

2ª Giornata per la Ricerca



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore

GIUGNO 2013

edizione
speciale

edizionale
Gemellinforma
IMPEGNO PER L'ECCELLENZA

Le basi farmacologiche, genetiche e cliniche della terapia personalizzata



Una ricerca per la Vita, una Vita per la ricerca

Leggi in pdf
sul tuo smartphone

Il 7 giugno la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore celebra la 2ª Giornata della Ricerca il cui tema di quest'anno è dedicato a **“Le basi farmacologiche, genetiche e cliniche della terapia personalizzata”**.

Oltre 700 sono i ricercatori della Facoltà di Medicina e Chirurgia “A. Gemelli”, impegnati sia sul fronte della ricerca di base che della ricerca clinica con l'obiettivo di trovare le migliori terapie per l'individuo affetto da malattie di ampia diffusione quali tumori, malattie cardiovascolari, metaboliche e neurologiche, senza trascurare le malattie rare e lo sviluppo di farmaci orfani destinati alla cura di queste patologie.

Oggi, grazie allo studio del Dna (genomica) e alle moderne tecniche di screening molecolare che permettono di tracciare l'identikit di una malattia, si è superato il concetto di cura unica per ogni malattia: **ogni paziente è un caso a sé e come tale viene trattato in modo personalizzato**, con rimedi “su misura”, che rispondano in maniera mirata alla sua specifica patologia. Questo è già realtà per la cura di molte patologie, tra cui diversi tipi di tumore, per i quali è possibile tracciare la carta di identità molecolare del singolo paziente e, sulla base di essa, decidere la terapia più appropriata.

Obiettivo della Giornata per la Ricerca è portare fuori dai laboratori e far conoscere alla popolazione i risultati di ricerche innovative nell'ambito della medicina personalizzata, che stanno già producendo frutti.

La medicina personalizzata è un futuro già presente all'Università Cattolica di Roma-Policlinico “A. Gemelli”, dove si sta dando ampio impulso alle ricerche per lo sviluppo di terapie personalizzate, ricerche che si svolgono in diversi laboratori degli Istituti clinici e di ricerca della Facoltà di Medicina e Chirurgia “A. Gemelli” in **Genetica, Istologia, Farmacologia, Medicina Interna e Angiologia, Neurologia, Medicina cardiovascolare, Ematologia e Oncologia, Neurochirurgia**.

Se la persona è unica,
unica è anche la cura



Bellantone:
“Siamo ai primi posti nel mondo per ricerca e sperimentazioni cliniche”



“Il nostro è uno dei più prestigiosi centri al mondo per la ricerca biologica e sanitaria. Il Policlinico Universitario “A. Gemelli” e la sua Facoltà di Medicina sono al primo posto in Italia per ricerche no profit e sono ai primi posti per le sperimentazioni cliniche. I circa 700 nostri ricercatori sono ai vertici mondiali degli indici bibliometrici, per le pubblicazioni di impatto internazionale che fanno letteratura scientifica. E siamo i leader anche nell'impiego di fondi ministeriali e europei destinati alla ricerca”.

Maira:
“La ricerca permetterà terapie personalizzate per cure più efficaci”



“Grazie alle conoscenze approfondite del genoma umano derivate dalla ricerca, oggi riusciamo a fare uno screening genomico completo di una persona, dal quale si possono conoscere i rischi di contrarre una certa malattia. Possiamo anche conoscere le manifestazioni biomolecolari specifiche di una certa malattia in quel particolare individuo. La stessa malattia, nel futuro, potrà essere curata in individui diversi con terapie diverse, personalizzate, mirate, più efficaci e meno tossiche”.

Terapia "personalizzata" per la Sindrome dell'X-Fragile, la forma più comune di ritardo mentale ereditario

Messa a punto da ricercatori dell'Università Cattolica - Policlinico A. Gemelli di Roma una terapia personalizzata per la cura della Sindrome dell'X-Fragile, la forma più comune di ritardo mentale ereditario. Si tratta di un farmaco sperimentale (nome in codice AFQ053) che impegna specifici recettori neuronali, riducendo la loro risposta al "glutammato", un importante neurotrasmettitore. La terapia, messa a punto in collaborazione con Novartis e con altri gruppi di ricerca internazionali, è stata condotta inizialmente su 30 pazienti ed è attualmente in fase di estensione ad altri 160 pazienti.

Si tratta di uno degli studi presentati in occasione della Giornata della Ricerca 2013, promossa dalla Facoltà di Medicina e chirurgia dell'Università Cattolica, ed è particolarmente in linea con il tema dell'evento, dedicato a "Le basi farmacologiche, genetiche e cliniche della terapia personalizzata".

