfoma tipo Burkitt
    - Linfoma di alto grado a cellule B Burkitt-simile

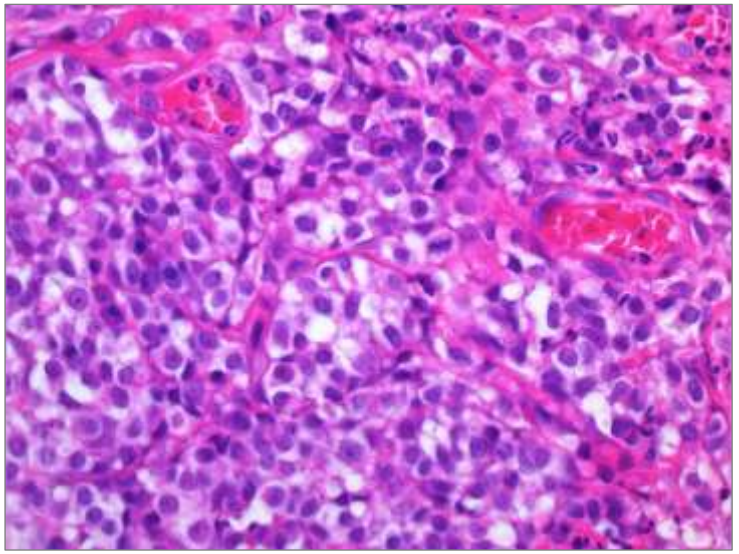
Neoplasie linfoidi a cellule T e a cellule NK

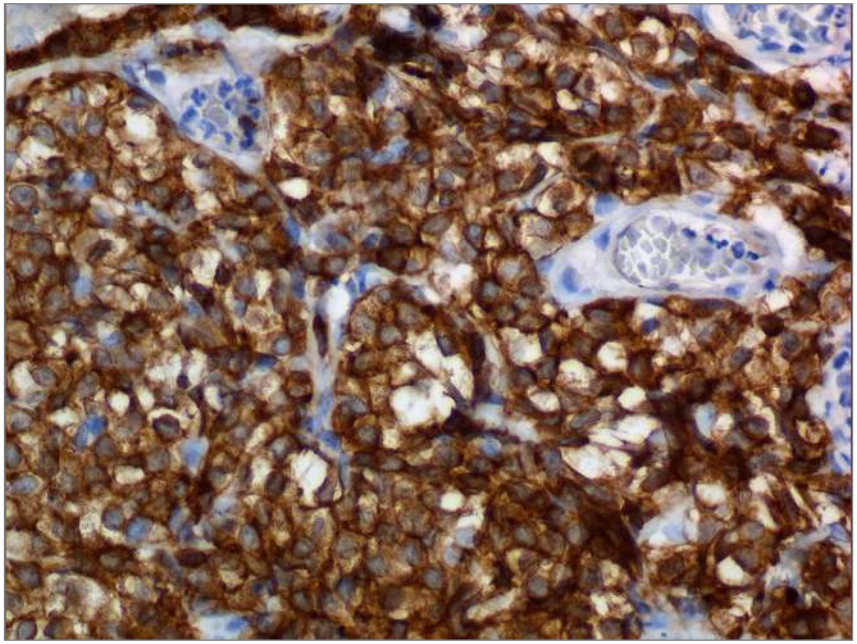
- Neoplasie dei precursori dei linfociti T
  - Leucemia/linfoma a cellule linfoblastiche B
- Neoplasie a cellule T e NK mature
  - Neoplasie a grandi linfociti granulosi
    - Leucemia linfocitica cronica a cellule T
    - Leucemia/linfoma a grandi linfociti granulosi T
    - Leucemia linfocitica cronica a cellule NK
  - Neoplasie cutanee a cellule T
    - Linfoma cutaneo epiteliotropo (tipo mycosis fungoides; tipo reticulosi pagetoide)
    - Linfoma cutaneo non epiteliotropo
  - Linfoma extranodale/periferico a cellule T (tipo linfoide; tipo infiammatorio)
  - Linfoma/leucemia a cellule adulte T-simili
  - Linfoma angioimmunoblastico
  - Linfoma angiotropico (angiocentrico; angioinvasivo)
  - Linfoma intestinale a cellule T
  - Linfoma anaplastico a grandi cellule

- Miscellanea
  - Mastocitoma
  - Linfoma Hodking-simile
  - Timoma
  - Carcinoma timico (Timoma maligno)
  - Mielolipoma
  - Istiocitoma fibroso maligno

