Oncologia Comparata Oggi

Dr. Angelo Ferrari

Direttore del Centro di Referenza Nazionale

per l'Oncologia Veterinaria e Comparata (CEROVEC)

Comune di Roma - Palazzo Senatorio

12 Giugno 2009

Oncologia Oggi: Animali e Uomo Alleati Contro I Tumori

Non c'è futuro senza passato...

Il Registro Tumori Animali (RTA):

Nato nel 1985 dalla collaborazione con l'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro e l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale di Genova, attualmente gestito dal Centro di Referenza Nazionale per l'Oncologia Veterinaria e Comparata (CEROVEC), che provvede a registrare la casistica relativa a numerose tipologie animali.

Il Centro di Referenza Nazionale per l'Oncologia Veterinaria e Comparata (CEROVEC):

Nel Maggio 1991 presso la sezione di Genova dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale viene istituito ad opera del Ministero della Sanità il CEROVEC quale struttura specialistica che opera nel settore della diagnostica neoplastica animale.

La mission

L'oncologia comparata studia i tumori spontanei dell'animale e dell'uomo per comprenderne la genesi e ricercare nuove terapie.

- ✓ *Animali sentinella come modelli di studio nella valutazione degli effetti all'esposizione ambientale: Registro Tumori Animali*
- ✓ *Modelli animali: lo studio comparato delle affezioni neoplastiche può essere di reciproca utilità nello sviluppo di protocolli terapeutici innovativi per l'uomo e per gli animali stessi*

Compiti peculiari del CEROVEC

- ✓ *Confermare la diagnosi oncologica di altri laboratori;*
- ✓ *Attuare la standardizzazione di metodiche;*
- ✓ *Utilizzare e diffondere i metodi ufficiali di analisi redatti secondo le norme EN 17025;*
- ✓ *Organizzare corsi di formazione, aggiornamento e perfezionamento destinati al personale di altri IIZZSS ed Enti di ricerca nel campo dell'oncologia veterinaria;*
- ✓ *Analizzare i dati epidemiologici di animali residenti in diversi territori, compararli tra loro e con quelli umani, predisponendo eventuali piani di intervento……*

Animali sentinella

Il cane e il gatto come modelli di studio nella valutazione degli effetti all'esposizione ambientale.

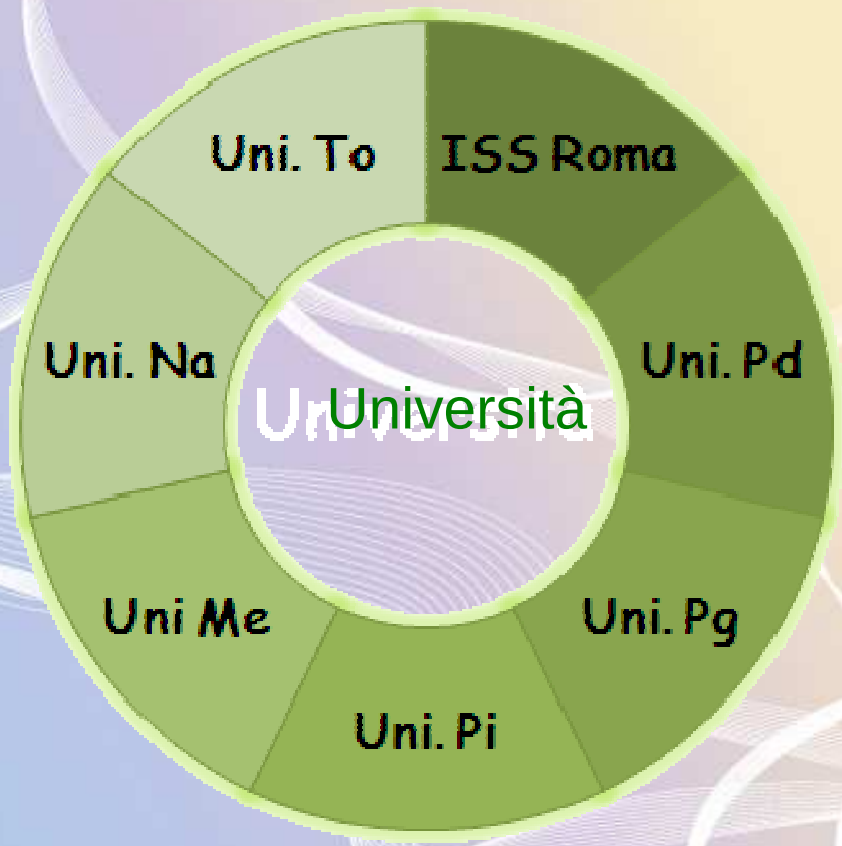
- Mesotelioma ed asbesto,

- Tumore alla vescica e densità attività industriali,

- Linfoma del cane ed esposizione agli erbicidi.

