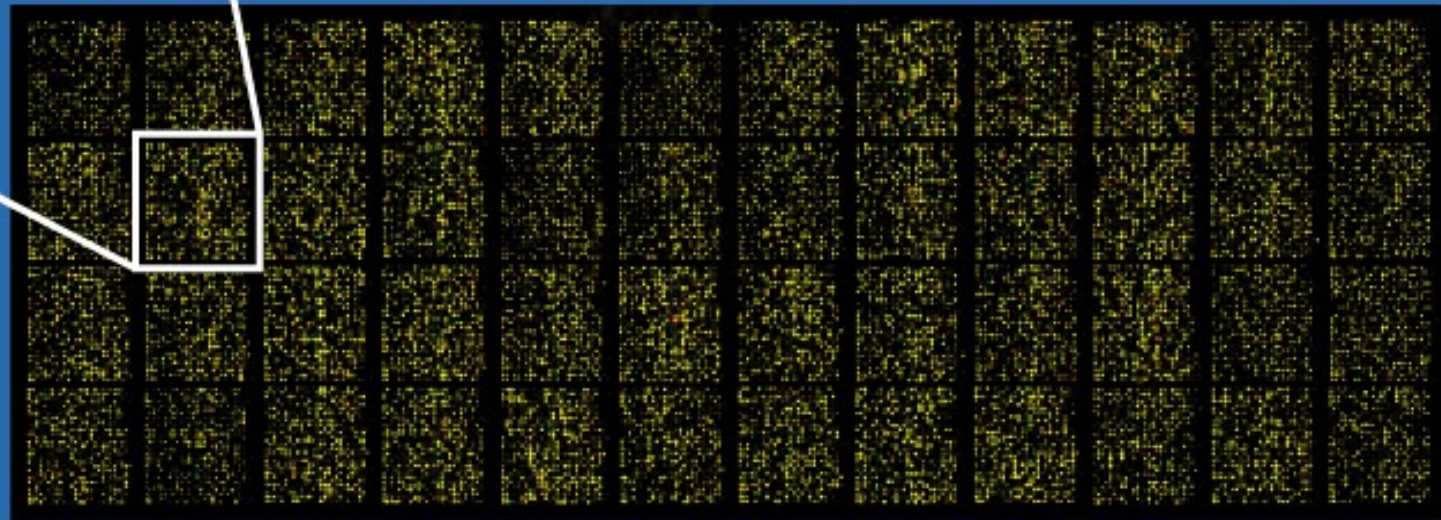


Example of an approximately 40,000 probe spotted oligo microarray with enlarged inset to show detail.



Il trattamento terapeutico del cancro

Nel 1975 pochi dati sulle alterazioni molecolari dei tumori.

Oggi abbiamo una quantità incredibile di informazioni però sappiamo ancora poco sull'eziologia, sulla prevenzione e soprattutto su come trattare le neoplasie.

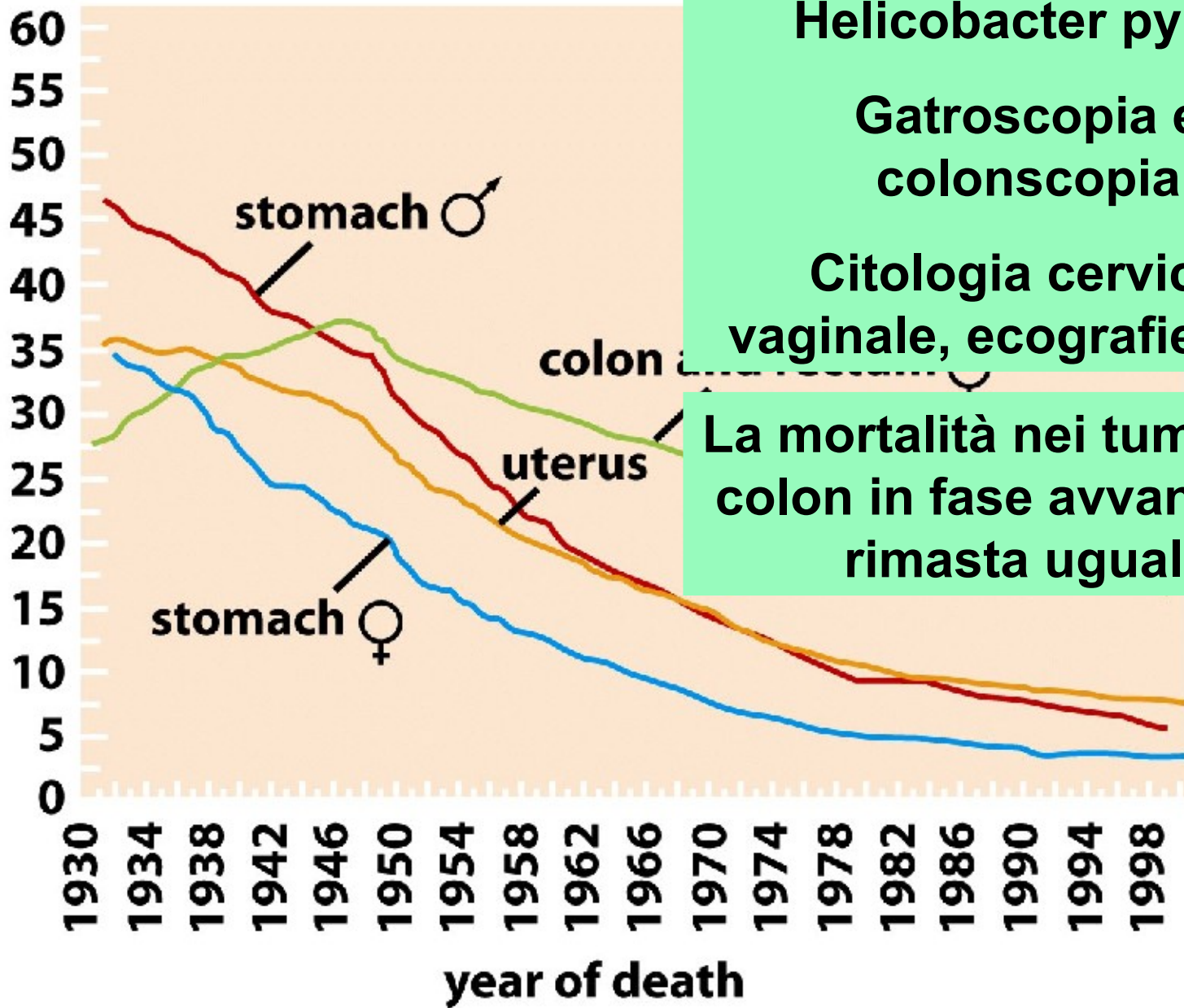
La maggior parte dei trattamenti antineoplastici utilizzati sono stati sviluppati prima del 1975

Tumore al polmone: 1970 7% di sopravvivenza ai 5 anni
2000 14%

Miglioramento delle tecniche diagnostiche

Scarso progresso nel trattamento

age-adjusted death rate
per 100,000 population



PREVENZIONE:

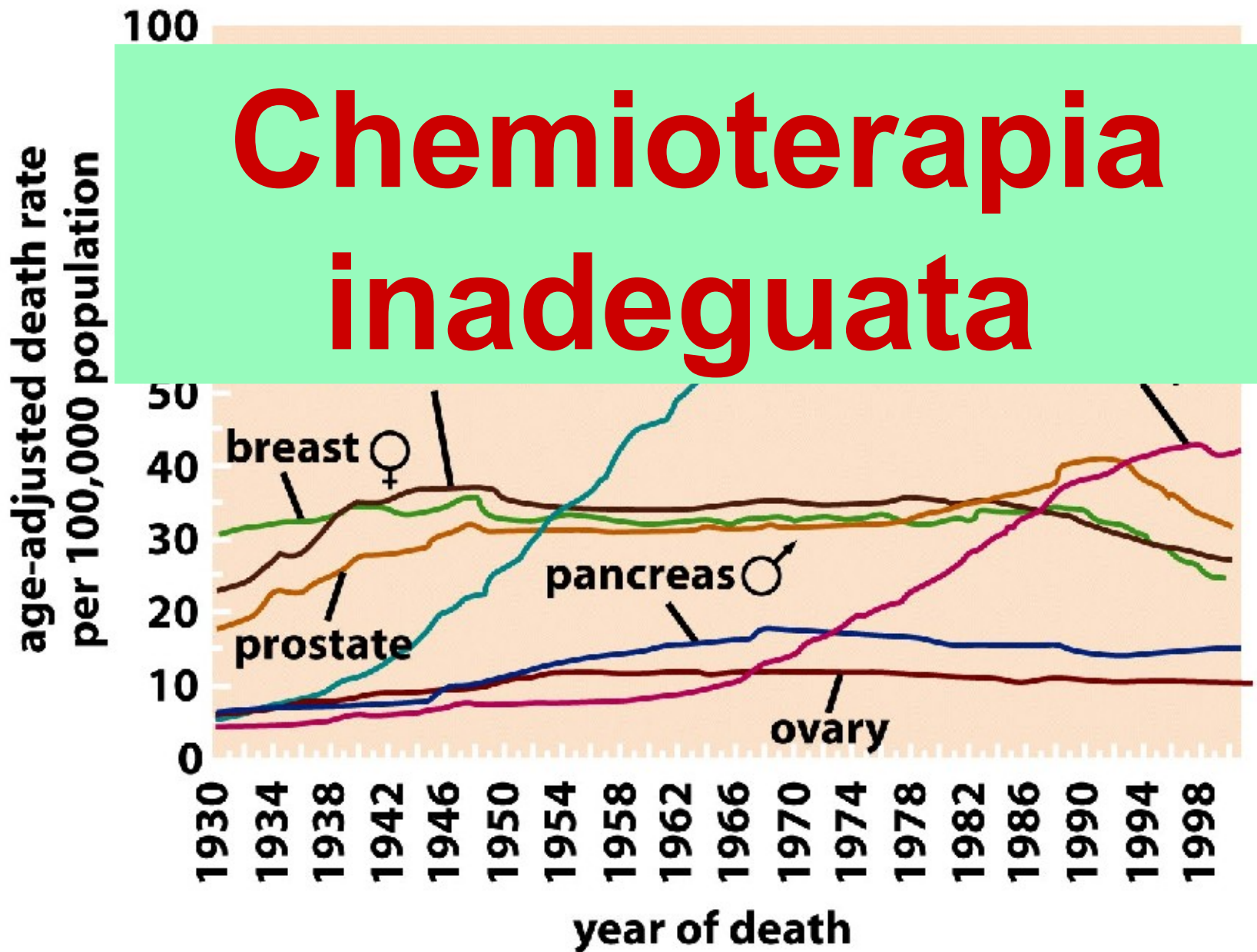
Helicobacter pylori

Gastroscopia e
colonscopia

Citologia cervico-
vaginale, ecografie, ecc.

La mortalità nei tumori del
colon in fase avanzata è
rimasta uguale

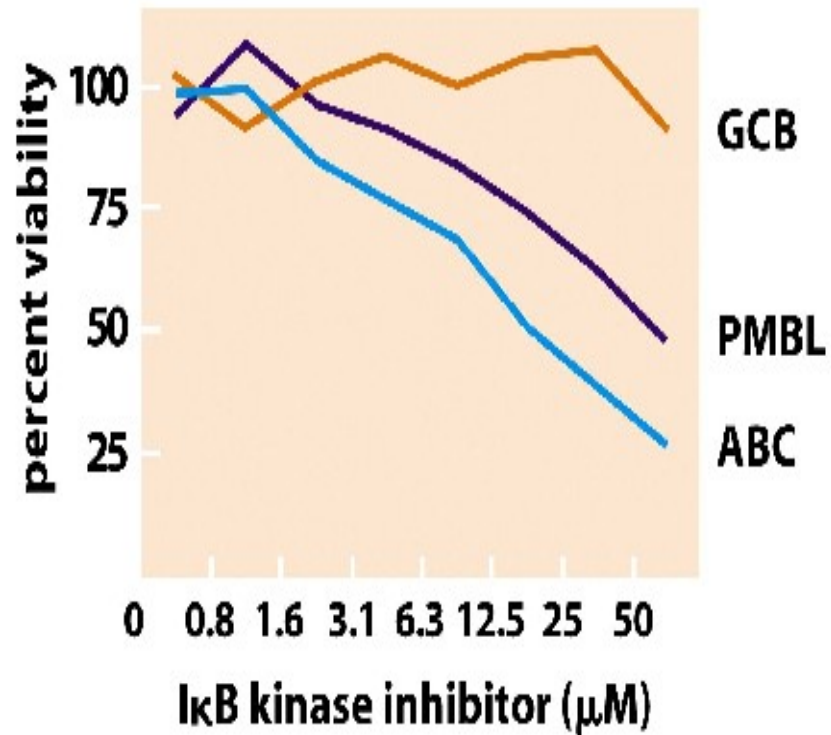
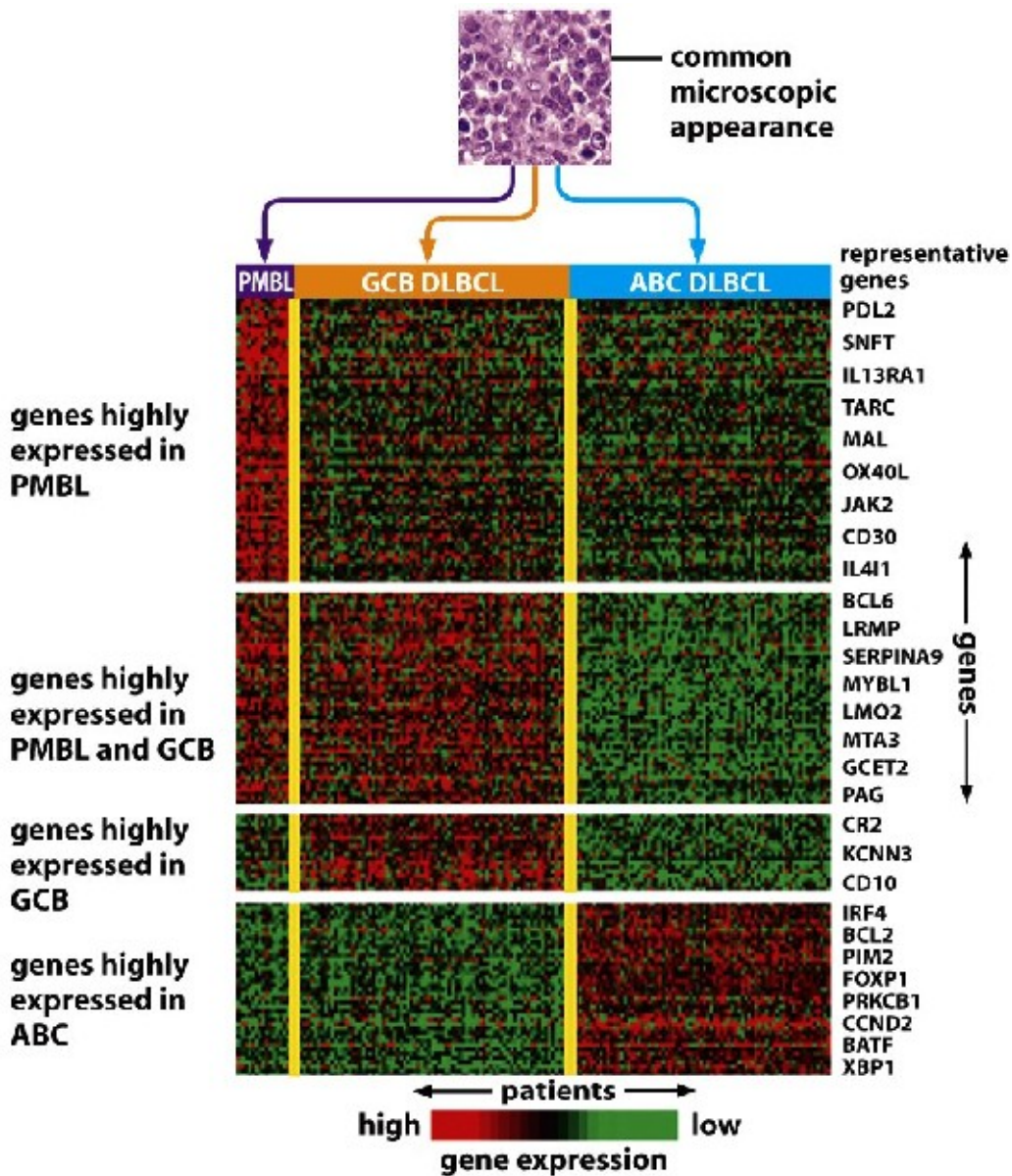
Chemioterapia inadeguata



