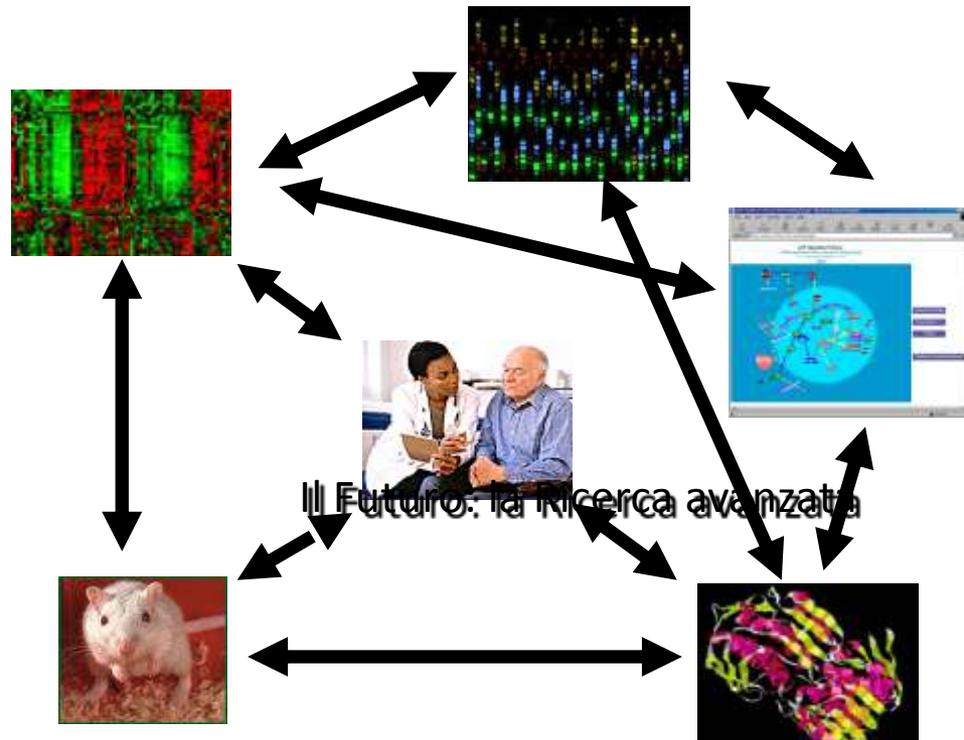


PROJEKT DIPLOMPATIENIN

Bolzano, 3 ottobre 2009



Maria Grazia Daidone
Dipartimento di Oncologia Sperimentale
Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale Tumori, Milano

E-mail: mariagrazia.daidone@istitutotumori.mi.it

Il punto di partenza:

Nessun uomo, nemmeno sotto tortura, può dire esattamente cosa sia un tumore.

J. Ewing, 1916

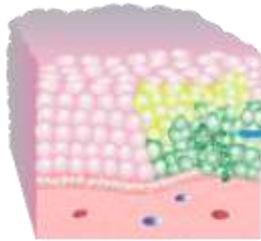
Adesso (2009) sappiamo che:

Il cancro è una malattia *dei geni* che insorge in seguito all'accumulo in una stessa cellula di alterazioni in geni che appartengono a categorie funzionalmente differenti (*oncogeni e geni oncosoppressori, geni coinvolti nel riparo del DNA*)

Solo in rari casi il guasto è già "scritto" all'origine ed ereditato in un gene che quindi è già "difettoso" alla nascita.



