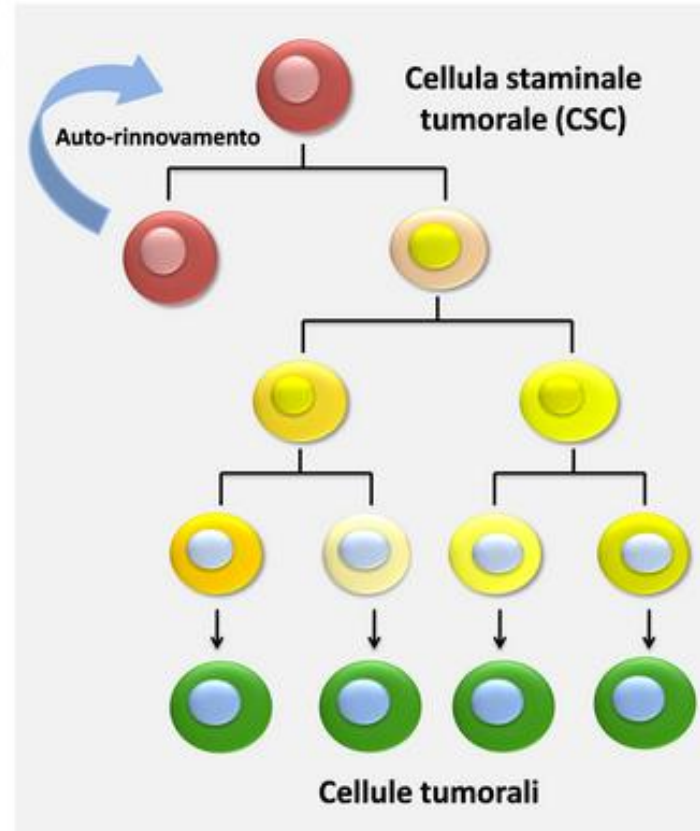


# **Approcci terapeutici contro il cancro**



# Cellule staminali tumorali (CST)



Secondo questa teoria il tumore insorge da mutazioni a carico di cellule staminali presenti nei tessuti.



## A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice

TSVEE LAPIDOT, CHRISTIAN SIRARD, JOSEF VORMOOR, BARBARA MURDOCH, TRANG HOANG\*, JULIO GACERES-CORTES\*, MARK MINDEN†, BRUCE PATERSON‡, MICHAEL A. CALIGIURI§ & JOHN E. DICK

Department of Genetics, Research Institute, Hospital for Sick Children and Department of Molecular and Medical Genetics, University of Toronto, 555 University Avenue, Toronto, Ontario M5G 1X8, Canada

\*Clinical Research Institute, Montreal, Quebec H2W 1R7, Canada

†Department of Medicine and ‡Department of Oncologic Pathology, Princess Margaret Hospital, Toronto, Ontario M4X 1K9, Canada

§Department of Medicine, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, New York 14263-0001, USA

¶To whom correspondence should be addressed.

**MOST** human acute myeloid leukaemia (AML) cells have limited proliferative capacity, suggesting that the leukaemic clone may be maintained by a rare population of stem cells<sup>1-5</sup>. This putative leukaemic stem cell has not been characterized because the available *in vitro* assays can only detect progenitors with limited proliferative and replating potential<sup>4-7</sup>. We have now identified an AML-initiating cell by transplantation into severe combined immune-deficient (SCID) mice. These cells homed to the bone marrow and proliferated extensively in response to *in vivo* cytokine treatment, resulting in a pattern of dissemination and leukaemic cell morphology similar to that seen in the original patients. Limiting dilution analysis showed that the frequency of these leukaemia-initiating cells in the peripheral blood of AML patients was one engraftment unit in 250,000 cells. We fractionated AML cells on the basis of cell-surface-marker expression and found that the leukaemia-initiating cells that could engraft SCID mice to produce large numbers of colony-forming progenitors were CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>; however, the CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> and CD34<sup>-</sup> fractions contained no cells with these properties. This *in vivo* model replicates many aspects of human AML and defines a new leukaemia-initiating cell which is less mature than colony-forming cells.

- Descritte per la prima volta nel lavoro sopracitato (Lapidot Nature 1994. Sono state isolate in altri tumori solidi (mammella, colon, mesotelioma).
- Marcatori specifici
- Bassissimo numero richiesto per generare tumori in animali
- **Crescita lenta**
- **Elevata resistenza ai farmaci (per aumentata efficienza dei meccanismi di riparazione del DNA e per aumento dell'espressione e dell'attività delle pompe di efflusso per i farmaci)**



# The bad luck hypothesis

[Science](#). 2015 Jan 2;347(6217):78-81. doi: 10.1126/science.1260825.

## **Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions.**

[Tomasetti C](#)<sup>1</sup>, [Vogelstein B](#)<sup>2</sup>.

### Author information

#### **Abstract**

Some tissue types give rise to human cancers millions of times more often than other tissue types. Although this has been recognized for more than a century, it has never been explained. Here, we show that the lifetime risk of cancers of many different types is strongly correlated (0.81) with the total number of divisions of the normal self-renewing cells maintaining that tissue's homeostasis. These results suggest that only a third of the variation in cancer risk among tissues is attributable to environmental factors or inherited predispositions. The majority is due to "bad luck," that is, random mutations arising during DNA replication in normal, noncancerous stem cells. This is important not only for understanding the disease but also for designing strategies to limit the mortality it causes.

