



GIULIA PINTON

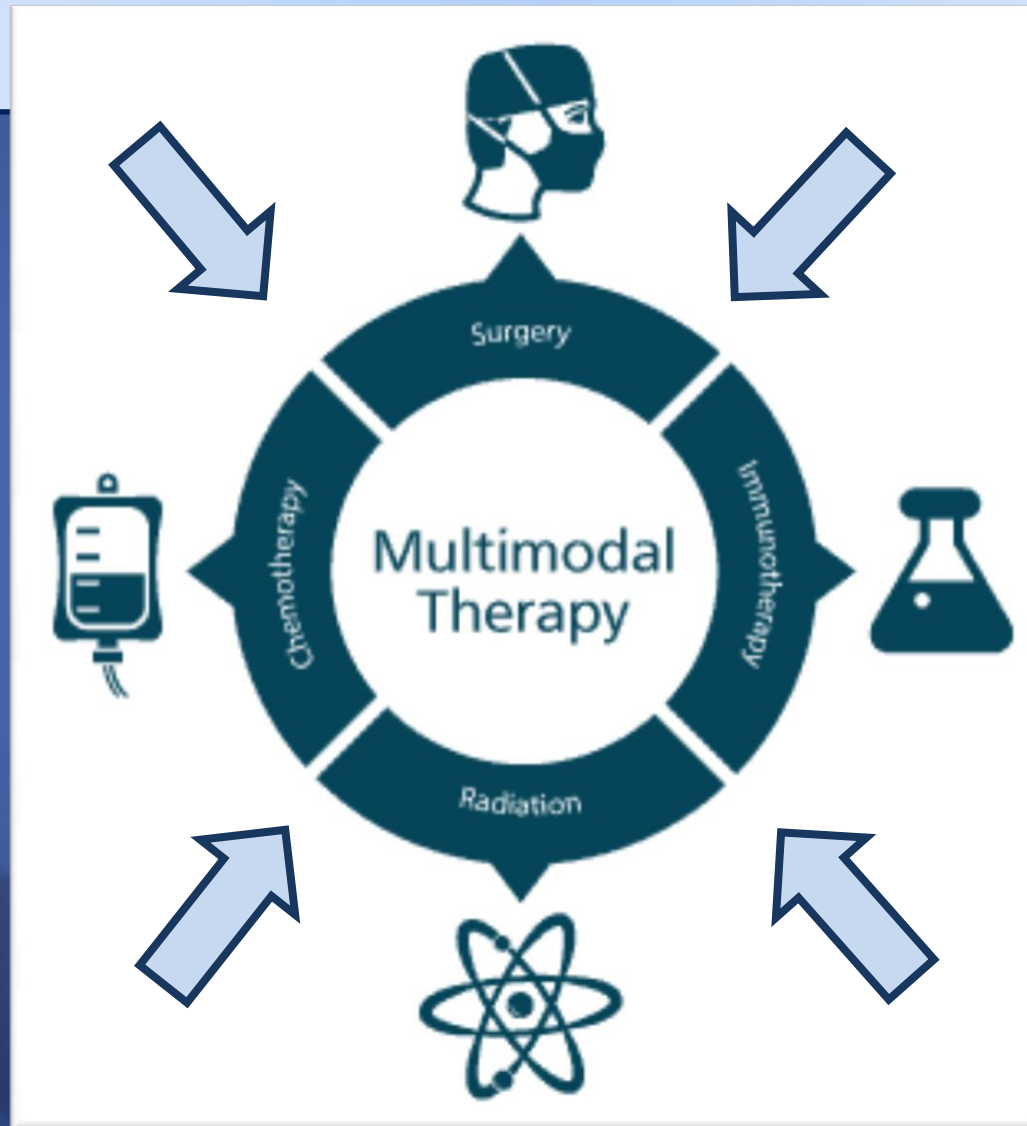
Laboratorio di Biologia Applicata

Dipartimento di Scienze del Farmaco
Università degli Studi del Piemonte Orientale
"A. Avogadro" - sede NOVARA