La Sindrome del cromosoma X-Fragile, la forma più comune di disabilità intellettiva ereditaria, colpisce circa 1 maschio ogni 200 e 1 ogni 4000 femmine. Una femmina su 200 è portatrice sana della mutazione, e quindi è a rischio di avere figli affetti dalla Sindrome. La mutazione è a carico del gene FMR1, localizzato sul cromosoma X. Il difetto genetico provoca l'assenza della proteina FMRP a livello delle sinapsi, ovvero dei collegamenti tra neuroni che permettono alle cellule nervose di parlarsi.

"La scoperta delle basi biomolecolari di questa sindrome a livello cerebrale - spiega il professor **Giovanni Neri** (nella foto), direttore dell'Istituto di Genetica medica dell'Università Cattolica e coordinatore del team di ricercatori che ha realizzato lo studio - ha permesso di impostare una terapia farmacologica personalizzata, al momento in fase di sperimentazione clinica".

La terapia si basa sull'uso di una sostanza denominata "AFQ053", che funziona come inibitore competitivo dei recettori del glutammato (spegne questi recettori "impegnandoli" e impedendo così al glutammato - che è un neurotrasmettitore - di legarsi a essi e attivarli). Questa azione competitiva del "farmaco" compensa l'assenza della proteina FMRP. "L'effetto



è dunque specifico e mirato - aggiunge Neri - e può considerarsi personalizzato in quanto rispondono alla terapia - con miglioramento dell'attenzione e diminuzione dell'iperattività - non tutti i pazienti, ma solo quelli (circa un quarto dei soggetti testati) il cui gene FMR1 ha subito non solo una mutazione strutturale, ma anche una modificazione 'epigenetica' (metilazione del DNA), ovvero l'aggiunta di gruppi chimici (metile) sulla sequenza del gene".

Il farmaco AFQ053 è attualmente in fase di sperimentazione clinica di Fase II e coinvolge, oltre al centro dell'Università Cattolica-Policlinico A. Gemelli, molti altri centri in Italia e all'estero. Presso l'Università Cattolica la sperimentazione è fatta in collaborazione tra l'UOC di Genetica Medica e l'UOC di Neuropsichiatria Infantile del Gemelli (professoressa Maria Giulia Torrioli).

"Stiamo lavorando anche sulla atrofia muscolare spinale (SMA) - conclude il professor Neri - una condizione neuromuscolare che determina paralisi muscolare progressiva e colpisce prevalentemente bambini. La forma più grave di SMA è la prima causa genetica di morte in età infantile. Siamo coinvolti nella sperimentazione clinica ed in vitro di alcuni farmaci candidati al trattamento della condizione".

Il tuo
5x1000
 all'Università
 Cattolica.

Ricerca, formazione, assistenza, cooperazione e sviluppo.

Cinque ragioni per metterci la firma

L'Università Cattolica, attraverso i contributi del 5x1000, attiva iniziative e progetti che permettono di realizzare interventi nel campo dell'educazione dei giovani, della ricerca scientifica, dell'assistenza e della cura di chi soffre, e nell'ambito della solidarietà internazionale.

Progetti in corso

- supporto alle iniziative del CeSI a beneficio dei Paesi in via di sviluppo;
- potenziamento del Day Hospital pediatrico per la Spina Bifida presso il Policlinico "A. Gemelli";
- sviluppo delle attività di ricerca avanzata in campo oncologico del Policlinico "A. Gemelli".

Progetti in programma

- iniziative di solidarietà internazionale, coordinate dal CeSI;
- sviluppo di ricerche sulle terapie personalizzate nell'ambito delle attività di cura del Policlinico "A. Gemelli".

Per sostenere la Ricerca puoi donare
 il tuo 5x1000
 all'Università Cattolica.

Per esprimere il sostegno è sufficiente:

- **apporre la firma** nel riquadro della dichiarazione dei redditi alla voce "Finanziamento agli enti della ricerca scientifica e dell'Università", sia che si tratti del Modello 730, del Modello Unico oppure del CUD
- **trascrivere il codice fiscale dell'Ateneo: 02133120150**

Il 5 per mille non ha nessun costo per il contribuente e non è in alternativa all'8 per mille per la Chiesa cattolica: si può dare il proprio sostegno sia all'una che all'altra iniziativa.

Per ulteriori informazioni:
www.unicatt.it/5per mille

2ª Giornata per la Ricerca

Supplemento di Gemellinforma - Bollettino a diffusione interna per il Policlinico "A. Gemelli" di Roma - in attesa di registrazione
 Direttore: Nicola Cerbino

Board editoriale: A. Giulio De Belvis, Luca Revelli, Carla Alecci, Francesca Russo, Emiliana Stefanori - Testi: Paola Mariano
 Consulenza giornalistico-editoriale: Value Relations srl - Enrico Sbandi
 Stampa: Cangiario Grafica - via Palazziello 80040 Volla (Na)

