

Perchè insorge la resistenza al trattamento?

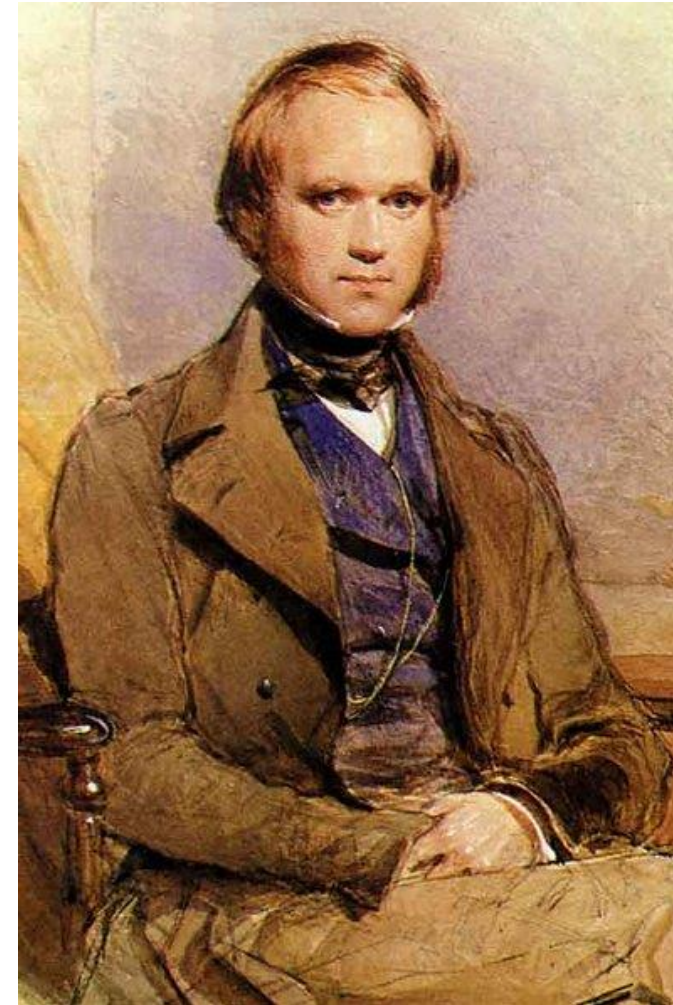


La teoria dell'evoluzione



Figura 1.2.1.2 Immagine del Beagle, il brigantino che ospitò Darwin nel suo viaggio esplorativo attorno al mondo.

Charles Darwin
(1809-1882)

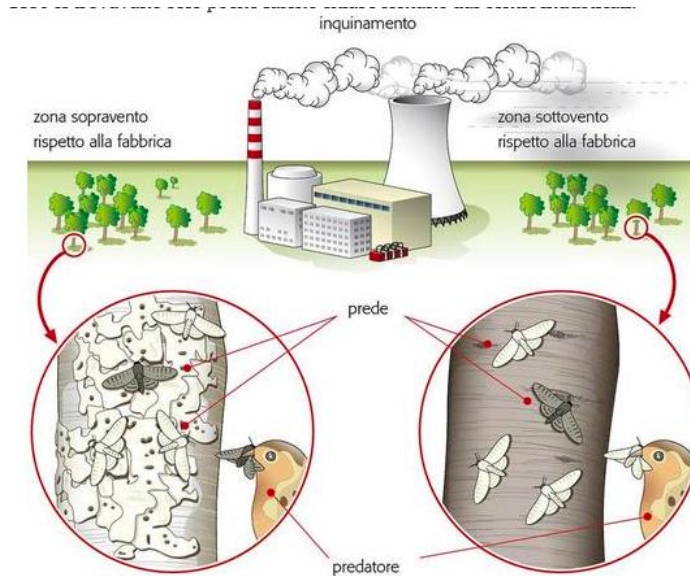


The origin of species (published in 1859)

- Attraverso secoli le specie accumulano delle **differenze**: ne risulta che nuove specie si formano e le specie discendenti sono diverse da quelle ancestrali
- Meccanismo di evoluzione è la **selezione naturale**. Gli organismi competono per sopravvivere e così gli organismi che hanno un vantaggio in un determinato ambiente sopravvivono si riproducono trasmettendo le loro caratteristiche alla prole
- **Gregory Mendel negli stessi anni (1865) in Moravia- Repubblica Ceca- studiava la trasmissione dei caratteri nelle piante.**