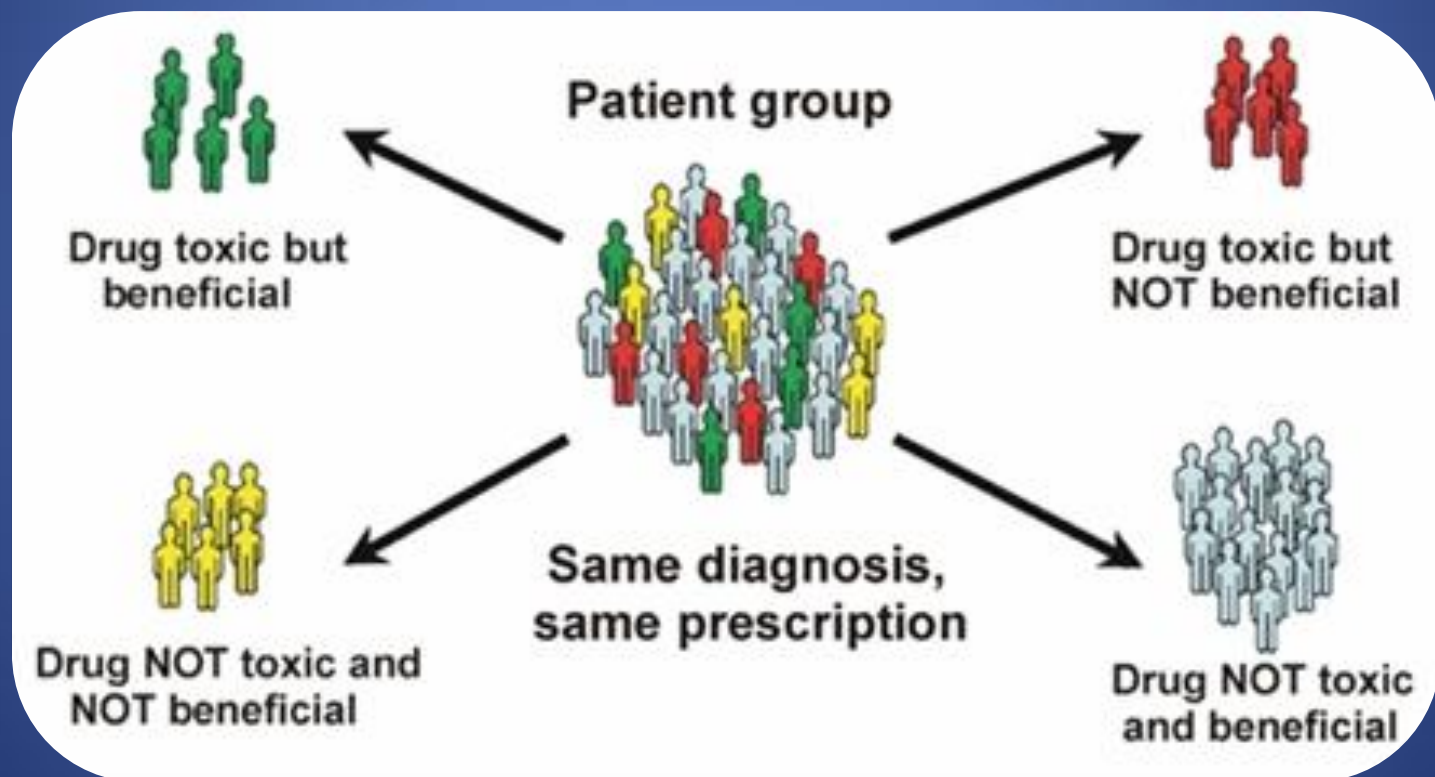
Casale Monferrato, 15 Dicembre 2012



TERAPIA MULTIMODALE



IL GOAL DELLA “ PERSONALIZED THERAPY” E’ TRATTARE OGNI PAZIENTE CON LA MIGLIORE TERAPIA



ACCELERATING PROGRESS AGAINST CANCER

ASCO's Blueprint for Transforming Clinical and Translational Cancer Research

NOVEMBER 2011



American Society of Clinical Oncology

Rapid advances in the understanding of cancer biology coincident with technological progress are leading to identification of new targets for prevention and treatment. In addition, improvements in drug development enable us to cultivate new agents that directly affect these molecular targets. Similarly, we are experiencing a revolution in the ability to manage and rapidly analyze large quantities of data, both scientific and clinical. It is now evident that individualization of cancer care, on the basis of detailed molecular characterizations of patients and tumors, is within reach, but the models, processes, and structures that support therapeutic development are not keeping pace with these innovations. The blueprint describes ASCO's vision for how cancer prevention, diagnosis, and treatment can be transformed in the short-term and represents a call to action for its membership and colleagues in patient and professional organizations, government agencies, academia, and industry to work together to overcome current impediments to leveraging the science and technologies that exist today.