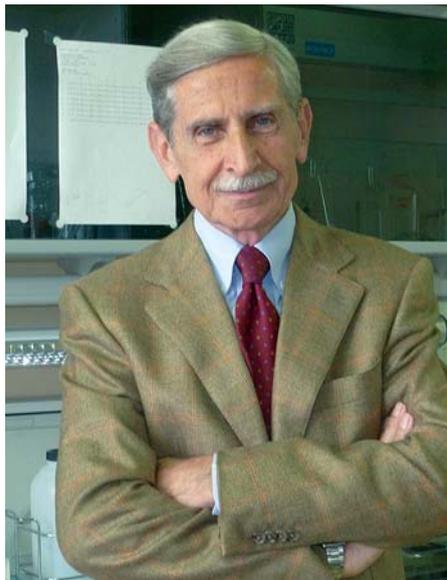


Un nuovo test consente di “personalizzare” la terapia con aspirina nei soggetti a rischio cardiovascolare

Stabilire la dose giusta di aspirina e i tempi corretti di somministrazione per ogni singolo paziente è particolarmente importante per quei soggetti a rischio cardiovascolare per i quali l'aspirina è un salvavita, come per esempio i pazienti diabetici. I ricercatori dell'Università Cattolica - Policlinico Agostino Gemelli hanno messo a punto un test che indica l'entità e la durata dell'effetto sul target farmacologico. Pubblicato sulla rivista *The Journal of Thrombosis and Haemostasis (JTH)*, lo studio viene presentato in occasione della seconda edizione della Giornata della Ricerca, promossa dalla Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Cattolica.

Lo studio ha preso le mosse dal fatto che in alcuni pazienti diabetici l'aspirina sembrava avere meno effetto come se i diabetici fossero a essa resistenti. Per cercare una spiegazione a questa osservazione clinica “abbiamo studiato la variabilità interindividuale nella risposta all'aspirina (100 mg una volta al giorno) - spiega il professor **Carlo Patrono** (nella foto), ordinario di Farmacologia all'Università Cattolica di Roma e coordinatore della ricerca - misurata a 12 ore dopo l'ultima somministrazione, e la velocità di recupero della funzione piastrinica durante l'intervallo 12-24 ore dopo l'ultima somministrazione”.

Per farlo gli esperti hanno messo a punto un test farmacodinamico collegato al meccanismo d'azione dell'aspirina, che consiste nell'inibizione dell'enzima piastrinico COX-1 (l'aspirina modifica irreversibilmente l'enzima responsabile della formazione di una sostanza pro-aggregante piastrinica e la durata dell'effetto del farmaco non dipende dalla sua presenza in circolo, ma dalla velocità di ricambio piastrinico, cioè il processo fisiologico di sostituzione giornaliera di circa il 10% delle piastrine circolanti da parte del midollo osseo).



“Il test è stato sviluppato nel nostro Laboratorio presso l'Istituto di Farmacologia della Cattolica - aggiunge il professor Patrono - e i risultati dello studio, condotto in collaborazione con i diabetologi del Policlinico Gemelli coordinati dal professor **Giovanni Ghirlanda**, hanno dimostrato

che l'inibizione della funzione piastrinica misurata a 12 ore nei pazienti diabetici è paragonabile a quella di soggetti sani, smentendo quindi l'esistenza di una “resistenza” all'aspirina suggerita da studi precedenti”. Tuttavia, in circa un terzo della popolazione studiata (100 pazienti con diabete mellito di tipo 2), è emerso che c'è un più rapido recupero dell'attività dell'enzima piastrinico, probabilmente a causa di una più rapida produzione di piastrine da parte del midollo osseo in questi pazienti. “Questa alterazione può essere corretta completamente riducendo l'intervallo posologico da 24 a 12 ore - afferma il farmacologo della Cattolica -, ma non aumentando la dose di aspirina. Il test farmacodinamico da noi proposto dovrebbe consentire quindi di personalizzare il regime posologico di aspirina in condizioni cliniche caratterizzate da un'alterata cinetica midollare di rigenerazione piastrinica”. In altri termini, ai soggetti che al test dimostrino di avere un accelerato ricambio del target farmacologico bisognerà dare dosi di farmaco più ravvicinate, ma non aumentare la dose. “L'alterazione (farmacodinamica) che abbiamo descritto in una frazione della popolazione diabetica - conclude il professor Patrono - si riscontra anche in una frazione dei pazienti obesi non diabetici e nella stragrande maggioranza dei pazienti con trombocitemia essenziale (una neoplasia mieloproliferativa caratterizzata da abnorme produzione di piastrine)”.

Messa a punto una terapia personalizzata per un tumore del cervello raro e aggressivo

Il gruppo del professor Giulio Maira (nella foto a pagina 5), Direttore dell'Istituto di Neurochirurgia dell'Università Cattolica, ha messo a punto una terapia personalizzata contro un raro e aggressivo tumore del cervello, il cordoma della base cranica (clivus). Ciò è stato possibile realizzando, per la prima volta, delle colture cellulari del tumore di un paziente e poi trapiantando il tumore in topolini, usati poi come modello di studio per capire quale fosse il farmaco migliore da impiegare sul paziente.