Evoluzione in atto



**Colore delle farfalle e
rivoluzione industriale**

**Anemia falciforme - più
frequente in zone malariche**



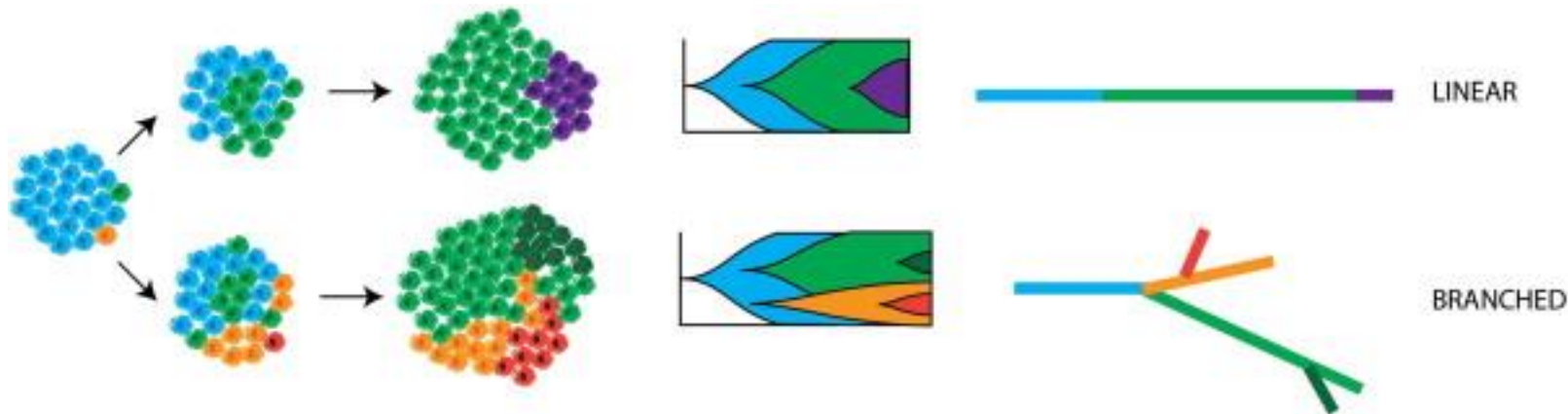
**Mutazioni del gene per l'emoglobina
e differenze nella forma dei globuli
rossi**



Perchè insorge la resistenza al trattamento?

“Le osservazioni sui tumori umani e sui modelli animali indicano che lo sviluppo tumorale procede attraverso un processo formalmente analogo a quello darwiniano, nel quale una successione di alterazioni genetiche, ciascuna conferente uno o un altro tipo di vantaggio proliferativo, porta alla progressiva trasformazione delle cellule umane in cellule cancerose.”

Hanahan e Weinberg, 2000



Il cancro è un bersaglio mobile

- È stato necessario andare oltre il tradizionale **"singolo" bersaglio molecolare**.
- La terapia mirata si è evoluta in **terapia di combinazione** che blocca più vie contemporaneamente.

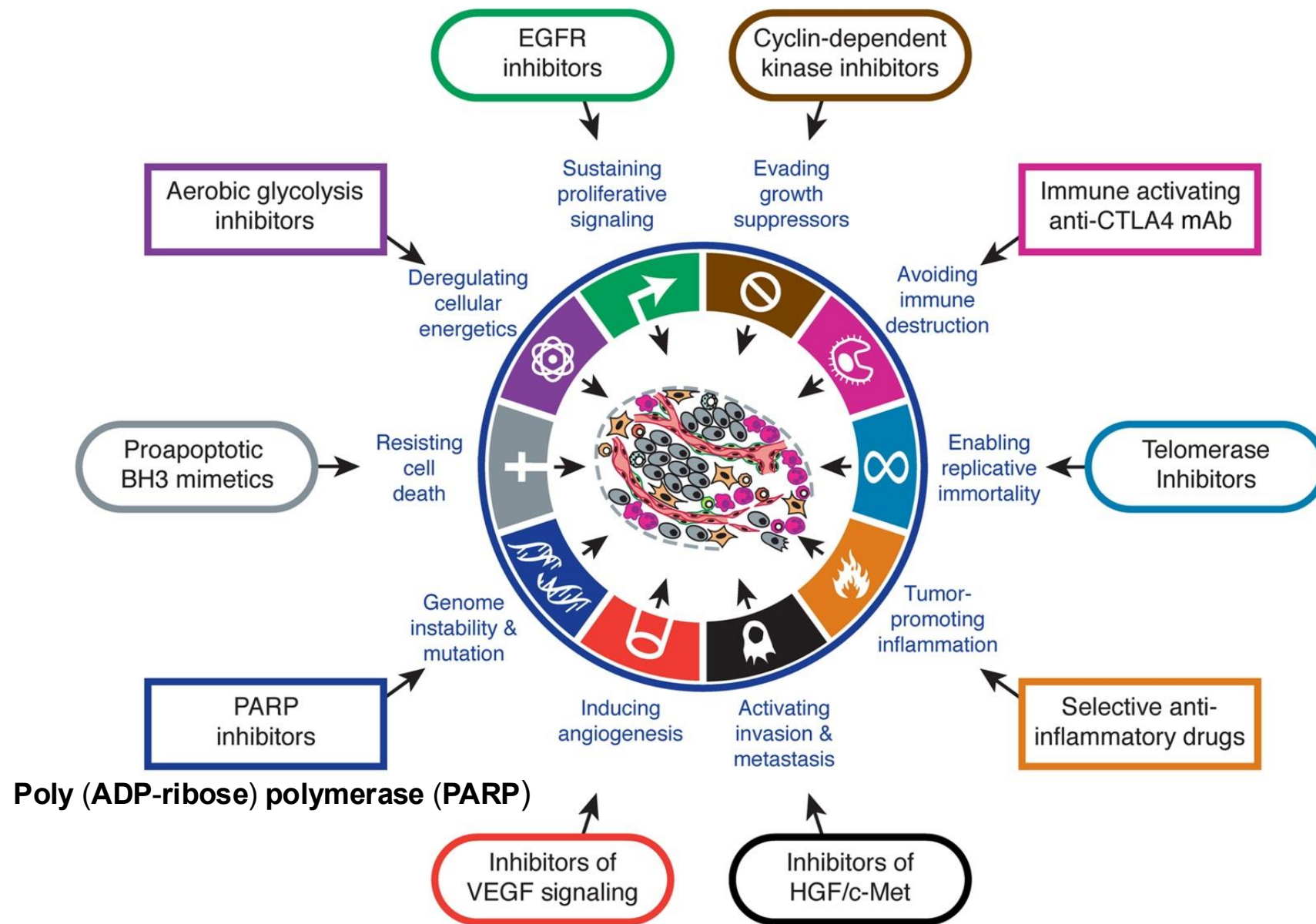


Esempio di terapia combinata per il melanoma

Il trattamento combinato di inibitore (vemurafenib) di BRAF mutato (oncogene) e inibitore (trametinib) di MEK (un altro oncogene) è significativamente superiore in termini di efficacia e attività rispetto al trattamento con BRAF inibitore da solo.