TRIALS PIU' PICCOLI...MIGLIOR POSSIBILITA' DI SUCCESSO



OLD MODEL: Large numbers of patients, not selected by molecular characteristics; lower chance of demonstrating effectiveness, since many participants do not have the molecular defects being targeted



NEW MODEL: Small patient populations, all with the relevant mutations or genetic defects; greater chance of desired results, since all participants have the potential to respond



Amianto e ricerca/2 Il gruppo della professoressa Laura Moro, Università di Novara

L'ormone che fa vivere di più

Così la prognosi delle donne è di solito più favorevole

La Perfosina Pare
potenzi l'effetto
dei chemioterapici.
Si sta cercando di
organizzare un trial

Come avevamo anticipato prima dell'estate il nostro giornale dedicherà una serie di approfondimenti ai vari progetti di ricerca, al trial sperimentale e alle attività che la Fondazione Buzzi di Casale Monferrato sostiene con lo scopo di individuare terapie più efficaci per il mesotelioma pleurico. In questo numero illustriamo l'attività del gruppo di ricerca che fa capo alla professoressa Laura Moro, dell'Università degli Studi del Piemonte Orientale con sede a Novara.

Casale Monferrato

servizio di Massimiliano Francia

► *«Identificare nuovi bersagli molecolari, con lo scopo ultimo di sviluppare terapie personalizzate sulla base delle caratteristiche di ciascun paziente e ridurre gli effetti collaterali associati alle attuali terapie».*

È l'obiettivo di fondo delle ricerche condotte dal gruppo diretto dalla professoressa Laura Moro, docente di Biologia Applicata, che dirige un laboratorio di ricerca di Biologia Cellulare e Molecolare presso il Dipartimento di Scienze del Farmaco, dell'Università degli Studi del Piemonte Orientale con sede a Novara. Il gruppo opera nella rete sostenuta dalla Fondazione Buzzi, e la ricerca è focalizzata, sul mesotelioma pleurico.

Dottressa Moro, perché la «rete»? E cosa significa lavorare in rete?

Occorre ottimizzare i risultati delle ricerche e raggiungere gli obiettivi in tempi rapidi, per questo il gruppo opera all'interno di un sistema di collaborazioni - definita convenzionalmente rete - tra laboratori di ricerca e centri clinici sia europei che statunitensi.

I ritmi della ricerca impongono oggi che si lavori localmente, ma

che ci si relazioni a livello internazionale per poter avere accesso a dati e tecnologie avanzate concentrate in alcuni centri specializzati, è inoltre fondamentale che ci sia un'attiva collaborazione tra chi studia la patologia in laboratorio, gli specialisti che ne conoscono le caratteristiche cliniche al fine di motivare le aziende farmaceutiche ad investire in questo ambito.

Che ricerche state svolgendo?
Studi rivolti a capire il ruolo di proteine coinvolte nel controllo della proliferazione cellulare e nella progressione della malattia e testare nuovi farmaci, utilizzando sia modelli cellulari che animali validati per lo studio di questa patologia.

Un po' più nel dettaglio?

Un primo progetto riguarda un particolare recettore ormonale, che agisce come soppressore della proliferazione cellulare in diverse patologie tumorali e che il gruppo per primo ha dimostrato essere coinvolto nella progressione del mesotelioma.

Gli studi sono iniziati dall'osservazione clinica che le donne affette da mesotelioma hanno una prognosi e sopravvivenza migliori.

Si è constatato che chi esprime questo tipo di recettore nelle cellule tumorali vive più a lungo e che stimolando la sua ati-

QUANDO IL FARMACO?

Due-tre anni, una azienda svedese sta investendo su una nuova molecola

vià il tumore cresce molto più lentamente.

Questa intuizione ha dato frutto?

Sì. I risultati - pubblicati su due prestigiose riviste internazionali - sono stati notati da una azienda farmaceutica svedese, leader mondiale nello sviluppo di farmaci rivolti contro recettori ormonali e che, alla luce dei dati ottenuti, sta investendo in

maniera consistente per portare una molecola che agisce solo su questo recettore al più presto in clinica.