I cordomi della base cranica sono tumori rari (rappresentano circa 1 caso su 1000 neoplasie intracraniche e colpiscono prevalentemente pazienti giovani, dai 20 ai 40 anni), molto difficili da trattare a causa della loro localizzazione profonda e della resi-

stenza alla radioterapia convenzionale. La chemioterapia gioca un ruolo marginale nel trattamento del cordoma. La cura standard è l'intervento chirurgico seguito da un particolare tipo di radioterapia chiamata "proton beam". Si tratta di un tumore ag-

gressivo che, nonostante i trattamenti, ha una sopravvivenza mediana di circa 6 anni.

"Nel nostro Istituto - spiega il professor **Giulio Maira** - eseguiamo già dei trattamenti personalizzati per i pazienti affetti da cordoma e da glioblastoma, che è il tumore cerebrale più maligno. Tuttavia, fino a questo momento, la personalizzazione era basata sulla caratterizzazione patologica molecolare della neoplasia del paziente. Ora invece, per la prima volta, abbiamo selezionato la molecola migliore sulla base

» [continua a pagina 5](#)

Le differenze genetiche rivelano gli individui che corrono il più alto rischio di ictus ischemico

Tre mutazioni di un gene (TNFRSF11B) che si associano a un'umentata produzione nel sangue di una proteina chiamata "osteoprotegerina" sono causa di un più alto rischio cardiovascolare. L'osteoprotegerina favorisce l'accumulo del calcio sulle pareti arteriose e quindi la formazione di placche di arteriosclerosi che, in caso di rottura, possono causare eventi cerebrovascolari come l'ictus. Infatti gli individui che presentano una di queste tre varianti geniche dell'osteoprotegerina, singolarmente, hanno un rischio da 3 a 6 volte più elevato di sviluppare eventi ischemici cerebrali rispetto alla popolazione generale.

La scoperta, ad opera di ricercatori dell'Università Cattolica - Policlinico A. Gemelli, evidenzia che la contemporanea presenza delle tre varianti geniche ad alto rischio nello stesso individuo incrementa di quasi 60 volte il rischio di ictus ischemico.

Sono i risultati di una serie di studi condotti dal gruppo del professor **Giovanni Ghirlanda** (nella foto), Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Medicina Interna e Angiologia e del Servizio di Diabetologia del Policlinico universitario "A. Gemelli", il più recente pubblicato sulla rivista internazionale Human Genetics e condotto su un gruppo di pazienti diabetici.

Lo studio del gene per la osteoprotegerina e delle sue varianti presenti nella popolazione può permettere di individuare le persone che hanno un più elevato rischio vascolare e che in futuro potrebbero quindi beneficiare di un più stringente programma di prevenzione secondaria e terapeutico. Tutto ciò nell'ottica della terapia personalizzata.

L'osteoprotegerina è una molecola interessata in molti meccanismi legati all'infiam-

mazione e al metabolismo del calcio. Favorisce la deposizione del calcio nei tessuti, un aspetto positivo riguardo l'osso, ma che favorisce anche l'accumulo del calcio sulle pareti arteriose che invece è un elemento negativo.

Il contenuto di calcio della parete arteriosa, infatti, è fattore di elevato rischio cardiovascolare in quanto aumenta la vulnerabilità della placca arteriosclerotica, favorendone la rottura e la formazione di trombos. Tra i fattori che controllano la deposizione di calcio nella parete arteriosa vi sono varie citochine infiammatorie, sostanze che regolano la risposta infiammatoria e favoriscono la formazione di una placca instabile. L'osteoprotegerina è un mediatore dell'infiammazione, che controlla anche il metabolismo dell'osso e la deposizione di calcio nella parete arteriosa.

"Il nostro gruppo - spiega il professor Ghirlanda - ha dimostrato una correlazione fra una storia personale positiva per ictus cerebrale, la vulnerabilità della placca arteriosclerotica nelle arterie che ossigenano il cervello e alcuni polimorfismi del gene del-



l'osteoprotegerina (ovvero alcune 'versioni' diverse del gene). Abbiamo anche trovato una correlazione con questi polimorfismi (mutazioni geniche) e la presenza nei pazienti diabetici della neuroartropatia di Charcot (o piede diabetico, una delle complicanze più temibili del diabete in quanto gravata da un'alta incidenza di amputazioni). Questi pazienti hanno anche un'elevata mortalità cardiovascolare, gravi stenosi coronariche, calcificazione della tunica media delle arterie, attivazione dei processi infiammatori. La presenza di questi polimorfismi potrebbe rappresentare, assieme ad altri parametri, un marker di elevato rischio cardiovascolare e coloro che ne sono portatori dovrebbero essere sottoposti a controlli e possibilmente a misure di prevenzione molto precoci".