Expert Opin Drug Saf. 2019 May;18(5):381-392. doi:
10.1080/14740338.2019.1607289. Epub 2019 Apr 24.





Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)



La **sequenza del DNA** (o **sequenza del filamento di DNA**)
indica l'**ordine preciso delle basi azotate** che compongono
la molecola di DNA



Next generation sequencing

1) Intero genoma

- mutazioni puntiformi
- SNPs (single nucleotide polymorphisms)
- numero di copie
- modifiche epigenetiche

2) Esoni (esoma)

3) Analisi di promotori e proteine che interagiscono con essi

4) mRNA- microRNA (trascrittoma)

5) Sequenze metilate (metiloma)



NGS nella pratica clinica

- Le tecniche di NGS impiegano biopsia, anche in paraffina e campioni di liquidi biologici (biopsia liquida)
- Malattie genetiche e screening prenatale
- Test in oncologia sulla probabilità di risposta e beneficio clinico dall'esposizione ad un determinato agente a bersaglio molecolare:
 - ✓ *nelle linee guida 2020 della European Society of Medical Oncology indicato per carcinoma del polmone non a piccole cellule (prevalenza di mutazioni in **EGFR**), tumore della prostata, carcinoma ovarico e colangiocarcinoma) che presentano mutazioni a carico di geni per i quali ci sono farmaci la cui efficacia è stata dimostrata da studi clinici*
 - ✓ *ESMO raccomanda l'uso di NGS in centri di ricerca per accelerare la ricerca clinica (mammella, pancreas, epatocellulare)*



Next generation sequencing: cancer

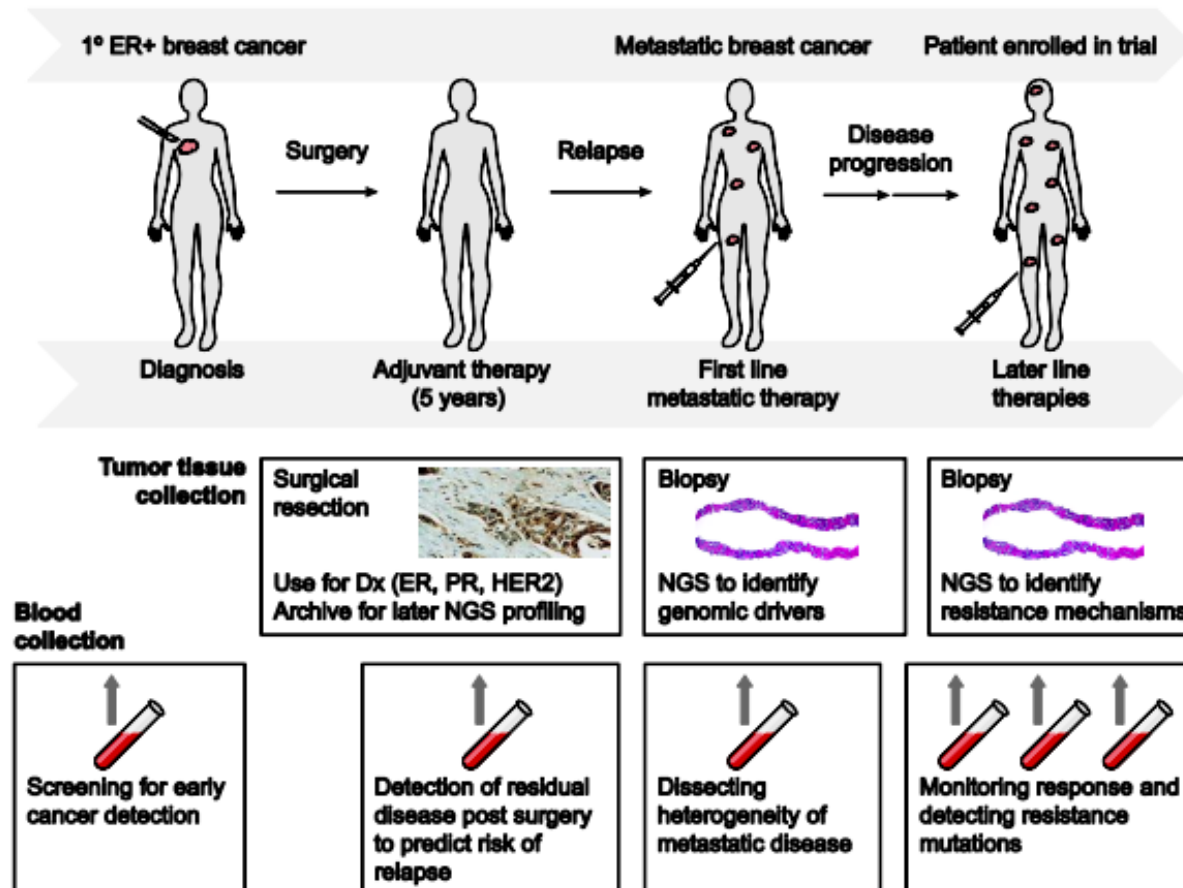
Cummings, *et al.*

NGS in Personalized Oncology Therapy

24

Figure 2 Example of the potential utility of NGS applications in the clinical management of breast cancer