Quanto tempo occorrerà per avere un riscontro terapeutico?
Realisticamente 2-3 anni, poiché una volta che il farmaco è uscito dal laboratorio occorre valutarne per la prima volta la tossicità nell'uomo e stimare la dose sogli oltre la quale è meglio non andare. Se la molecola ottiene la «patente di sicurezza» occorre testarne l'efficacia contro la malattia e quindi confrontarla alla terapia standard già esistente.

Ma in cosa consiste esattamente il meccanismo che avete osservato?

Gli studi fino ad ora condotti hanno dimostrato che le cellule trattate con questo agonista hanno difetti nella produzione di energia, quindi proliferano più lentamente, e che in modelli animali i tumori risultano avere dimensioni significativamente ridotte ed essere più sensibili alla chemioterapia.

E quali sono i vantaggi?

L'esperimentazione ha dimostrato che il trattamento delle cavie con il solo agonista dà risultati analoghi all'attuale chemiotera-

pia, ma che il farmaco in combinazione con i trattamenti standard dà luogo ad una risposta molto più efficace, riducendone anche gli effetti collaterali.

I lavori volti a chiarire i meccanismi base del funzionamento di questa molecola verranno a breve pubblicati su prestigiose riviste mediche internazionali e sono stati presentati in diverse sessioni al convegno internazionale IMIG (International Mesotelioma Interest Group) che

STUDI SUL DNA

Lo scopo è impedire che le cellule tumorali si autoriparino

si è tenuto la settimana scorsa a Boston e che ha riunito oltre 500 studiosi provenienti dai più importanti gruppi di ricerca e clinici che si occupano di questa patologia a livello mondiale.

Avete portato altro a Boston?

Un altro farmaco oggetto di studi recentemente pubblicati e che appaiono nella prima pagina del sito web dell'IMIG è la Perfosina, un farmaco già sperimentato

su altre patologie, che ha come bersaglio una proteina implicata nella resistenza a farmaci antitumorali e anche in questo caso sembra aumentare la sensibilità al cisplatino, chemioterapico attualmente impiegato per il mesotelioma.

Il farmaco è già stato testato negli Stati Uniti su un piccolo gruppo di pazienti e ha dimostrato di bloccare la progressione della malattia ma, ora, si tratterebbe di organizzare il trial di «Fase 1» in associazione con un chemioterapico al fine di potenziarne gli effetti. Proprio a questo riguardo sono in corso incontri con l'azienda farmaceutica presso la sede di New York.

So che lavorate anche sul DNA, come avevano spiegato le sue collaboratrici tempo fa in un incontro con gli studenti qui a Casale.

Il gruppo sta testando un farmaco sviluppato da un'azienda californiana, che agisce bloccando una proteina coinvolta nel riparo dei danni indotti al DNA, che anche in questo caso potenzia l'effetto di alcuni chemioterapici, impedendo che le cellule tumorali si autoriparino. I risultati di questo lavoro sono attualmente in fase di pubblicazione.



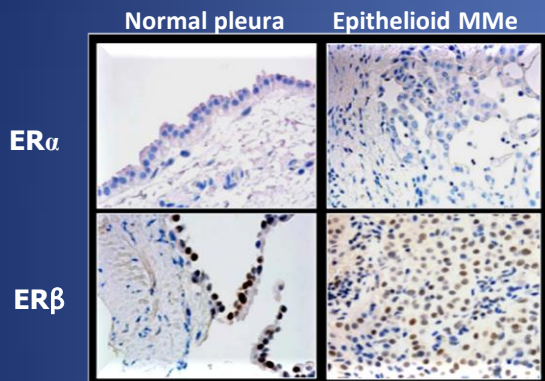
Gabriella Manente, Giulia Pinton e Laura Moro al convegno IMIG svoltosi a Boston nei giorni scorsi

ER β è un soppressore tumorale nel Mesotelioma Pleurico Maligno

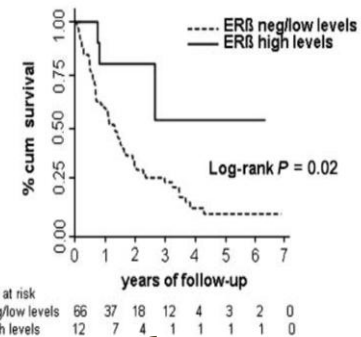
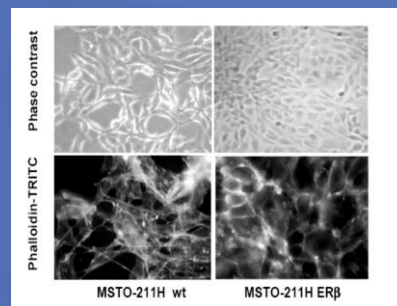
Estrogen receptor-beta affects the prognosis of human malignant mesothelioma

Pinton G, Brunelli E, Murer B, Puntoni R, Puntoni M, Fennell DA, Gaudino G, Mutti L, Moro L.