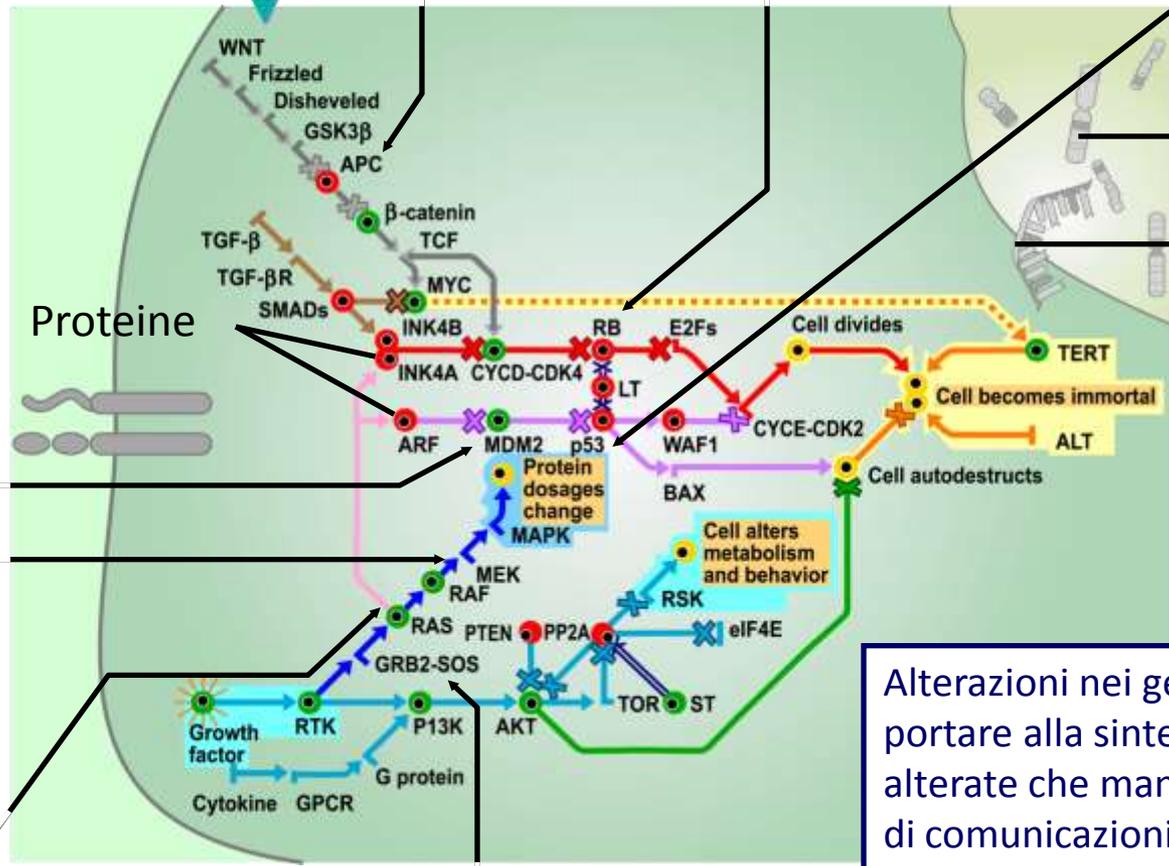
Cancro: un errore di comunicazione



Cancro al colon

Retinoblastoma, cancro a polmone, vescica, ossa, mammella

Molte neoplasie



Proteine

Sarcomi

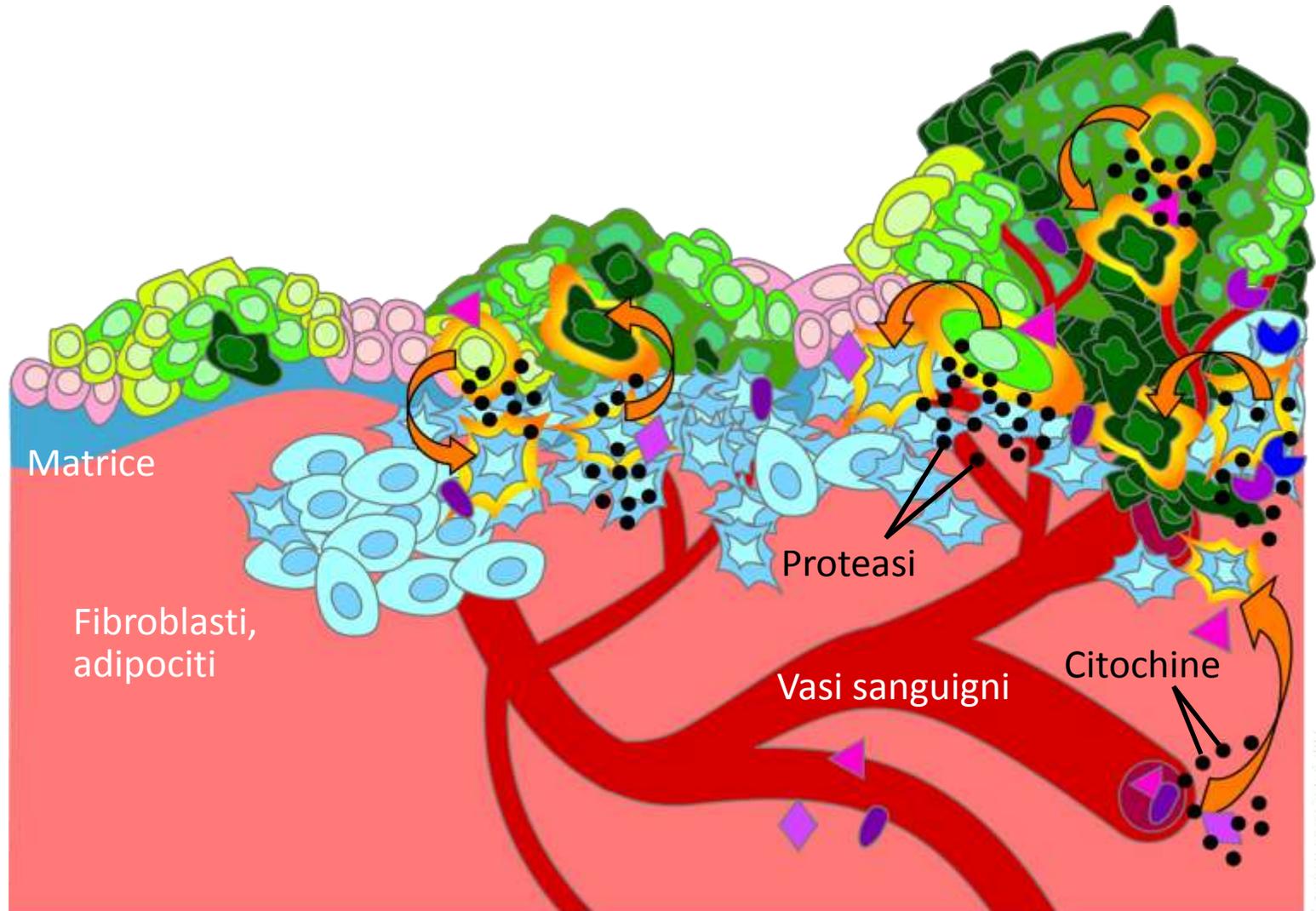
Leucemie, tumori al cervello, mammella, stomaco, polmone

Leucemie

Alcuni tumori neurologici

Alterazioni nei geni possono portare alla sintesi di proteine alterate che mandano in tilt la rete di comunicazioni all'interno della cellula.