Immunofenotipizzazione dei tumori a cellule rotonde del cane e del gatto

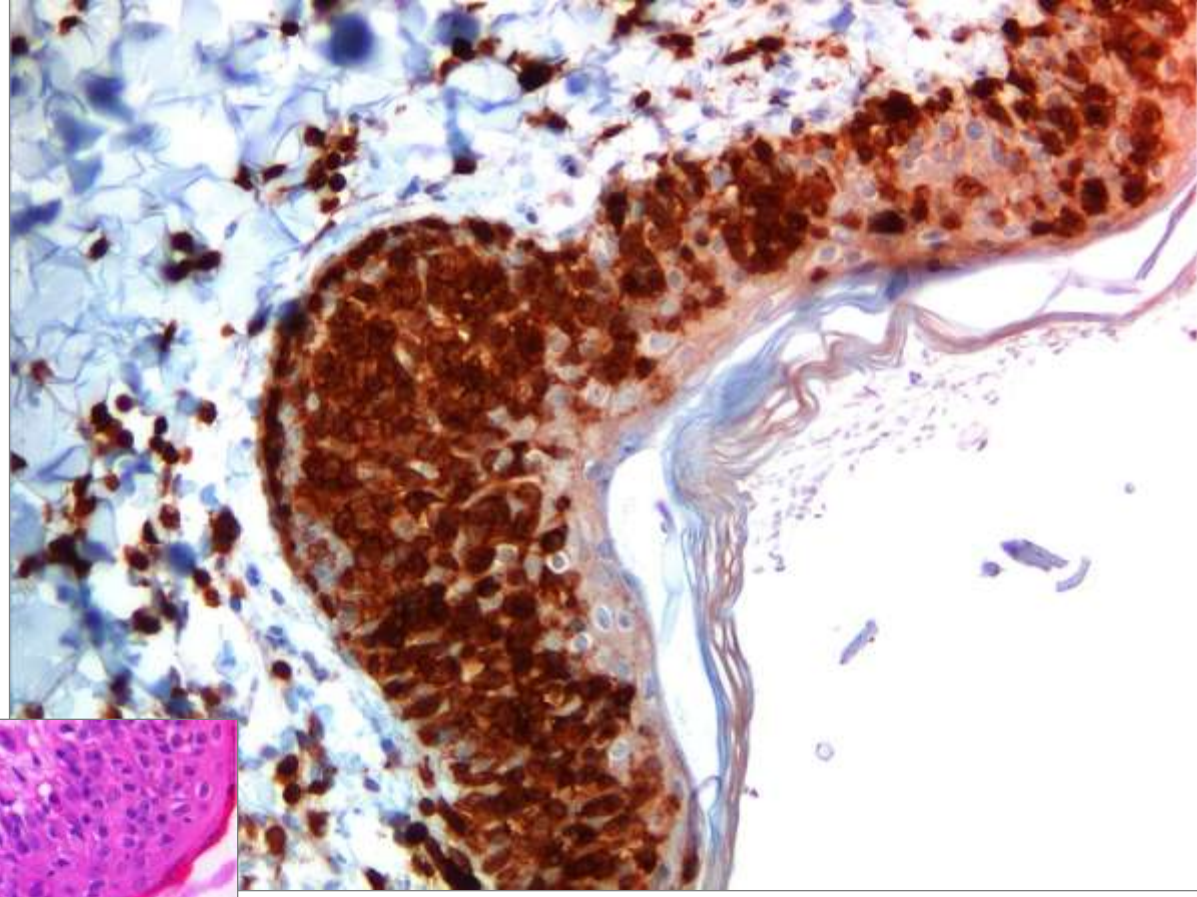
anticorpo	Marker di
CD3	Linfomi T
CD20	Linfomi B
Mum1p	Plasmocitomi
MHCII, CD18, Lisozima, E-cadherin	Tumori istiocitari



