RICERCA, INNOVAZIONE E COMPETITIVITA':
Quali vantaggi per il Paese e per i pazienti?

La ricerca oncologica presso

l'Ospedale S. Filippo Neri di Roma

Giampietro Gasparini

Associazione "G. Dossetti"

Roma, 15 Novembre 2012

Progetto FIRB-Miur 2011

APPROCCI NANOTECNOLOGICI PER LA TERADIAGNOSTICA DEI TUMORI

- Coordinatore scientifico della ricerca:
  - Prof. Maurizio Prato

    Dip. Scienze Farmaceutiche

    Università degli Studi di Trieste
- Durata: 4 anni
- Unità di Ricerca partecipanti: 13
- Finanziamento: 4.000.000 Eur

Obiettivi della ricerca

- Calibrazione di nanodispositivi con aumentata sensibilità, specificità con la misurazione delle interazioni fra proteine nella scala proteomica (Interactomics)

- Applicazione dei nanodispositivi in protocolli terapeutici per la diagnosi precoce e prognosi dei tumori metastatici ed il controllo della tossicità dei farmaci

- Veicolazione selettiva dei farmaci antitumorali con presidi di nanotecnologia

- Creazione di una rete italiana multidisciplinare di teragnostica

Filoni principali di ricerca:

1. WP1 - Diagnostica
2. WP2 – Scoperta di farmaci
3. WP3 – Veicolazione di farmaci

Patologie indagate:

- Tumori della mammella
- Tumori colorettali
- Gliomi

Attività previste

1. **Diagnostica:**
   - Preparazione di sensori multiplexing e produzione prototipi precompetitivi basati su diversi approcci tecnologici

2. **Drug discovery:**
   - Sintesi di nuove molecole con potenziale attività biologica

3. **Drug delivery:**
   - Elaborazione di nuovi tipi di vettori per farmaci basati su nanotubi di carbonio, poliossometallati, nanoparticelle d'oro rivestite con multistrato e sistemi polisaccaridici

4. **Clinica:**
   - **Test dei nanodispositivi di elevata sensibilità per biomarcatori tumorali**
   - **Valutazione degli effetti citotossici dei composti preparati in Drug Discovery e Delivery**
   - **Studi di farmacogenetica/omica per il ruolo dei polimorfismi genetici nella tossicità e risposta ai farmaci antitumorali**

Risultati attesi

- Nuove strategie per la sintesi di nano-sistemi ibridi organici-inorganici disegnati a livello molecolare

- Caratterizzazione di forme tumorali con la presenza di uno specifico biomarker a partire da piccolissime quantità di biomateriale

- Caratterizzazione simultanea ed analisi comparativa, per una stessa forma tumorale, di diversi biomarkers, a diversi stadi di sviluppo della malattia

- Valutazione dell'efficacia di nuovi farmaci diretti specificamente verso le cellule staminali

- AIRC -

Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro

Call for Proposals on Innovative tools for cancer risk assessment and early diagnosis

Year: 2011

AIRC 5 X MILLE, 2011

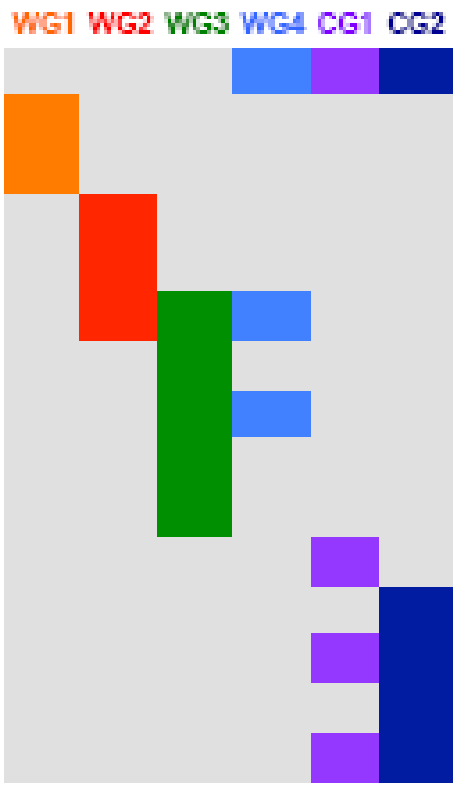
Title: Application of Advanced Nanotechnology in the Development of Innovative Cancer Diagnostics Tools.

P.I. Giuseppe Toffoli *MD*
U.O. Complessa Farmacologia Sperimentale e Clinica
CRO- IRCCS, Aviano



Table 1. Distribution of research groups (or operative units, OUs) into science & technology-oriented work groups (WGs) and clinics-oriented work groups (CGs). This table isn't meant to provide a distribution of effort between OUs.