La cellula tumorali invia e riceve messaggi dai tessuti circostanti creando un microambiente tumorale “corrotto”

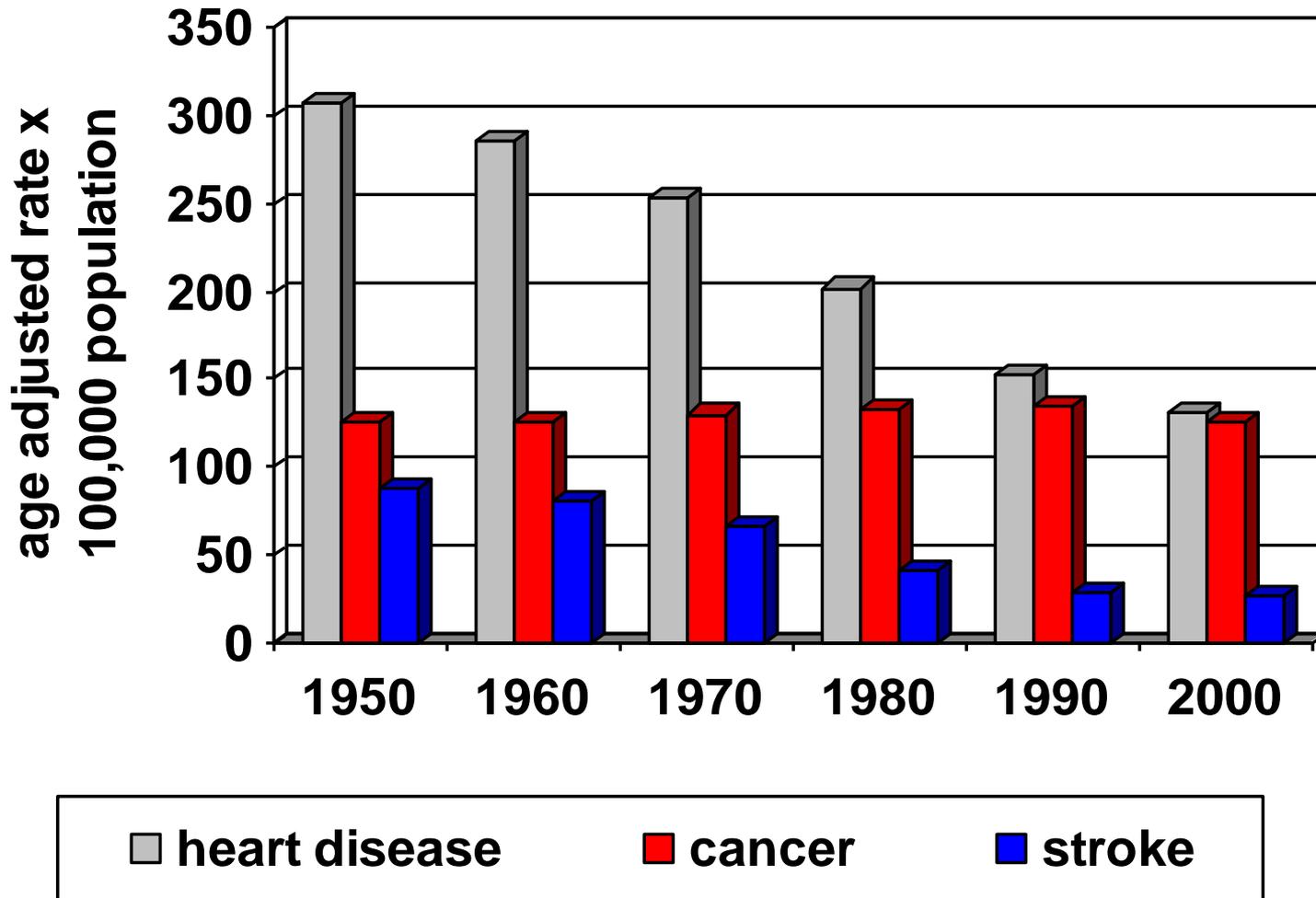


FORTUNE March 22, 2004

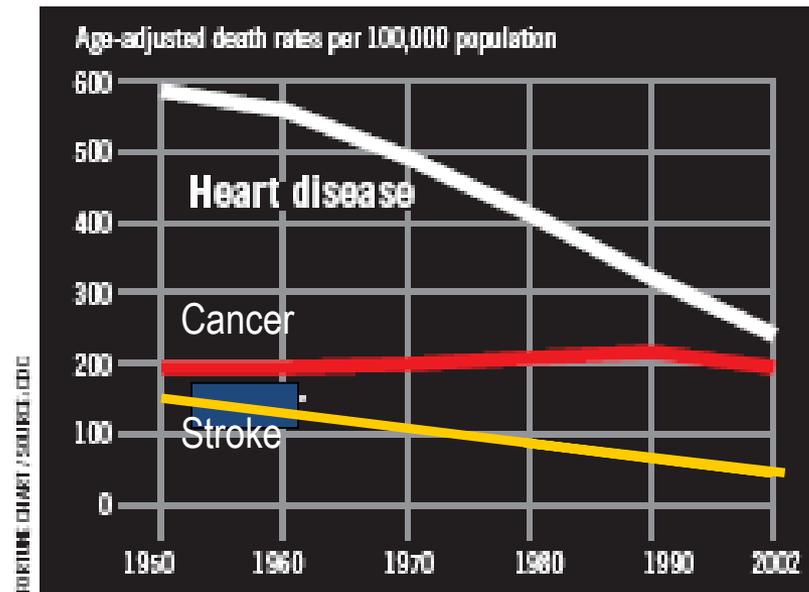
**WHY WE'RE
LOSING
THE WAR ON
CANCER**

BY CLIFTON LEAF

Death rate for leading illnesses



PUBLIC ENEMY NO. 1



La Situazione internazionale

- **Nel 2007 nel mondo sono stati diagnosticati oltre 12 milioni di nuovi casi di cancro e si sono avute circa 7,6 milioni di morti per queste malattie**
- **Le proiezioni prevedono per il 2050 circa 27 milioni di nuovi casi, e circa 17,5 milioni di morti per cancro se non migliorerà la nostra capacità di prevenire, diagnosticare e trattare le patologie oncologiche**

**Garcia et al, Global Cancer Facts & Figures 2007
Atlanta, GA, American Cancer Society 2007.**

FORTUNE March 22, 2004

**WHY WE'RE
LOSING
THE WAR ON
CANCER
[AND HOW TO WIN IT]**

BY CLIFTON LEAF

**CHANGING THE WAY WE THINK
ABOUT CANCER**

Cancer Stem Cell Hypothesis

- ❑ **i tumori derivano da cellule staminali/progenitori tissutali**
- ❑ **la crescita tumorale è sostenuta da cellule con caratteristiche di staminalità**

Identificazione/ caratterizzazione di “cancer stem cells”: da un punto di vista pratico.....

**farmaci
contro le
“cancer**

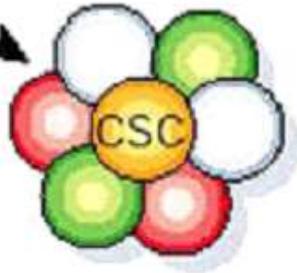
**il tumore perde la
capacità di
produrre nuove
cellule**



**farmaci
che uccidono le
cellule tumorali
non
tumorigeniche**



**il tumore
inizialmente si
riduce, ma
successivamente
riprende a crescere**



**il tumore
degenera**

Strumenti di 'Nuova Generazione' per il sequenziamento stanno fornendo nuove opportunità per una analisi comprensiva del genoma tumorale

- **Capacità di analisi superiore ad un Gigabase per “corsa”**
- **Drastica riduzione nei costi per l'analisi**
- **Applicazioni: DNA, RNA, cromatina (i.e. epigenoma)**