Copyright © 2015, American Association for the Advancement of Science.



## Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development

Song Wu<sup>1,2</sup>, Scott Powers<sup>1,2,3</sup>, Wei Zhu<sup>1,2</sup> & Yusuf A. Hannun<sup>2,3,4,5</sup>

Recent research has highlighted a strong correlation between tissue-specific cancer risk and the lifetime number of tissue-specific stem-cell divisions. Whether such correlation implies a high unavoidable intrinsic cancer risk has become a key public health debate with the dissemination of the 'bad luck' hypothesis. Here we provide evidence that intrinsic risk factors contribute only modestly (less than ~10–30% of lifetime risk) to cancer development. First, we demonstrate that the correlation between stem-cell division and cancer risk does not distinguish between the effects of intrinsic and extrinsic factors. We then show that intrinsic risk is better estimated by the lower bound risk controlling for total stem-cell divisions. Finally, we show that the rates of endogenous mutation accumulation by intrinsic processes are not sufficient to account for the observed cancer risks. Collectively, we conclude that cancer risk is heavily influenced by extrinsic factors. These results are important for strategizing cancer prevention, research and public health.

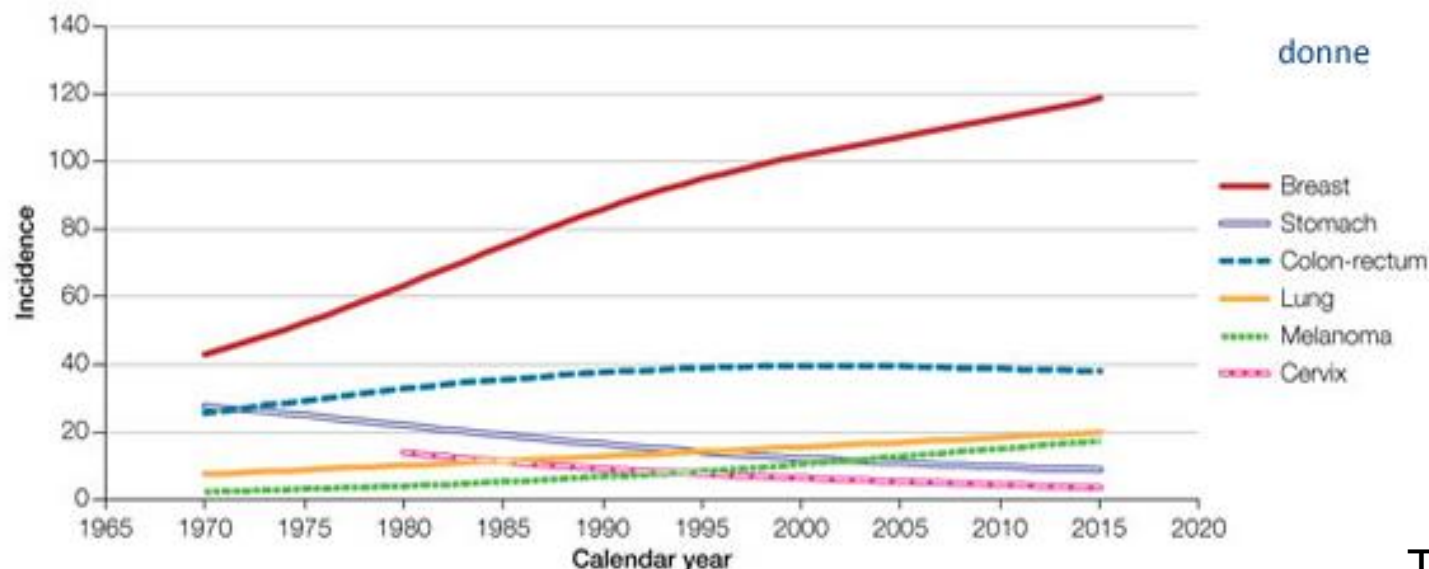
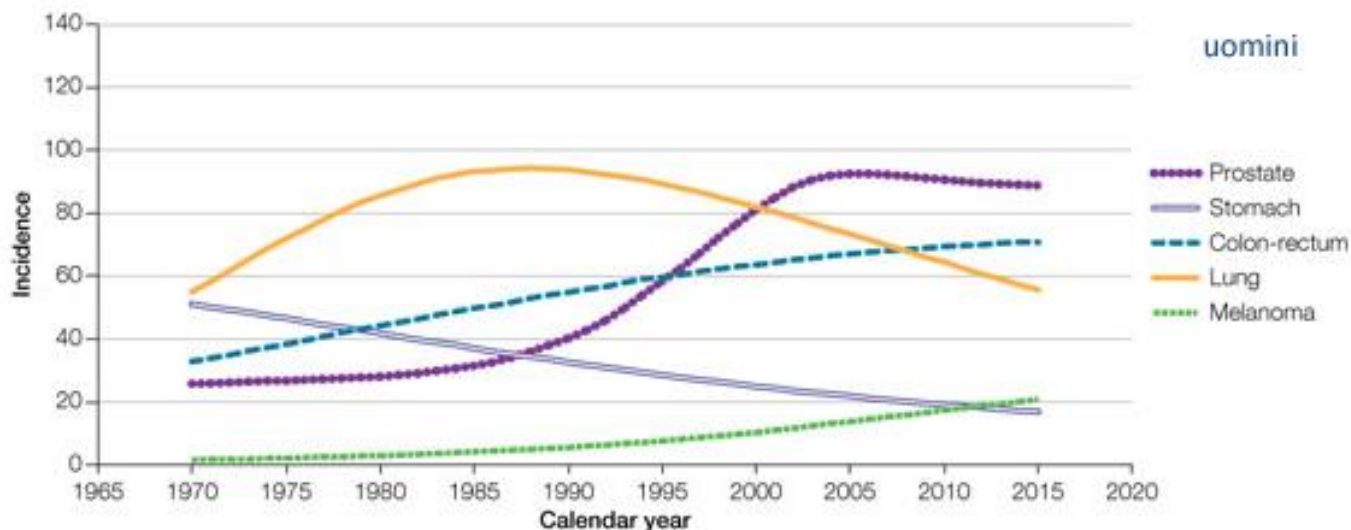