Group Leader	Institution	Unit
Giuseppe Toffoli, MD (PI)	**Hospital - Centro di Riferimento Oncologico, Aviano**	**OU.PI**
Marco Lazzarino, PhD	CNR - TASC - National Laboratory, Trieste	OU.1
Flavio Maran, PhD	University of Padova, Dep. of Chemical Science, Padova	OU.2
Moreno Meneghetti, PhD	University of Padova, Dep. of Chemical Science, Padova	OU.3
Maurizio Prato, PhD	University of Trieste - Dep. of Chem. & Pharm. Sci., Trieste	OU.4
Loredana Casalis, PhD	Synchrotron Laboratory, Trieste	OU.5
Alessandro Laio, PhD	SISSA, Scuola Superiore di Studi Avanzati, Trieste	OU.6
Giacinto Scoles, PhD	University of Udine - Dep. of Pathology, Udine	OU.7
Marco Colombatti, PhD	University of Verona - Dep. of Pathology, Verona	OU.8
Francesco Stellacci, PhD	Hospital - Besta, Milano	OU.9
Sergio Frustaci, MD	Hospital - Centro di Riferimento Oncologico, Aviano	OU.10
Carlo Alberto Beltrami, MD	University of Udine - Dep. of Pathology, Udine	OU.11
Giampaolo Tortora, MD	University of Verona - Dep. of Medical Oncology, Verona	OU.12
Giampiero Gasparini, MD	Hospital - San Filippo Neri, Roma	OU.13
Renato Cannizzaro, MD	Hospital - Centro di Riferimento Oncologico, Aviano	OU.14



Legenda:
Università: 4
IRCCS/similari: 3
Azienda Ospedaliera: 2
Privati: 1

AIRC 5 X MILLE, 2011

"HYPERCOAGULATION SCREENING AS AN INNOVATIVE TOOL FOR RISK ASSESSMENT, EARLY DIAGNOSIS AND PROGNOSIS IN CANCER."

SCREENING DELLO STATO DI IPERCOAGULABILITÀ COME STRUMENTO INNOVATIVO PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO, DELLA DIAGNOSI PRECOCE E DELLA PROGNOSI NEL CANCRO

AIRC

OSPEDALI RIUNITI DI BERGAMO
AZIENDA OSPEDALIERA
di rilievo nazionale e di alta specializzazione

Sistema Sanitario Regione Lombardia

BACKGROUND E RAZIONALE

Esiste una relazione complessa e reciproca fra tumore e trombosi: il tumore ha la capacità di attivare il sistema emostatico determinando un aumento del rischio trombotico nei soggetti portatori delle neoplasie.

Anche in assenza di manifestazioni cliniche, i pazienti con tumore sono comunemente caratterizzati da anomalie del sistema emostatico, che possono essere individuate mediante dei test di laboratorio e che definiscono lo "stato di ipercoagulabilità".

Lo stato di ipercoagulabilità è stato più volte associato alla progressione tumorale e ad una prognosi sfavorevole in vari tipi tumori.

Dall'altra parte, gli eventi trombotici possono rappresentare anche il primo segnale della presenza di un tumore occulto.

Queste evidenze suggeriscono che le vie della coagulazione potrebbero svolgere un ruolo importante nella fase pre-clinica del cancro.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

- Stabilire se la persistenza di uno stato di ipercoagulabilità, come rilevato da tests di laboratorio, sia associato ad un aumentato rischio di sviluppare tumore.

- Valutare se, in pazienti con specifiche neoplasie, la presenza di uno stato di ipercoagulabilità e/o una trombosi manifesta possa essere un marcatore di prognosi.

PROGRAMMI dello studio (I)

- 1. Valutazione di marcatori trombotici in soggetti sani come strumento per la predizione del rischio di tumore.
- 2. **Valutazione dei marcatori trombotici in pazienti oncologici in relazione con la prognosi della malattia tumorale.**
- 3. Studio delle interazioni fra le cellule tumorali e le cellule del sistema emostatico come possibile target terapeutico.

PROGRAMMI dello studio (II)

- Nel Programma 1 sono valutate due ampie popolazioni di soggetti sani, ovvero una popolazione di 30.000 donatori di sangue della Provincia di Bergamo ed una popolazione di 24.600 soggetti provenienti dallo studio Moli-sani (www.moli-sani.org): in questi individui verrà valutato lo stato di attivazione della coagulazione, mediante il dosaggio di marcatori emostatici circolanti. Inoltre, gli stessi soggetti saranno seguiti nel tempo al fine di valutare l'eventuale insorgenza di tumore.

- Nel programma 2, i marcatori trombotici saranno valutati per il loro valore predittivo sull'outcome del tumore in pazienti con neoplasie solide (es. carcinoma mammario, tumori polmonari e gastrointestinali) ed ematologiche.

- Nel programma 3, nuovi farmaci anticoagulanti, inibitori specifici per determinati fattori della coagulazione, saranno valutati per la loro capacità di inibire la crescita e la progressione tumorale sia *in vitro* che *in vivo* (modelli animali). L'originalità del progetto risiede nel fatto che i marcatori trombotici proposti come strumento per la valutazione del rischio di tumore non sono mai stati valutati prospetticamente in una coorte così ampia di soggetti sani e di pazienti neoplastici.