Figure 2



THE CANCER GENOME ATLAS



- **The Cancer Genome Atlas (TCGA)** è uno sforzo coordinato per accelerare la comprensione delle basi molecolari del cancro attraverso l'applicazione di tecnologie di analisi genomica (33 tipi di tumore).
- Istituto Nazionale per il Cancro (**NCI**) e Istituto Nazionale per la Ricerca sul Genoma Umano (**NHGRI**).
- **Settembre 2008**: primi risultati dello studio completo del **glioblastoma multiforme** (91 campioni tumorali).
- **Luglio 2011**: caratterizzazione completa del **genoma del cancro ovarico** (486 campioni tumorali).
- **Luglio 2012**: sequenziamento dell'esoma e analisi dell'espressione genica di **276 campioni tumorali di tumori del colon e del retto**.
- **Novembre 2015**: lo studio TCGA identifica **sette distinti sottotipi di cancro alla prostata**.
- **Aprile 2018**: TCGA pubblica il **Pan-Cancer Atlas**, una raccolta di analisi trasversali sui diversi tumori che approfondiscono temi generali sul cancro utilizzando l'intero set di dati TCGA (11.000 pazienti)



Analisi *high-throughput*

Per **high-throughput** si intendono tutte quelle analisi in grado di effettuare dei test su un numero molto grande di campioni in un tempo ristretto grazie a macchinari e strumentazioni automatizzate.

I principali campi di applicazione di queste tecnologie sono :

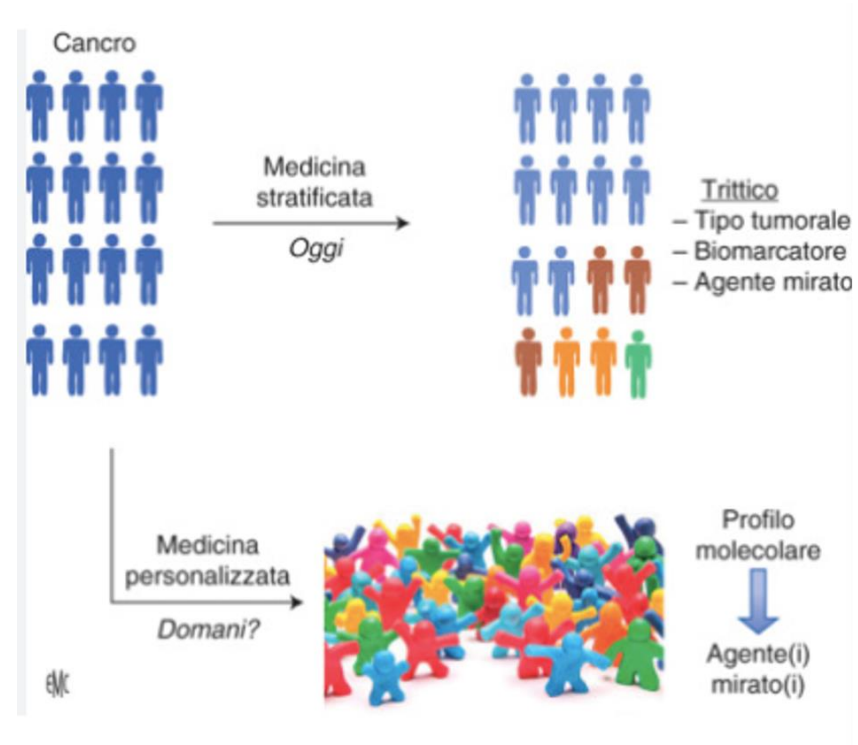
- **Screening** di nuove molecole ad attività biologica
- **Genomica** (analisi del contenuto e della struttura del genoma)
- **Trascrittomica** (analisi degli RNA di una cellula)
- **Proteomica** (analisi di tutte le proteine espresse in una cellula)
- **Metabolomica** (analisi che misura i metaboliti che risultano dalle reazioni chimiche che avvengono nel corpo)
- **Interactomica** (lo studio delle modificazioni post-traduzionali e delle interazioni proteina-proteina).



Medicina personalizzata

L'approccio al trattamento personalizzato (prevede l'utilizzo di strumenti di analisi e test di diagnostica molecolare), con l'obiettivo di:

- 1) conoscere il rischio di insorgenza di una determinata patologia;
- 2) prescrivere i farmaci più adatti e gestire le patologie in modo ottimale per un paziente.