# Fattori di rischio per l'insorgenza del cancro

- Fumo di sigaretta
- Raggi ultravioletti: basalioma (tumore dello strato basale dell'epidermide) e melanoma (melanociti)
- Dieta: Evitare sostanze potenzialmente cancerogene, come quelle prodotte dalla carne abbrustolita sulla griglia
- Human Papilloma Virus : tumore della cervice uterina
- Obesità
- Geni (gene BRCA 1 e BRCA2 predispongono all'insorgenza del tumore della mammella e ovarico )

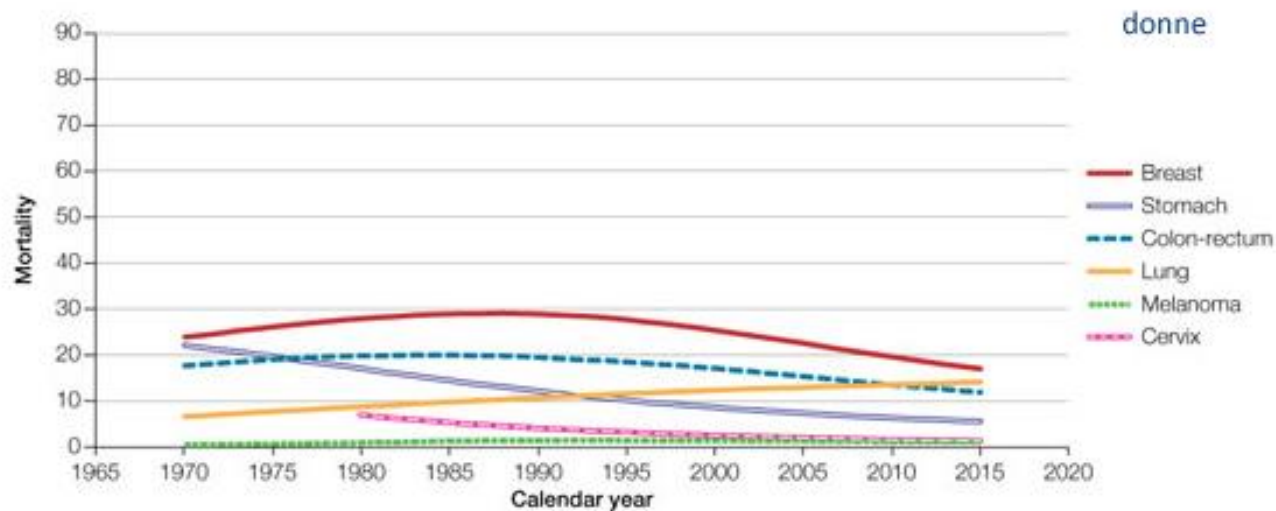
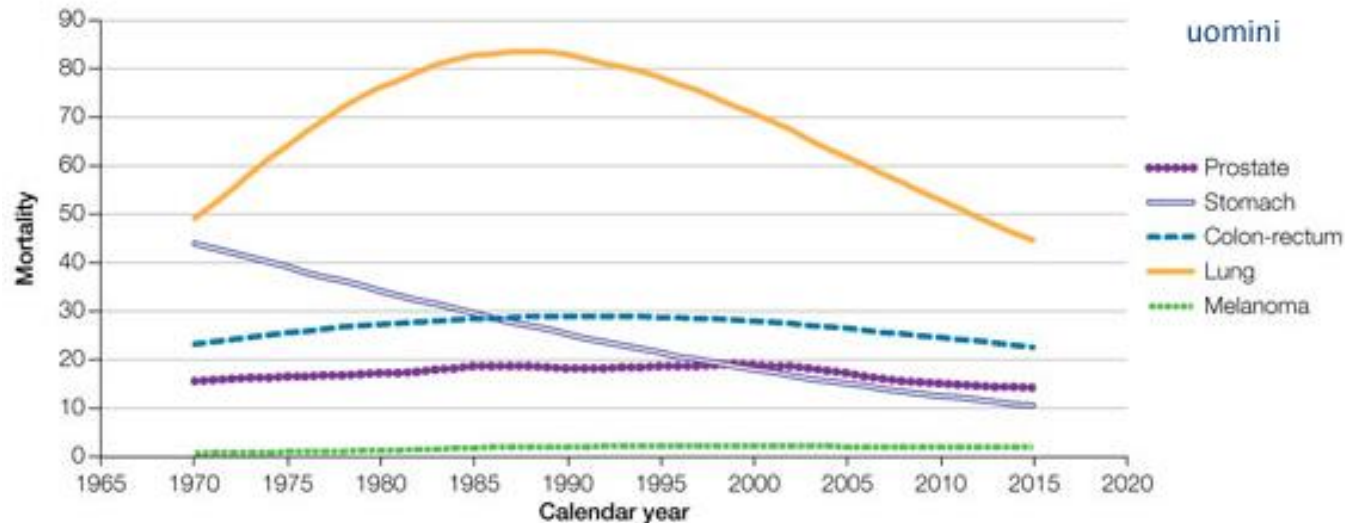