RISULTATI PRELIMINARI

- 53 pazienti finora arruolati presso la UO di Oncologia del San Filippo Neri:

20/53 pazienti affetti da tumore metastatico, con prevalenza di pazienti affetti da neoplasie del colon-retto.

33/53 pazienti affetti da neoplasie in fase precoce, con prevalenza di pazienti affette da neoplasia della mammella candidate a chemioterapia precauzionale.

PROBLEMATICHE

- Ritardo di un mese per l'inizio dell'arruolamento dei pazienti eleggibili, per motivi di ordine amministrativo (*"delibera amministrativa*"), dopo l'approvazione del Comitato Etico locale. Questo ha comportato la "perdita" di almeno 15 pazienti eleggibili!
- Bando di concorso pubblico per l'assegnazione della borsa di studio, richiesto alla fine del mese di giugno 2012 e concluso solo il 24 agosto.

STUDIO CLINICO NO-PROFIT

NON-INTERVENTIONAL STUDY PROTOCOL

Short title: **RASMES**: ***K-RAS mutational status and mutant-enriched sequencing***

Title: **"Translational study of validation of K-RAS mutational status assessed by two different sequencing approaches as predictive marker of resistance to treatment with panitumumab in metastatic colon-rectal cancer "**

Promoter: Azienda Complesso Ospedaliero San Filippo Neri - Roma

Trial phase: Therapeutic use /Post Authorisation Study

STUDIO CLINICO NO PROFIT

"PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES AS DIAGNOSTIC MARKERS IN COLORECTAL CANCER"

I MONOCITI DEL SANGUE VENOSO PERIFERICO COME MARCATORI PREDITTIVI NEL TUMORE DEL COLON RETTO

In collaborazione con il Prof. M. Mazzone

Laboratory of Molecular Oncology and Angiogenesis
Vesalius Research Center
University of Leuven - Belgium

BACKGROUND E RAZIONALE

- I monociti del sangue periferico (PBM) rappresentano un “reservoir” di cellule infiammatorie che contribuiscono in vari modi alla progressione tumorale. Una volta reclutati dalla circolazione sanguigna all'interno del tumore, il microambiente tumorale stesso è capace di orientare la differenziazione dei monociti sia in macrofagi che in cellule dendritiche. I cosidetti “tumor-associated macrophages” (TAMs, ossia macrofagi tumore-associati) sono tipicamente identificati come macrofagi “classicamente” attivati e *tumoricidi* con proprietà anti angiogeniche (i cosidetti M1) o come macrofagi “alternativamente” attivati, con proprietà pro angiogemiche e *pro tumorigeniche* (gli M2). Le cellule dendritiche derivanti dai monociti, le DCs, sono delle cellule professionali preisolare i monociti dal sangue venoso periferico attraverso la selezione di uno specifico marcatore, il CD 14 che consentirà di sviluppare un test innovativo, non invasivo, per la diagnosi e il monitoraggio dei tumori colorettali, dal suo esordio, all’acquisizione del fenotipo metastatico.

- IN UNO studio monocentrico precedente, gli Sperimentatori hanno delineato, su un totale di 90 pazienti e volontari sani, un profilo genetico costituito da 30 geni diversamente espressi, che hanno consentito di discriminare tra pazienti sani e pazienti malati con una sensibilità e una specificità superiori al 90%. Per validare questo set di marcatori diagnostici, è stato disegnato questo progetto per reclutare pazienti subito al momento della diagnosi di tumori del colon retto, sia in fase precoce che in fase metastatica, e pazienti sani per confronto., in 5 Centri oncologici europei.

- In particolare, lo studio prevede la raccolta di 20 ml di sangue venoso periferico: tale campione di sangue viene collezionato appena diagnosticata la neoplasia del colon retto, sia nello stadio precoce, che nella fase avanzata, prima di ogni trattamento, e

OBIETTIVI DELLO STUDIO:

- identificazione di marcatori predittivi attraverso l'analisi dei PMB da pazienti affetti da neoplasie del colon retto.

- Validazione del profilo genetico diagnostico in un set di pazienti affetti da neoplasie del colon retto in un ambito multicentrico.

- Valutazione di monociti circolanti attraverso l'analisi del tumore primitivo *in vitro*

- valutazione della funzione dei marcatori predittivi associati ai PBM nello sviluppo e nella progressione dei tumori del colon retto *in vivo*.

STATO DI AVANZAMENTO

- Finora sono stati arruolati presso la UO di Oncologia del San Filippo Neri:
- 14 volontari sani
- 11 pazienti affetti da neoplasie del colon retto:

✓ 8 pazienti affetti da neoplasia del colon retto operabile (prelievo di sangue eseguito prima dell'intervento chirurgico)

✓ 2 pazienti affetti da neoplasia del colon retto metastatica all'esordio (prelievo di sangue eseguito prima dell'inizio della chemioterapia)