Le collaborazioni nazionali

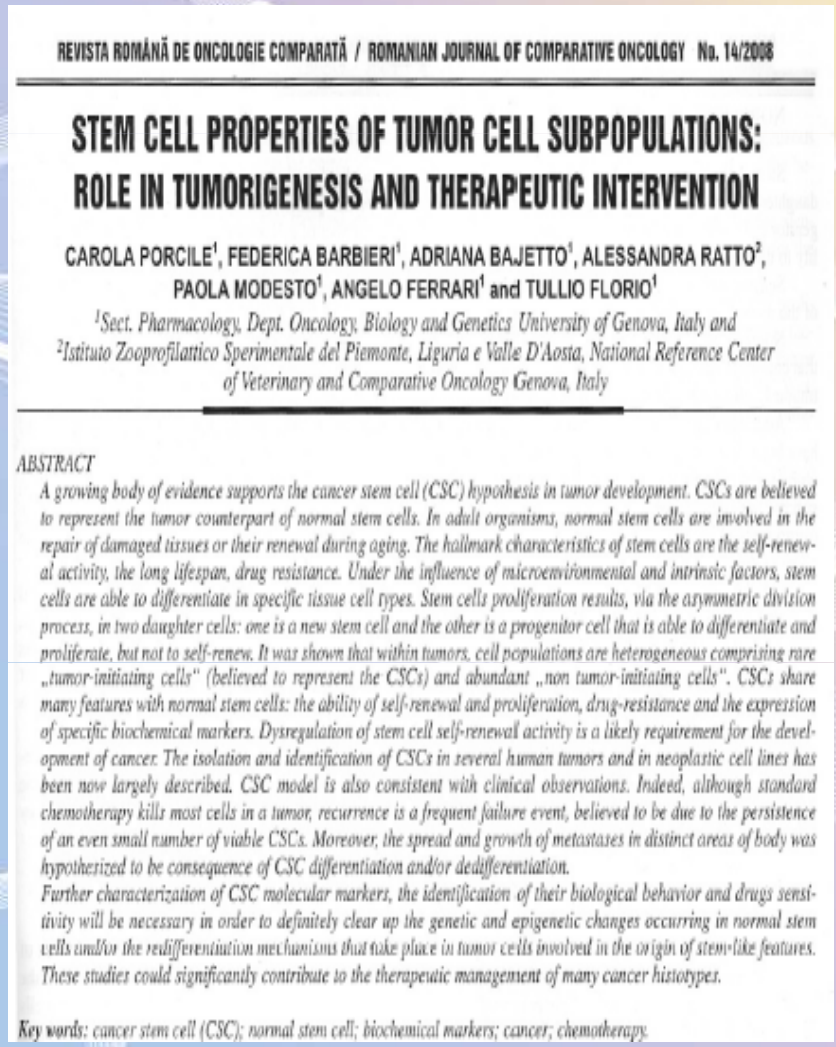




...raccolta dati tumori, ring test diagnostici, progetti di ricerca

COLLABORAZIONI INTERNAZIONALI:
Le pubblicazioni .....





REVISTA ROMÂNĂ DE ONCOLOGIE COMPARATĂ / ROMANIAN JOURNAL OF COMPARATIVE ONCOLOGY No. 14/2008

STEM CELL PROPERTIES OF TUMOR CELL SUBPOPULATIONS: ROLE IN TUMORIGENESIS AND THERAPEUTIC INTERVENTION

CAROLA PORCILE[1], FEDERICA BARBIERI[1], ADRIANA BAJETTO[1], ALESSANDRA RATTO[2], PAOLA MODESTO[1], ANGELO FERRARI[1] and TULLIO FLORIO[1]

[1]Sect. Pharmacology, Dept. Oncology, Biology and Genetics University of Genova, Italy and [2]Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle D'Aosta, National Reference Center of Veterinary and Comparative Oncology Genova, Italy

ABSTRACT

A growing body of evidence supports the cancer stem cell (CSC) hypothesis in tumor development. CSCs are believed to represent the tumor counterpart of normal stem cells. In adult organisms, normal stem cells are involved in the repair of damaged tissues or their renewal during aging. The hallmark characteristics of stem cells are the self-renewal activity, the long lifespan, drug resistance. Under the influence of microenvironmental and intrinsic factors, stem cells are able to differentiate in specific tissue cell types. Stem cells proliferation results, via the asymmetric division process, in two daughter cells: one is a new stem cell and the other is a progenitor cell that is able to differentiate and proliferate, but not to self-renew. It was shown that within tumors, cell populations are heterogeneous comprising rare „tumor-initiating cells" (believed to represent the CSCs) and abundant „non tumor-initiating cells". CSCs share many features with normal stem cells: the ability of self-renewal and proliferation, drug-resistance and the expression of specific biochemical markers. Dysregulation of stem cell self-renewal activity is a likely requirement for the development of cancer. The isolation and identification of CSCs in several human tumors and in neoplastic cell lines has been now largely described. CSC model is also consistent with clinical observations. Indeed, although standard chemotherapy kills most cells in a tumor, recurrence is a frequent failure event, believed to be due to the persistence of an even small number of viable CSCs. Moreover, the spread and growth of metastases in distinct areas of body was hypothesized to be consequence of CSC differentiation and/or dedifferentiation.