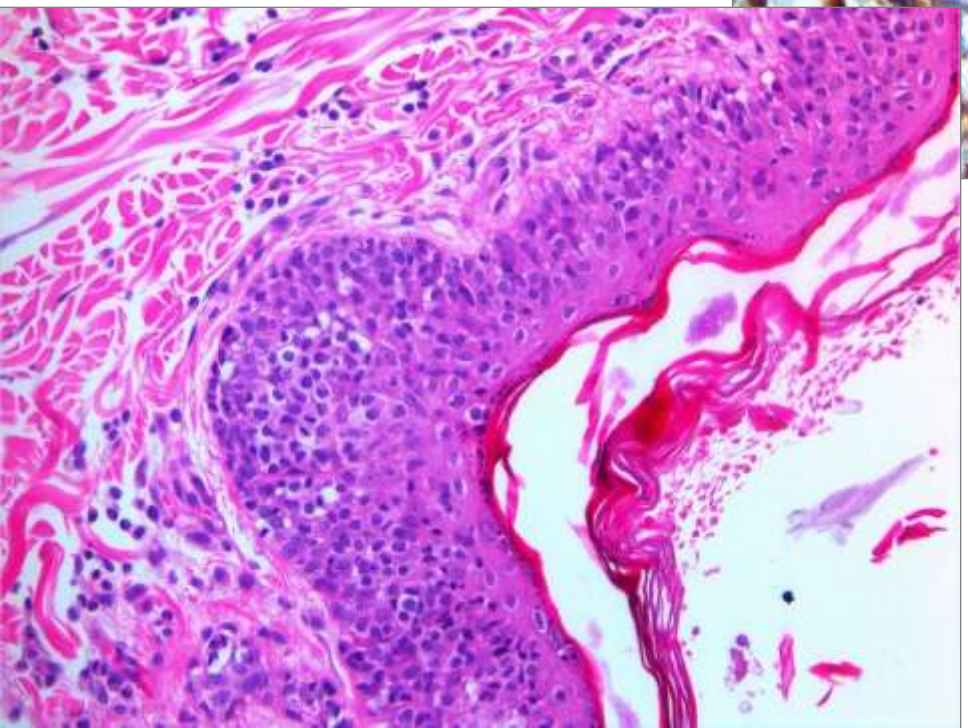


Cane: linfoma T.
H&E (in alto), colorazione immunoistochimica per CD3, sezione seriata, stesso campo (a sinistra).

- Cane di 7 anni
- Cute, lesioni multiple
- Linfoma T epiteliotropo (*mycosis fungoides*)