**La biologia molecolare ha cambiato
le strategie di prevenzione e sta
cambiando la terapia antineoplastica**

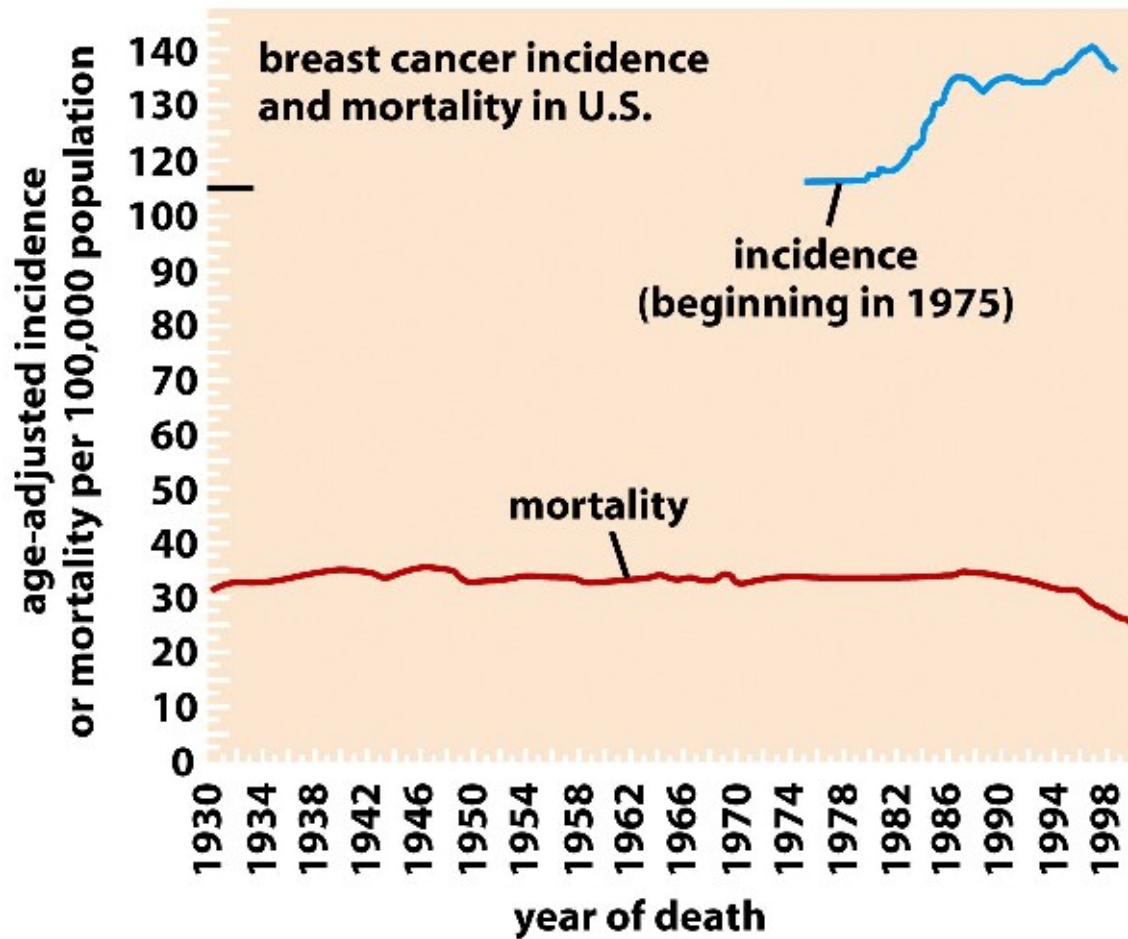
**Lo sviluppo e l'uso clinico di nuove
terapie efficaci dipende da
un'accurata diagnosi della malattia**

**La classificazione tradizionale dei
tumori è limitata**



Linee cellulari trattate in coltura con il farmaco

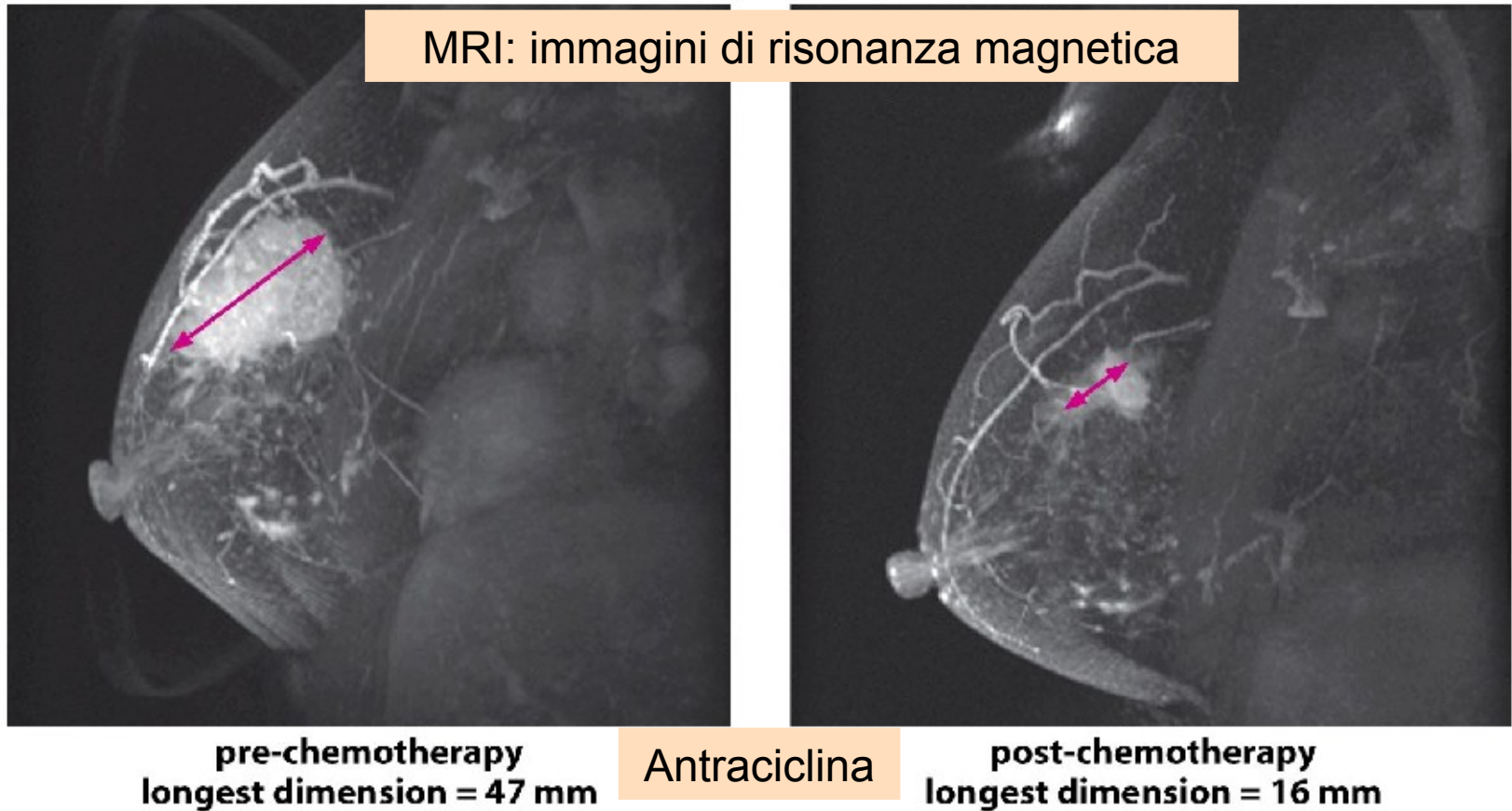
Tumori della mammella



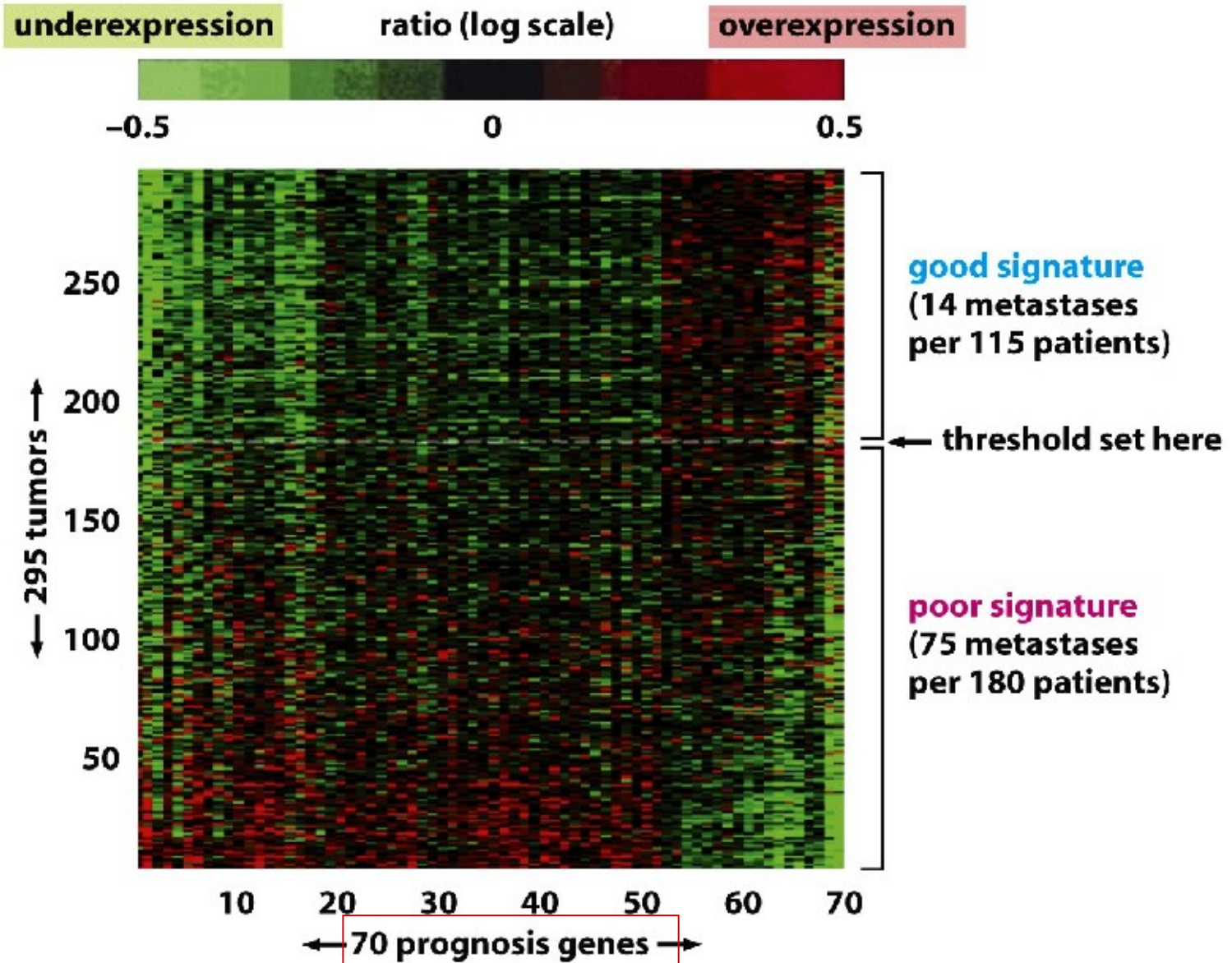
U.S. 2003: 192.000 nuovi casi, circa 40.000 morti

La maggior parte delle pazienti viene trattata con terapie aggressive, solo un 15% non sviluppa metastasi.

1980: 10 dosi di ciclofosfamide (agente alchilante)
aumento di circa 6 volte di leucemia mielode acuta
Attualmente si usano dosi molto più basse



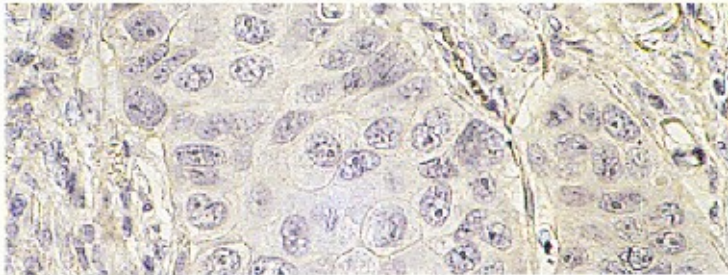
Tumori del seno, donne con meno di 53 anni, follow up di 7 anni,



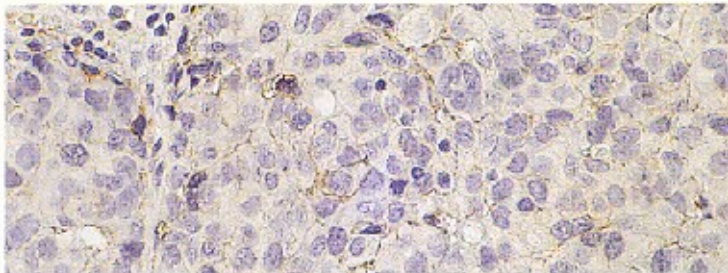
Il 25-30% dei tumori della mammella sovra esprimono la proteina HER2.

HER2 (Human Epidermal grow factor Receptor) o C-erbB-2 appartiene alla famiglia dei recettori con attività tirosin chinastica.

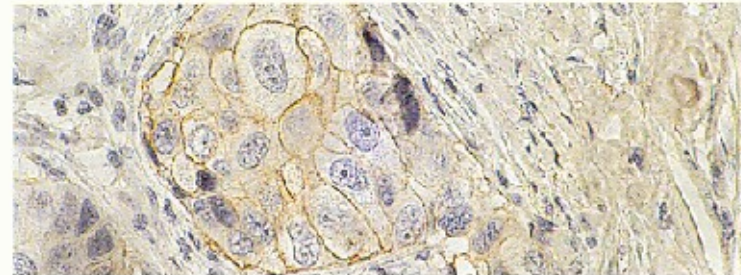
E' stato scoperto un farmaco che riconosce la proteina mutata e ne blocca l'azione. Il farmaco si chiama Herceptin (anticorpo monoclonale specifico per le cellule neoplastiche che attivano il sistema immunitario). Il farmaco funziona solo se il tumore esprime la proteina alterata è quindi necessario caratterizzarlo con l'immunoistochimica.



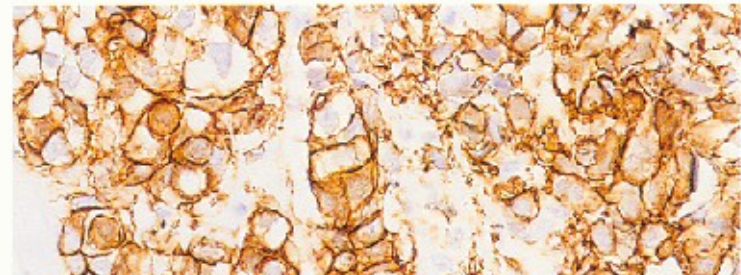
Nessuna colorazione. Non è candidato alla terapia con Herceptin® (score 0).



Debole e parziale colorazione della membrana in meno del 10% delle cellule tumorali. Non è candidato a la terapia con Herceptin® (score 1+)



Moderata colorazione di tutta la membrana. E' candidato alla terapia con Herceptin® (score 2+).