# Italia: incidenza (numero di nuovi casi di tumore che si verificano in una data popolazione in un dato periodo)





# Italia: Mortalità (il numero di decessi di tumore che sopravvivono in una data popolazione in un dato) periodo





## Tumori più diffusi in Italia (2024)



Università  
degli Studi  
di Ferrara

Posizione	Tipo di Tumore	Nuovi Casi Stimati (2024)
1°	Carcinoma della mammella	<b>53.686</b> (inclusa quota uomini)
2°	Colon-retto	<b>48.706</b>
3°	Polmone	<b>44.831</b>
4°	Prostata	<b>40.192</b>
5°	Vescica	<b>31.016</b>

- **Sesso Maschile:** Prostata (40.192), Polmone (31.891), Colon-retto (27.473), Vescica (25.227).
- **Sesso Femminile:** Mammella (53.065), Colon-retto (21.233), Polmone (12.940), Endometrio (8.652), Tiroide (8.322).

<https://www.fondazioneveronesi.it/>



# Incidenza dei Tumori in Italia (2024)

- **Numero totale di nuove diagnosi stimate per il 2024: 390.100.** Questo dato è considerato **assolutamente stabile** rispetto agli anni precedenti (erano 391.700 nel 2022 e 395.900 nel 2023).
- Uomini: **214.500** nuovi casi. Donne: **175.600** nuovi casi
- **Aumenta costantemente il numero di persone ancora in vita dopo una diagnosi di cancro. Nel carcinoma della mammella, la probabilità di superare la malattia è complessivamente del 73%, ma sale al 99% nello stadio I.**

# Chemioterapia e radioterapia

- **Meccanismo d'azione**
  - ✓ **Modificazione del DNA**
  - ✓ **Interferenza con la replicazione del DNA**
  - ✓ **Inibizione della mitosi**
- **Tossicità generalizzata (tossicità per il midollo osseo, il follicolo pilifero, l'apparato gastrointestinale)**
- **Mutazione delle cellule normali (insorgenza di un diverso cancro)**
- **Resistenza al trattamento**

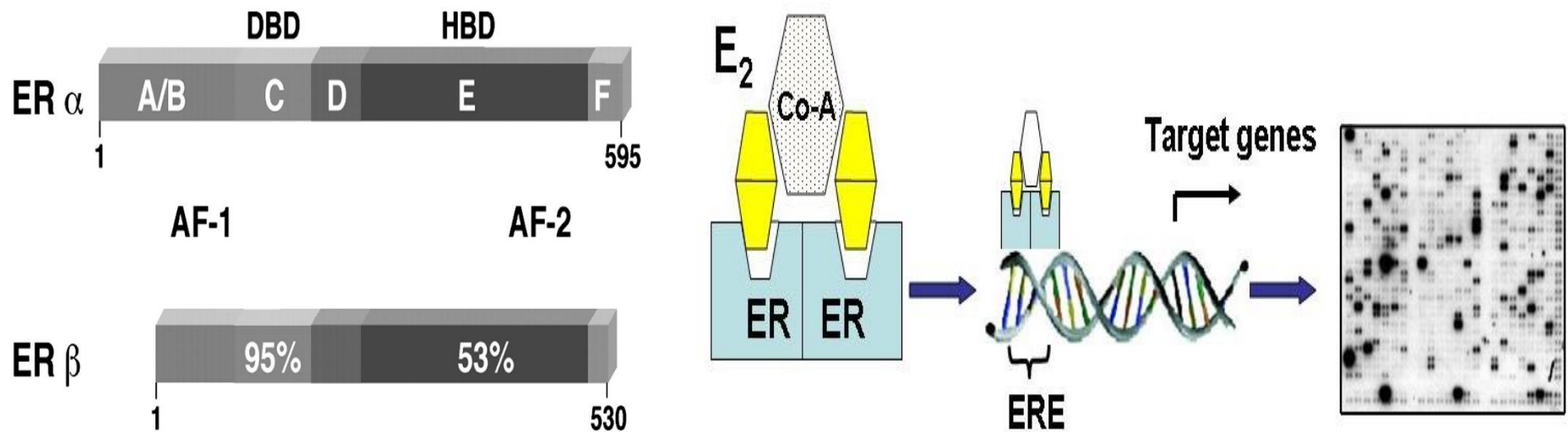


# Terapia mirata

Identificare e colpire l'aberrazione molecolare chiave che guida la trasformazione cellulare (**cancer driver**)