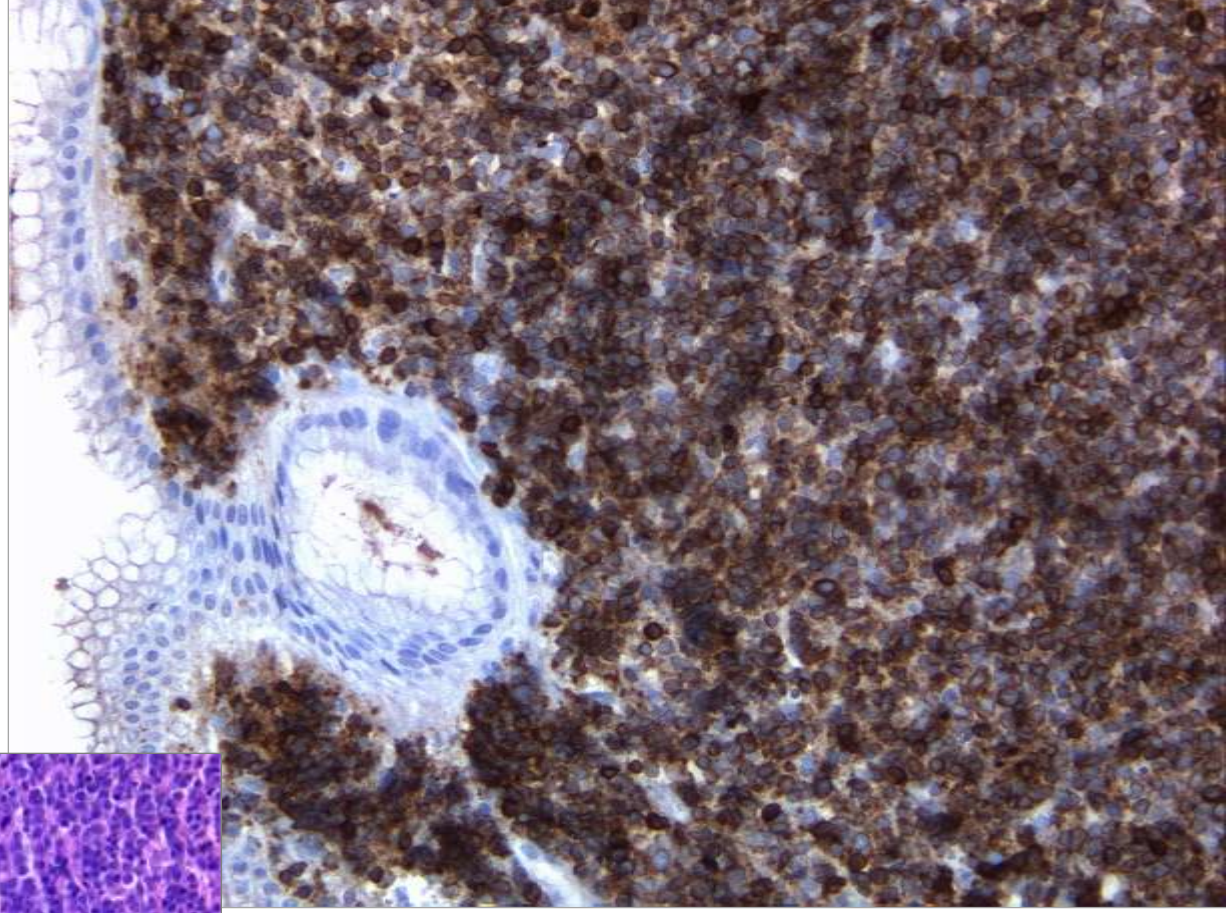


IHC per CD 3.

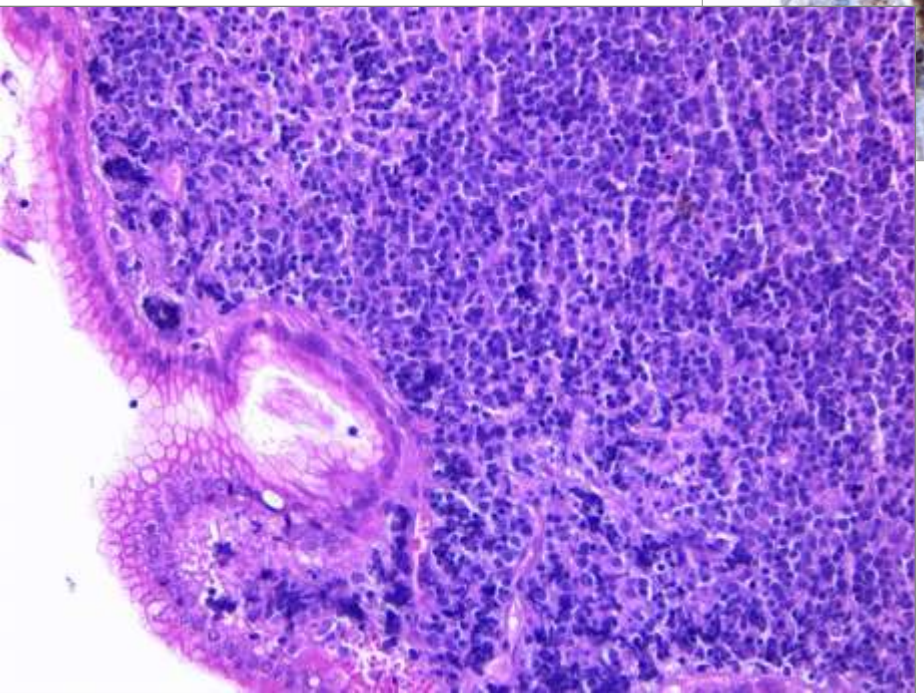


H&E, sezione seriata, stesso campo.

- Cane di 9 anni
- Stomaco
- Linfoma B: Il linfoma del tratto alimentare (stomaco e intestino) è comune nel cane e nel gatto. La sua eziologia è ignota.



IHC per CD 79a.

