

Perchè insorge la resistenza al trattamento?

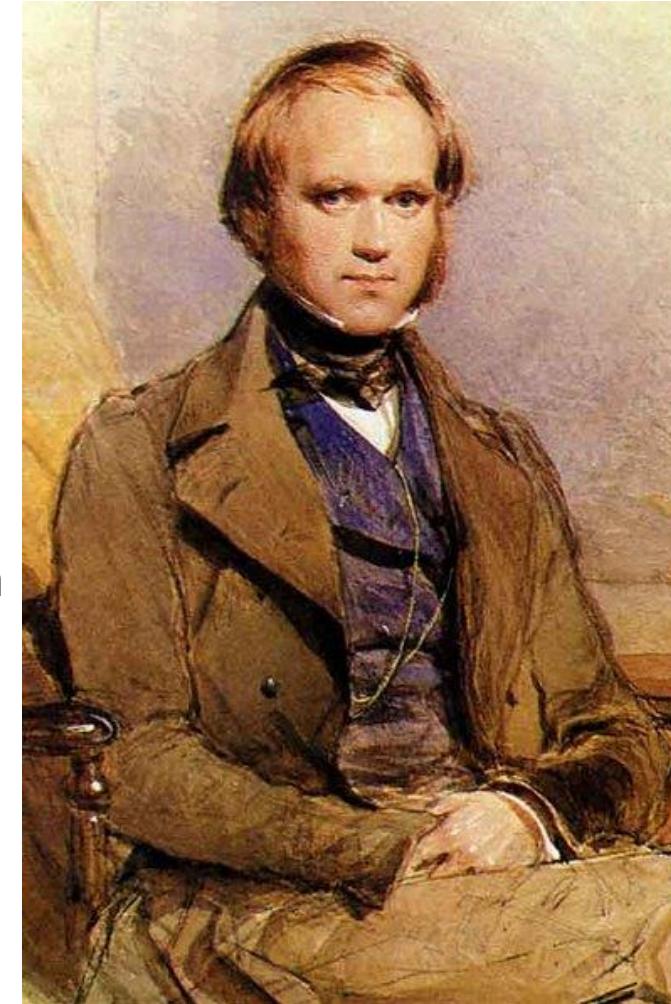


La teoria dell'evoluzione



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

Charles Darwin
(1809-1882)

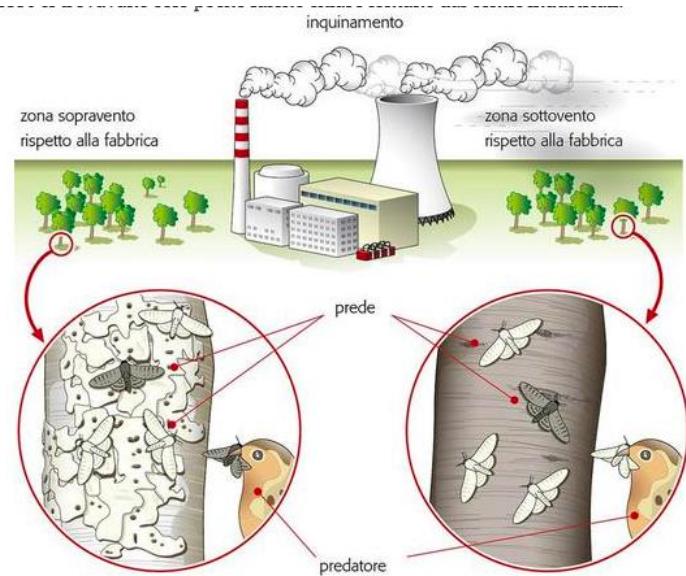


The origin of species (published in 1859)

- 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.