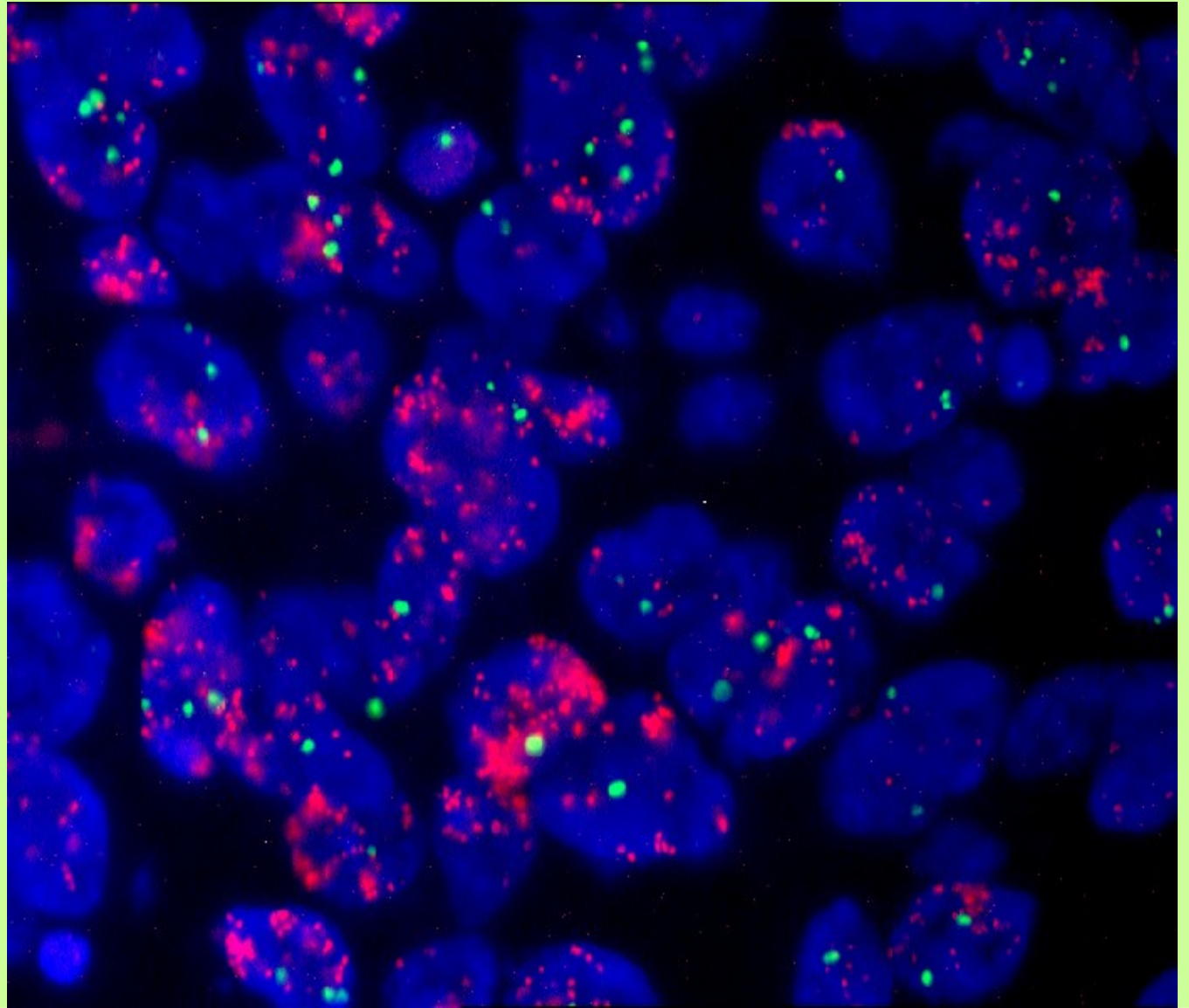
Intensa colorazione di tutta la membrana in più del 10% delle cellule tumorali. E' candidato alla terapia con Herceptin® (score 3+).

Molecular Pathology: therapy

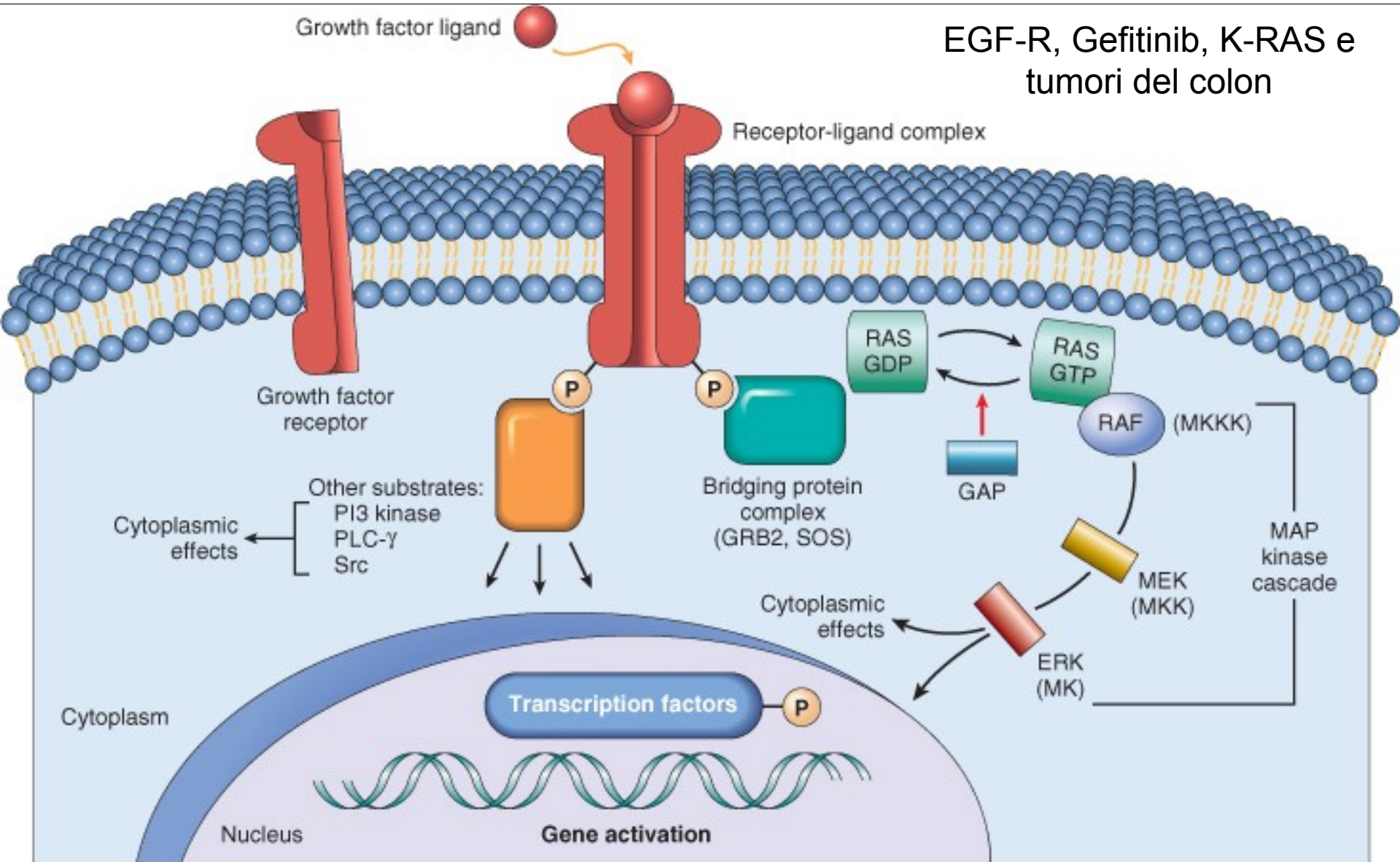
*HER2/NEU
amplification
in breast
cancer*



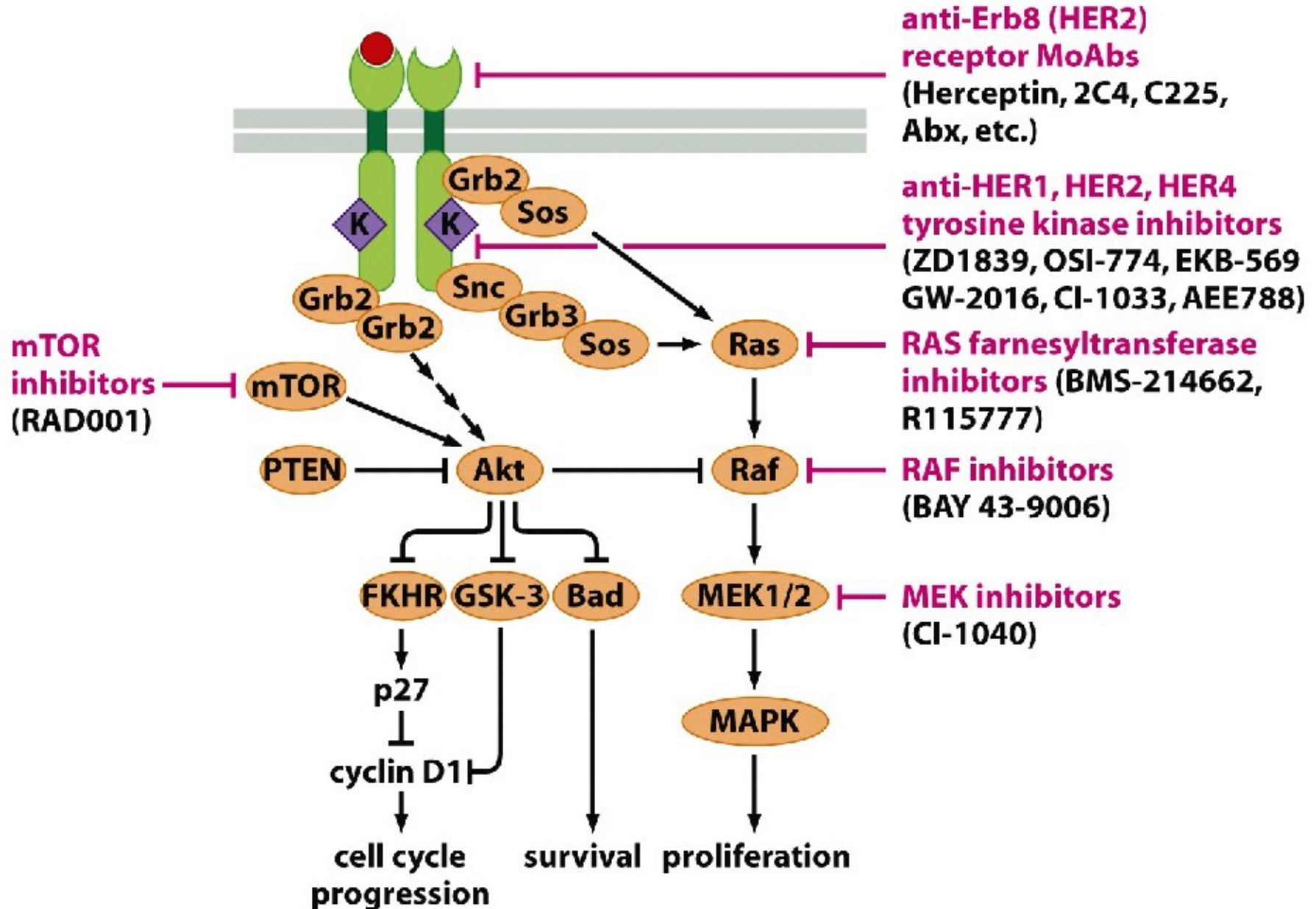
herceptin



EGF-R, Gefitinib, K-RAS e tumori del colon

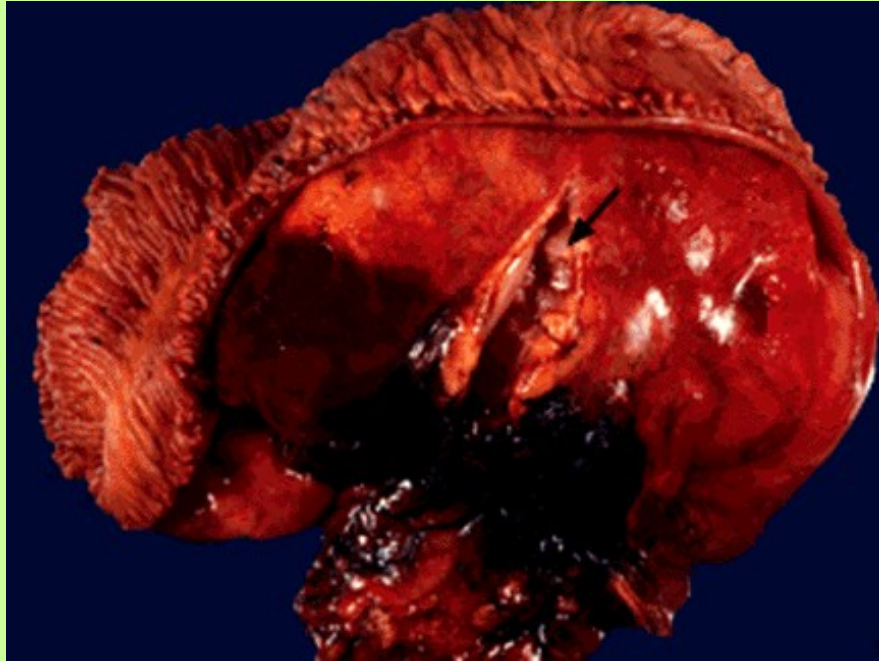


Strategia terapeutica

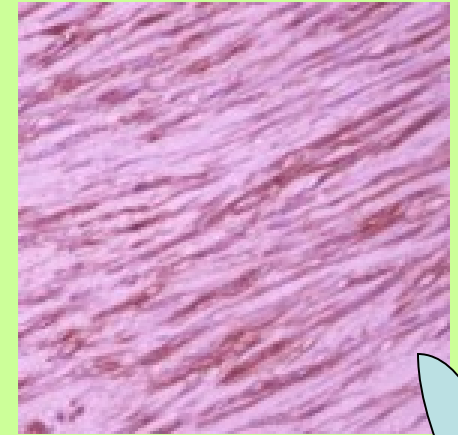
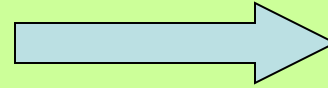