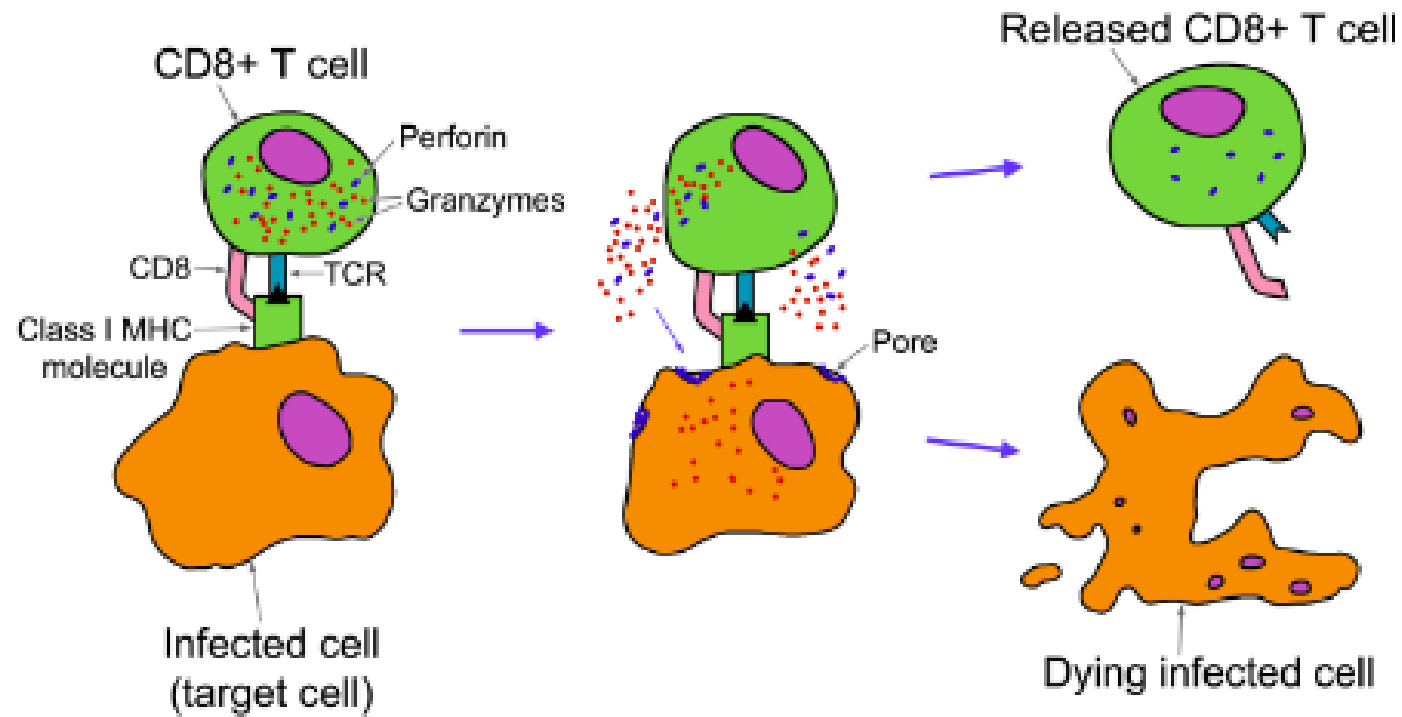


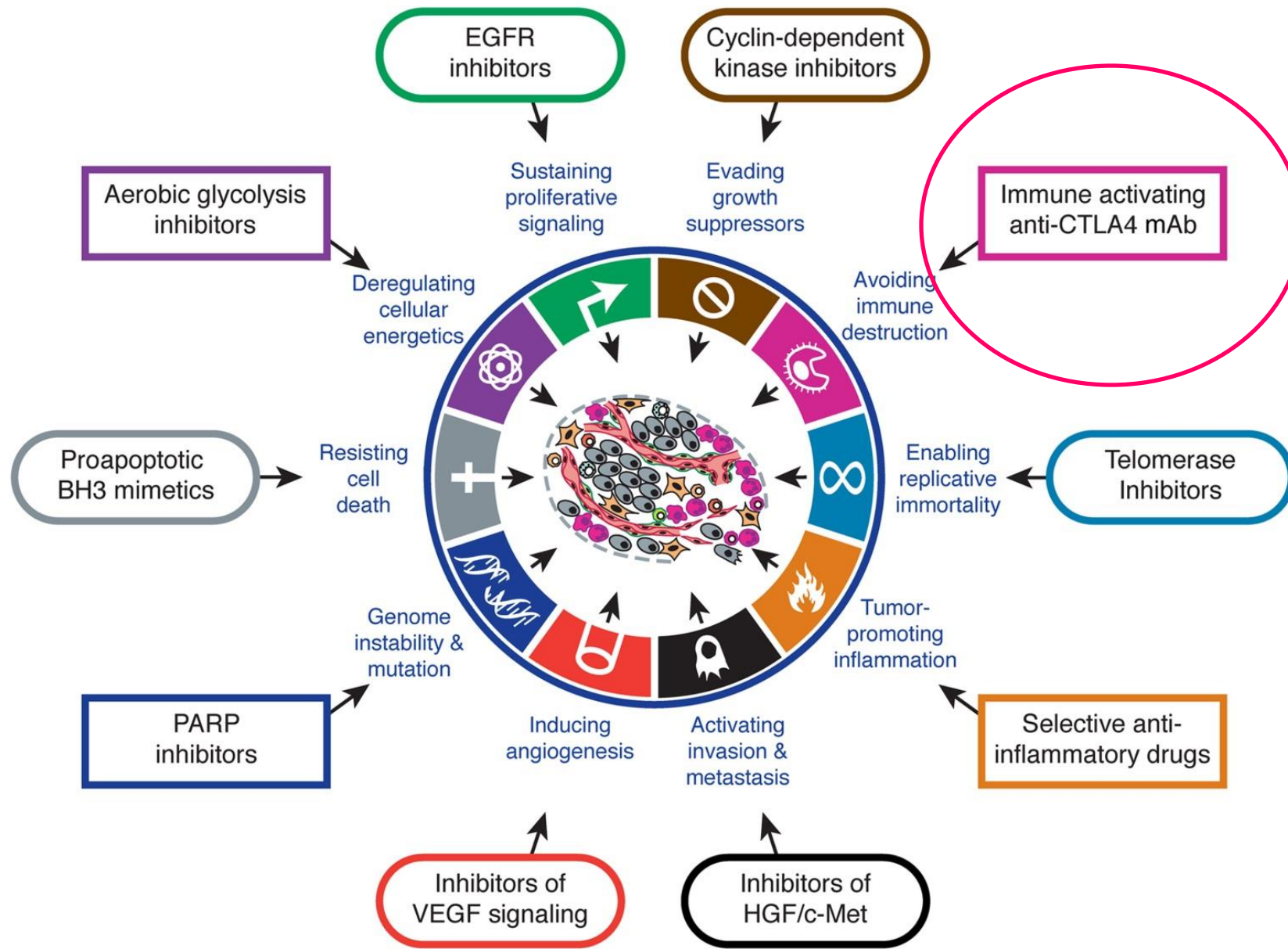
Terapie oncologiche innovative

- Immunoterapia**
- Cellule CAR- T**

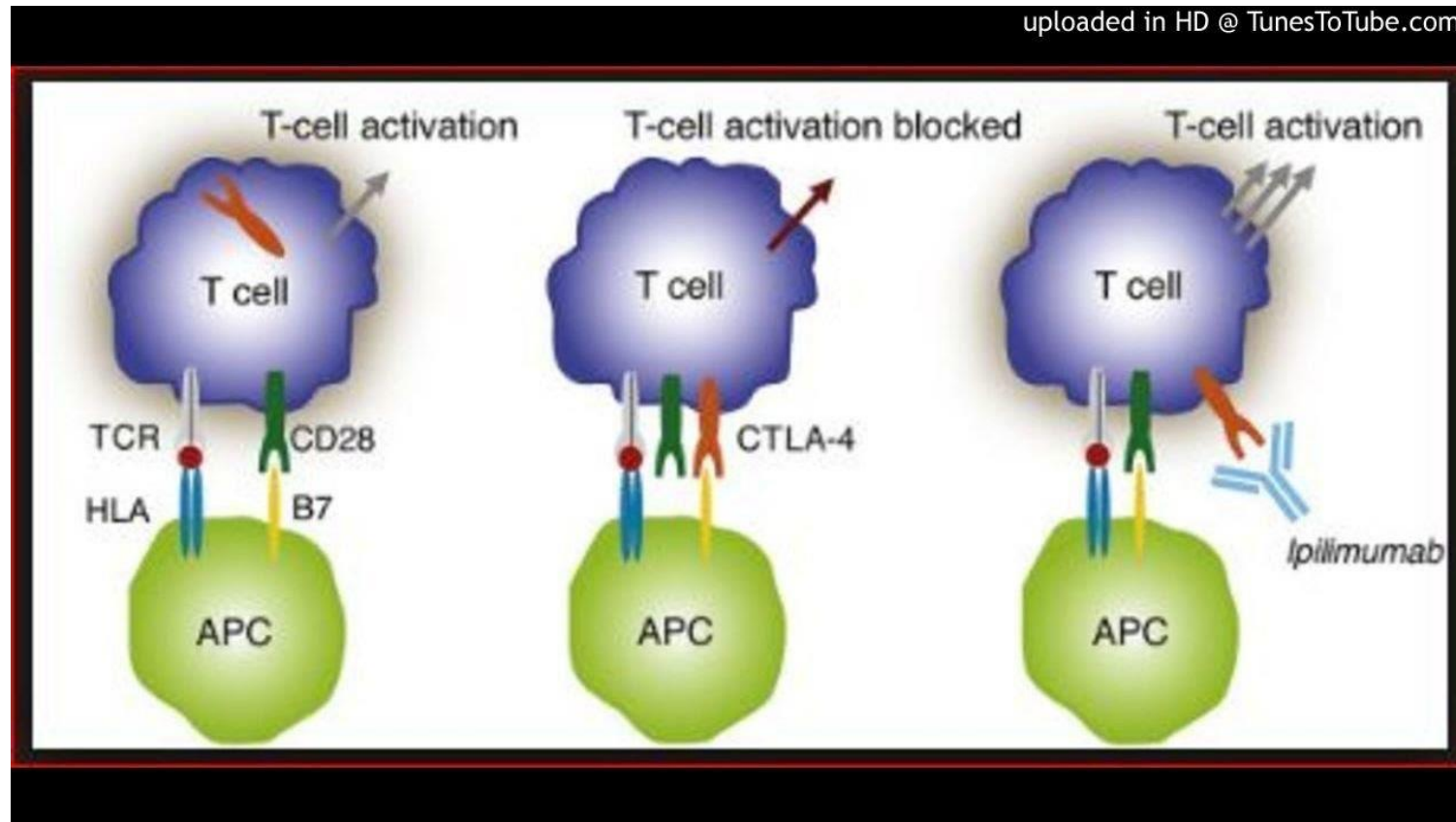