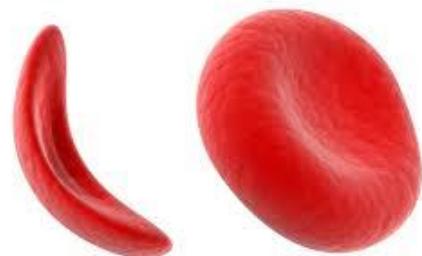


Evoluzione in atto



Colore delle farfalle e
rivoluzione industriale

Anemia falciforme - più
frequente in zone malariche



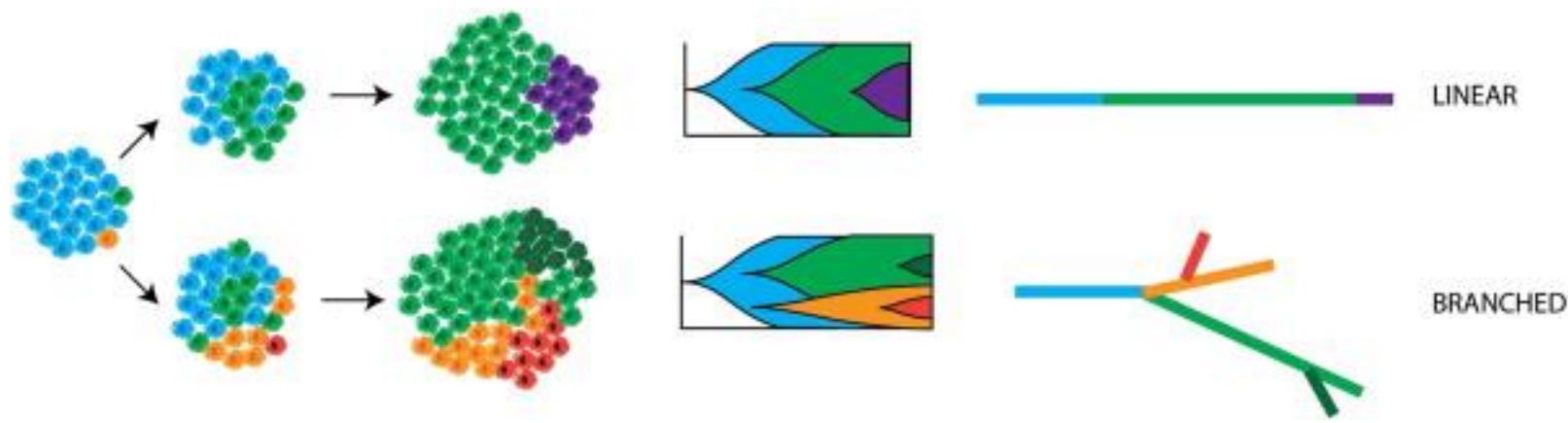
Mutazioni del gene per l'emoglobina
e differenze nella forma dei globuli
rossi



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.