Cancer Research
2009 Jun 1;69(11):4598-604



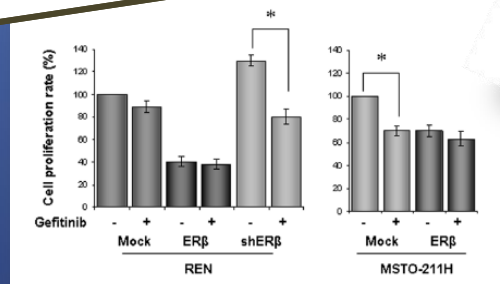
21 controls / 78 MME



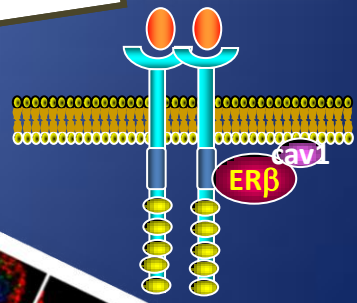
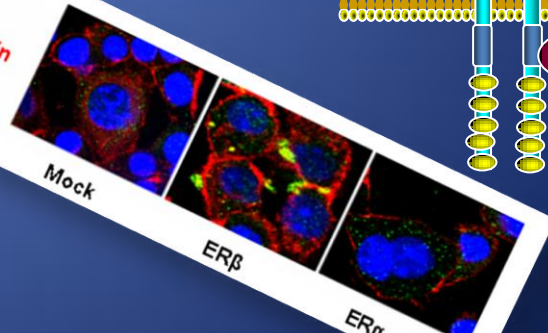
Estrogen Receptor β Exerts Tumor Repressive Functions in Human Malignant Pleural Mesothelioma via EGFR Inactivation and Affects Response to Gefitinib

Giulia Pinton, Warren Thomas, Paolo Bellini, Arcangela Gabriella Manente, Favoni Roberto E, Bryan J Harvey, Luciano Mutti and Laura Moro

PLOS one
accelerating the publication of peer-reviewed science
2010 Nov 29; 5(11), e14110



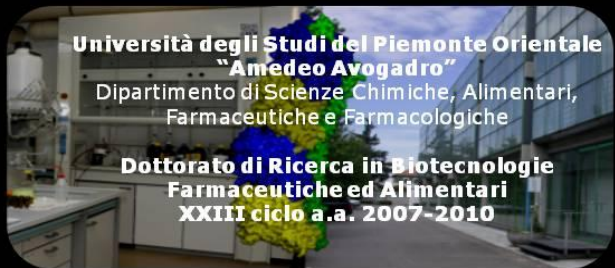
EGFR / Actin



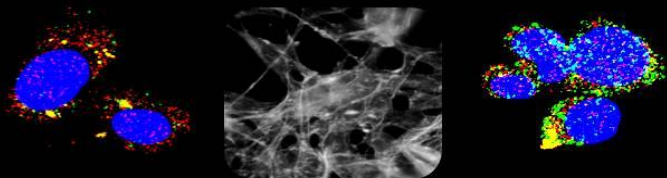
L'IMPORTANZA DI LAVORARE ALL'INTERNO DI UNA RETE DI COLLABORAZIONE NAZIONALE ED INTERNAZIONALE