Further characterization of CSC molecular markers, the identification of their biological behavior and drugs sensitivity will be necessary in order to definitely clear up the genetic and epigenetic changes occurring in normal stem cells and/or the redifferentiation mechanisms that take place in tumor cells involved in the origin of stem-like features. These studies could significantly contribute to the therapeutic management of many cancer histotypes.

Key words: *cancer stem cell (CSC); normal stem cell; biochemical markers; cancer; chemotherapy.*

Curierul Național

(Ediţie din arhivă) Anul 13, nr. 5273. Joi, 09 Octombrie 2008

A fost inaugurat Centrul de oncologie comparată "Ion Miclăuş"

Specializat - *Mădălina Drăghici*

Facultatea de Medicină Veterinară din Bucureşti a fost ieri gazda unui eveniment de mare importanţă atât pentru cadrul uman, cât şi pentru cel veterinar. Cu această ocazie a fost inaugurat Centrul Internaţional Româno- Italian de oncologie comparată "Ion Miclăuş", acesta reprezentând un parteneriat remarcabil între medicina română şi cea italiană. Tot ieri, Societatea română de oncologie comparată a anunţat deschiderea conferinţei internaţionale intitulate "40 de ani (1968-2008) de oncologie comparată în România", deschiderea având loc la Bucureşti, urmând ca ulterior dezbaterile să se desfăşoare în Poiana Braşov, până pe data de 10 octombrie.
Cu acest prilej s-au întâlnit nume celebre din sectorul medicinei veterinare, atât din România, cât şi din Italia, toţi fiind entuziasmaţi de această reuşită. Deschiderea oficială a fost făcută de către preşedintele Societăţii române de oncologie comparată şi, totodată, creatorul Centrului internaţional "Ion Miclăuş", Nicolae Manolescu, care a ţinut să precizeze încă de la început importanţa evenimentului pentru medicină în general. "În cadrul ştiinţelor medicale şi al medicinei veterinare oncologia comparată este o noţiune nouă. Oamenii sunt obişnuiţi cu termenul de oncologie umană, oncologie veterinară şi experimentală, însă mai puţin cu termenul de oncologie comparată. Este o onoare pentru noi că am ajuns astăzi să inaugurăm un astfel de centru", a spus Manolescu. În plus, acesta a declarat pentru Curierul Naţional că "scopul acestui centru este de a oferi o bază cât mai largă medicinei, de a cunoaşte în detaliu fiecare etapă a celulei canceroase. În acest fel observarea directă a fiecărui caz de cancer spontan la animale va ajuta la crearea unei imagini mult mai ample şi foarte mulţi oameni vor avea de câştigat".