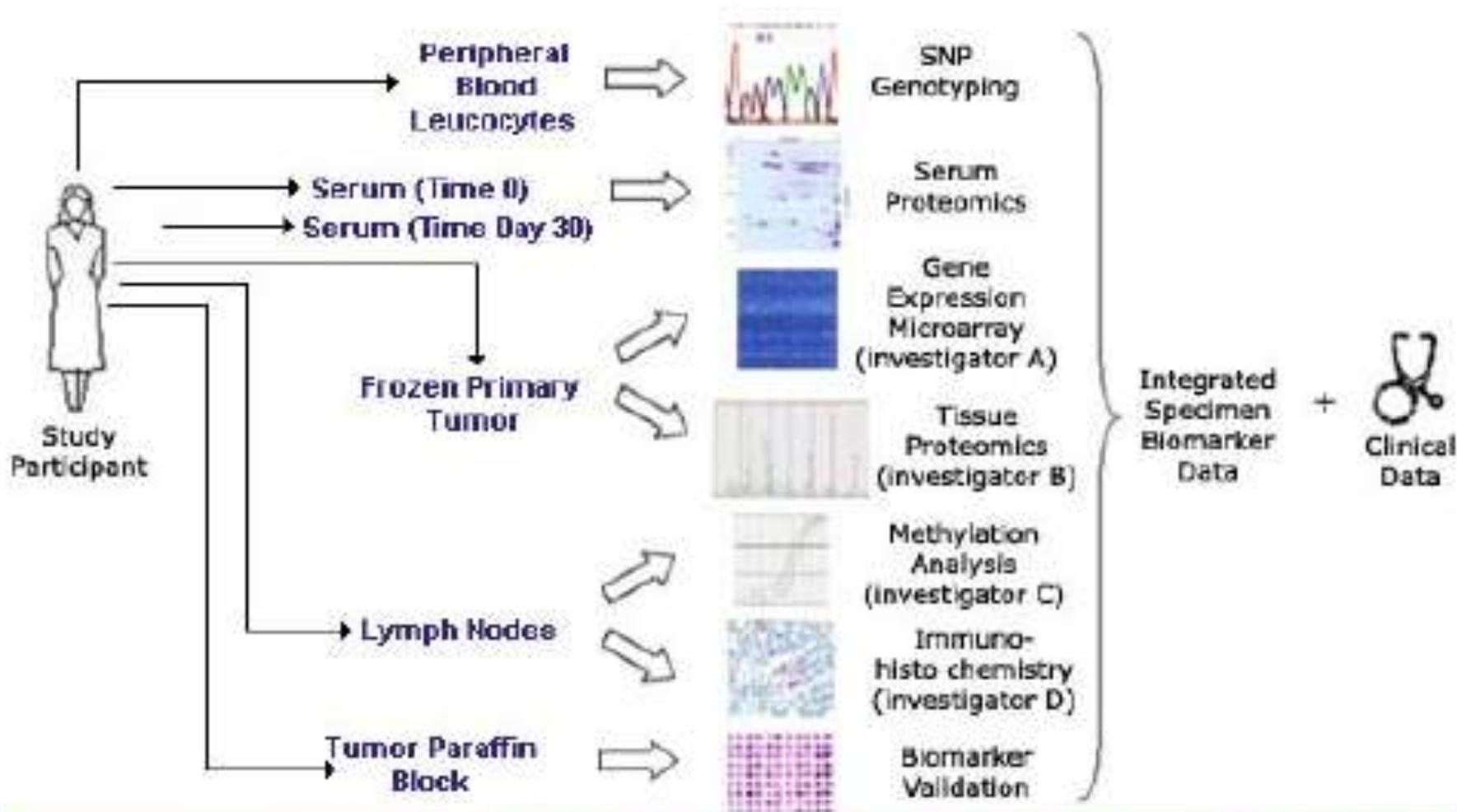


Illumina/Solexa



ABI/SOLiD

il Futuro: la Ricerca avanzata



• Core

• Experimental AE

• Clinical AE



MOLECULAR MEDICINE

Beating cancer

Oct 16th 2004
From The Economist print edition