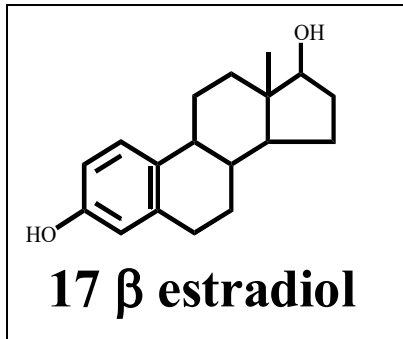
# Il recettore degli estrogeni: un bersaglio molecolare per i tumori al seno



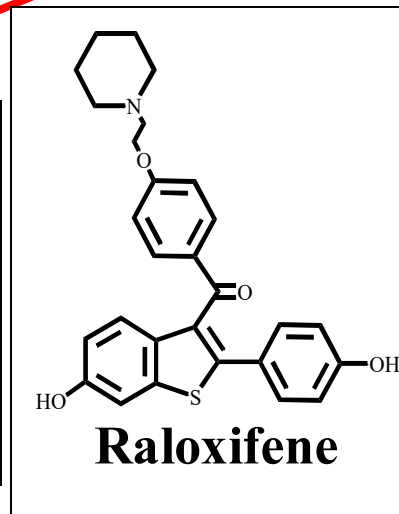
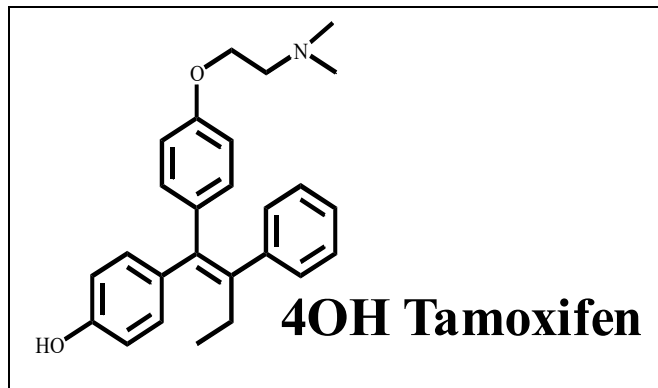
70% of breast cancers are estrogen receptor (ER) positive