Molecular Pathology:

therapy



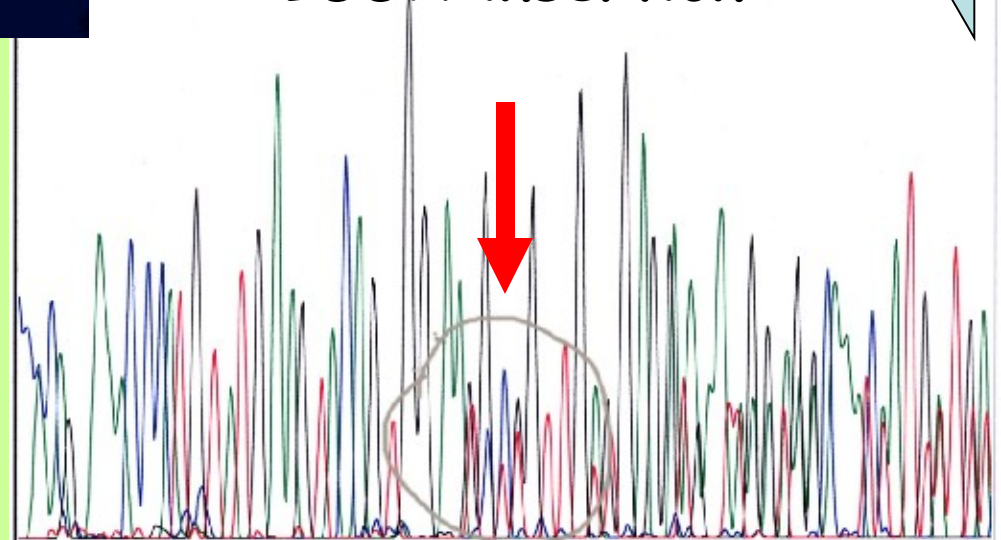
Positivà
IIC x CD117



*c-kit mutations in
GISTs*

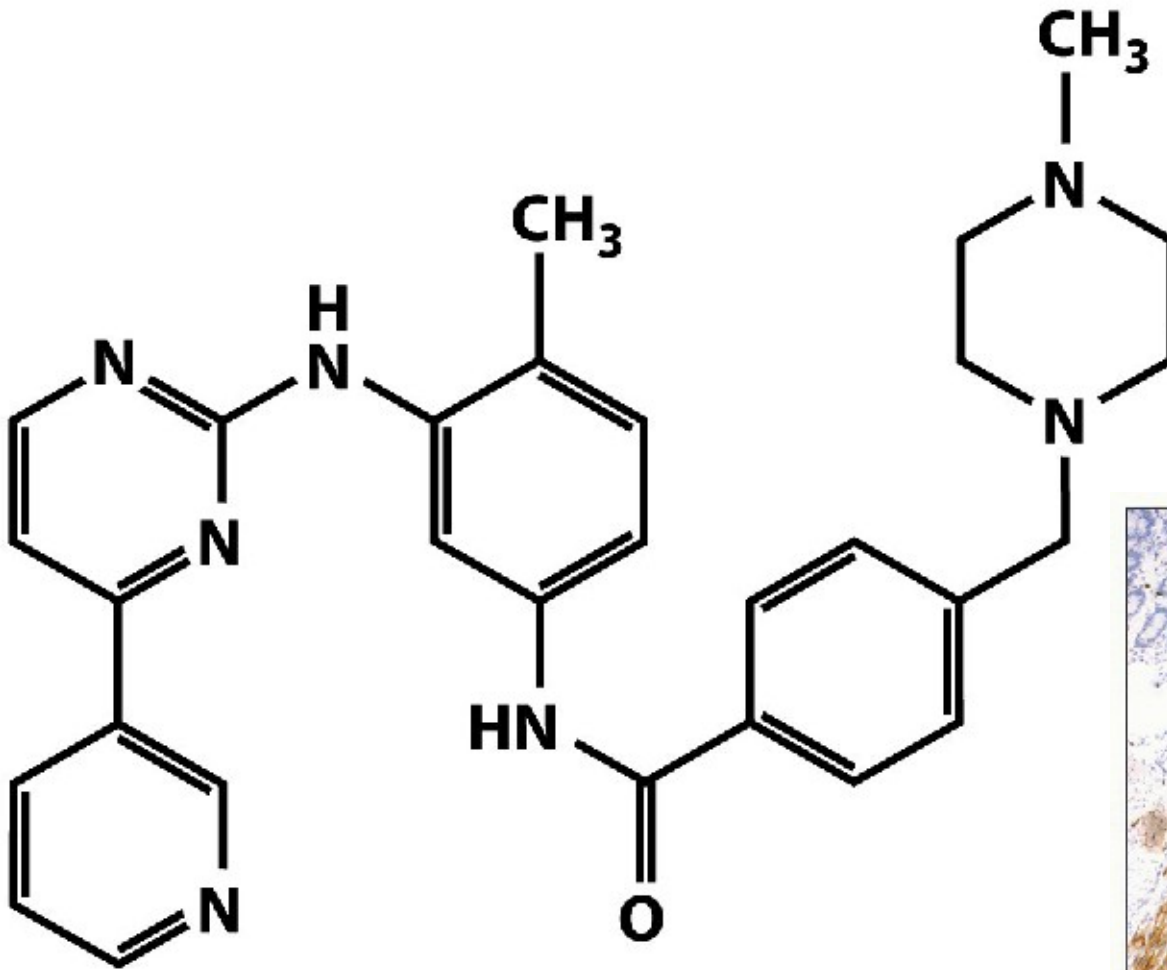
AAAC CCAT G T AT G AAG TACAG TGG AANG CNGTT G AAG AG MTGAA HGG AG HCAAACMA T G N
19 20 30 40 50 60

IGGA insertion

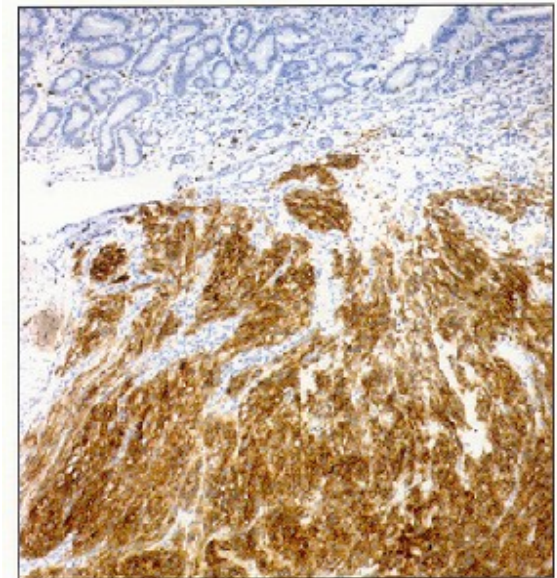


Gleevec
STI-571





Gleevec[®]
(imatinib mesylate)

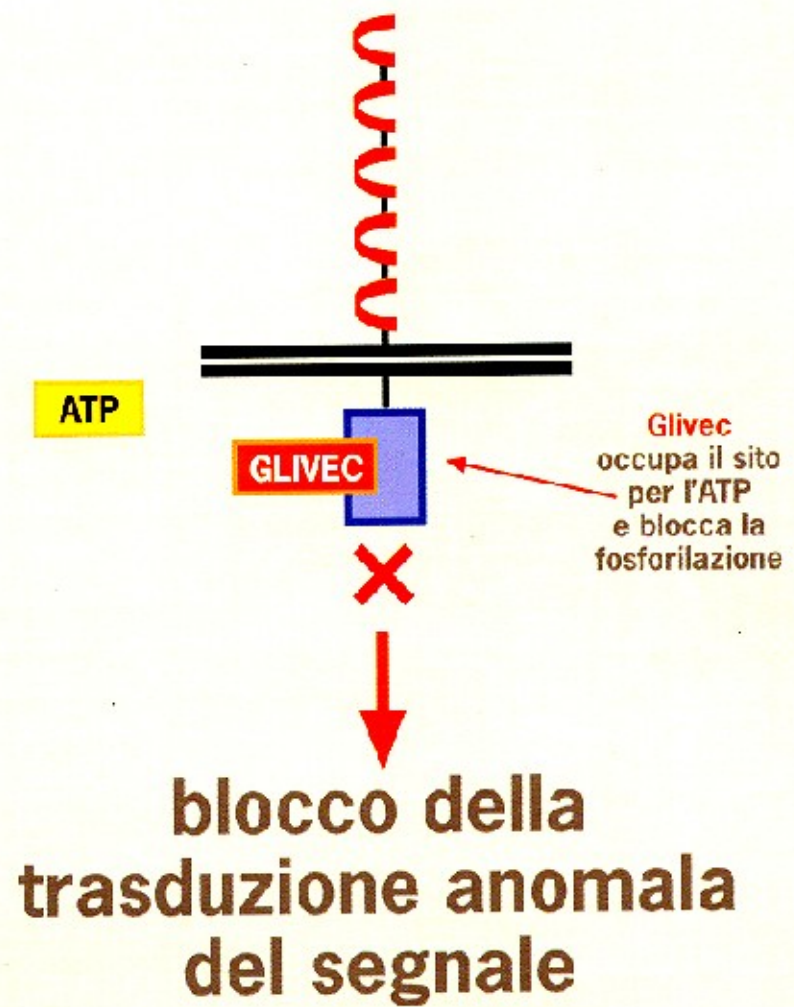
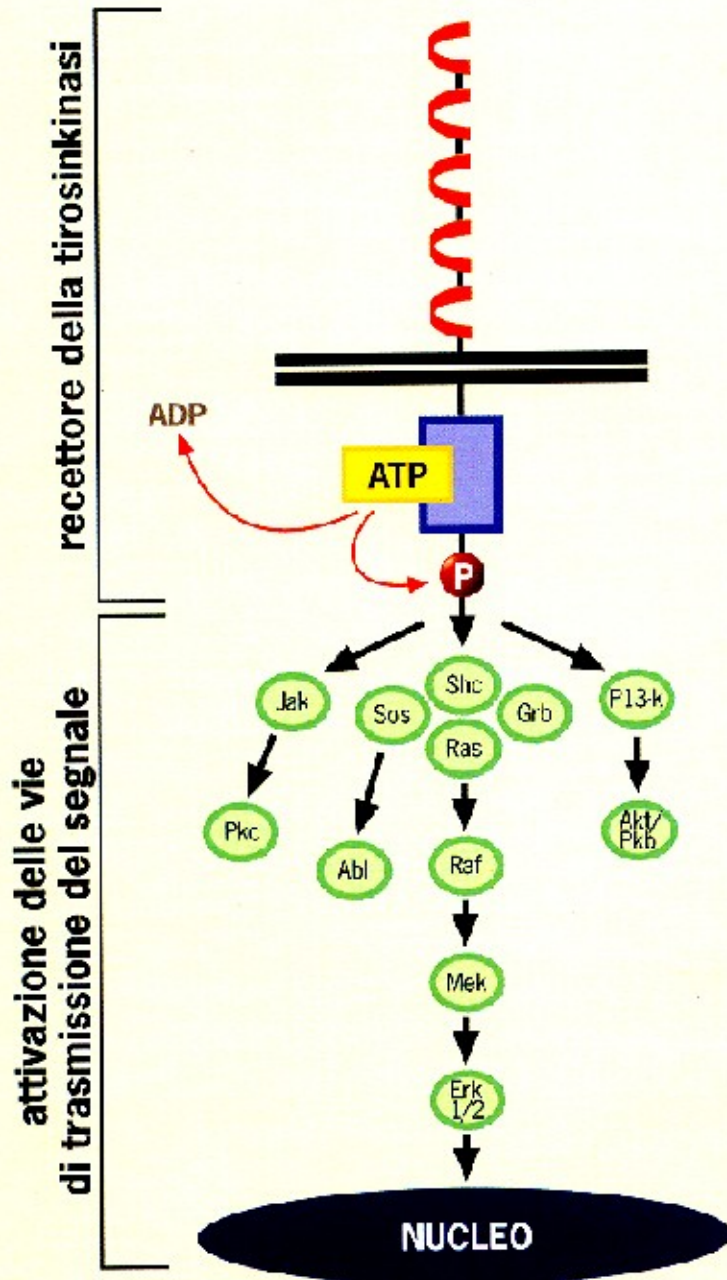


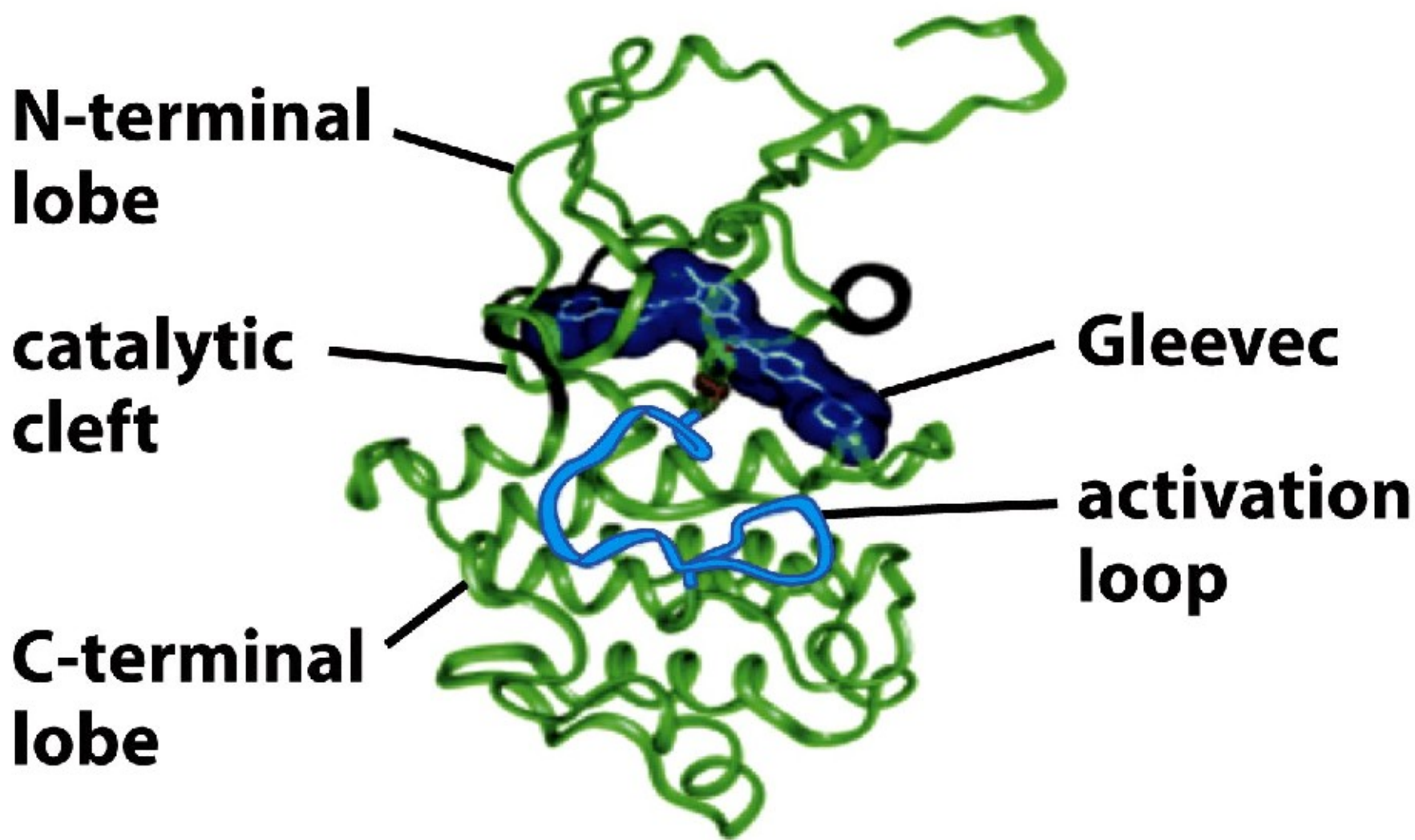
GIST

GastroIntestinal Stromal Tumors
C-Kit positivi (95%dei casi)