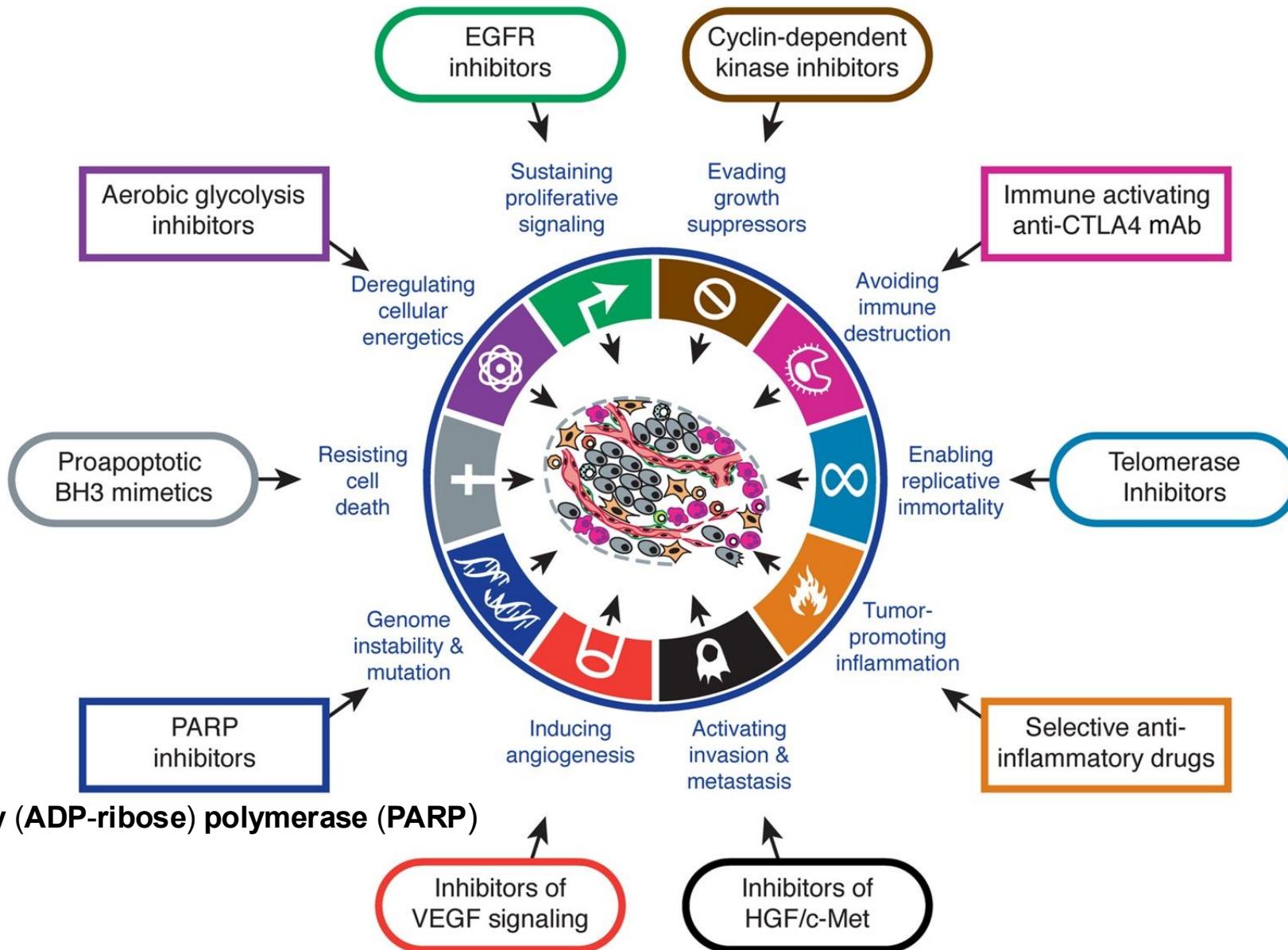


Esempio di terapia combinata per il melanoma

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.





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

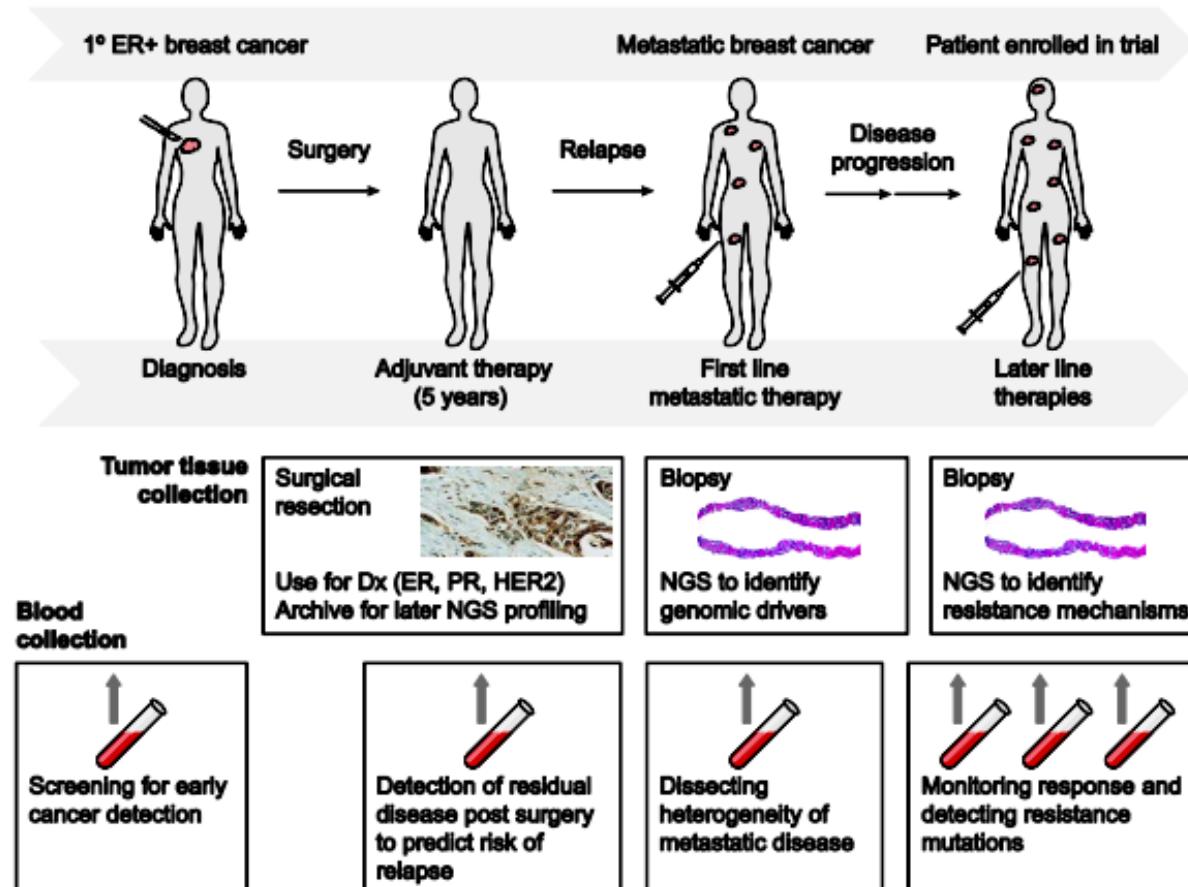
Cummings, *et al.*

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 (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 :