# Modulatori Selettivi del Recettore degli Estrogeni



**ER $\alpha$  / ER $\beta$**



# Tamoxifen and Cancer

Estrogen molecule binds to estrogen receptor



Estrogen receptor acquires changed shape



Estrogen receptor binds to coactivators



Tamoxifen molecule binds to estrogen receptor



Tamoxifen receptor does *not* acquire changed shape



Tamoxifen receptor cannot bind to coactivators



© 2000 by American Society of Clinical Oncology

NATIONAL  
CANCER  
INSTITUTE



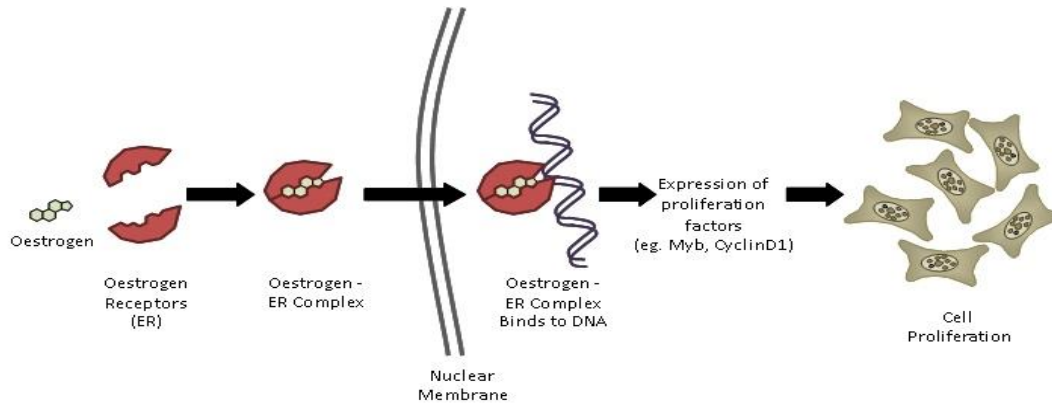


# Tamoxifene

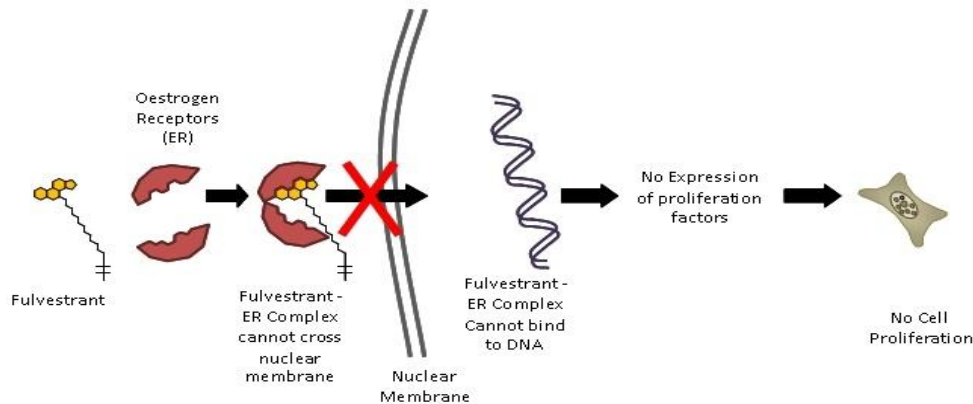
- Sviluppato nel 1964 come contraccettivo, non venne mai approvato per questo uso.
- Le evidenze che il farmaco fosse efficace nel bloccare la crescita del tumore al seno erano deboli fino a quando non venne testato sul carcinoma mammario ER-positivo.
- Il tamoxifene è il gold standard per il trattamento dei tumori ER-positivi.
- Cinque anni di tamoxifene aumentano la sopravvivenza nel 70% delle pazienti.
- Dopo 5 anni, la sopravvivenza diminuisce a causa dell'insorgenza di resistenza.



# Superare la resistenza al tamoxifene: il fulvestrant per distruggere il recettore degli estrogeni



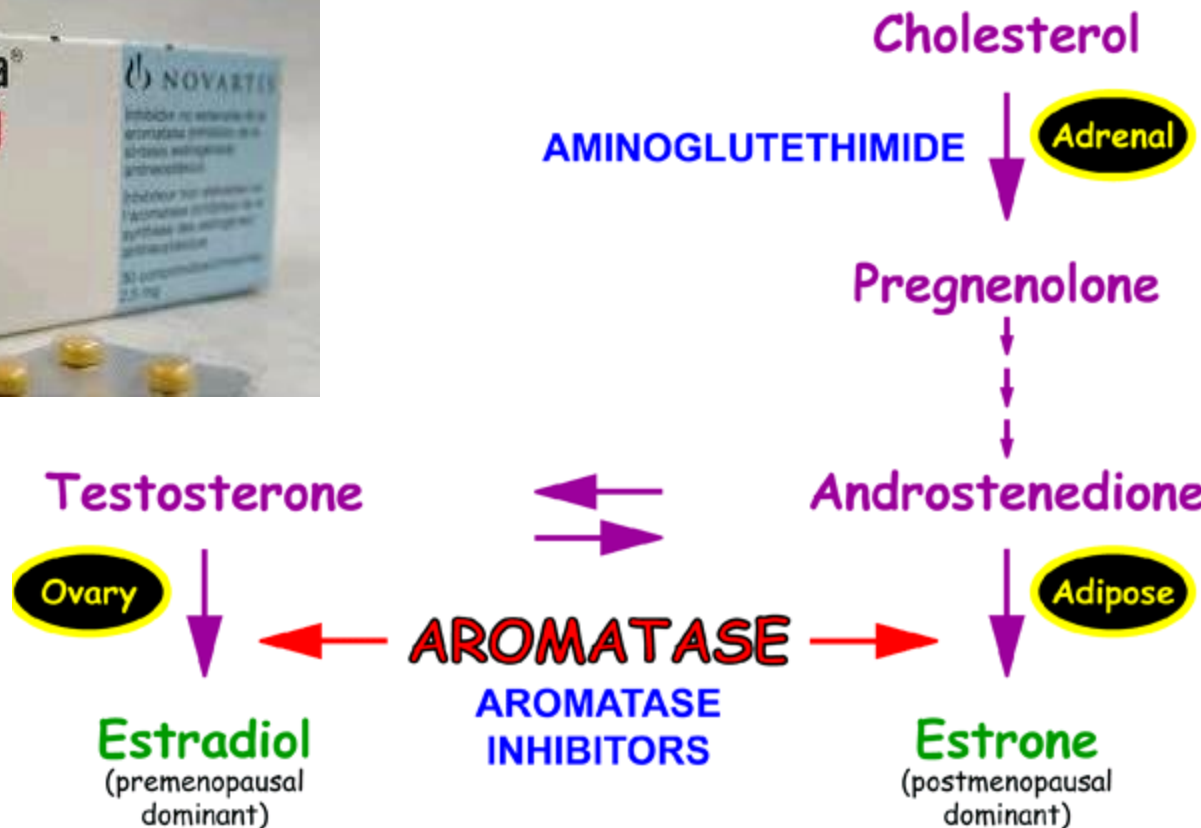
a) Normal role of oestrogen in cell proliferation