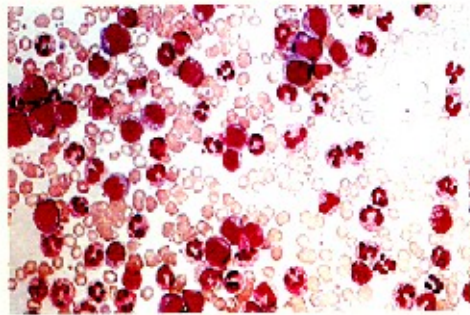
in assenza di glivec

In presenza di **Glivec**

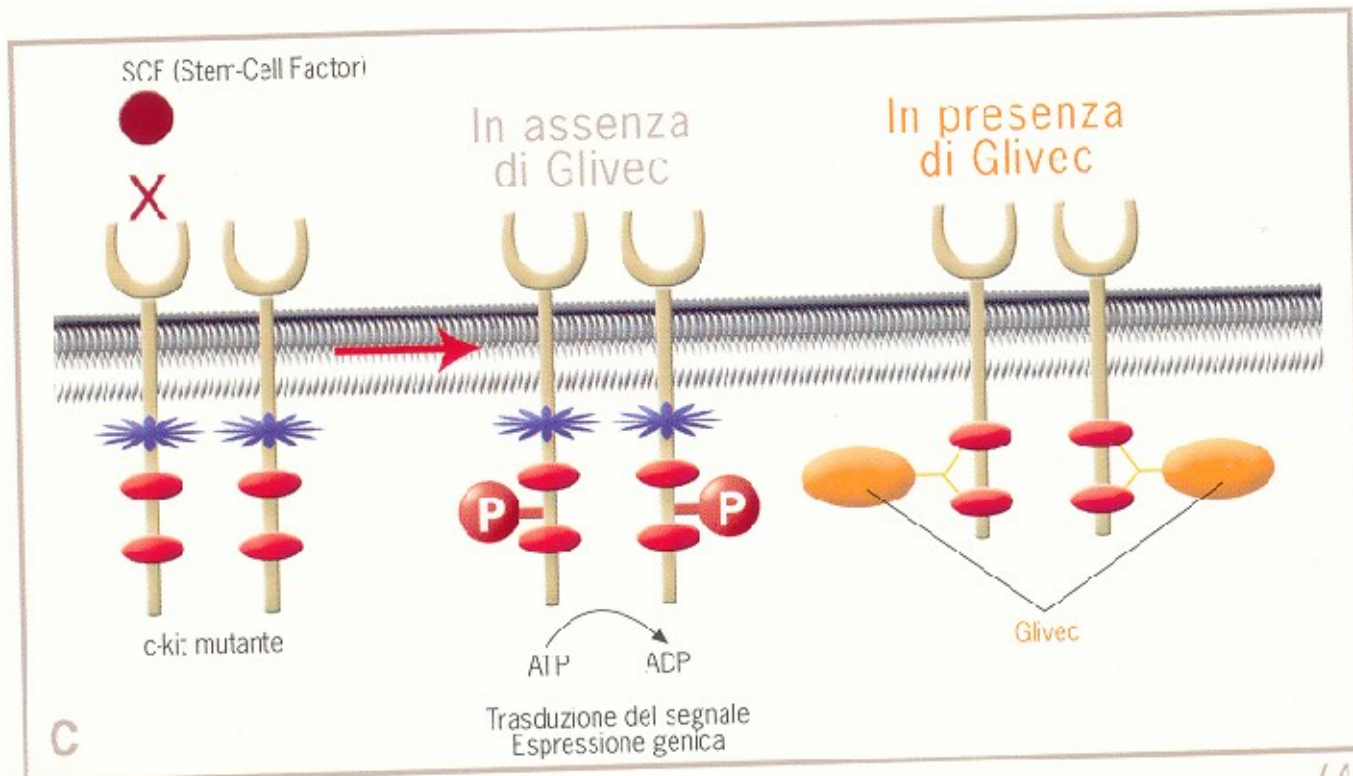




Glivec nella leucemia mieloide cronica

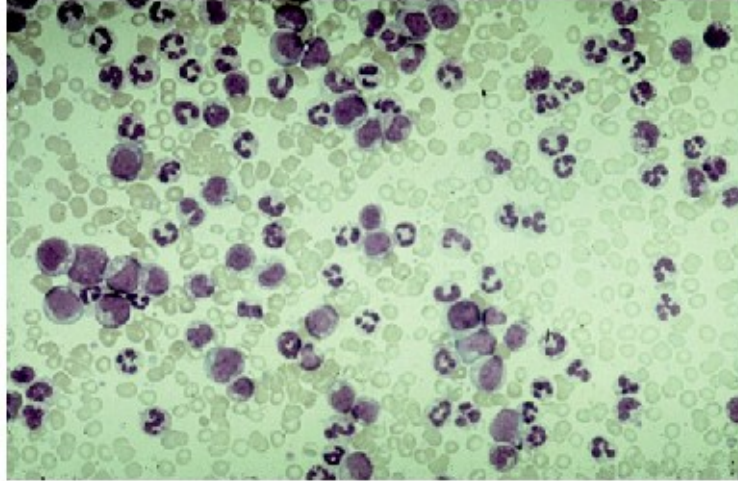


Glivec inibisce la BCR-ABL Tirosinkinasi, proteina aberrante riconosciuta come causa di malattia, codificata da un cromosoma anomalo (cromosoma Philadelphia)^(2,3,4,5,7)

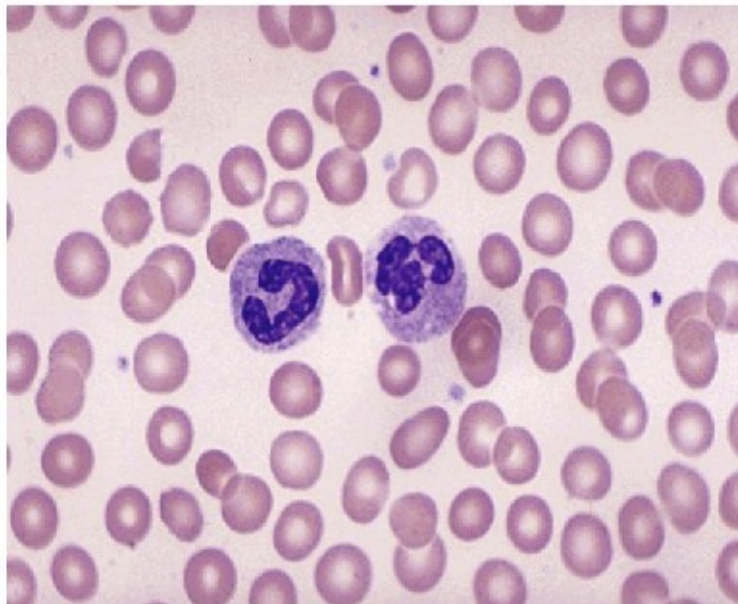


Leucemia mieloide cronica

Glivec



before treatment

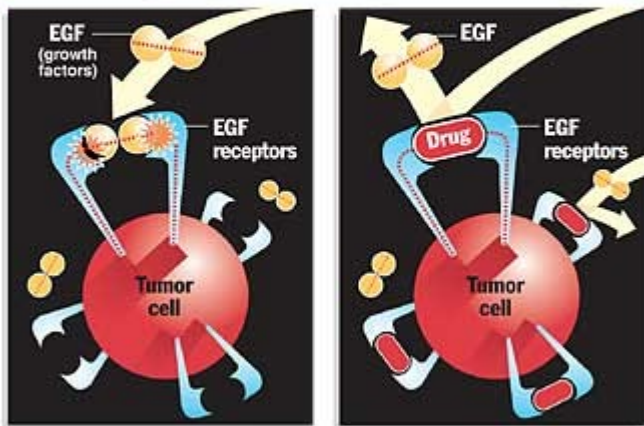


after treatment

Taking aim

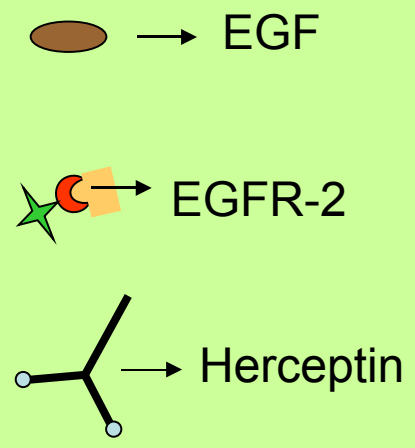
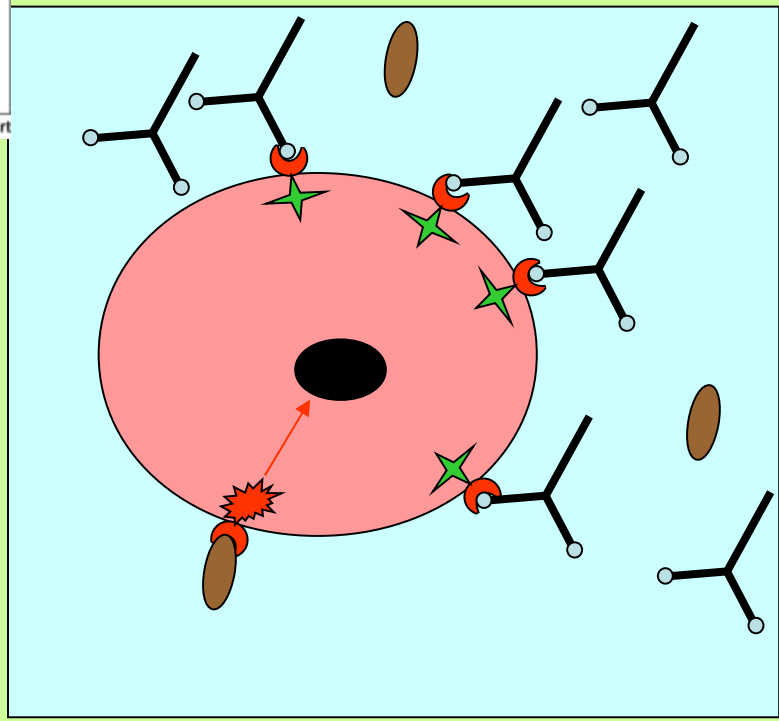
Many cancers grow fast because of an excess number of Epidermal Growth Factor receptors, which serve as antennae on the surface of the cancer cells. Several promising drugs work by blocking a protein, called the Epidermal Growth Factor, or EGF, from binding to those receptors.

How the drugs work



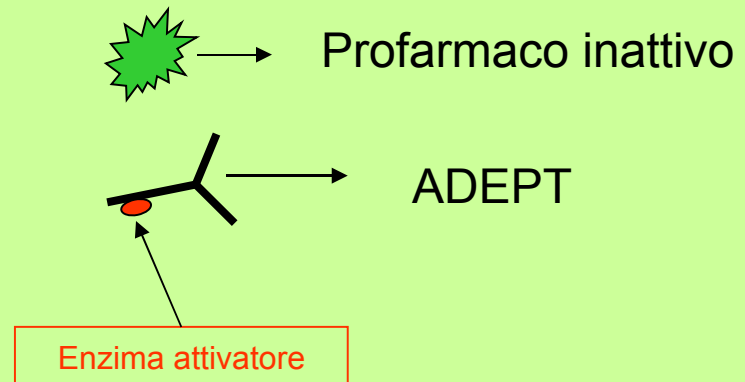
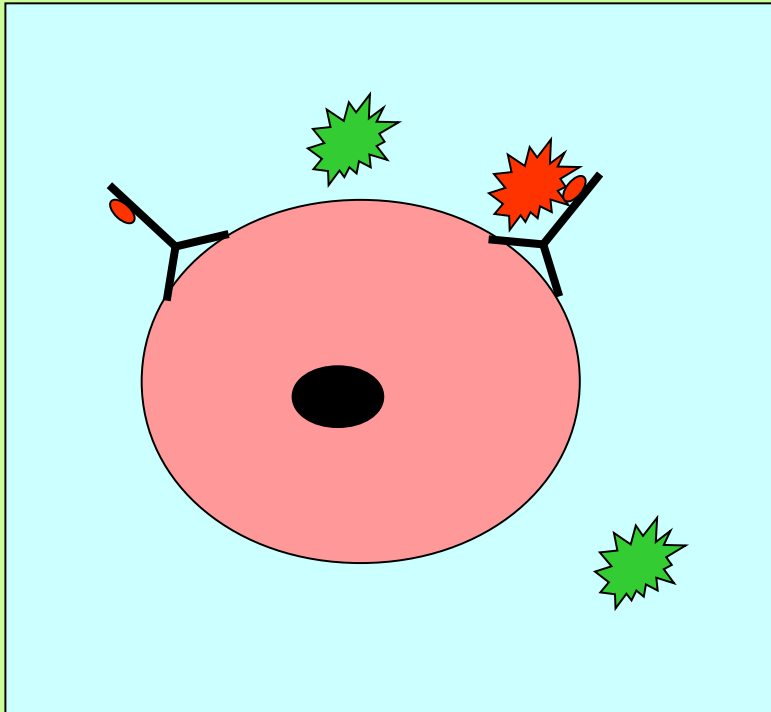
- 1. EGF binds to the EGF receptors on the cell surface, sending a signal to the nucleus of the cell. That signal tells the cell to divide and reproduce.
- 2. But drugs can take the place of the EGF. That blocks the signal to the nucleus and prevents the cancer from growing.

Sources: American Association for Cancer Research, ImClone Systems, Times art

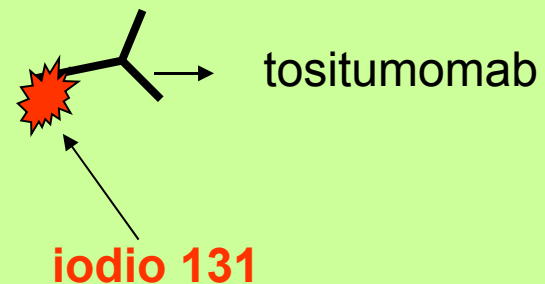
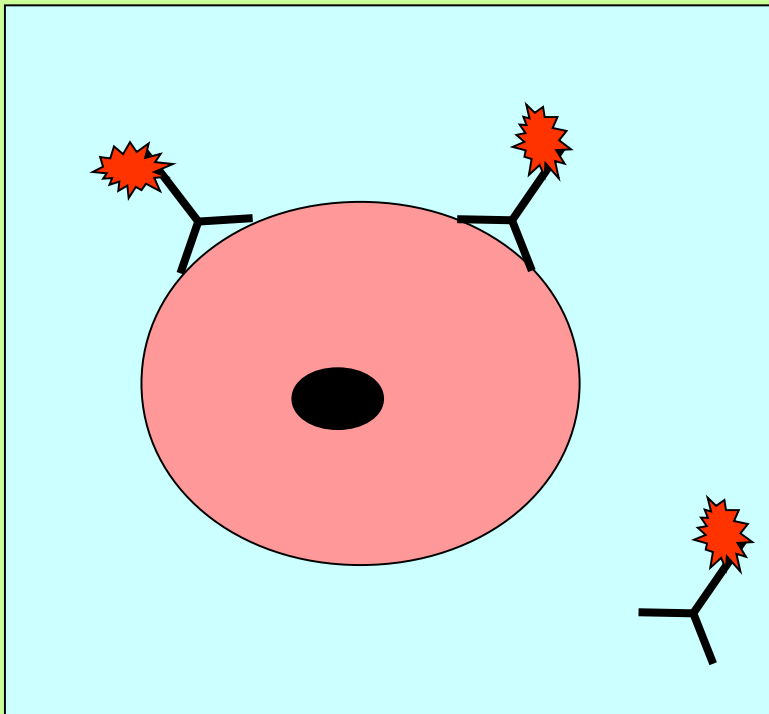


Farmaci antitumorali - anticorpi monoclonali.

ADEPT, acronimo dall'inglese *Antibody Directed Enzyme Pro-drug Therapy* (terapia a base di enzimi attivatori di un profarmaco accoppiati ad anticorpi monoclonali diretti contro antigeni specifici della superficie della cellula bersaglio), **Tumori dell'intestino.**



Il tositumomab (Bexxar) **linfoma non Hodgkin (a linfociti B)**. Il tositumomab contiene una sostanza radioattiva che si chiama **iodio 131** attaccata alla sua molecola. L'anticorpo monoclonale presente nel tositumomab è diretto verso una proteina che si trova sulla superficie delle cellule B e lo iodio radioattivo dirige la radiazione direttamente su queste. In questo modo distrugge le cellule B del linfoma. Purtroppo può distruggere anche alcune cellule normali.