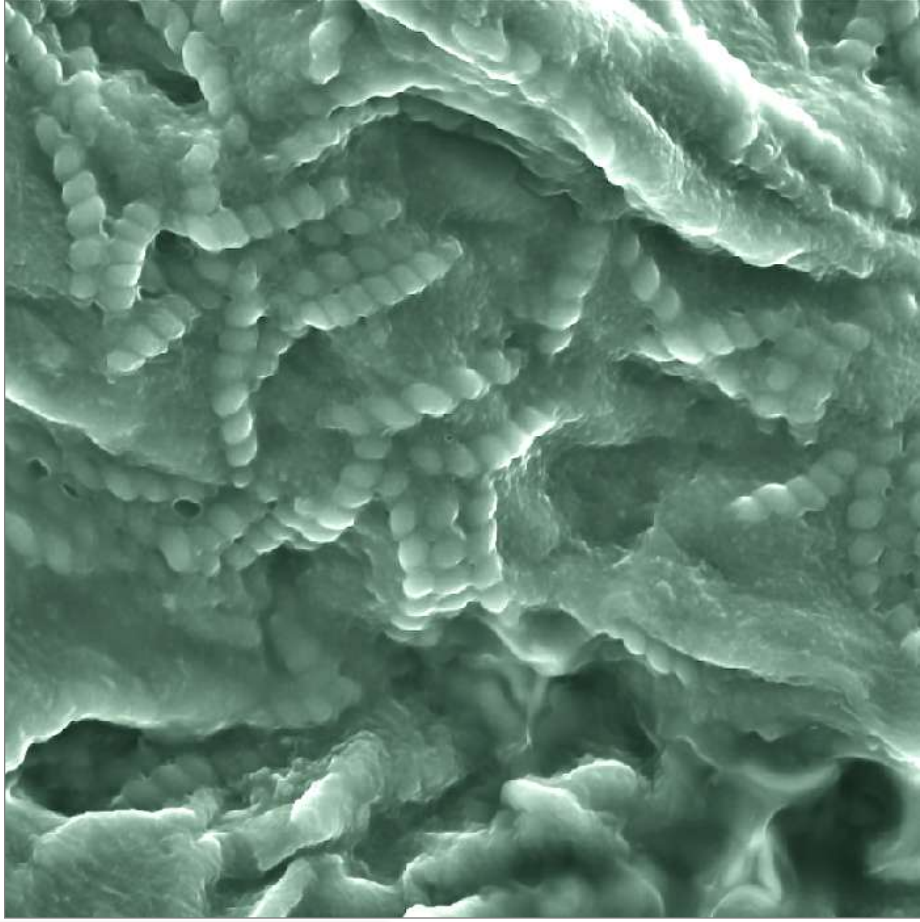


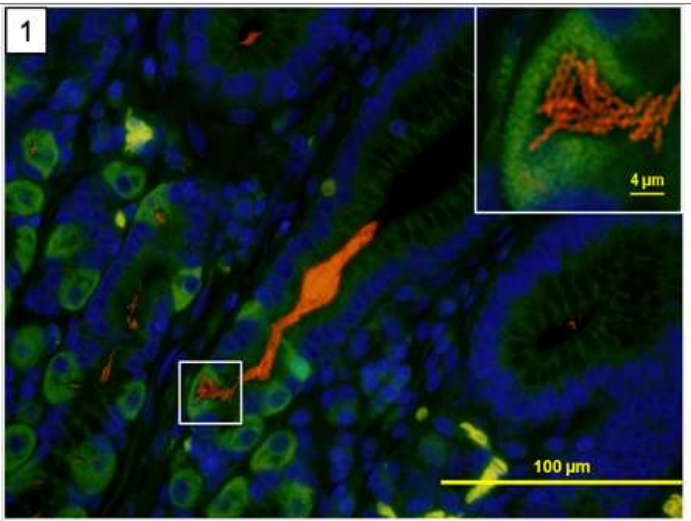
H&E, sezione seriata, stesso campo.

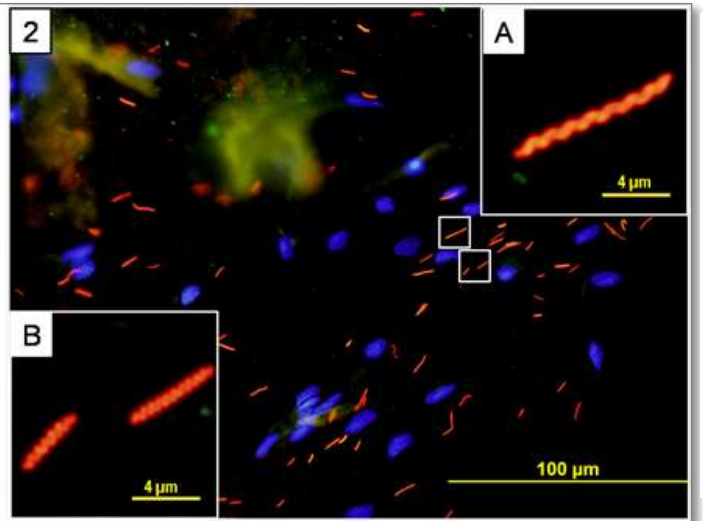
Helicobacter spp. e lesioni proliferative del canale digerente

Nel cane, la colonizzazione del canale digerente da parte di *Helicobacter* spp. è molto più estesa e frequente di quanto si pensi.