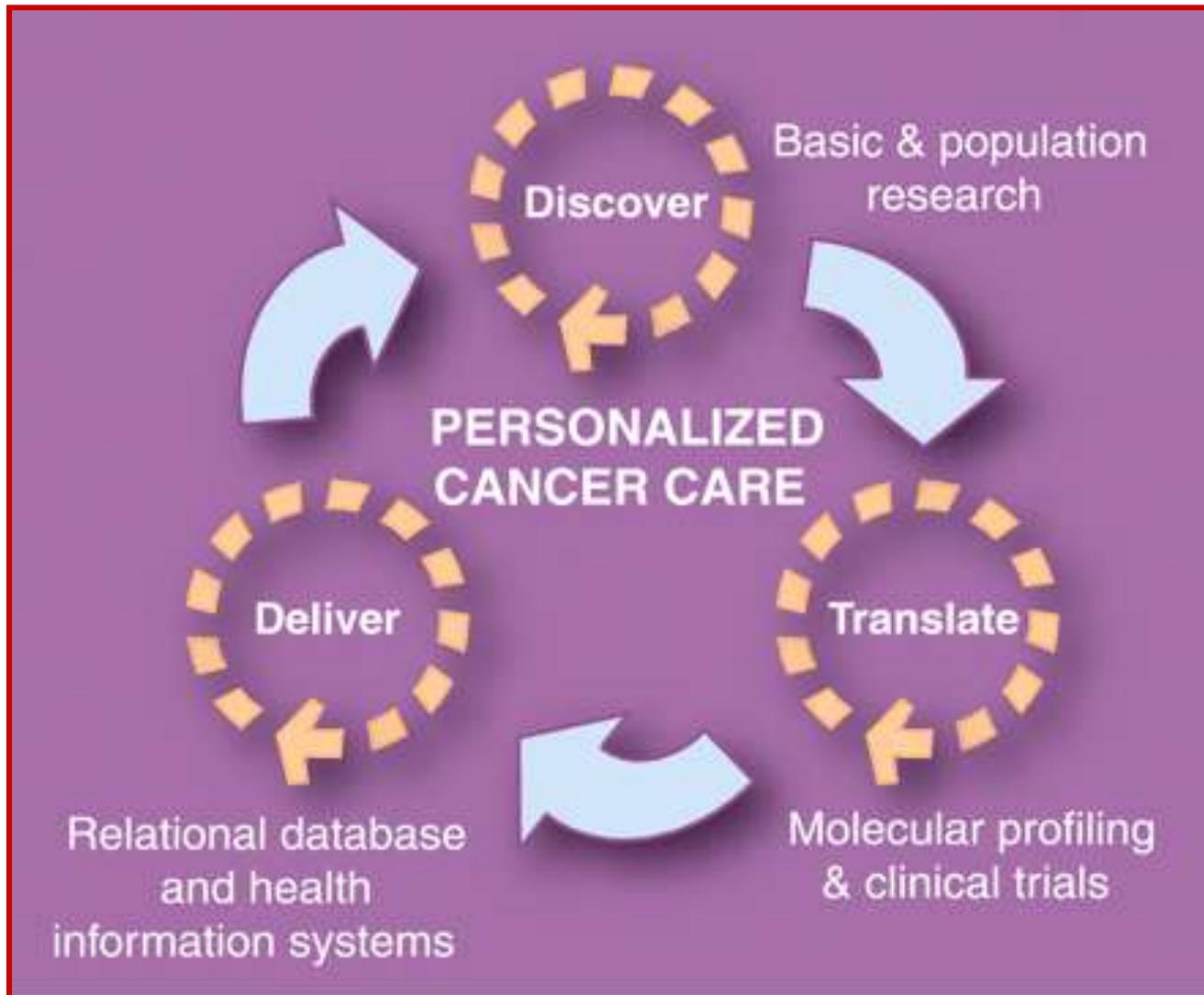
The war on cancer is entering a new phase

"CANCER" is one of those words that sends shivers down the spine. The phrase "battle with cancer" is a headline writer's cliché. And the military metaphor was