RACCOLTA ED ELABORAZIONE DEI DATI

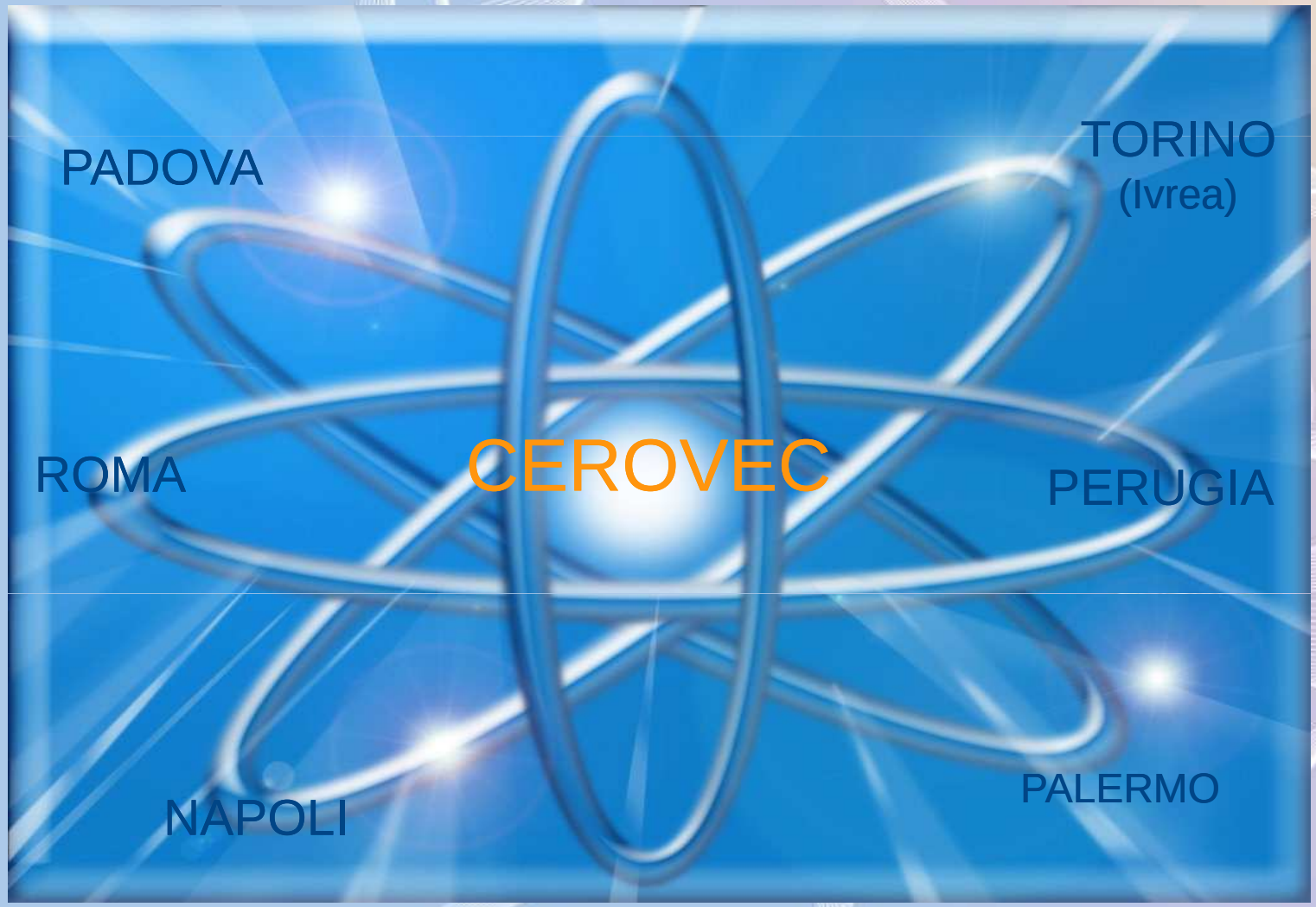
=

CONOSCENZA

Registri in Italia



IL NETWORK...



I modelli animali

Gli animali domestici soffrono di patologie oncologiche simili a quelle umane, lo studio comparato delle affezioni neoplastiche può essere di reciproca utilità:

- *Consente di applicare sugli animali metodiche sperimentali prima di utilizzarle sull'uomo*
- *Consente di destinare agli animali con patologie neoplastiche protocolli terapeutici innovativi per migliorarne la qualità della vita*

I tumori spontanei degli animali domestici rappresentano un importante strumento per la ricerca sul cancro

SCIENCE AND SOCIETY

Translation of new cancer treatments from pet dogs to humans

Melissa Paoloni and Chand Khanna

Abstract | Naturally occurring cancers in pet dogs and humans share many features, including histological appearance, tumour genetics, molecular targets, biological behaviour and response to conventional therapies. Studying dogs with cancer is likely to provide a valuable perspective that is distinct from that generated by the study of human or rodent cancers alone. The value of this opportunity has been increasingly recognized in the field of cancer research for the identification of cancer-associated genes, the study of environmental risk factors, understanding tumour biology and progression, and, perhaps most importantly, the evaluation and development of novel cancer therapeutics.

Gli animali domestici:

sviluppano naturalmente tumori maligni;

in quanto tumori spontanei, questi sono caratterizzati da eterogeneità inter-paziente ed intra-tumorale;

questi tumori si sviluppano come malattie recidivanti, metastatizzanti a distanza e con variabile sensibilità farmacologica;

gli approcci terapeutici utilizzati in veterinaria (chirurgia, chemioterapia e terapia radiante) sono corrispondenti a quelli utilizzati nell'uomo.

Vantaggi dello studio di tumori spontanei di animali domestici in paragone con modelli sperimentali di tumori indotti nel topo

Maggiori dimensioni degli animali



Immunocompetenza (vs. studi in topi)

Eterogeneità genetica

Miglior corrispondenza con i tumori umani (biologia tumorale, risposta farmacologica, ecc.)