Spatial distribution of Helicobacter spp. in the gastrointestinal tract of dogs.
Recordati C, Gualdi V, Craven M, Sala L, Luini M, Lanzoni A, Rishniw M, Simpson KW, Scanziani E.
Helicobacter. 2009, 14: 180-91.







Cane: stomaco, microscopio elettronico a scansione

FISH per Helicobacter genus

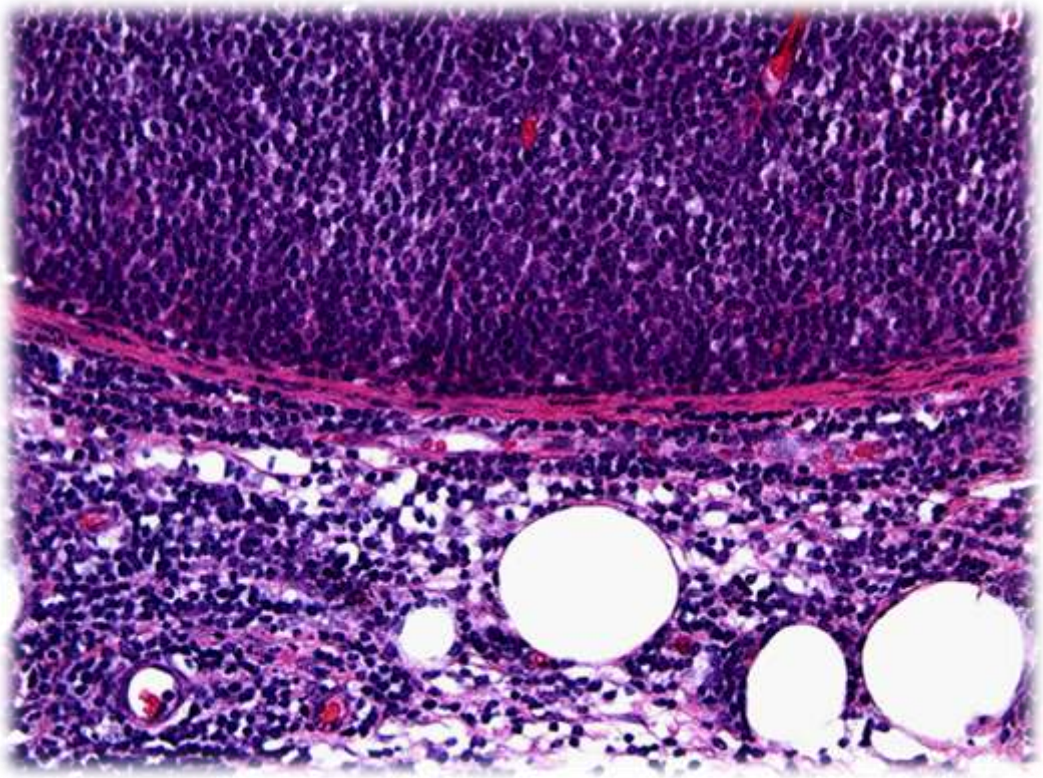
Oncologia comparata:
carnivori domestici (cane e gatto) vs uomo

I carnivori domestici condividono fattori di rischio ambientali.

Non condividono fattori di rischio legati ad abusi o stili di vita.

Maggiore velocità nello sviluppo di neoplasie.

Alcune neoplasie (per esempio linfoma ed altre neoplasie ematopoietiche): patogenesi ed alterazioni citogenetiche talvolta simili a quelle umane.



Cane: linfonodo, linfoma. H&E.

Il cane ed il gatto con tumori spontanei come modelli animali: un approccio innovativo sviluppato dal National Cancer Institute (NCI)

I tumori spontanei del cane e del gatto rappresentano una “risorsa scientifica” sottovalutata.

Cani e gatti con tumori vengono inseriti in studi clinici atti a verificare l’efficacia di terapie innovative. I risultati di questi studi indirizzeranno studi ulteriori sull’uomo.

La richiesta di terapie farmacologiche antitumorali per gli animali d’affezione è in costante aumento (50 casi/anno, 80% linfomi – Dr. Damiano Stefanello).