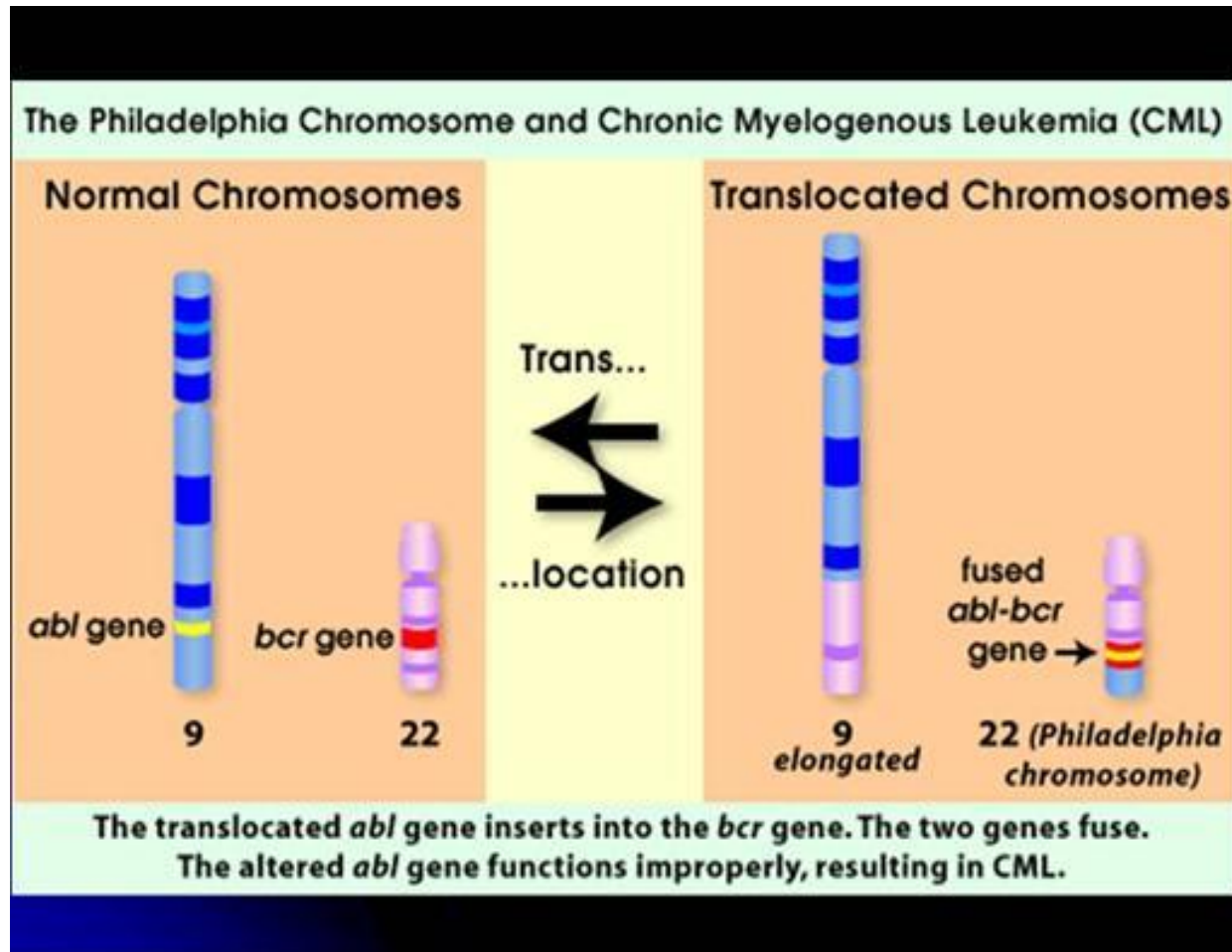
b) Inhibitory role of Fulvestrant in cell proliferation