Possibile valutazione del ruolo di fattori ambientali carcinogenetici (stessa esposizione uomo/animale)



RUOLO DELL'ONCOLOGIA COMPARATA NELLA RICERCA MEDICA TRASLAZIONALE:

La ricerca integrata in oncologia comparata utilizza tumori spontanei come modello di studio che possono essere utilizzati per:

- produrre nuove informazioni sulla biologia dei tumori
- verificare nuove scoperte in oncologia sperimentale in modelli in vivo
- trasferire opzioni terapeutiche innovative dallo studio preclinico alla sperimentazione clinica sull'uomo

e garantisce un rapido flusso di informazioni dai laboratori sperimentali all'applicazione clinica (e viceversa)

GLI ANIMALI VERI AMICI DELL'UOMO

I tumori spontanei degli animali domestici catturano "l'essenza" del problema oncologico in maniera non valutabile in altri modelli animali sperimentali

Obiettivo:

Carcinoma mammario felino come modello per lo studio del comportamento biologico e sensibilità ai farmaci del carcinoma umano.

PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEL CARCINOMA MAMMARIO FELINO (FMC):

Dopo i tumori del sistema ematopoietico e della cute, è il più frequente tumore spontaneo del gatto;

Nella maggior parte dei casi è un tumore maligno (86% di adenocarcinomi);

Crescita locale rapidamente infiltrante e distruttiva ;

Frequenti metastasi ai linfonodi regionali, polmone e pleura anche in stadi precoci di malattia

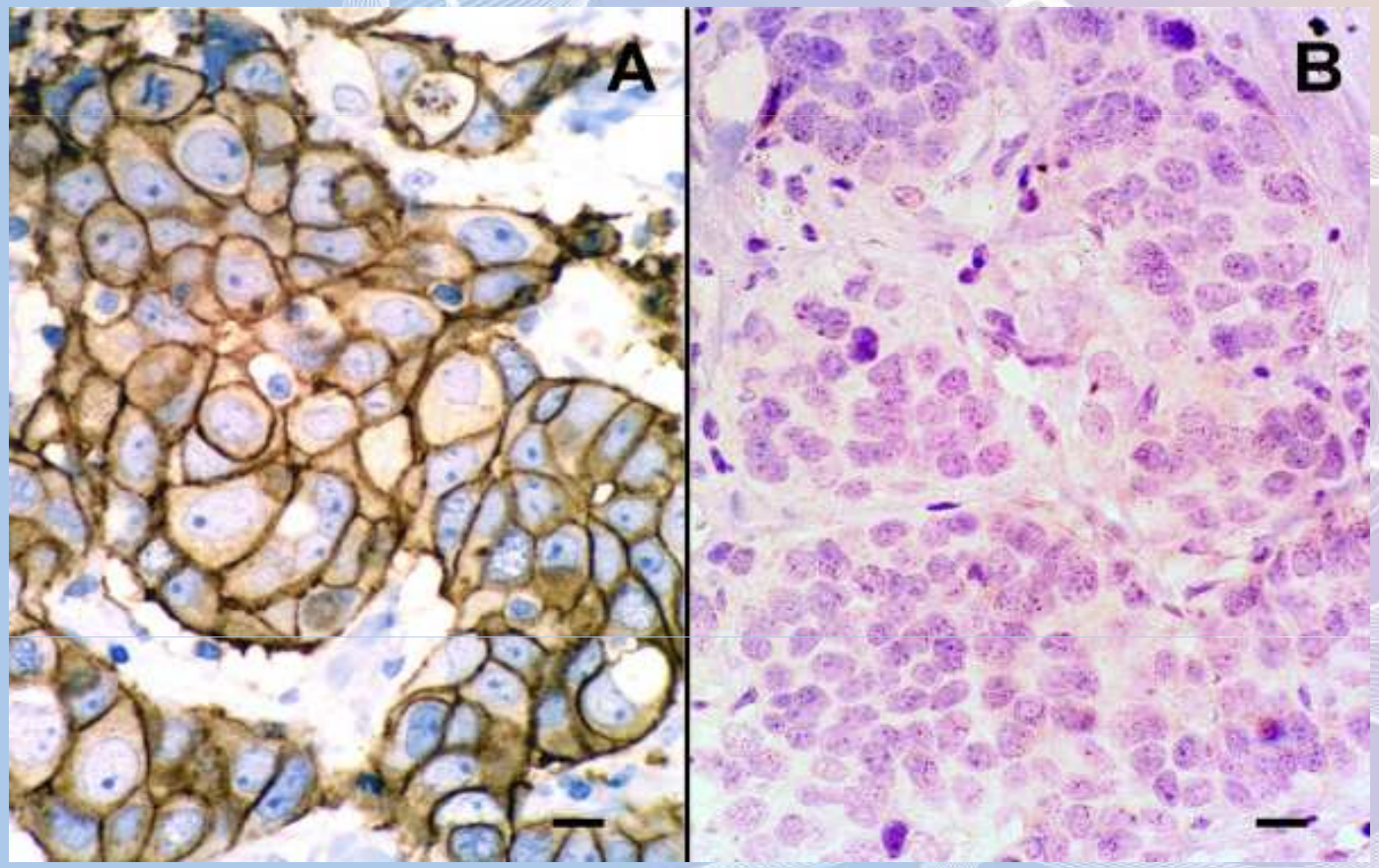
HANNO MOLTE CARATTERISTICHE ISTOPATOLOGICHE E CLINICHE COMUNI

FMC e tumore umano mostrano un aspetto istologico molto simile (prevalentemente adeno-carcinomi and carcinomi tubulo-papillari)