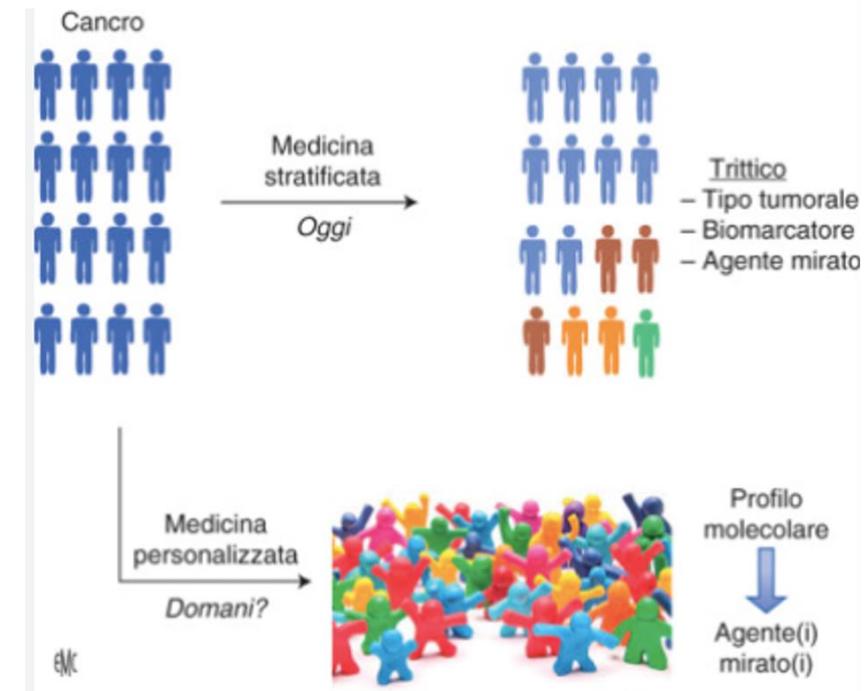
- **Screening** di nuove molecole ad attività biologica
- **Genomica** (analisi del contenuto e della struttura del genoma)
- **Trascrittomica** (analisi degli RNA di una cellula)
- **Proteomica** (analisi di tutte le proteine espresse in una cellula)
- **Metabolomica** (analisi che misura i metaboliti 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.