Le Promesse

- ✓ **Terapie contro bersagli molecolari**
- ✓ **Seek & Control invece di Search & Destroy**
- ✓ **Test genetici**
- ✓ **Ridotta Tossicità**
- ✓ **Capacità predittiva/preventiva**
- ✓ **Farmaci efficaci per il singolo tumore/paziente**
- ✓ **LA CURA**

il Futuro: la Ricerca avanzata



Come/perchè si utilizzano campioni biologici nella ricerca

I campioni biologici sono necessari per:



il Futuro: la Ricerca avanzata

Medicina Molecolare

Branca della Medicina che sviluppa approcci per diagnosi, cura e prevenzione delle malattie in base alla comprensione di meccanismi di azione e interazione di geni, proteine e altre molecole della cellula

Medicina Personalizzata

Procedure mediche “disegnate” per il singolo paziente o per la malattia di un singolo paziente in base a specifiche caratteristiche molecolari

Ricerca Traslazionale

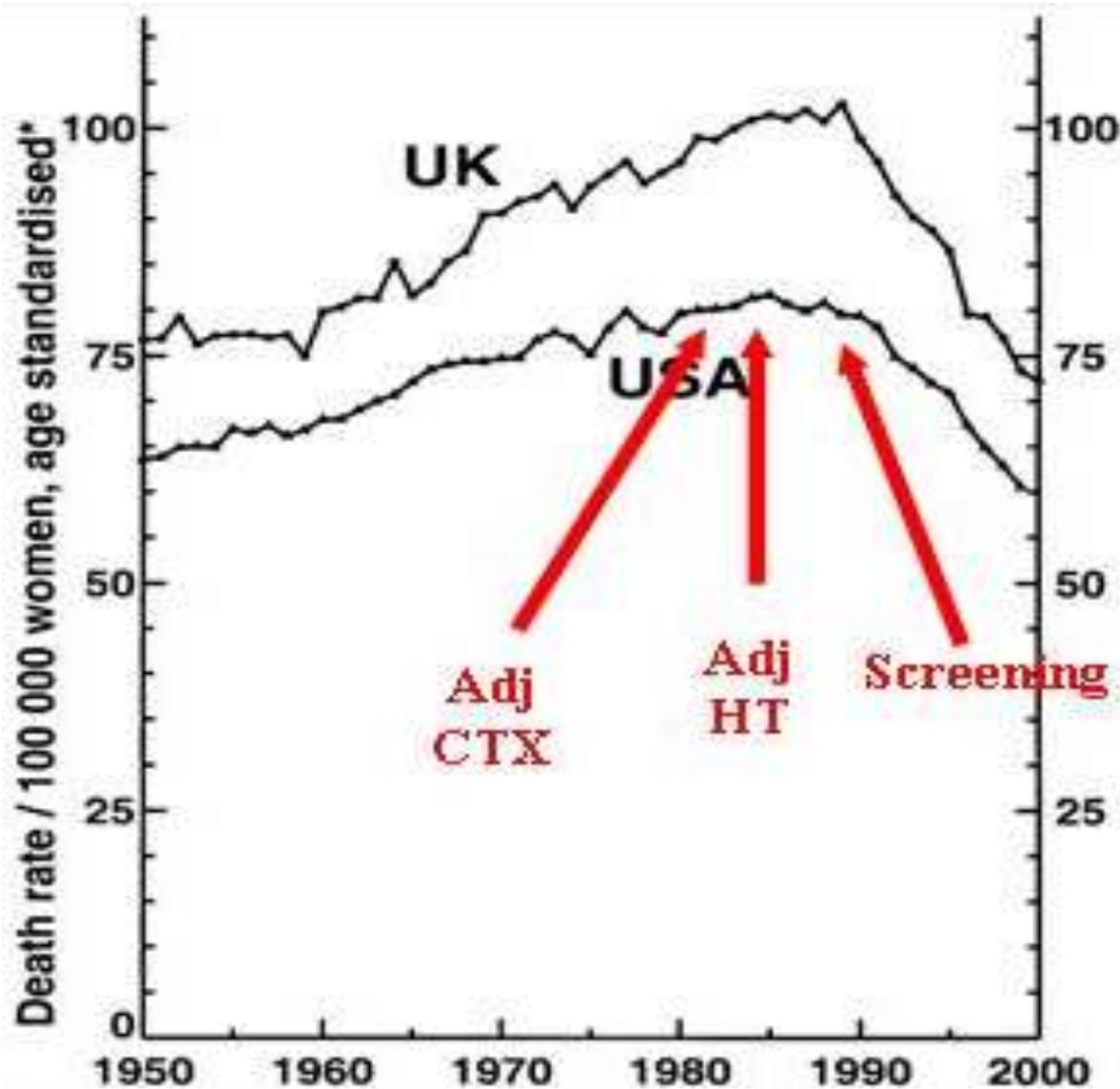
Un ponte tra laboratorio e clinica al fine di rendere disponibili farmaci o strategie terapeutiche con un rapporto beneficio/rischio favorevole e con valore aggiunto