Farmacoterapia

•Agenti Alchilanti

•Mostarde azotate

- Nitroso urea

- Composti del platino

•Antimetaboliti

•Antibiotici antineoplastici

- Bleomicina

•Inibitori Mitotici

- Antracicline

- Epipodofillotossine

- Alcaloidi vegetali

- Taxani

- Analoghi delle
campotecine

•Anticorpi monoclonali (MAbs)

- Rituximab (non-Hodgkin's lymphoma)

- Trastuzumab (breast cancer)

- Alemtuzumab (chemotherapy-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia)

- Bevacizumab (VEGF)

- Cetuximab (EGFR)

•TerapieTarget

- Imatinib mesylate (*c-kit* tyrosine kinase)

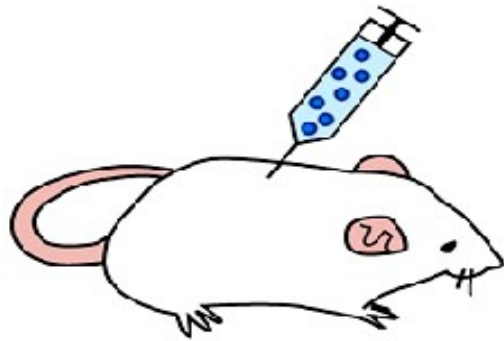
- Gefitinib (EGFR tyrosine kinase)

- Erlotinib (HER1/EGFR)

- Bortezomib (26S proteasome)

TEST DI CHEMIORESISTENZA

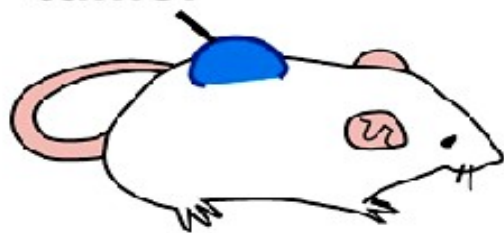
Test in modelli animali in vivo



**injection of
morphologically
transformed cells into
mouse host**



tumor

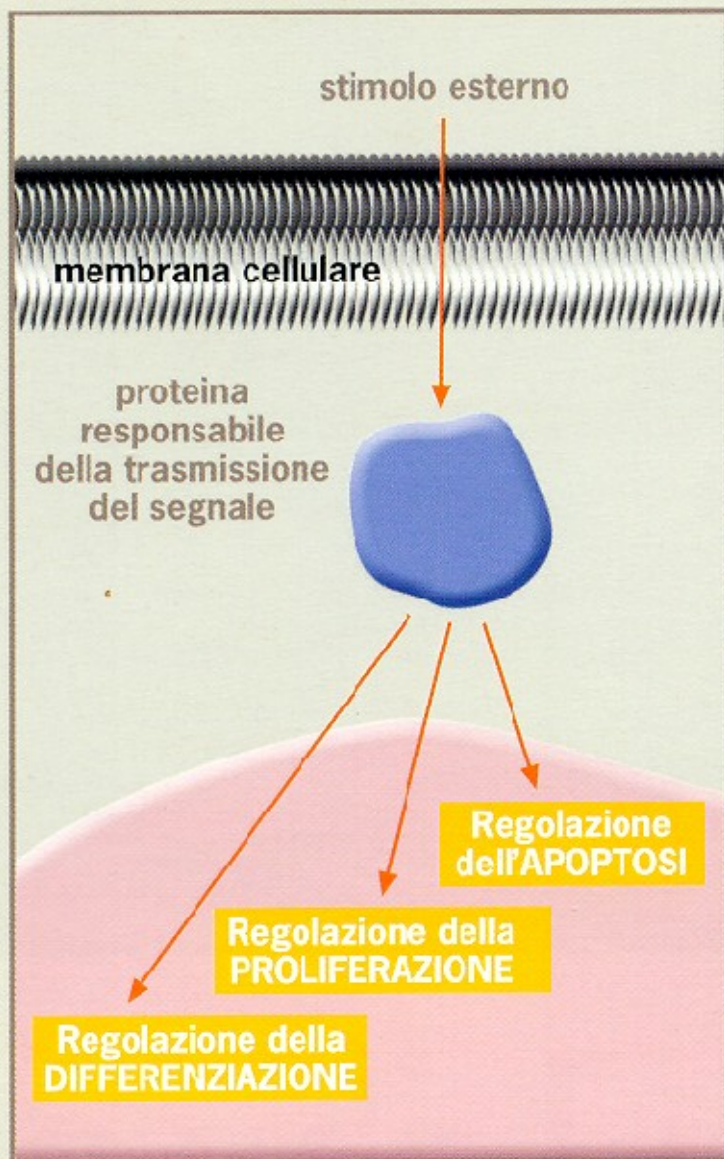


Nude mice



Alterazione della trasmissione del segnale

Cellula normale

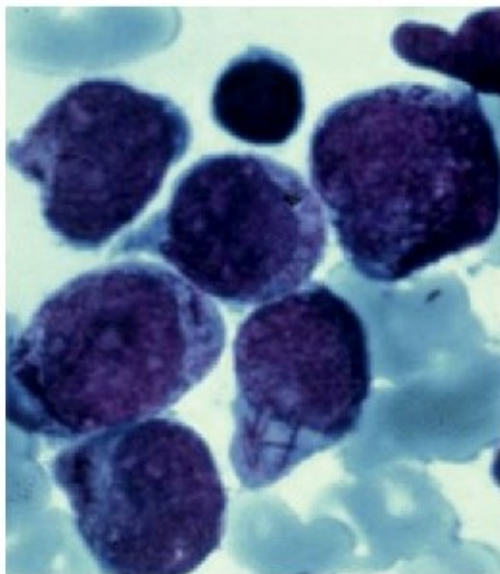


Cellula Tumorale

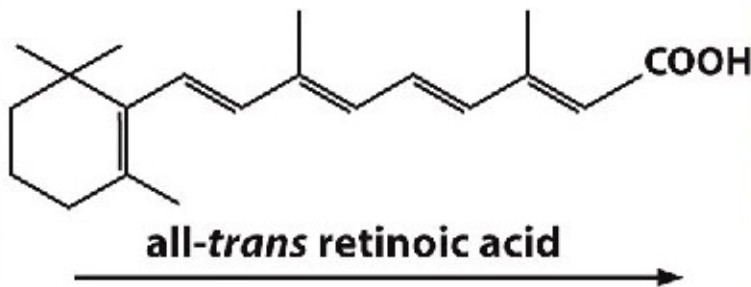


Chemioterapia → **Apoptosi**
↘ **Differenziazione**

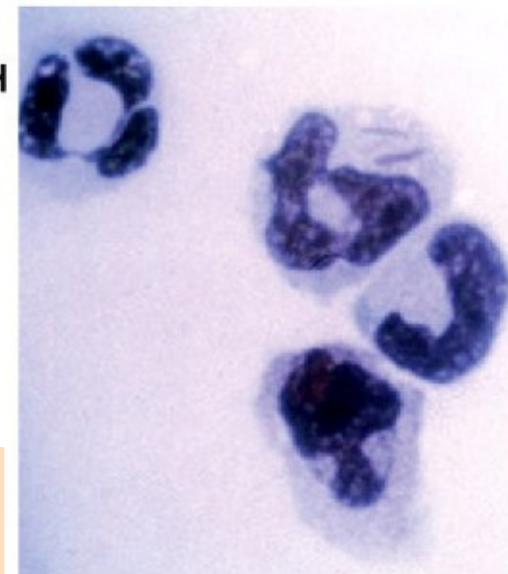
Strategia terapeutica:
Persuadere le cellule neoplastiche a differenziarsi



promyelocytes



**Leucemia acuta
promielocitica (APL)**

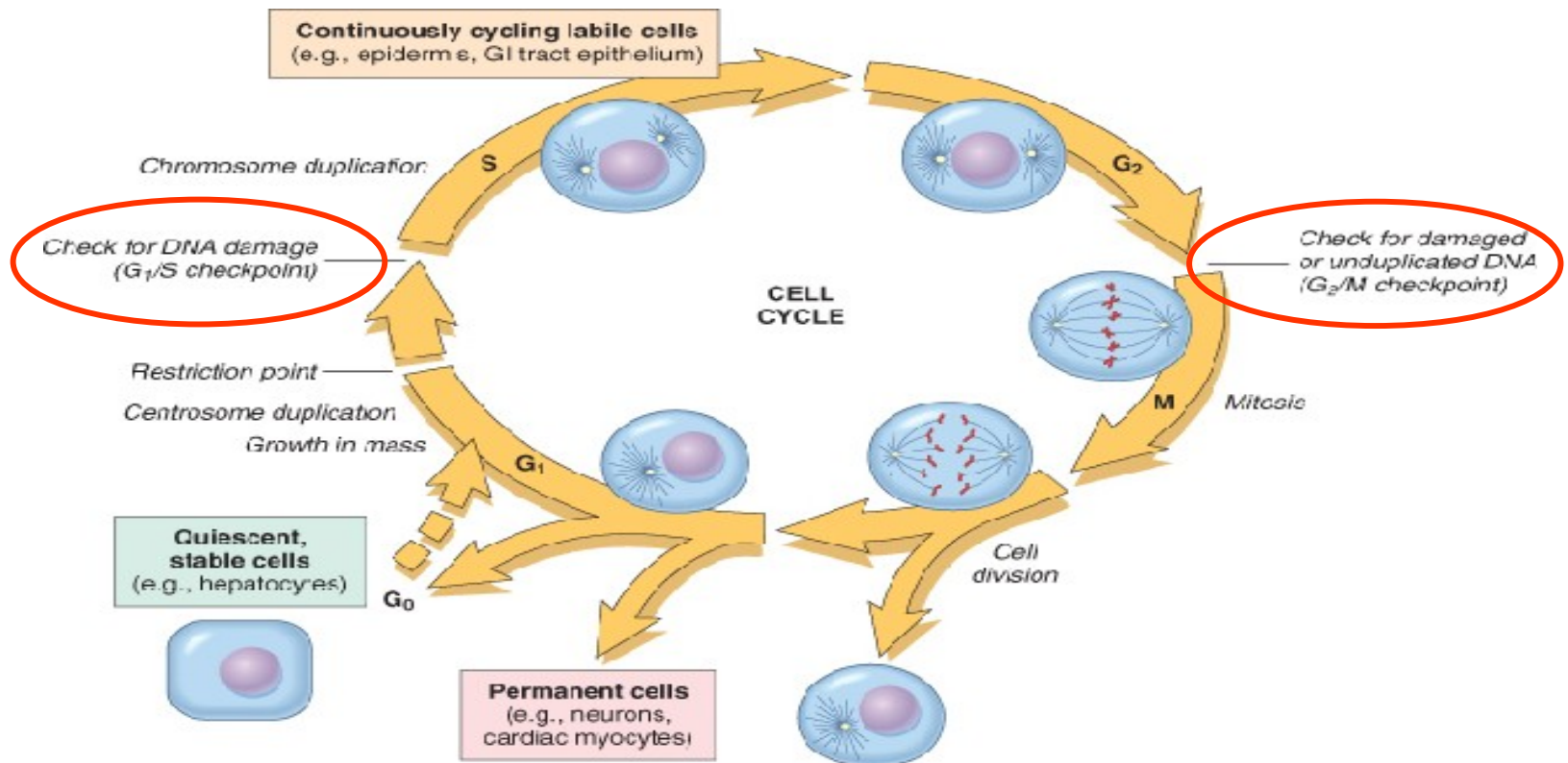


polymorphonuclear cells
(neutrophils)

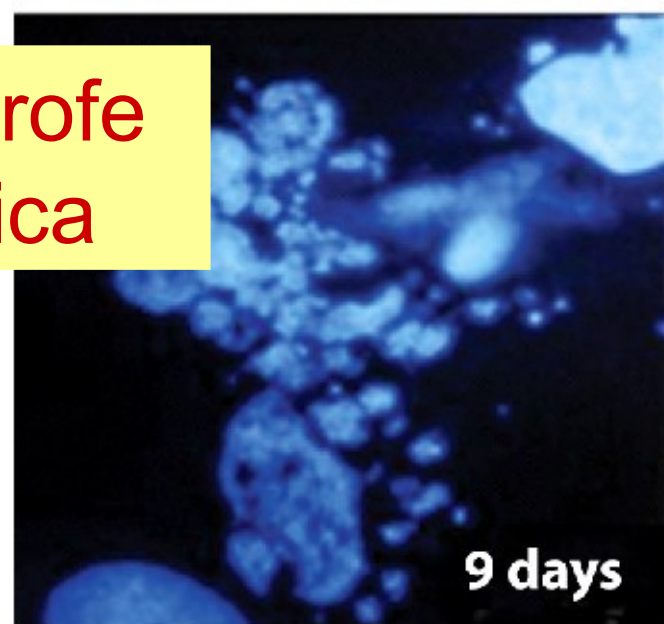
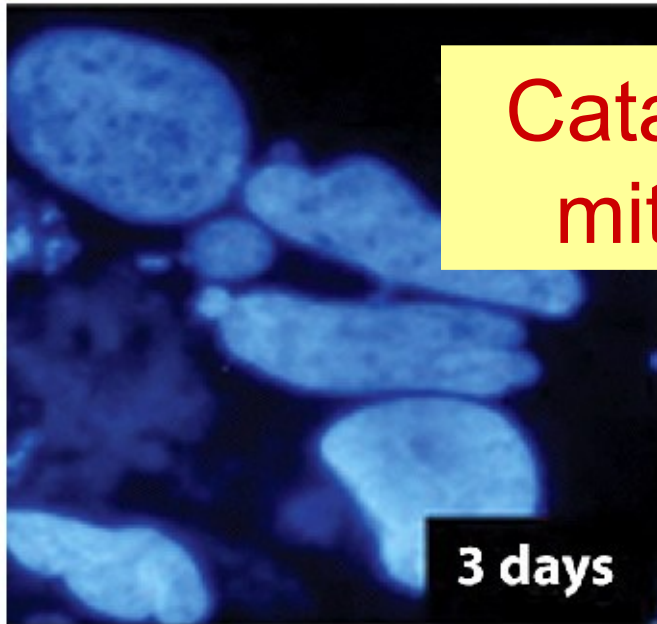
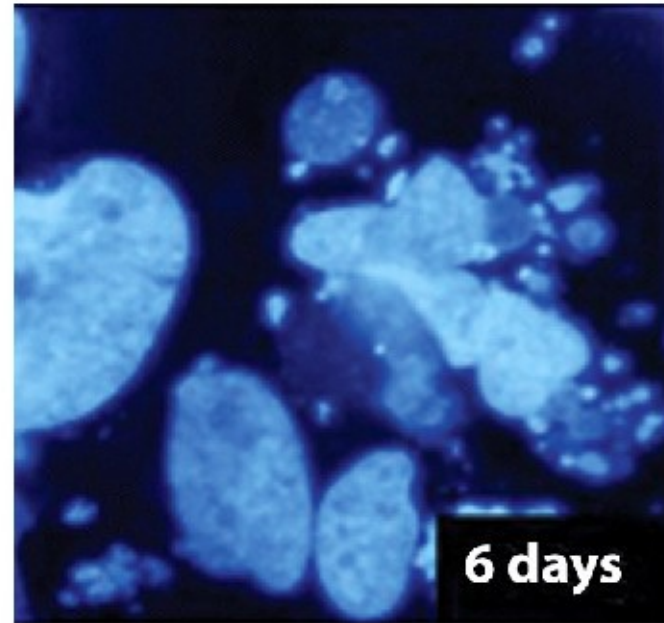
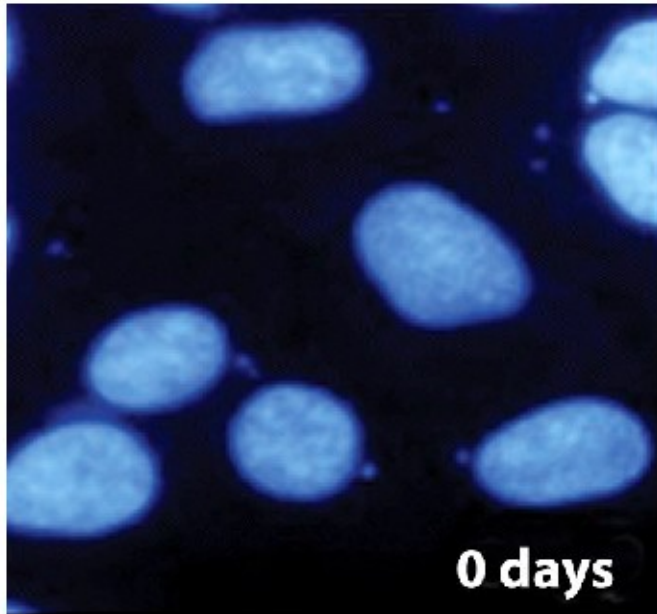
**ATRA +Chemio: remissione 75-85% dei pazienti trattati
(sopravvivenza ai 5 anni)**