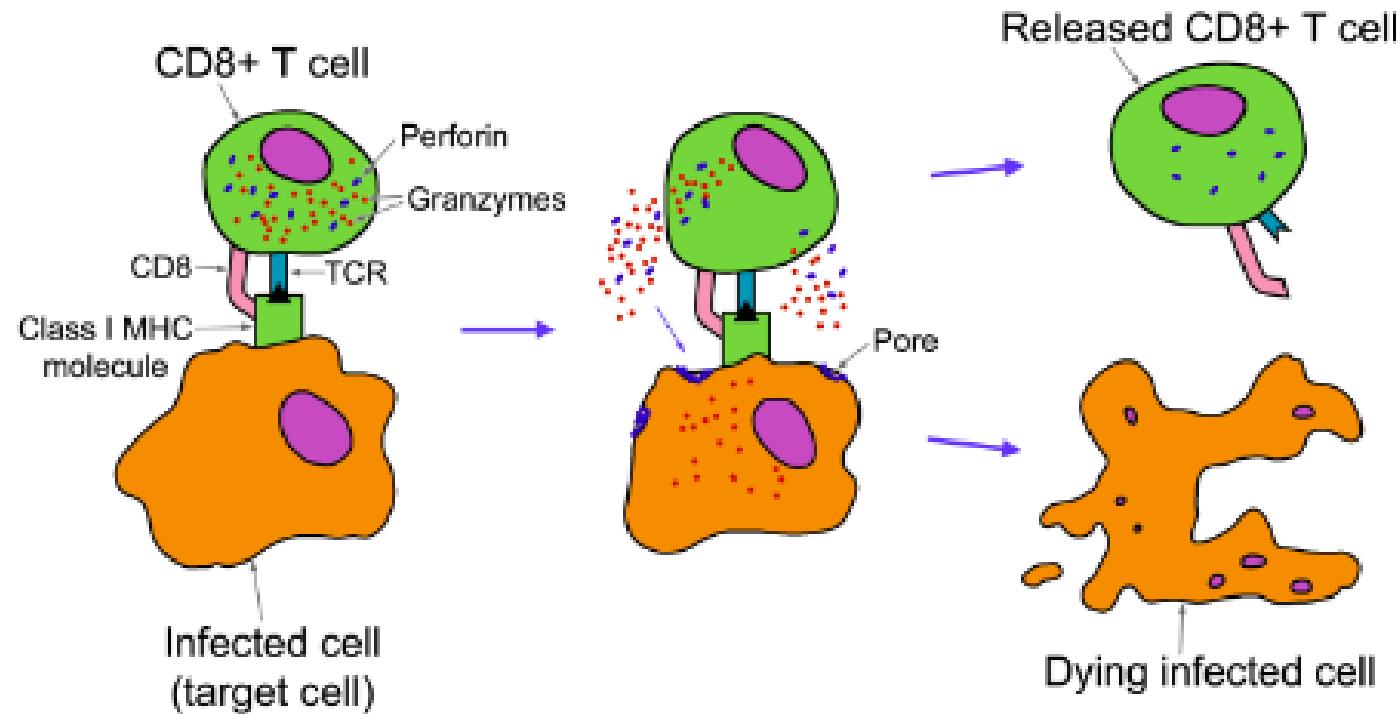


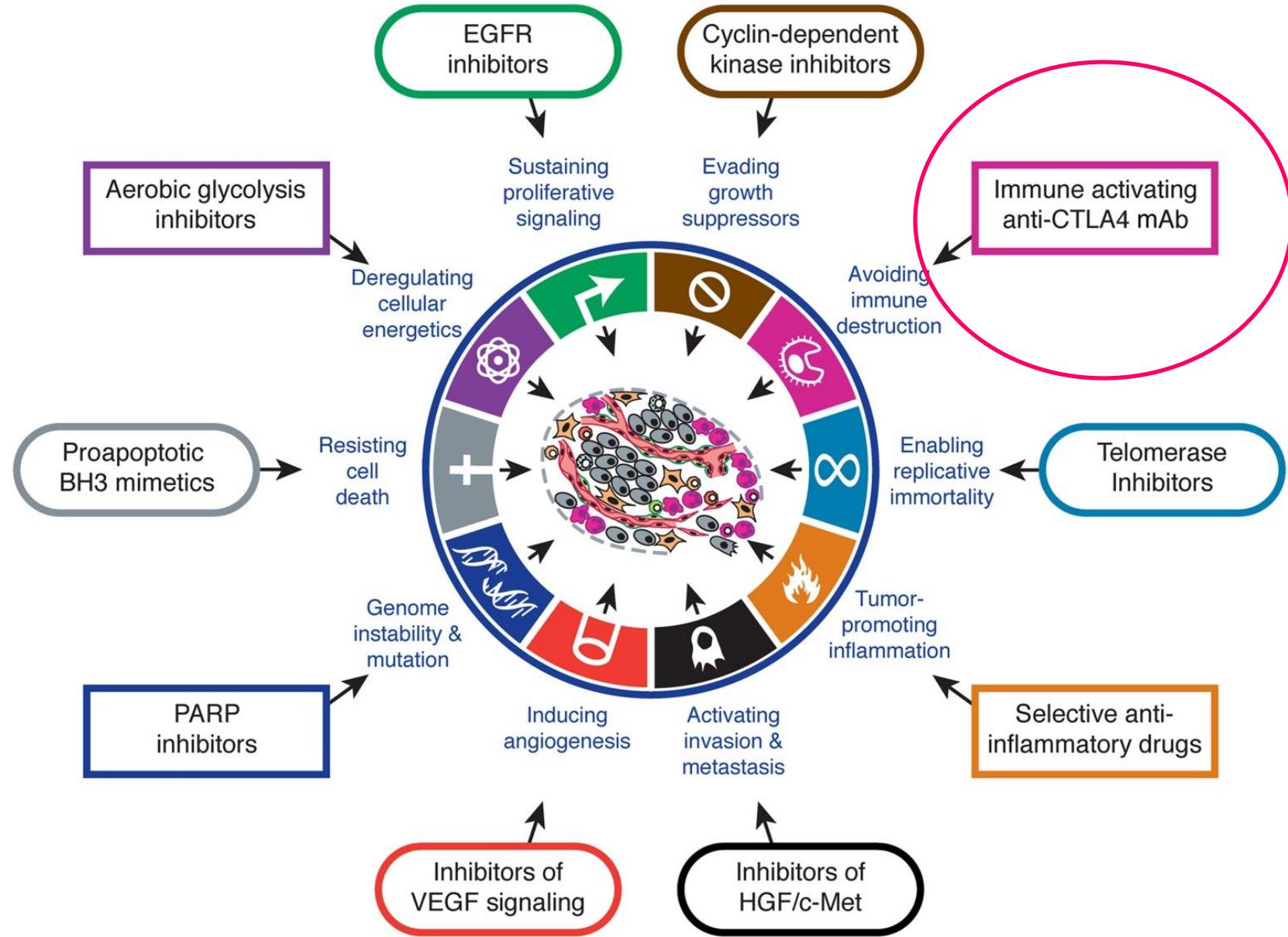
Terapie oncologiche innovative

- Immunoterapia