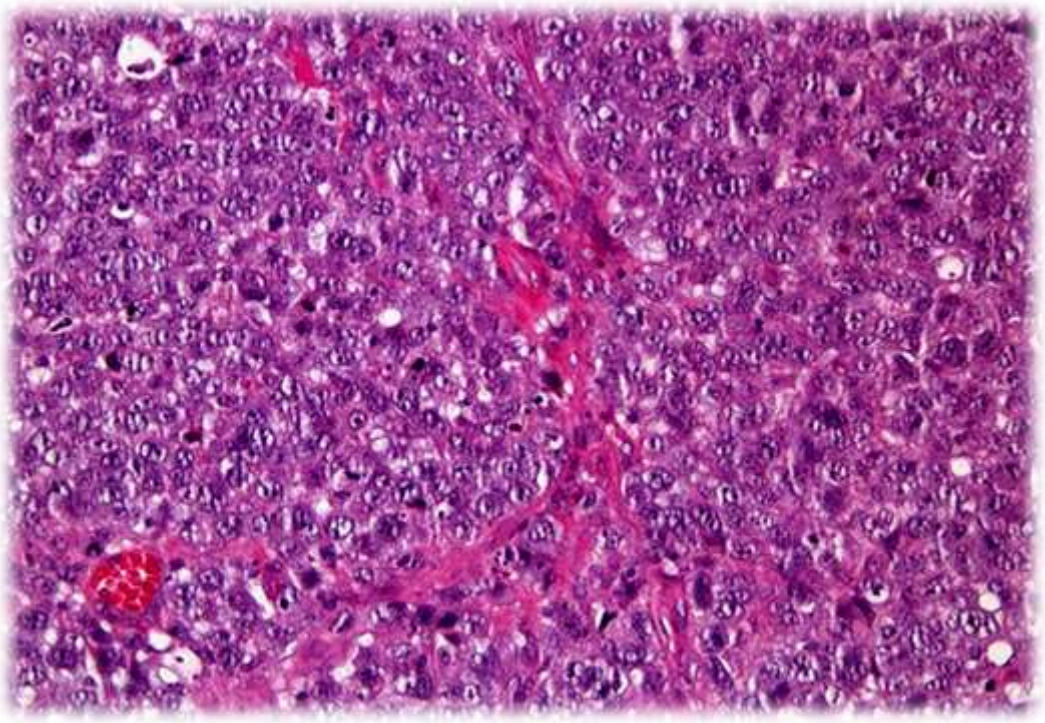


I tumori spontanei degli animali domestici: alcuni obiettivi per la classe veterinaria

Diagnosi (istologica) di tutte le neoplasie degli animali, talvolta qualcosa in più.

Rispetto, integrazione e collaborazione tra servizio pubblico e privato.

Registri tumori in aree geografiche limitate e strategiche.



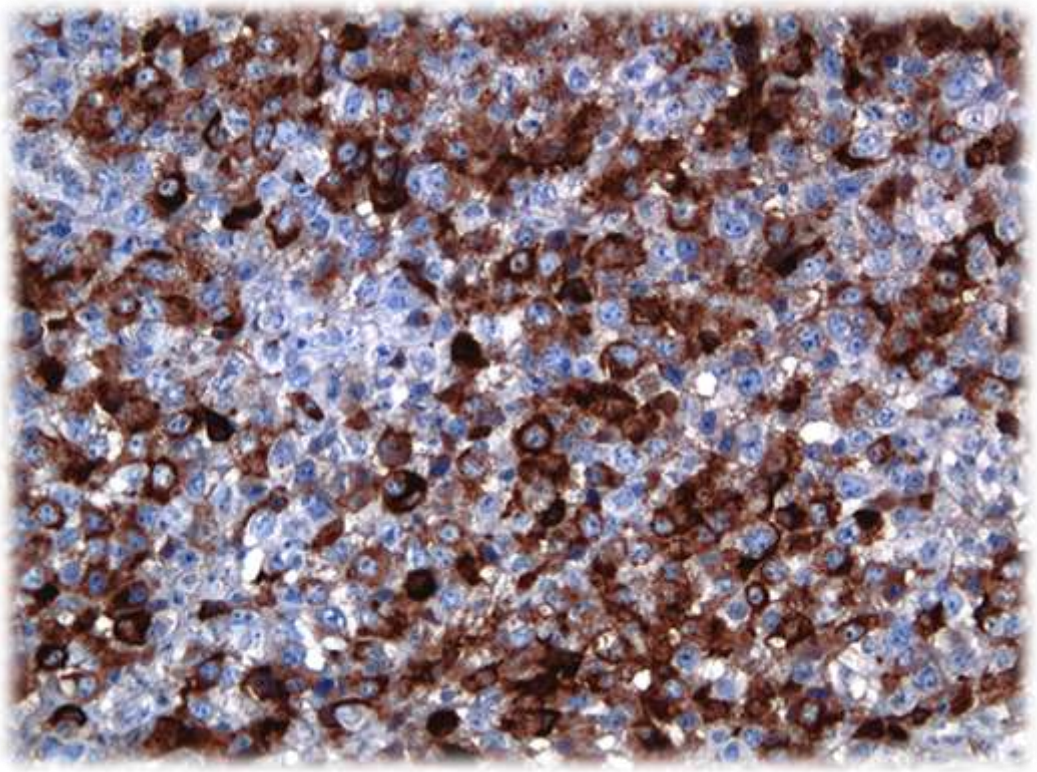
Cane: tumore indifferenziato a cellule rotonde. H&E.