Le forme di FMC ormone-indipendenti (ER- and PR negative) sono molto aggressive e resistenti alla terapia convenzionale

Il tempo di sopravvivenza (dopo l'asportazione chirurgica) è di circa 3 anni (che rispetto alla vita media dei gatti è paragonabile ad un periodo di 10 anni nell'uomo)

Espressione di HER-2 in carcinomi mammari umano e felino



HUMAN FELINE

Ordas et al BMC CANCER 2007

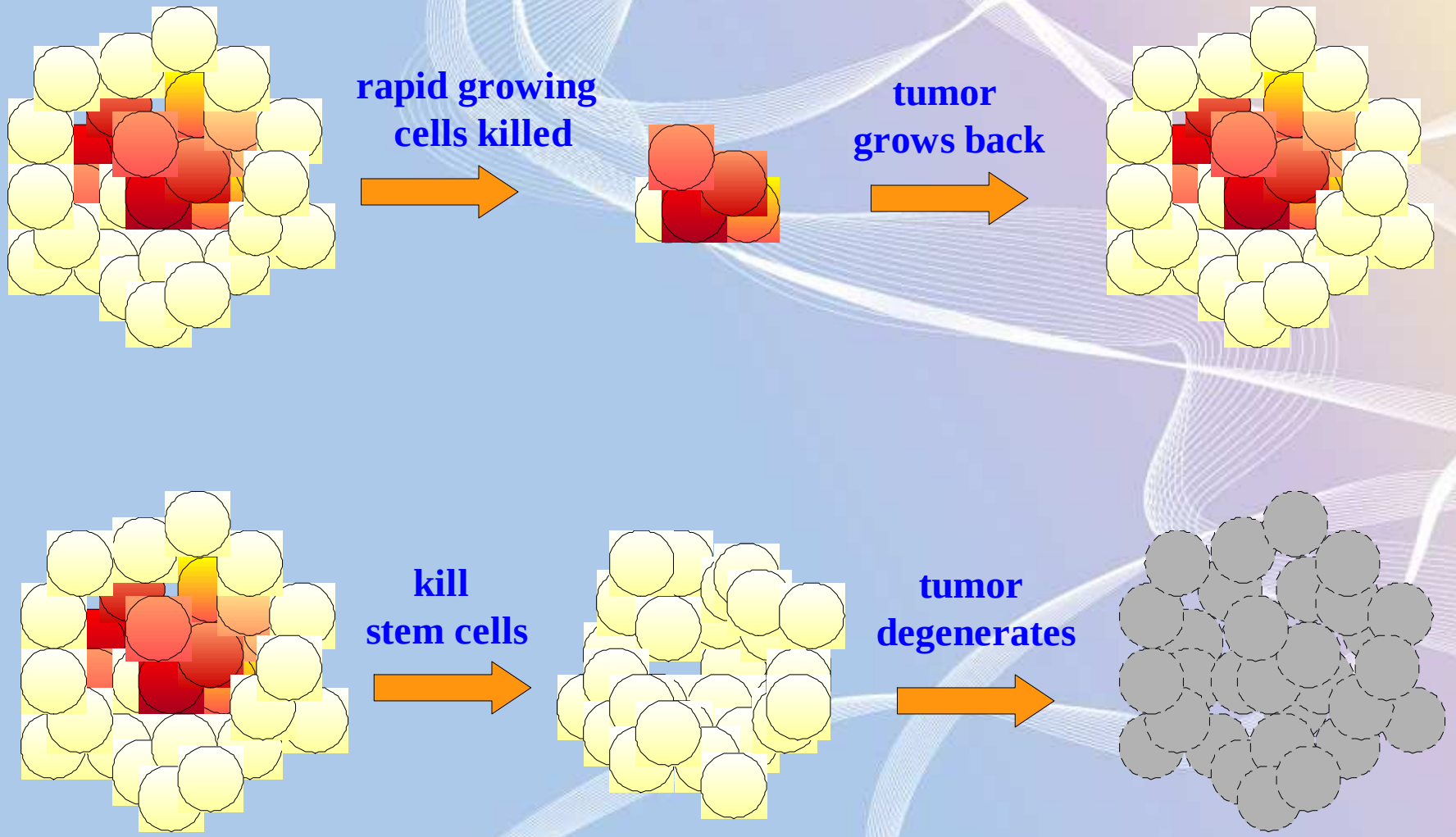
BIOLOGIA DELLE CELLULE STAMINALI TUMORALI:

Le teorie correnti sulla cancerogenesi riconoscono nelle cellule staminali tumorali uno dei principali **target terapeutici** essendo queste cellule responsabili della crescita dei tumori e delle loro recidive...