- Cellule CAR- T

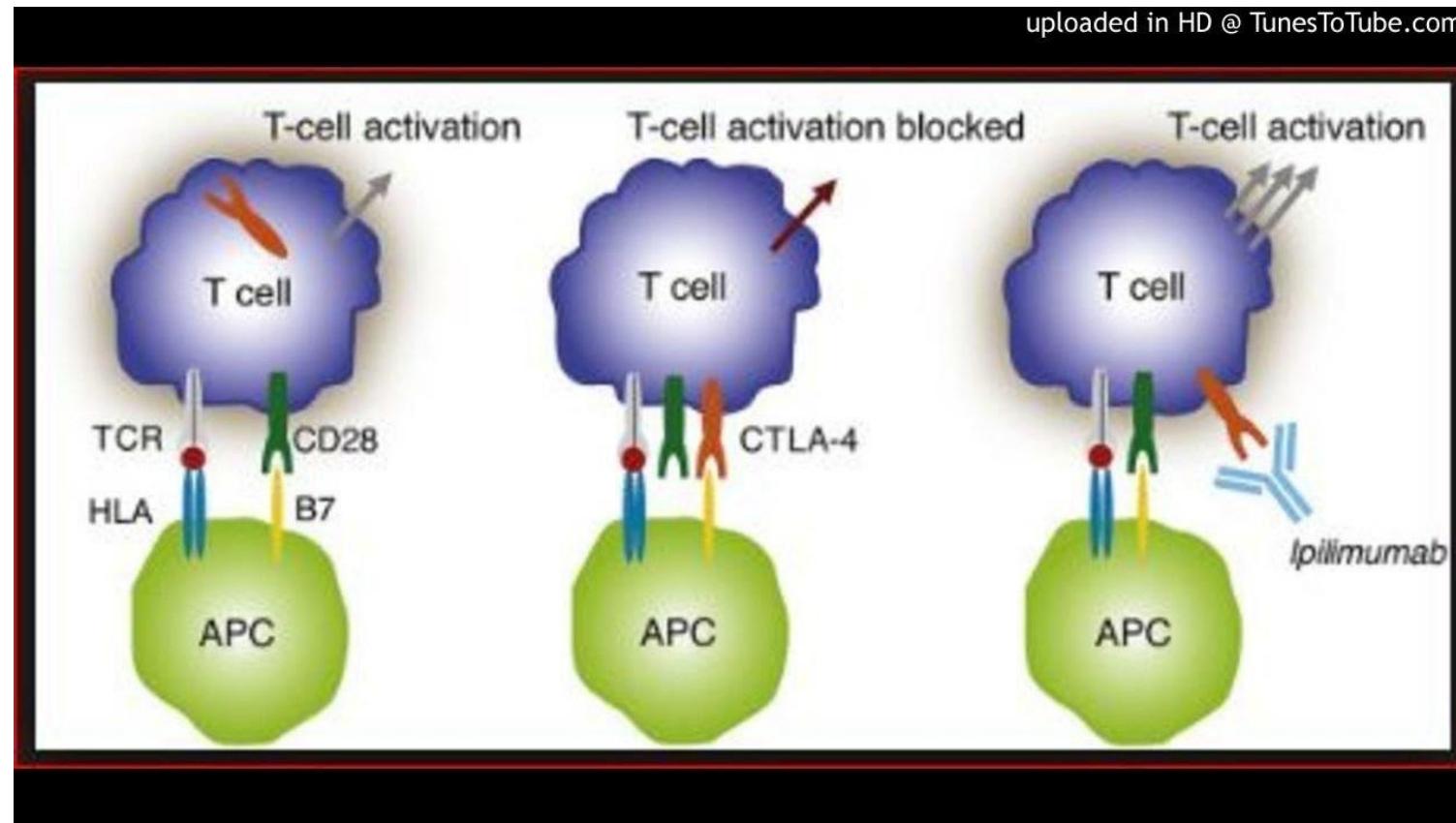


CITOTOSSICITA' MEDIATA DALLE CELLULE T