Chemioterapia → Apoptosi Differenziazione

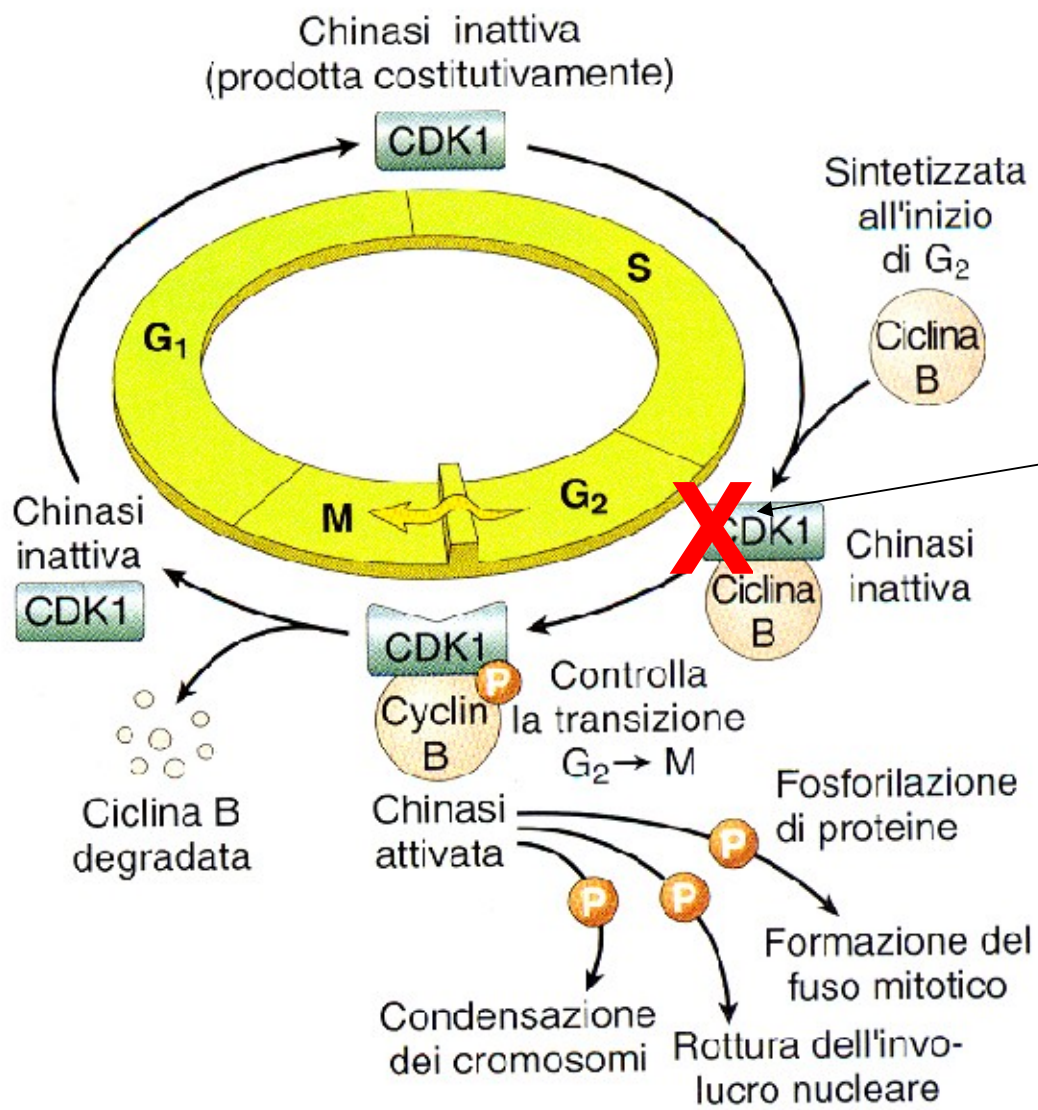
Strategia terapeutica:
Tumori che hanno superato un checkpoint del ciclo cellulare
(sistema di riparo del DNA)



Dexorubicina (dosi basse 50ng/ml) in cellule di epatoma (HuH-7)



Catastrofe
mitotica



P53
Guardiano del genoma

p21/waf

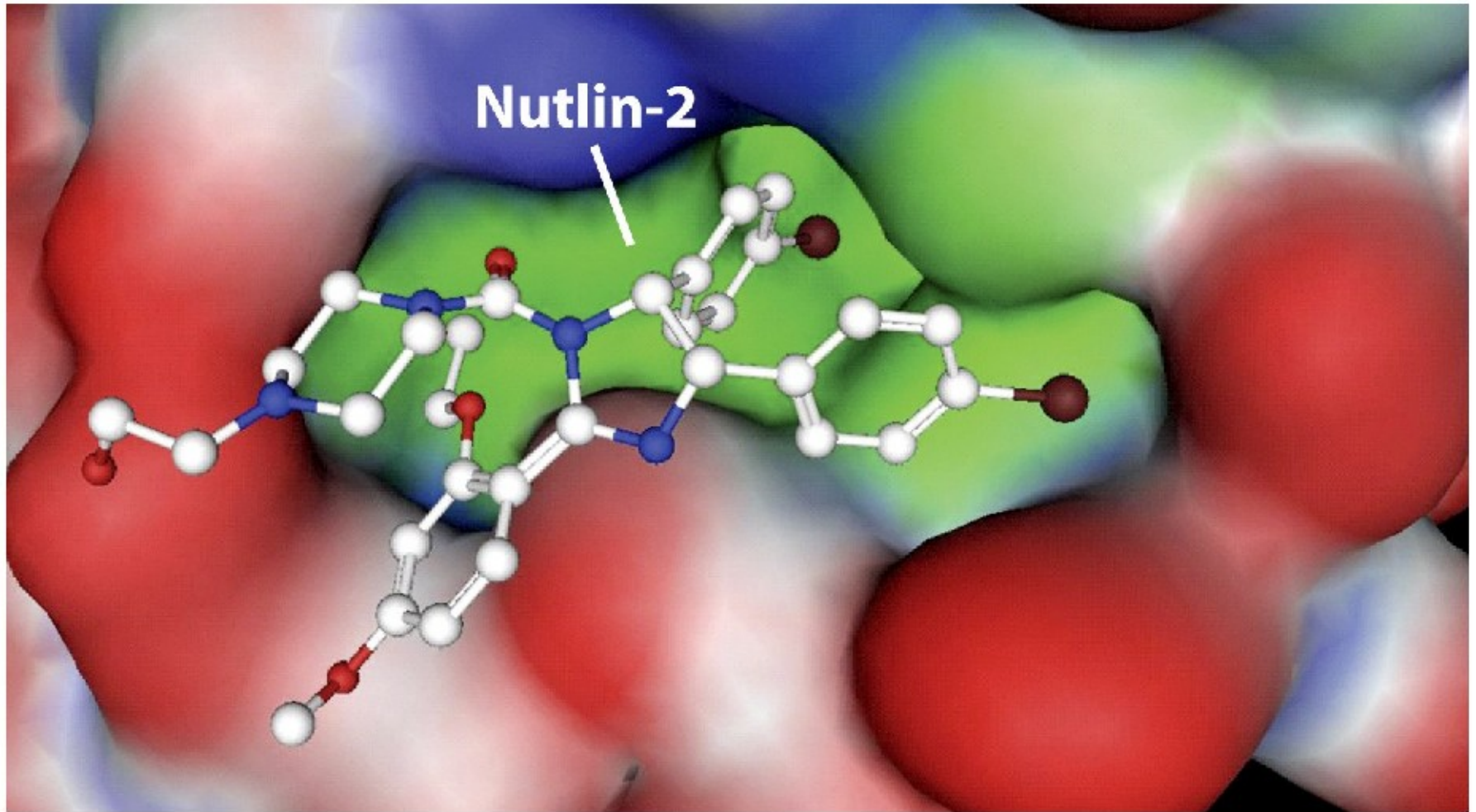
Inibitori delle CDK

Apoptosi

C

Regolazione dell'attività chinassica CDK1 da parte della ciclina B nella transizione G₂ → M

p53



Epigallocatechin (tè verde)