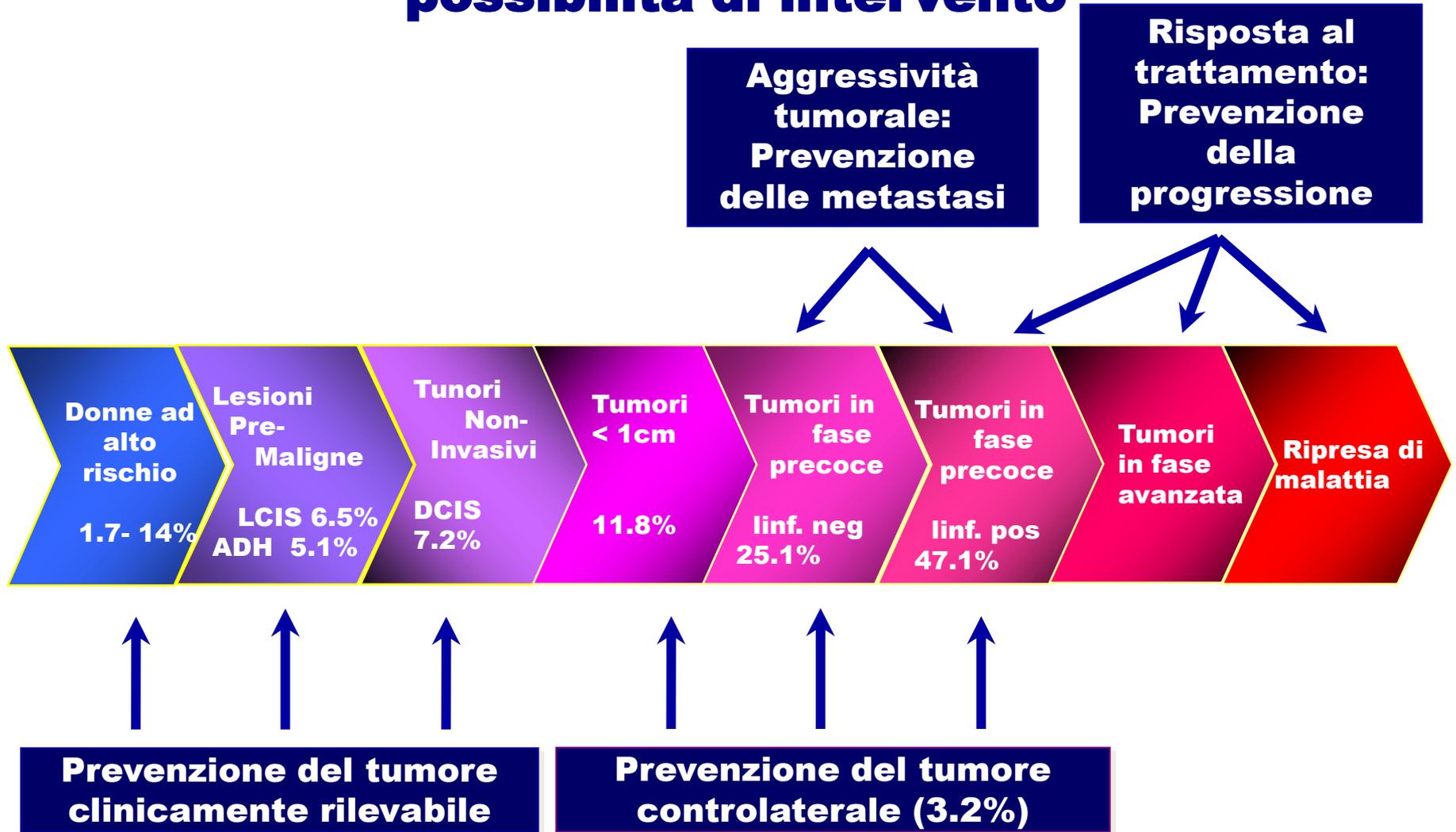
Image courtesy of Science, May 26, 2006

Diminuzione della mortalità Gran Bretagna & USA per carcinoma della mammella nelle donne di 50-69 anni

modified from Peto et al., Lancet 355:1822, 2000



Progressione nel carcinoma della mammella: possibilità di intervento

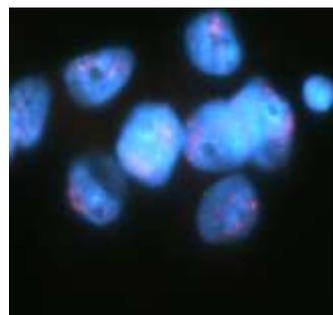
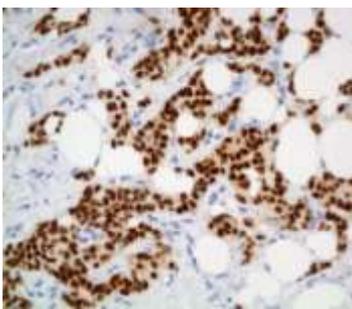
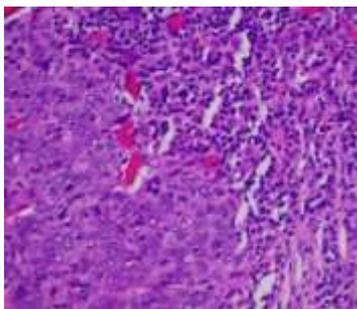