CITOTOSSICITA' MEDIATA DALLE CELLULE T





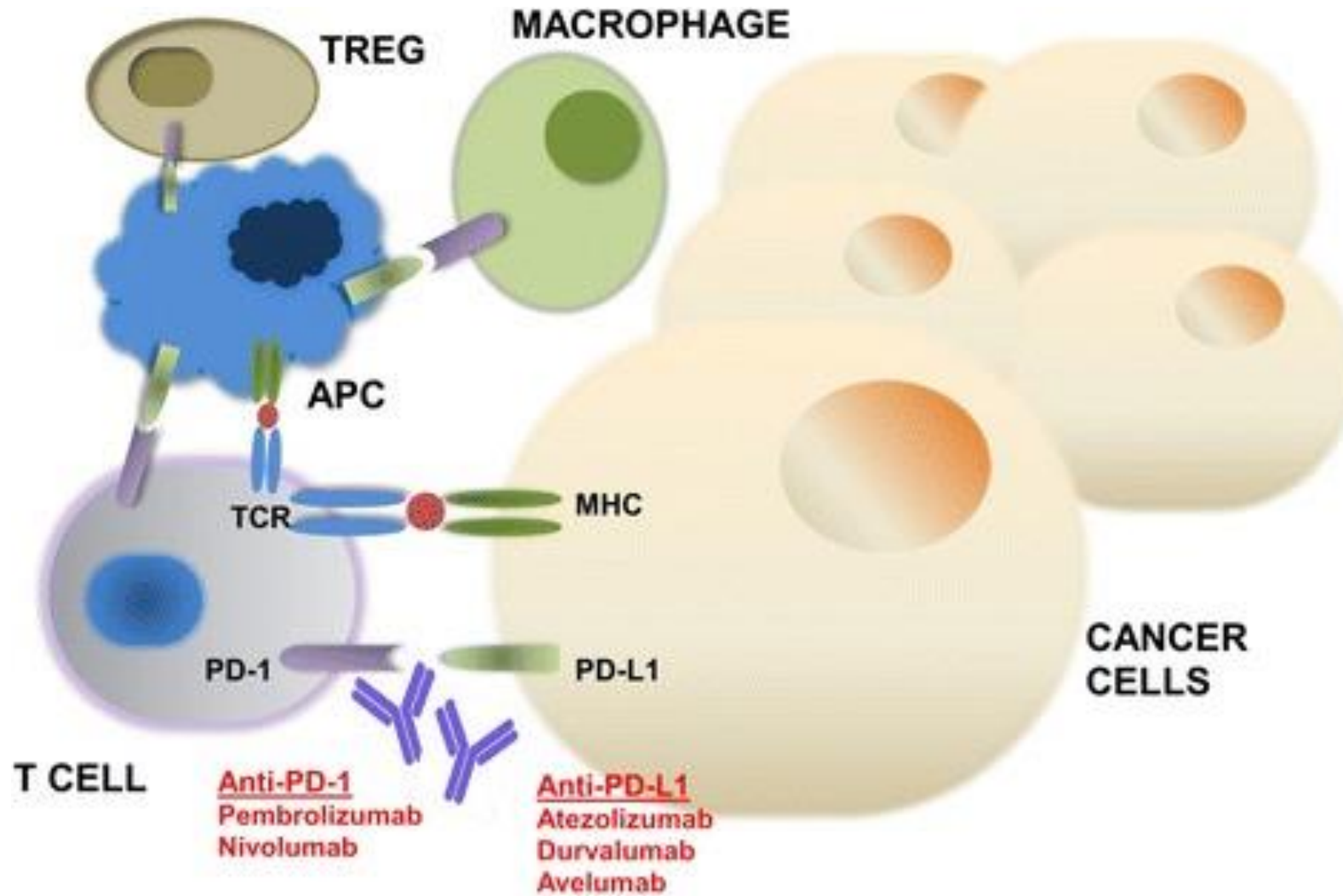
**Ipilimumab è un anticorpo che blocca il segnale inibitorio
delle cellule T
indotto dalla via del CTLA-4**