I tumori spontanei degli animali domestici: alcuni obiettivi per la classe veterinaria

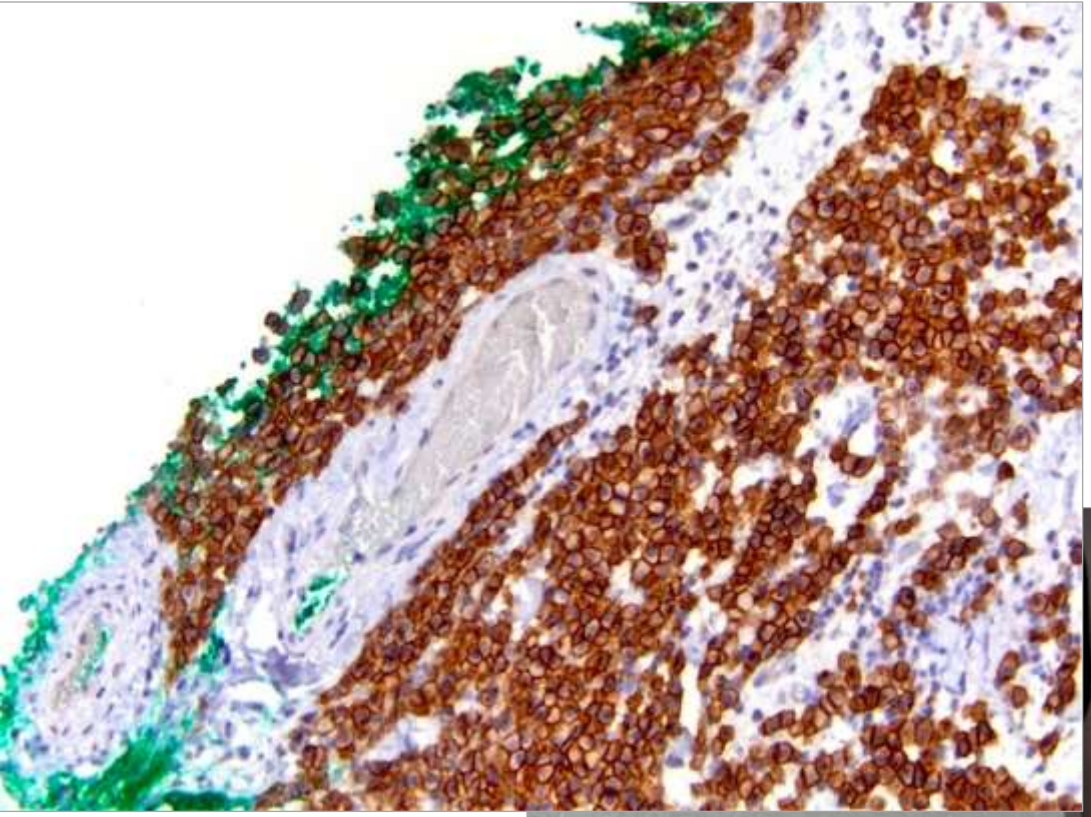
Creazione di Centri di oncologia veterinaria in particolare negli Ospedali Veterinari Universitari.

Ulteriore sviluppo di protocolli terapeutici negli animali.

Integrazione con la ricerca oncologica umana e di base.



Caso della slide precedente: almeno il 60% delle cellule tumorali mostrano immunoreattività per Melan A, reperto indicativo di diagnosi di melanoma. IHC per Melan A.



Cane, mastocitoma cutaneo con margini di exeresi chirurgica (in verde) “sporchi”. IHC per c-KIT



Ospedale Veterinario Universitario di Lodi, Università degli Studi di Milano