"Quando avremo conosciuto bene i fattori di rischio genetico, che sono in genere moltissimi per le malattie più diffuse, potremo individuare un pannello dei fattori di rischio più importanti nel causare una malattia - considera il professor Ghirlanda - e mettere a punto un test genetico per stabilire il rischio individuale di danni vascolari e decidere un percorso personalizzato in base al rischio di ciascuno".



» da pagina 4

di prove di efficacia farmacologica, eseguite sia sulle colture cellulari ottenute dal cordoma del paziente, sia sui topi in cui sono state impiantate le cellule tumorali”.

“Nel nostro laboratorio - racconta il professor Maira - abbiamo ottenuto una linea cellulare dal tumore asportato da una paziente di 30 anni (un cordoma del clivus recidivo). Tale linea è stata studiata dal punto di vista bio-molecolare, evidenziando l'attivazione di un gruppo di oncogeni (pathway di mTOR - bersaglio della rapamicina nei mammiferi) e la mutazione del gene KRAS (oncogene con ha un ruolo critico nella regolazione della crescita cellulare). Abbiamo saggiato la sensibilità di queste cellule tumorali ad una batteria di 80 farmaci; fra di essi, il farmaco più efficace è risultato la rapamicina. Le cellule tu-

morali sono state quindi impiantate nel sottocute di topi immunodepressi ottenendo degli xenotrapianti di cordoma. Gli animali sono stati trattati con rapamicina, che si è mostrata efficace nel ridurre la crescita del tumore.

Sulla base di questi risultati - continua il professor Maira - la paziente di origine è stata trattata con rapamicina, che ha determinato una riduzione della velocità di crescita del tumore di circa 6 volte in 10 mesi di follow-up”.

“Si tratta - conclude il neurochirurgo della Cattolica - del primo caso in cui un paziente affetto da cordoma è stato trattato con una chemioterapia personalizzata sulla base della sensibilità farmacologica della linea cellulare originata dal tumore asportato al paziente stesso”.

Cellule staminali tumorali presenti nel tessuto peritumorale del glioblastoma coinvolte nella formazione di vasi sanguigni



Ricercatori degli Istituti di Istologia e di Neurochirurgia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore - Policlinico A. Gemelli, Roma - in collaborazione con il gruppo del Prof. Angelo Vescovi, dell'Università Milano-Bicocca hanno dimostrato che nel tumore cerebrale più maligno, il glioblastoma, e nel tessuto che lo circonda, sono attive cellule staminali trasformate che favoriscono la formazione di vasi sanguigni, le quali potrebbero essere bersaglio di terapie antiangiogeniche personalizzate

I risultati di questo studio sono stati presentati in occasione della Giornata della Ricerca 2013.

Le cellule staminali normali che presiedono al rinnovamento e alla riparazione tessutale, a seguito del verificarsi di una serie di mutazioni, si possono trasformare in cellule staminali tumorali (CST), che sono ritenute responsabili sia dell'insorgenza sia della progressione del cancro. Esse manifestano una spiccata resistenza ai trattamenti convenzionali, legata alla capacità di contrastare i meccanismi che conducono alla morte cellulare, di estrudere i farmaci o inattivarli e riparare più efficacemente il DNA.

Il glioblastoma (GBM) è un tumore del cervello che colpisce circa 8 persone ogni centomila abitanti con una sopravvivenza media di 13-14 mesi.

Molti tumori solidi, tra i quali il GBM, hanno origine da CST che si ritiene siano anche responsabili dell'alta incidenza di recidive locali che si manifestano in questa neoplasia. Pertanto, le CST sono attualmente l'oggetto principale di studi volti ad individuare terapie mirate all'eradicazione del tumore.

In un sensibile numero di pazienti affetti da



GBM sono state isolate sia dal tumore sia dal tessuto peritumorale differenti popolazioni di CST, dotate di diverso potenziale tumorigenico e di una diversa espressione di marcatori molecolari di proliferazione, invasività e migrazione. La presenza di queste differenti popolazioni potrebbe dare indicazioni di tipo diagnostico e prognostico e sostenere lo sviluppo di trattamenti più specifici ed efficaci per i singoli pazienti.

In particolare questo gruppo di ricercatori ha evidenziato che sia nelle staminali del cancro sia in quelle situate nel tessuto limitrofo sono presenti molecole in grado di favorire la neoformazione di vasi (angiogenesi). Tale processo è cruciale sia per la sopravvivenza del tumore che per la sua progressione.

“Mediante diverse tecniche di laboratorio (immunocitochimica, Western blotting o real time PCR) - spiega la prof. **Gigliola Sica** (nella foto), Direttore dell'Istituto di Istologia, - è stata studiata l'espressione di molecole coinvolte nell'ipossia (riduzione di ossigeno) e nell'angiogenesi, quali HIF1 α , HIF2 α , VEGF ed i suoi recettori (VEGFR1, VEGFR2) nelle staminali tumorali e in quelle del tessuto limitrofo.