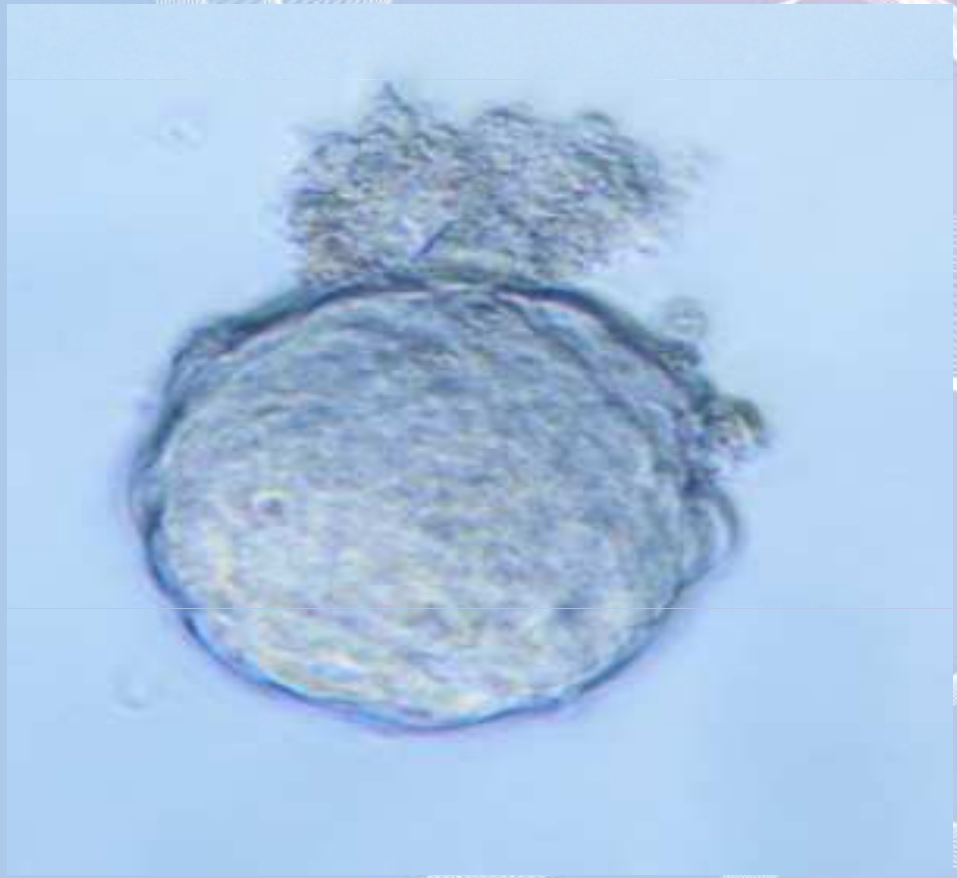
Lo studio dei meccanismi biologici che governano la duplicazione delle cellule staminali tumorali rappresenta un **importante obiettivo** anche ai fini terapeutici...

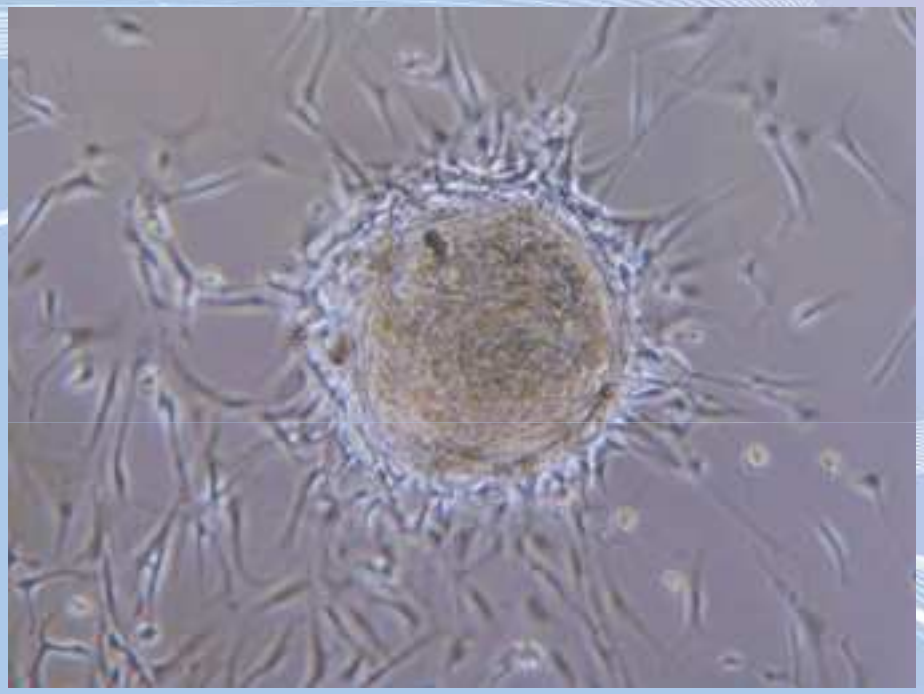
Il carcinoma mammario felino rappresenta un ottimo **modello di studio**, anche in prospettiva dell'identificazione di meccanismi di patogenesi dell'omonimo umano...