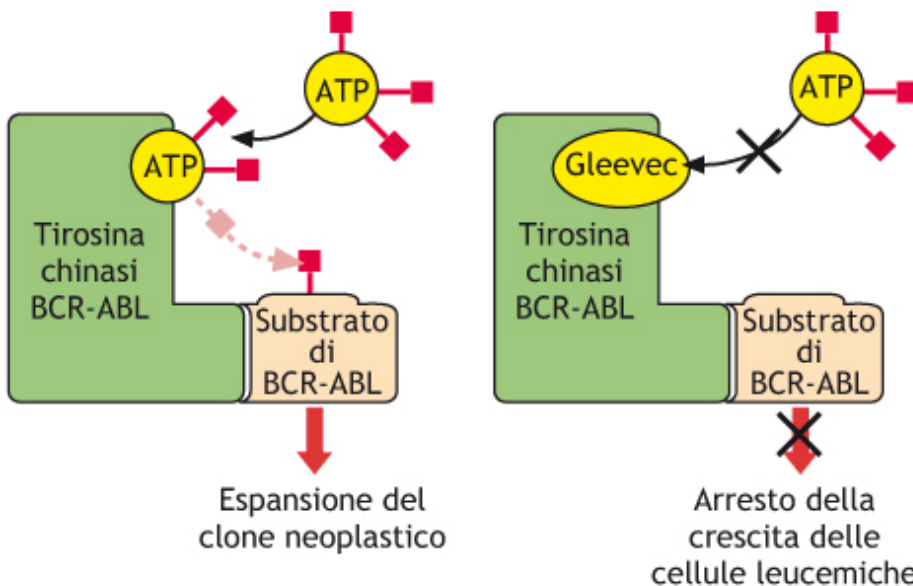


# Superare la resistenza al tamoxifene: gli inibitori dell'aromatasi per bloccare la sintesi degli estrogeni



# Colpire BCR-ABL: traslocazione cromosomica nella Leucemia Mieloide Cronica





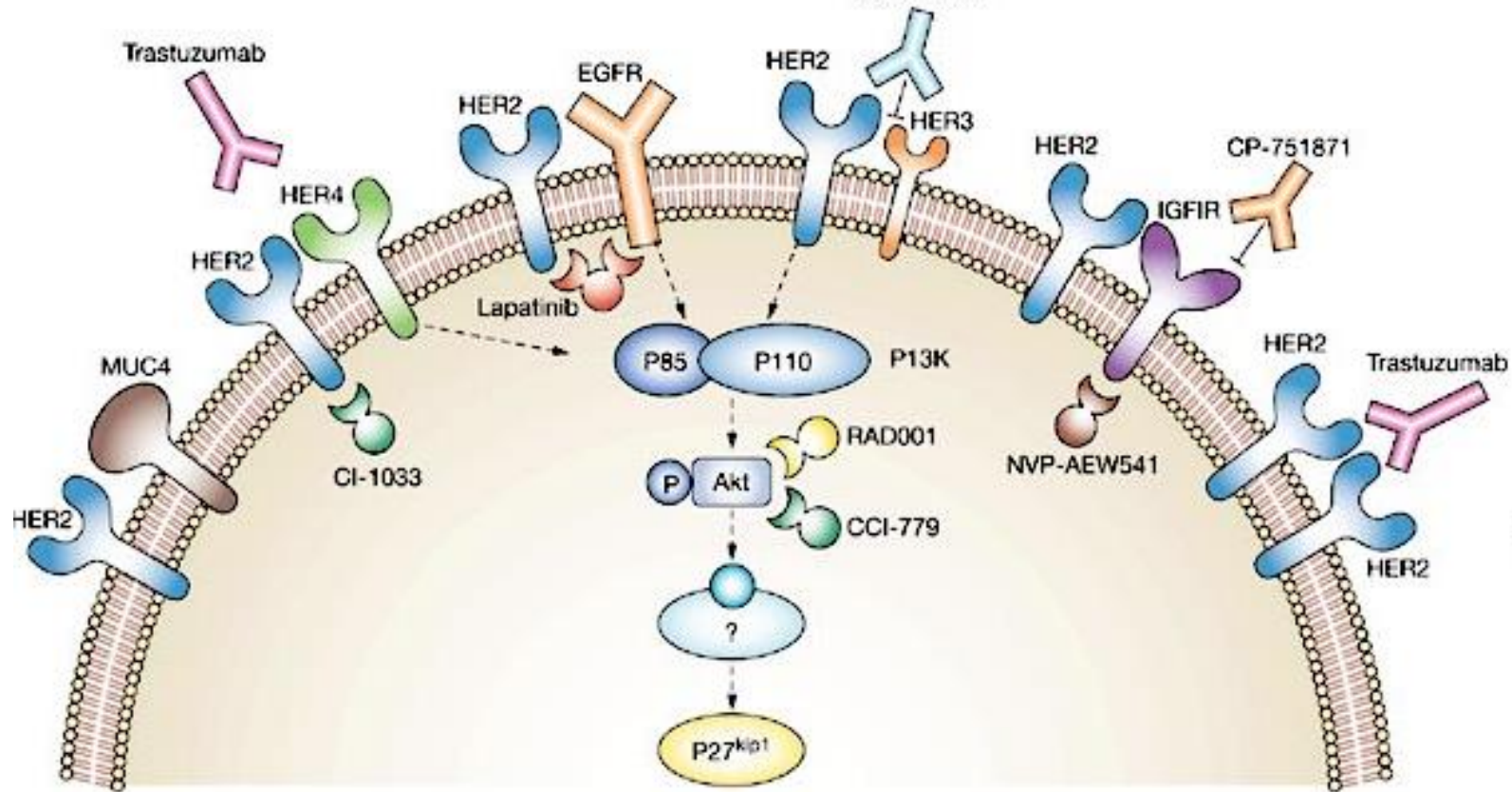
**Figura 13.10 Modalità di azione del Gleevec.** La proteina tirosina chinasi BCR-ABL è costitutivamente attiva nelle cellule di leucemia mieloide cronica e rappresenta l'evento molecolare patogenetico per questa neoplasia. Il Gleevec, legandosi alla tasca enzimatica dell'ATP, blocca la capacità di BCR-ABL di fosforilare i suoi substrati e determina l'arresto della crescita delle cellule leucemiche.



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli  
Biologia e Genetica III Ed.  
EdiSES

**Response in 80%  
patients – 20% of  
patients either do not  
tolerate it or develop  
resistance over time**

# Trastuzumab blocca la crescita di tumori della mammella che esprimono l' oncogene Her2/neu



L'amplificazione di un altro oncogene, erbB-2, (che codifica un recettore proteina-tirosina chinasi (EGFR2)) è correlata alla progressione di carcinomi della mammella e dell'ovaio.