<https://www.youtube.com/watch?v=N-BnHzuUDwM>



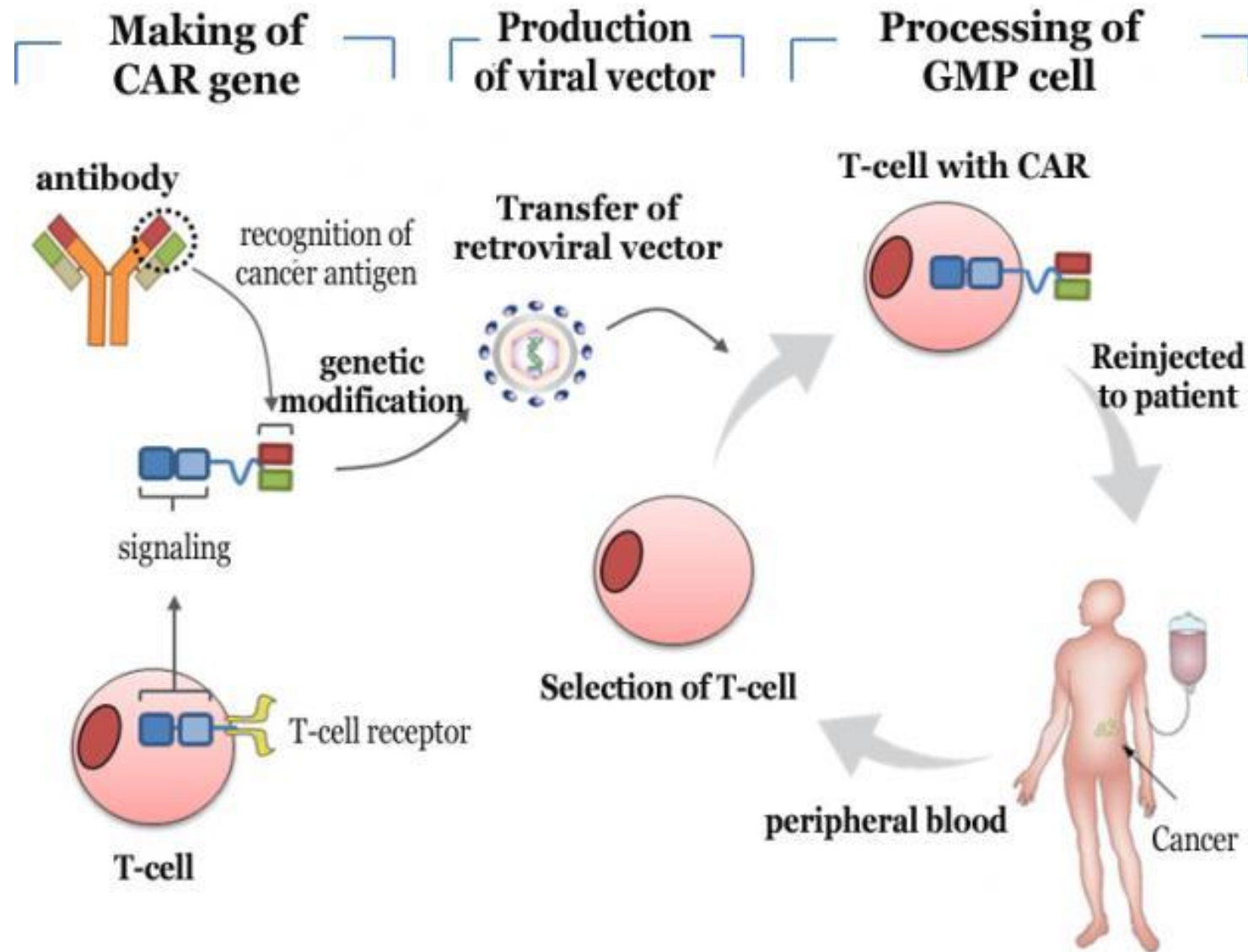
**Nivolumab è un anticorpo che blocca PD-L1,
espressa da alcuni tumori,
che interferisce con l'attività dei linfociti T**