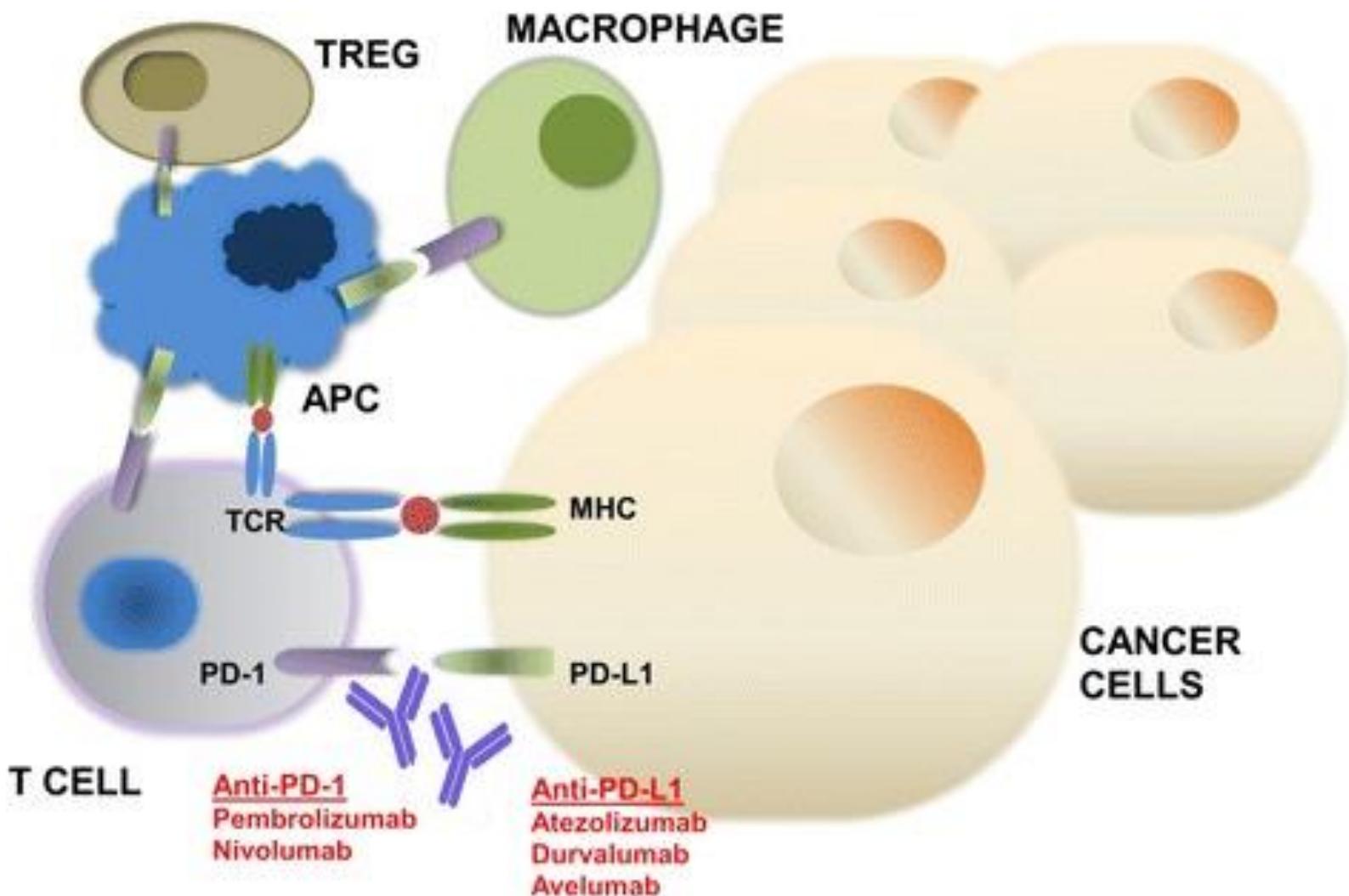
Ipilimumab è un anticorpo che blocca il segnale inibitorio delle cellule T indotto dalla via del CTLA-4