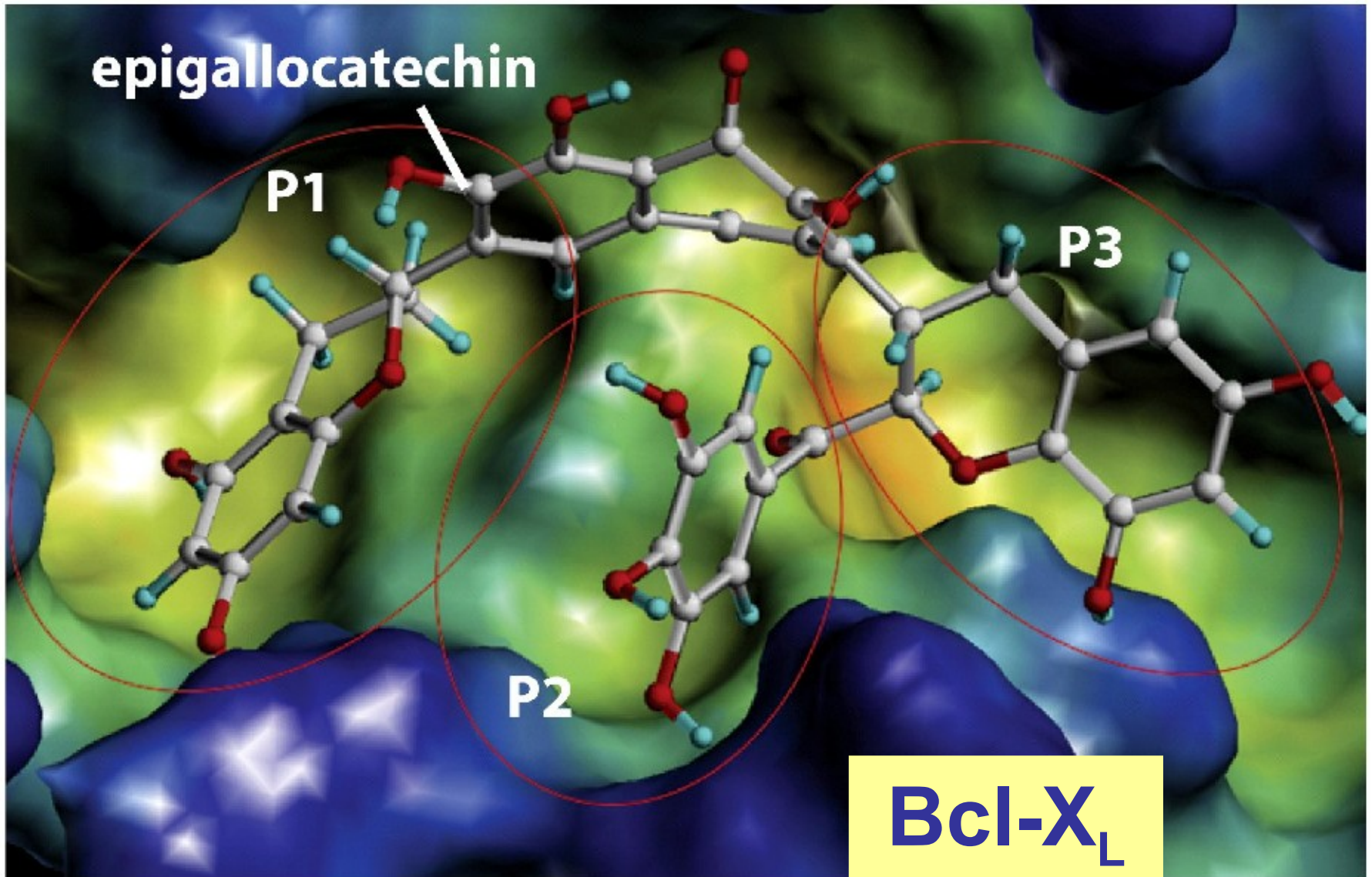


Figure 16.11b *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

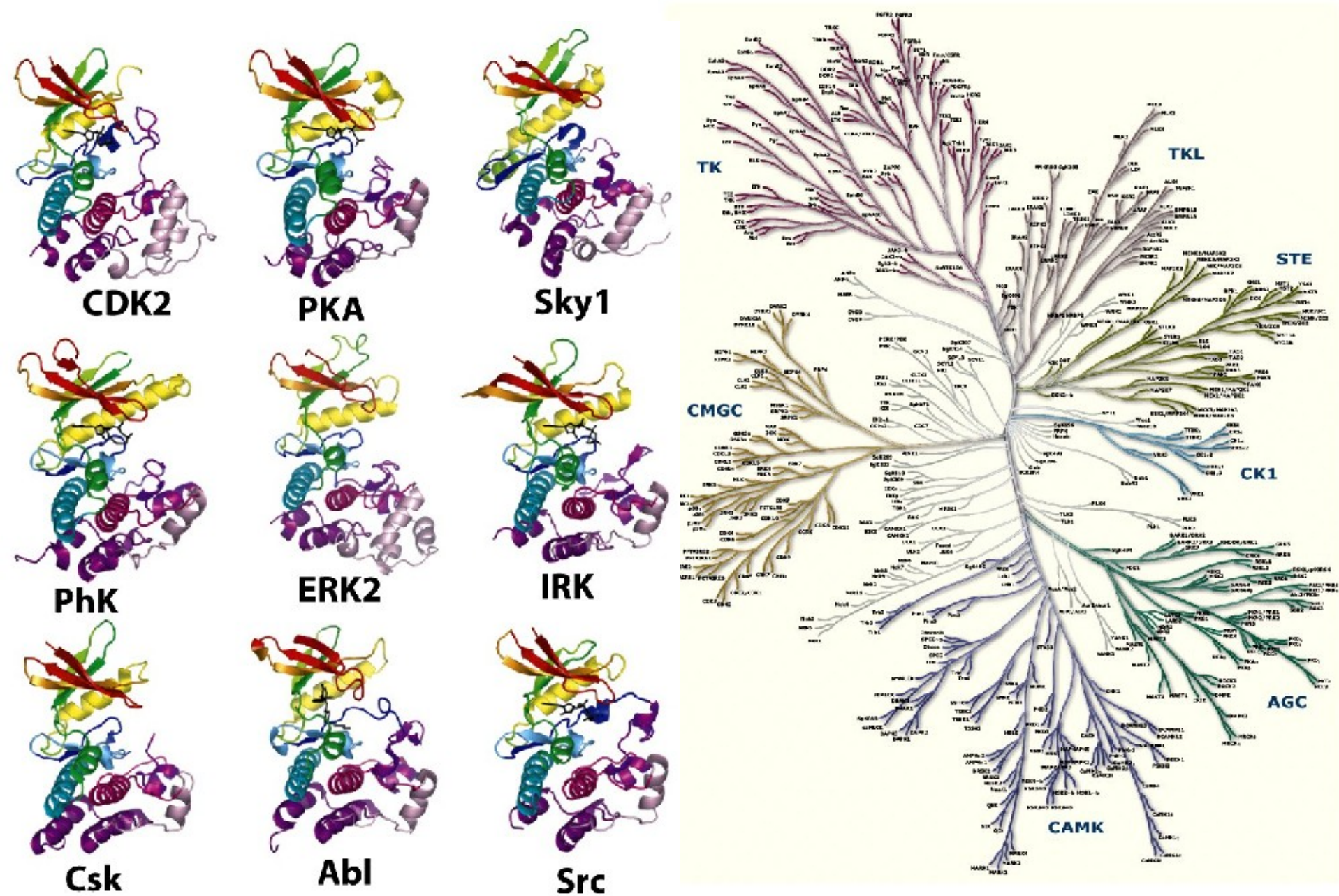
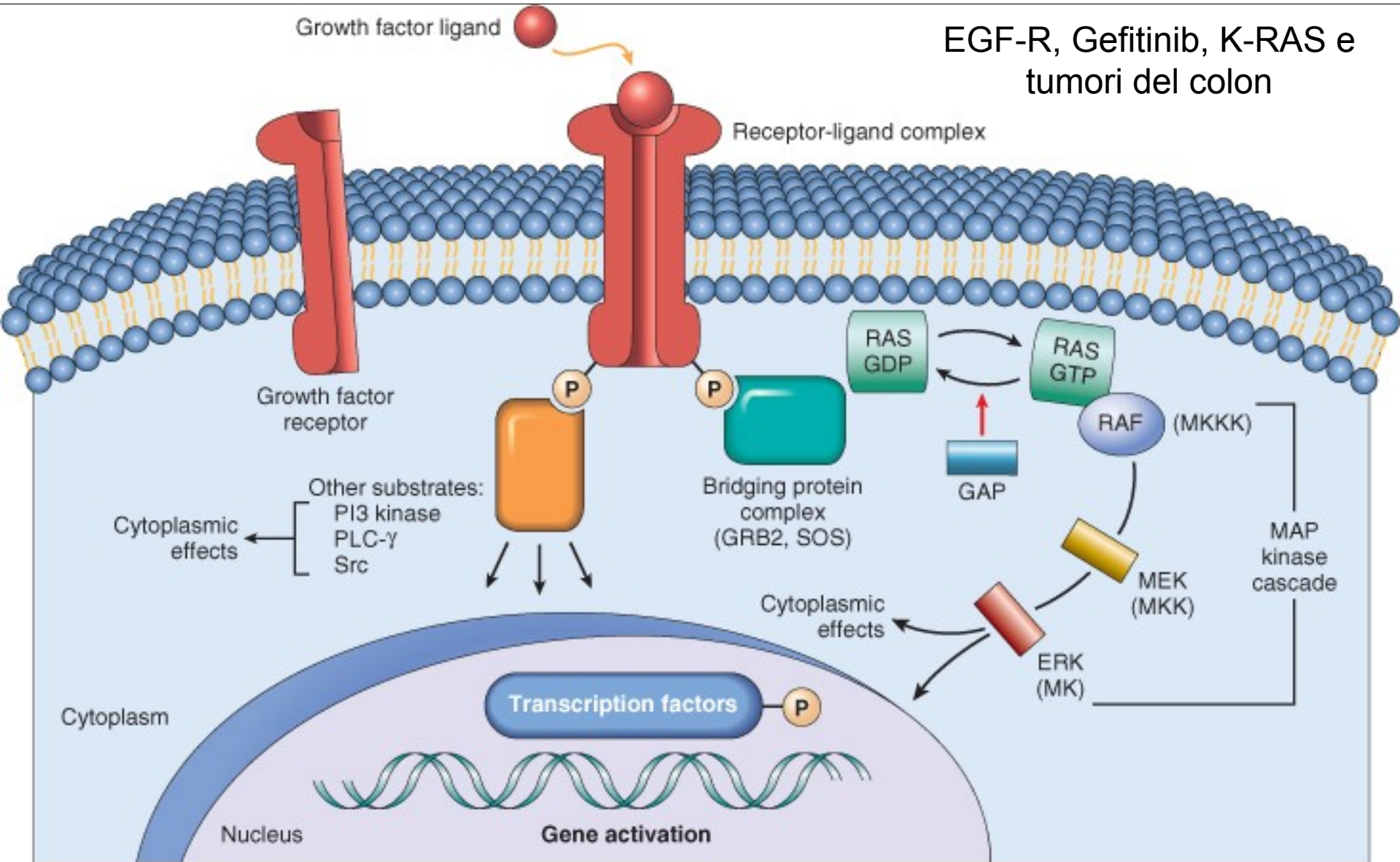


Figure 16.12 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

EGF-R, Gefitinib, K-RAS e tumori del colon



Cellule staminali

Nuove tecniche e nuove terapie.

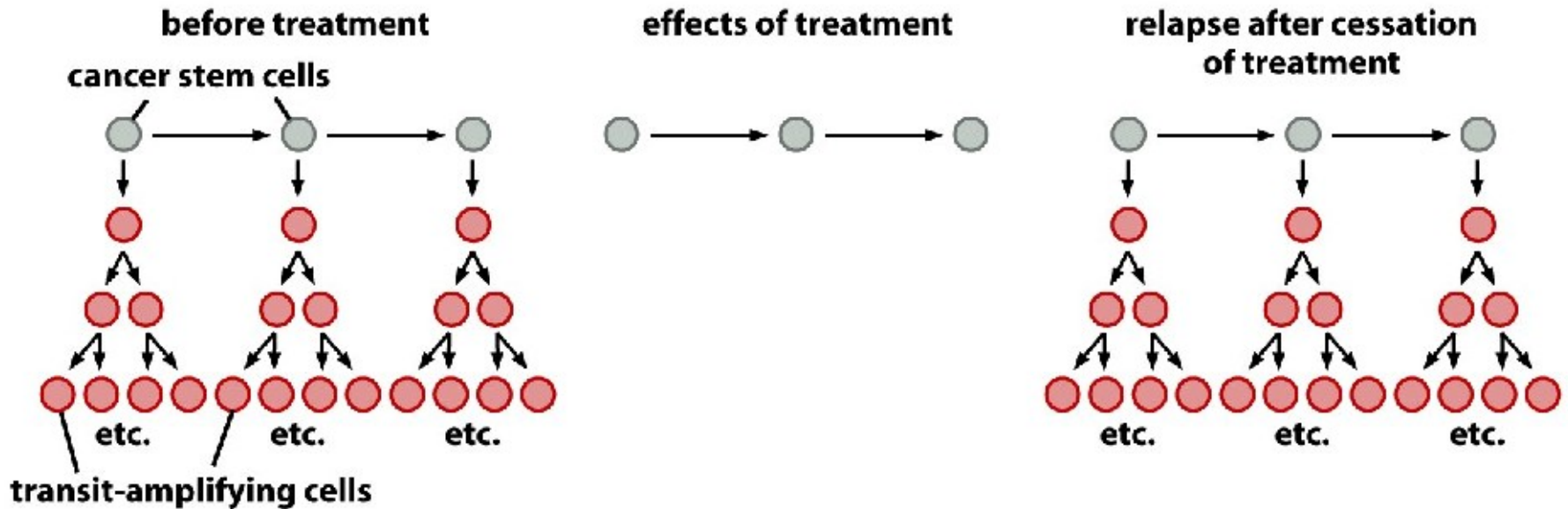
Cellula capace di dare origine a tutte le popolazioni cellulari di uno o più tessuti.

Di solito si riproduce lentamente ma per un numero indefinito di volte - almeno nell'arco della vita - ed è alquanto resistente a radiazioni ionizzanti e ad agenti che bloccano la riproduzione cellulare;

può riprodursi in maniera accelerata e ricostituire il tessuto o i tessuti per cui è predisposta.

Normalmente, da cellule staminali nascono sia nuove cellule staminali, sia cellule capaci di dividersi rapidamente, ma probabilmente solo un numero finito di volte, che cominciano anche il processo di differenziamento: queste ultime costituiscono il cosiddetto compartimento di espansione del tessuto.

Cellule staminali neoplastiche



Le cellule staminali neoplastiche pur essendo presenti in un numero ridotto nelle masse tumorali rispetto al totale (1-2%) , sono particolarmente resistenti alla chemioterapia e potrebbero anche essere le responsabili delle recidive.

Una **metastasi**, per svilupparsi, ha bisogno di avere al suo interno almeno una cellula staminale.

Se non ci sono cellule staminali, la metastasi non si forma.

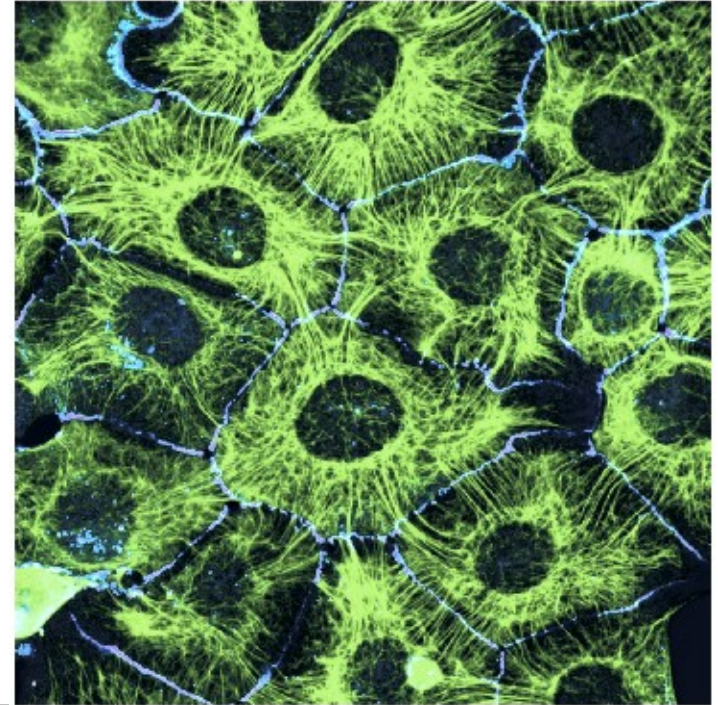
Se si riesce a colpire queste cellule, si colpisce la fonte del tumore.

Perché in un determinato tumore le metastasi si presentano in un organo piuttosto che in un altro?

Perdita della capacità di legarsi le une alle altre.

Affinità molecolari tra le cellule metastatiche e l'organo di destinazione

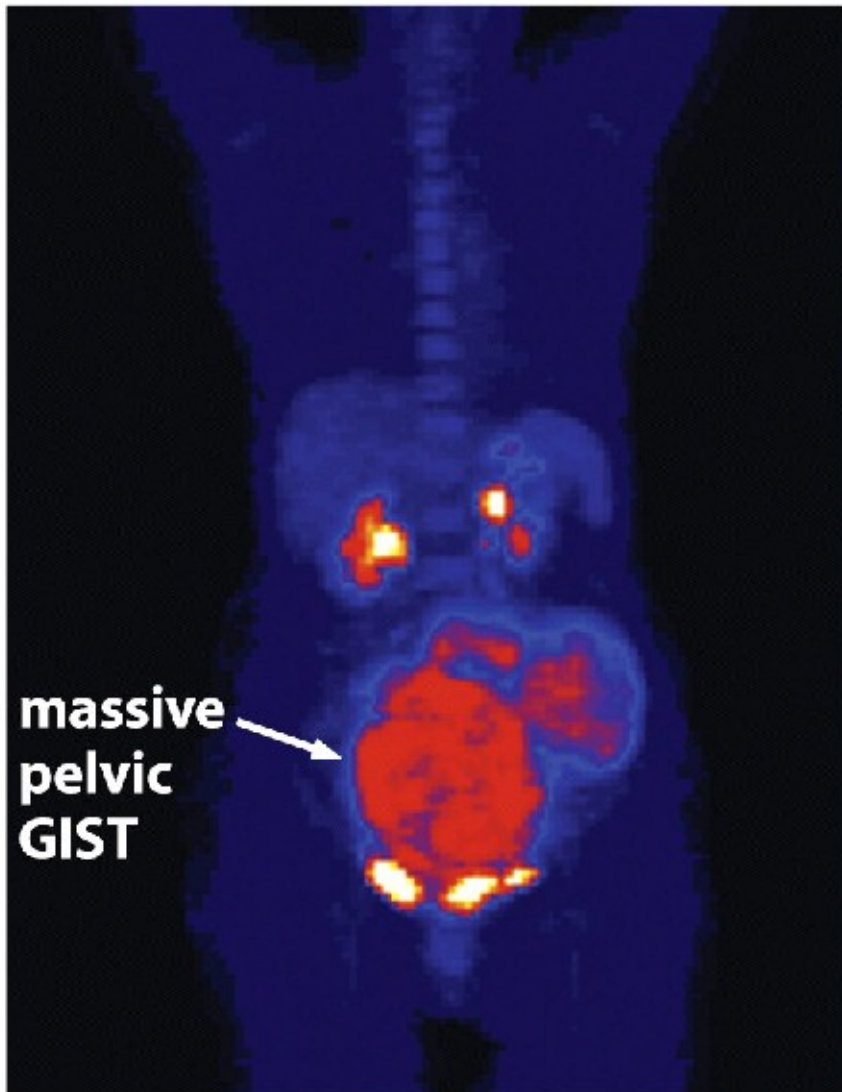
Geni di proteine di superficie, il cui ruolo è quello di farsi riconoscere dai tessuti per stabilire 'contatti preferenziali' con alcuni organi.



E' il gene alterato che consente alla **staminale tumorale** di esporre segnali fittizi, che le permettono di migrare attraverso il sistema circolatorio per andare a colonizzare organi lontani



before Gleevec



1 month later

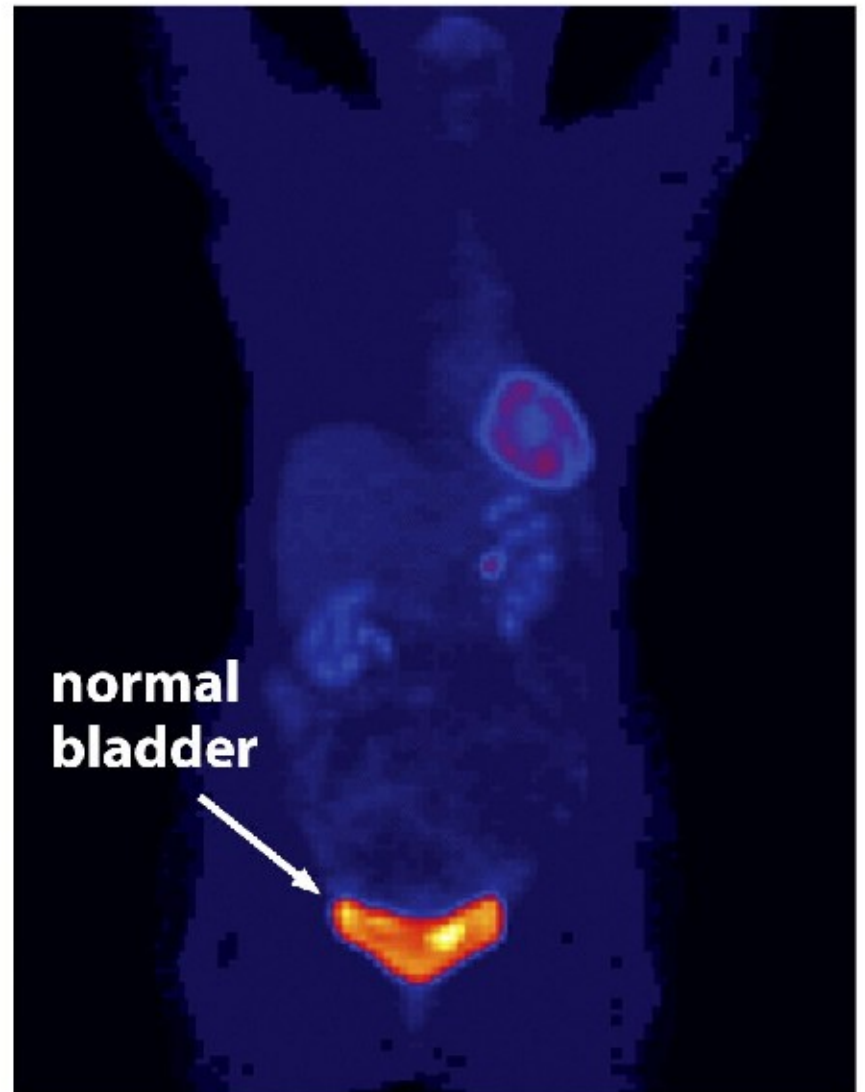


Figure 16.29 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)