Diagnostica oncologica: Passato & Presente

XIX secolo

Anni '80

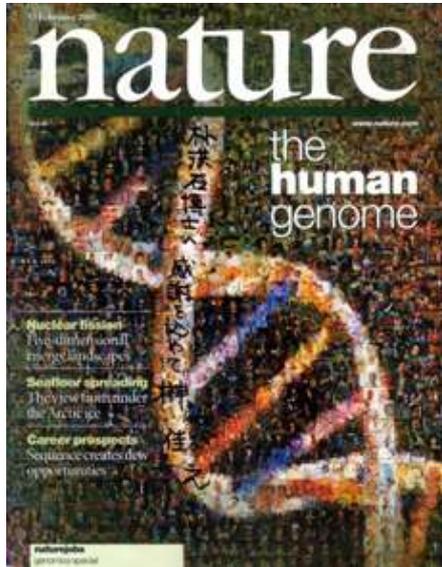
2000



—————> —————>
Istologia Predizione in base ad
un singolo gene

THE HUMAN GENOME

Il sequenziamento del genoma umano ha aperto nuove prospettive alla ricerca

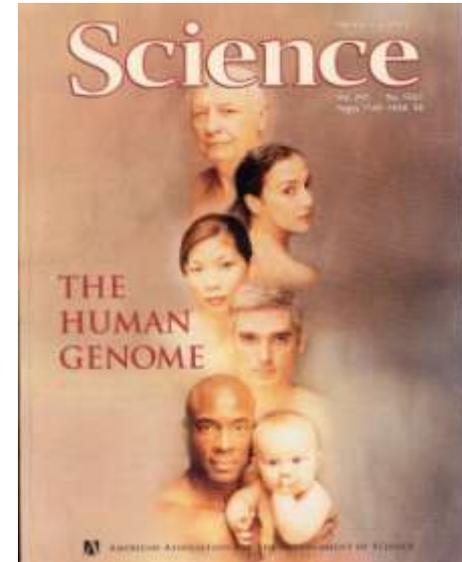


The International Human Genome Consortium
Initial sequencing and analysis of the human genome
Nature, 409, February 15, 860-921 (2001)

Genomica



studio del genoma
Strutturale
sequenza globale dei
genomi degli organismi
Funzionale
funzione dei geni



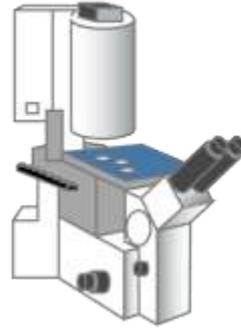
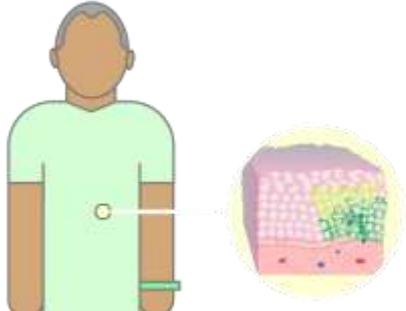
Venter et al. (Celera)
The Sequence of the Human Genome
Science, 291, February 16, 1304-1351 (2001)

Enormi database con accesso libero permettono di verificare rapidamente sequenze ignote e contengono, quando disponibili, dati biofunzionali associati alle sequenze geniche catalogate

Stato attuale delle
conoscenze sui tumori



L'Oncologia nel III Millennio: la Diagnostica Molecolare



In passato

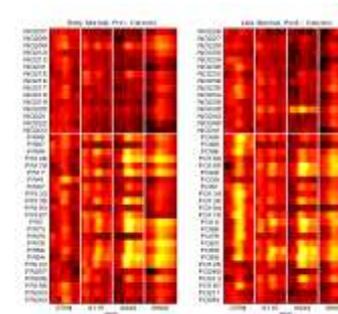
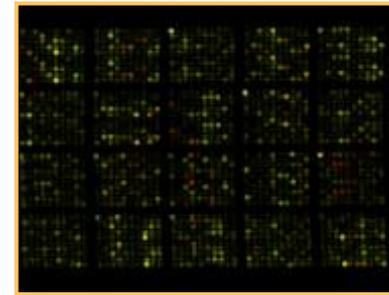
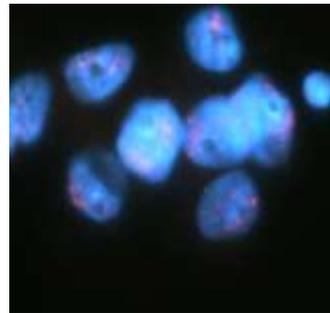
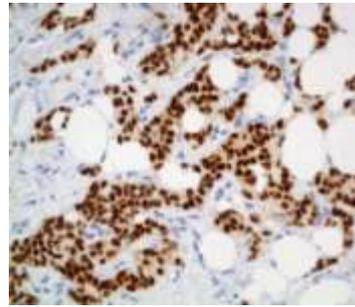
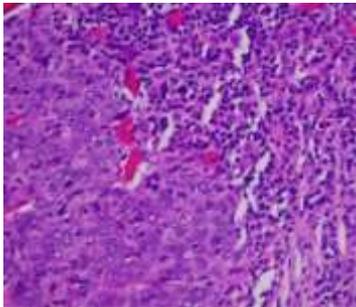
Diagnostica oncologica: Passato, Presente & Futuro

XIX secolo

Anni '80

2000

XXI secolo (?)



DNA arrays
SNP analisi
PCR multiple

Proteomica

Istologia

Predizione in base ad
un singolo gene

Predizione in base a
molti geni (?)

il Futuro: la Ricerca avanzata

Medicina Molecolare

Branca della Medicina che sviluppa approcci per diagnosi, cura e prevenzione delle malattie in base alla comprensione dei meccanismi di azione e interazione di geni, proteine e altre molecole della cellula

Medicina Personalizzata

Procedure mediche “disegnate” per il singolo paziente o per la malattia di un singolo paziente in base a specifiche caratteristiche molecolari



Image courtesy of Science, May 26, 2006