L'espressione da parte delle staminali localizzate nel tessuto peritumorale sia del VEGF che dei suoi recettori suggerisce un loro coinvolgimento diretto nella formazione di nuovi vasi proprio in questa sede, evento che potrebbe favorire l'insorgenza di recidive. Le CST del tessuto peritumorale potrebbero essere bersaglio di trattamenti mirati che si sommino a quelli già esistenti in termini di inibizione dell'angiogenesi. Poiché le terapie antiangiogeniche risultano non sempre efficaci, l'analisi dell'espressione di taluni marker, valutati in questo studio, nelle CST del tessuto peritumorale potrebbe condurre all'impiego di una terapia personalizzata nei singoli pazienti”.



Scoperti i geni per predire la prognosi del temibile linfoma non Hodgkin

Il gruppo del professor Giuseppe Leone, Direttore dell'UOC di Ematologia del Policlinico A. Gemelli, ha scoperto geni per predire la prognosi di un tumore che colpisce soprattutto adulti e anziani, il linfoma diffuso a grandi cellule B. Differenze genetiche nel gene per il fattore trascrizionale NF-kappa B (molecola che media la traduzione del gene in proteina) sono infatti risultate associate a diversa produzione di una citochina, l'interleuchina-6. Le concentrazioni ematiche di interleuchina-6 si associano a una diversa prognosi del paziente dopo il trattamento d'elezione, la combinazione fra chemioterapia e l'immunoterapia con l'anticorpo rituximab.

In uno studio pubblicato sulla rivista *Leukemia & Lymphoma*, i ricercatori del Gemelli hanno dimostrato che variazioni genetiche nel gene per il fattore trascrizionale NF-kappa B, un elemento di chiave per la regolazione della produzione di citochine, si associa a livelli diversi di interleuchina-6 nel plasma. I livelli di interleuchina-6 indicano la prognosi del singolo paziente e se sarà o meno sensibile alla chemioterapia. Nel Linfoma di Hodgkin (Clinical Cancer Research), invece, è il polimorfismo della "Glutazione S-transferasi P1" che gioca un ruolo rilevante nel determinare la risposta alla classica terapia con ABVD (una combinazione di agenti chemioterapici che si usa per il trattamento del linfoma di Hodgkin): la probabilità di sopravvivenza a 5 anni era vicina al 100% nei pazienti con doppia copia del gene GSTP1 (105)Val/(105)Val. Il linfoma diffuso a grandi cellule B costituisce il 35% di tutti i linfomi non Hodgkin, è un linfoma ad alto grado di malignità, ma può rispondere molto bene alle attuali terapie, specie nei giovani; colpisce circa 3.000 persone ogni anno nel nostro Paese. L'Italia è uno dei Paesi d'Europa con maggiore incidenza di linfomi, specie nel sesso maschile (secondo solo alla Finlandia nel sesso maschile). Gli esperti hanno studiato i livelli plasmatici di alcune molecole tra cui l'interleuchina-6 in 167 pazienti e 99 soggetti di con-

trollo. Hanno trovato che i livelli di interleuchine nel sangue sono associati a differenze genetiche individuali (polimorfismi) nel gene che codifica il fattore trascrizionale NF-kappa B. Studiando la prognosi di 137 pazienti in relazione con le concentrazioni ematiche di interleuchina-6 è emerso che alte concentrazioni sono predittive di prognosi non favorevole dopo il trattamento standard, che consiste in una polichemioterapia associata alla immunoterapia con il rituximab. Ma sempre sul fronte dei polimorfismi genetici gli ematologi dell'Università Cattolica-Policlinico A. Gemelli studiano numerosi geni che possono permettere di personalizzare la terapia di molti tumori, tra cui le leucemie secondarie alla cura di un precedente tumore: i geni scovati dal gruppo del professor **Giuseppe Leone** (nella foto), possono predire se un paziente trarrà beneficio da un dato farmaco o se invece risentirà in maniera eccessiva dei suoi effetti collaterali, permettendo così di personalizzare le terapie. "Abbiamo in particolare preso in esame la suscettibilità individuale ad andare incontro a leucemie secondarie - spiega l'ematologo della Cattolica, Leone - trattamenti oncologici, che si riscontrano nell'1-2% dei pazienti con neoplasia primitiva trattati con chemio-radioterapia". "Abbiamo messo in evidenza una particolare suscettibilità ad andare incontro a



leucemia mieloide acuta delle pazienti con pregresso tumore alla mammella - aggiunge Leone -: questo potrebbe essere in relazione a una sensibilità individuale ai farmaci legata alla presenza di particolari varianti genetiche che codificano per enzimi deputati alla detossificazione (degradazione del farmaco) o deputati alla riparazione del DNA". I ricercatori hanno dimostrato che le leucemie secondarie possono rispondere ai farmaci demetilanti (Azacitidina e decitabina) e quindi essere avviati al trapianto (*J Hematol Oncol*. 2012 Aug 1;5:44), l'analisi dei polimorfismi risultava utile quando alla Azacitidina veniva associata l'acido valproico (VPA) in quanto i portatori della variante del citocromo 450 CYP2C19*2 richiedevano dosi più alte di VPA per raggiungere la concentrazione Target.