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



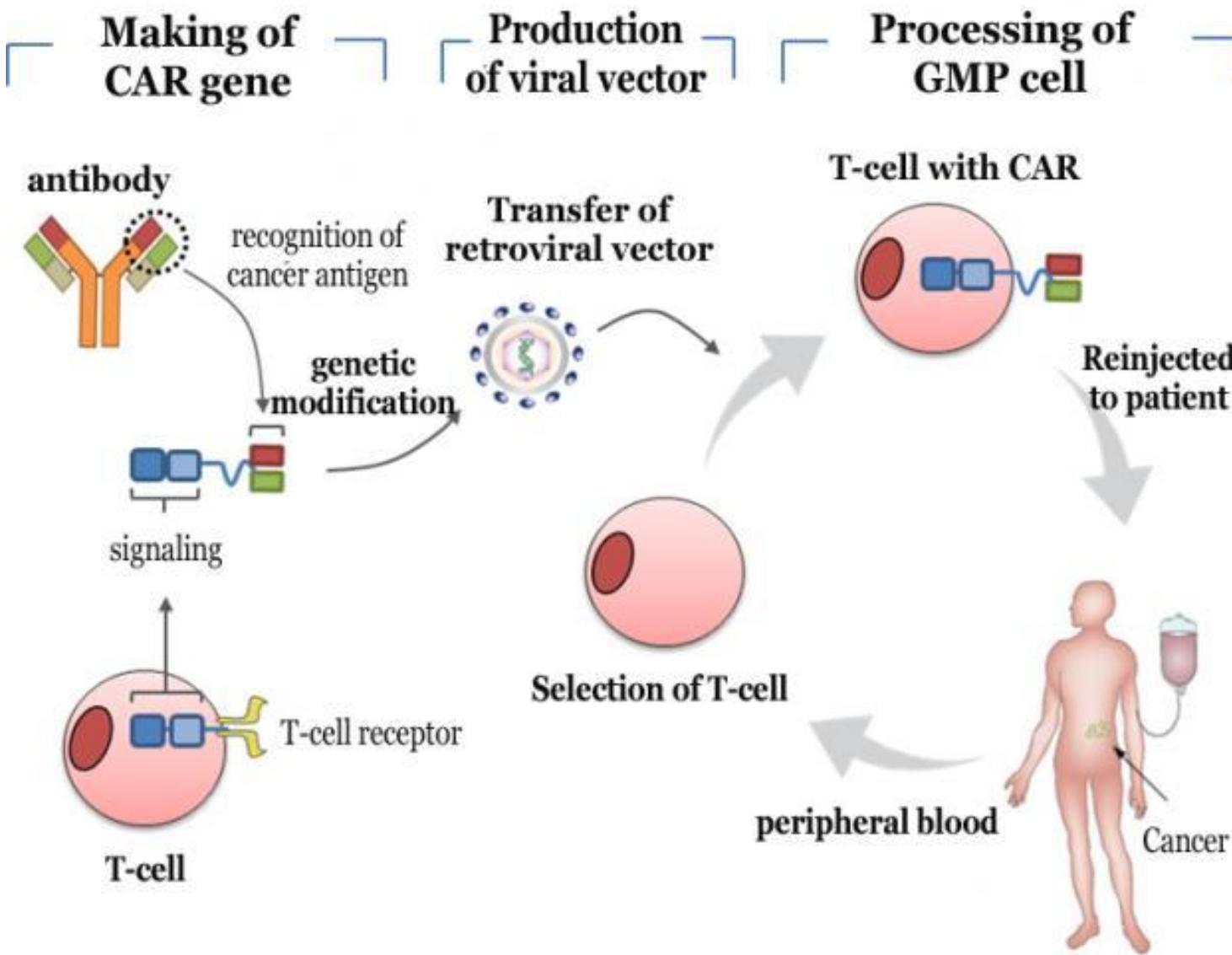
**Nivolumab è un anticorpo che blocca PD-L1,
espressa da alcuni tumori,
che interferisce con l'attività dei linfociti T**



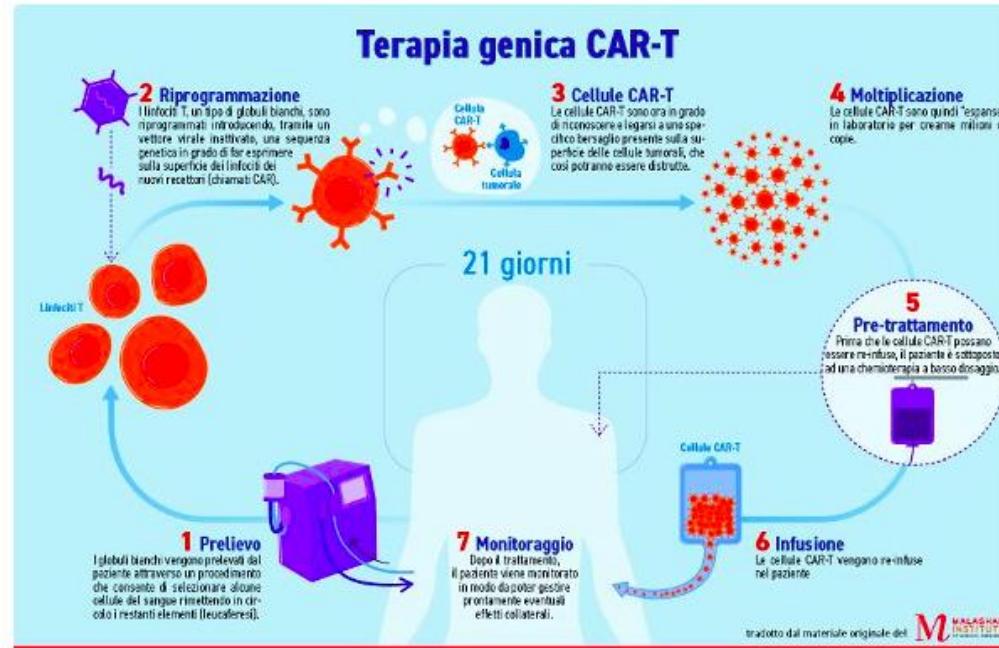
L'immunologo statunitense James P. Allison e il giapponese Tasuku Honjo - premio Nobel 2018 per la medicina per le loro scoperte che aumentano le probabilità di successo dell'immunoterapia



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.**