Therapeutic predictions of tumor stem cell model

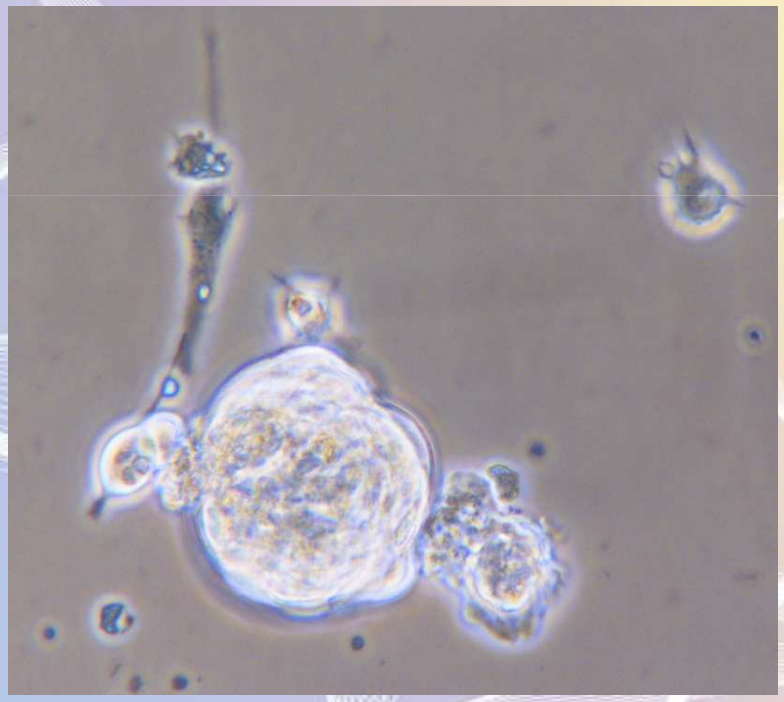


Le cellule staminali tumorali possono essere coltivate in vitro in mezzi arricchiti con fattori di crescita dando origine ad aggregati sferoidi arricchiti in cellule a potenziale staminale (neurosfere, mammosfere)





DIFFERENZIAMENTO
IN CELLULE NON
TUMORIGENICHE



GENERAZIONE DI
SFERE
SECONDARIE

LE PRINCIPALI ATTIVITÀ DI RICERCA

Tumore mammario felino: valutazioni comparative tra metodiche immunoistochimiche e biomolecolari.

Estensione dell'attività di sorveglianza epidemiologica dei tumori animali e valutazione dei rischi oncogeni ambientali in zone selezionate.

Il carcinoma mammario in oncologia comparata: caratterizzazione degli oncogeni. erbB2 e p53 nel gatto e valutazione del loro ruolo nella progressione tumorale.

Studio caso/controllo sull'associazione tra carcinoma mammario felino ed espressione dell'oncogene p53.

Analisi di p53wt ed eventuali mutanti in tumori felini. Messa a punto di un saggio funzionale in S. cerevisiae.

Studio della proteina Stat3 in neoplasie spontanee di gatto e in linfomi canini. Relazioni tra fenotipo immunoistochimico, fattori proteici correlati ed espressione genica.

Biologia delle cellule staminali di carcinoma mammario felino come modello di studio del carcinoma umano.

UNO DEI PROSSIMI SCENARI, LA BIOBANCA:

network nazionale ed internazionale al servizio della ricerca

Un network per disporre di materiale biologico fresco da tumori spontanei:

cellule, DNA, RNA …

GUARDANDO AL FUTURO...

- **Maggiore attenzione al settore degli animali da reddito**
- **Consolidamento collaborazioni con altri II.ZZ.SS., Università ed Istituti di Ricerca**
- **Sviluppo di nuove collaborazioni scientifiche attraverso accordi e convenzioni a carattere nazionale ed internazionale, per la divulgazione e l'acquisizione di know-how nel settore dell'oncologia veterinaria e comparata – Forum Mediterraneo**
- **Particolare attenzione verrà rivolta al mondo medico e alle associazioni scientifiche.**





Grazie per l'attenzione...