"Attualmente stiamo anche studiando se gli oncogeni della mammella BCRA1 e BCRA2 siano a loro volta geni predisponenti alla leucemia secondaria (fattori leucemogeni)".



Ricercatori dell'Università Cattolica - Policlinico A. Gemelli hanno identificato nella mutazione della proteina K-RAS (difetto genetico già noto agli oncologi perché esclude l'utilizzazione di alcuni farmaci nel tumore del colon) la possibilità di predire l'efficacia dell'oxaliplatino, uno dei farmaci più utilizzati nella cura di questo tumore. La scoperta rende possibile la selezione dei pazienti più idonei al trattamento con oxaliplatino.

Questa osservazione originale si aggiunge a quanto noto a proposito della capacità della mutazione di K-RAS di predire la resistenza agli anticorpi anti-EGFR e potrebbe rivelarsi utile per selezionare i pazienti da indirizzare a uno piuttosto che a un altro trattamento citotossico, razionalizzando nel contempo l'utilizzazione delle risorse.

Gli stessi ricercatori hanno trovato inoltre nel polimorfismo (cioè la presenza di varianti dello stesso gene nella popolazione generale) di un altro gene, SK3, che produce un canale della membrana cellulare, la possibile causa della neurotossicità periferica dello stesso oxaliplatino, che ne limita l'uso.

La doppia scoperta si deve al lavoro dell'equipe del professor **Carlo Antonio Barone** (nella foto), Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Oncologia Medica del Policlinico universitario A. Gemelli, presentato oggi in occasione della 2ª Giornata della Ricerca, promossa dalla Facoltà di Medicina e chirurgia dell'Università Cattolica, quest'anno dedicata a "Le basi farmacologiche, genetiche e cliniche della

Mutazione proteina K-RAS nel cancro del colon può predire l'efficacia della terapia con oxaliplatino



terapia personalizzata" e che si svolge presso l'Auditorium dell'Ateneo del Sacro Cuore.

L'oxaliplatino è uno dei farmaci più usati nel cancro del colon in combinazione con altri farmaci citotossici e/o con farmaci a bersaglio molecolare (farmaci biologici). K-RAS è un gene cruciale nella cancerogenesi e nella terapia del cancro del colon metastatico, spiega il professor Barone: ha un'importanza pratica ben consolidata. La sua mutazione, infatti, predice la resistenza alla terapia con una categoria di

farmaci a bersaglio molecolare, rappresentata dagli anticorpi anti-EGFR. "La novità della nostra osservazione risiede nel fatto che la stessa mutazione di K-RAS potrebbe essere un fattore che predice una maggior sensibilità all'oxaliplatino, probabilmente perché le cellule tumorali con la mutazione non sono in grado di indurre un enzima coinvolto nel metabolismo del farmaco".

"Si tratta di una osservazione preliminare - precisa l'oncologo dell'Università Cattolica - e sono in corso nel nostro centro ulteriori studi per supportare l'ipotesi, che per la sua innovatività richiede altre solide prove sperimentali e cliniche. Lo sviluppo di trattamenti più efficaci e sicuri in oncologia non può prescindere dallo studio delle alterazioni genetiche nei tumori e delle varianti genetiche nei pazienti, visto che il cancro è di fatto una malattia di uno o più geni, anche quando non venga trasmesso ereditariamente, come succede nella maggioranza dei tumori. In futuro sarà sempre più frequente il ricorso a test genetici per valutare sia il rischio di sviluppare un tumore che le possibilità di cura".

Università Cattolica del Sacro Cuore – 2a Giornata per la Ricerca: Le basi farmacologiche, genetiche e cliniche della terapia personalizzata

progetti.unicatt.it/mainprojects_4191.html

UNICATT | DOCENTI | SEDE | FACOLTÀ | ALTESCUOLE | CENTRI DI ATENEUM | BIBLIOTECA

2a Giornata per la Ricerca

Le basi farmacologiche, genetiche e cliniche della terapia personalizzata

La medicina personalizzata, un futuro già presente all'Università Cattolica di Roma-Policlinico "A. Gemelli"

Oggi, grazie allo studio del Dna (genomica) e alle moderne tecniche di screening molecolare che permettono di tracciare l'identikit di una malattia, si è superato il concetto di cura unica per ogni malattia: ogni paziente è un caso a sé e come tale viene trattato in modo personalizzato, con rimedi "su misura", che rispondano in maniera mirata alla sua specifica patologia. Questo è già realtà per la cura di molte patologie, tra cui diversi tipi di tumore per i quali è possibile tracciare la carta di identità molecolare del singolo paziente e, sulla base di essa, decidere la terapia più appropriata.