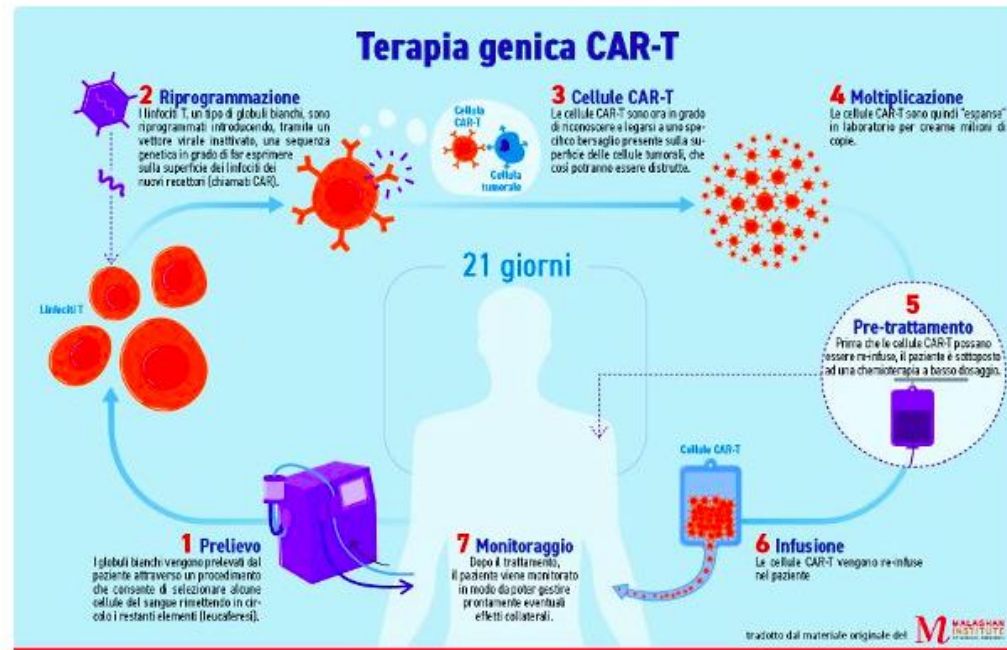
L'immunologo statunitense James P. Allison e il giapponese Tasuku Honjo - premio Nobel 2018 per la medicina per le loro scoperte che aumentano le probabilità di successo dell'immunoterapia



Chimeric Antigen Receptor T (CART)- cell therapy



AIFA approva la rimborsabilità della prima terapia CAR-T



Le CAR-T autorizzate. Trattamenti di “terza linea”

Le terapie CAR-T rappresentano la prima forma di terapia genica approvata per il trattamento della leucemia linfoblastica B e di alcune forme aggressive di linfoma non-Hodgkin.

Le terapie CAR- T che hanno ottenuto l’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) nell’Unione Europea sono:

- **Kymriah** (tisagenlecleucel), autorizzato il 22 agosto 2018
- **Yescarta** (axicabtagene ciloleucel), autorizzato il 23 agosto 2018

e sono indicate per il trattamento di:

- pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età affetti da **leucemia linfoblastica acuta a cellule B che non abbiano mai risposto alla chemioterapia, o che siano in recidiva dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche o dopo almeno 2 linee di chemioterapia (Kymriah);**
- pazienti **con linfoma diffuso** a grandi cellule B o DLBCL (**Kymriah e Yescarta**) / linfoma primitivo del mediastino a cellule B o PMBCL (**Yescarta**) **già sottoposti ad almeno 2 linee di terapia sistemica.**