2ª Giornata per la Ricerca
Venerdì 7 giugno 2013

Se la persona è unica, unica è anche la cura

Una Ricerca per la Vita, una Vita per la Ricerca

roma.unicatt.it

Il programma della 2ª Giornata per la Ricerca

L'appuntamento è per il 7 giugno presso l'Auditorium dell'Ateneo, per il confronto scientifico ad altissimo livello su **"Le basi farmacologiche, genetiche e cliniche della terapia personalizzata"**. Tema che pervade gli ambiti di ricerca nella medicina personalizzata ai quali lavora la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Cattolica, e che sono qui sintetizzati.

GENETICA MEDICA. Le ricerche in questo ambito vertono principalmente sulla caratterizzazione genetica di malattie ereditarie quali la sindrome dell'X-Fragile e l'atrofia muscolare spinale (SMA).

FARMACOLOGIA E FARMACOGENOMICA. Studiano le proprietà cinetiche dei farmaci nell'organismo di ciascun paziente (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione del principio attivo) si possono capire la dose giusta e i tempi di somministrazione migliori per ciascun individuo. La farmacogenomica, invece, consente di predire se un paziente trarrà beneficio da un farmaco o se sarà più soggetto di altri a subirne gli effetti collaterali.

MEDICINA CARDIOVASCOLARE E DIABETOLOGIA. Le ricerche in questo ambito vertono principalmente sull'identificazione di fattori genetici che rendono il soggetto e in particolare il paziente diabetico più a rischio di soffrire di eventi cardiovascolari quali l'ictus.

MEDICINA MOLECOLARE, ISTOLOGIA E ONCO-EMATOLOGIA. Le ricerche in questo sono focalizzate in particolare sui tumori cerebrali, sia i più diffusi, sia quelli rari, su altri tumori solidi come il cancro al colon-retto e sui tumori del sangue (leucemie e linfomi). La medicina personalizzata si sviluppa sia in ambito prognostico sia terapeutico: la presenza di particolari fattori genetici nel Dna di un paziente permette di predire quale sarà il decorso della sua malattia e quale programma terapeutico avrà più chance di successo.

PROGRAMMA

Ore 9.00 Saluti di apertura

Prof. Franco Anelli
Magnifico Rettore dell'Università Cattolica del Sacro Cuore
S.E. Mons. Claudio Giuliodori
Assistente Ecclesiastico Generale dell'Università Cattolica del Sacro Cuore

Ore 9.30
Moderatori:
Lamberto Maffei
Giuseppe Novelli

Interventi:
Ore 9.45
L'influenza che la conoscenza del genoma umano ha avuto sullo sviluppo della terapia personalizzata e della ricerca ad esso connessa
Giovanni Neri

Ore 10.05
Le basi farmacologiche della terapia personalizzata
Carlo Patrono

Ore 10.25
Dal laboratorio al letto del paziente. Come la ricerca ha permesso lo sviluppo delle moderne terapie per i pazienti con patologia onco - ematologica
Giuseppe Leone

Ore 10.45
Coffee break

Ore 11.15
Dal laboratorio al letto del paziente. Come la ricerca ha permesso lo sviluppo delle moderne terapie per i pazienti con patologia cardio - metabolica
Prof. Giovanni Ghirlanda

Ore 11.35
Il futuro della ricerca
Giulio Maira

Ore 11.50
La Ricerca in un Policlinico Universitario: come conciliare produttività aziendale ed innovazione
Maurizio Guizzardi

Ore 12.05
Conferimento del Premio "Giovanni Paolo II" a Emanuele Emanuele, Presidente della Fondazione Roma. Consegnano il premio Rocco Bellantone e S. E. Mons. Claudio Giuliodori

Ore 12.30
Gemelli Lecture: "KATP channels, neonatal diabetes and neurological complications: from channel to disease"
Frances Ashcroft

Ore 13.15
Visita dei Poster

Ore 15.15
Introduce:
Rocco Bellantone

Tavola Rotonda su: Horizon 2020 e altre modalità di finanziamento della Ricerca

Moderatore:
Bruno Giardina

Partecipanti:
Alfredo Cesario
Nicola Contucci
Raffaele Liberali
Mons. Andrea Manto
Sergio Pecorelli
Massimo Scaccabarozzi

Ore 16.45
Moderatori:
Gina Lama
Paolo Montuschi

Presentazione dei 4 migliori poster scientifici

Premiazioni:
Migliore studente del 2012 e migliore Tesi di Dottorato

Presentazione della migliore Tesi di Dottorato in ricerca

Ore 18.45
Conclusioni