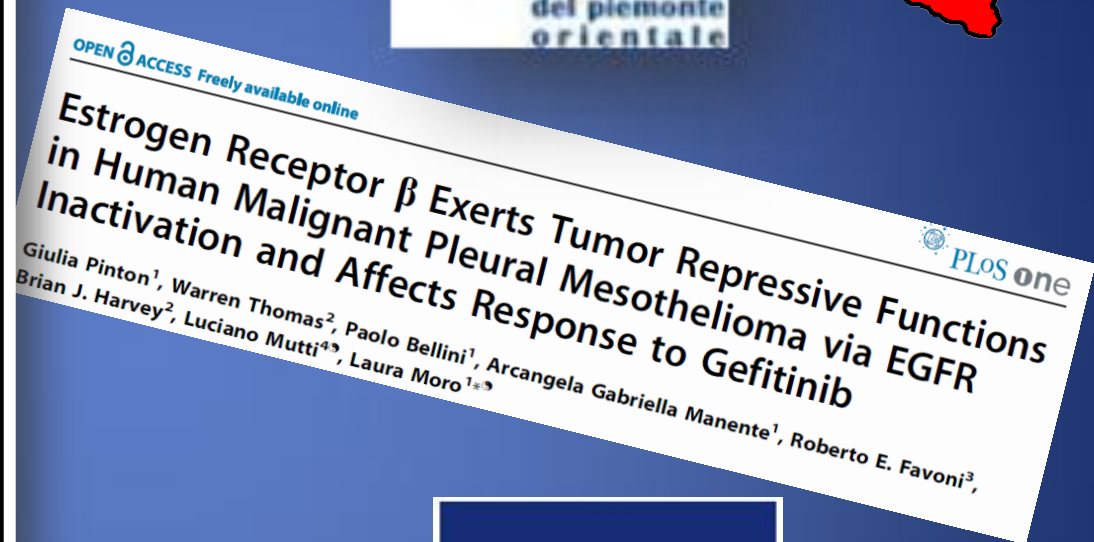




ESTROGEN RECEPTOR β EXERTS TUMOR REPRESSIVE FUNCTIONS IN HUMAN MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA



GIULIA PINTON





Tissue microarray



Er β
agonist

Estrogen receptor β activation impairs
mitochondrial oxidative energy metabolism
and tumor growth *in vitro* and *in vivo*



MRC Toxicology Unit
Bioinformatic
analysis



In vivo analysis



Mitochondria
experiments

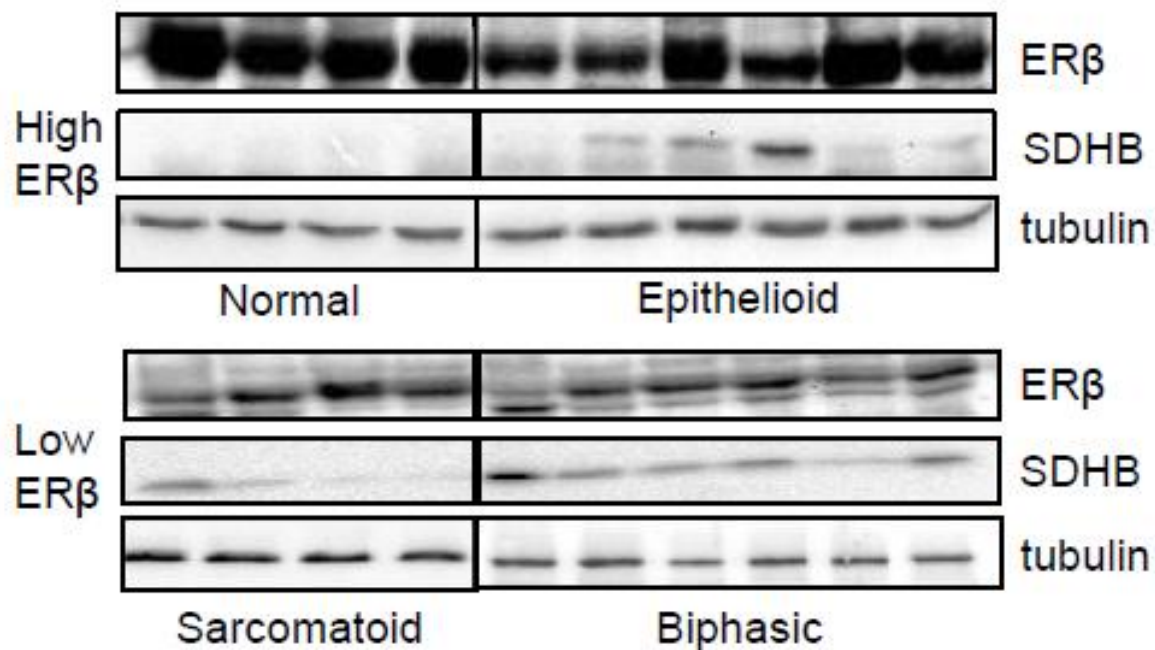


Electron
microscopy



ST. JAMES'S
HOSPITAL

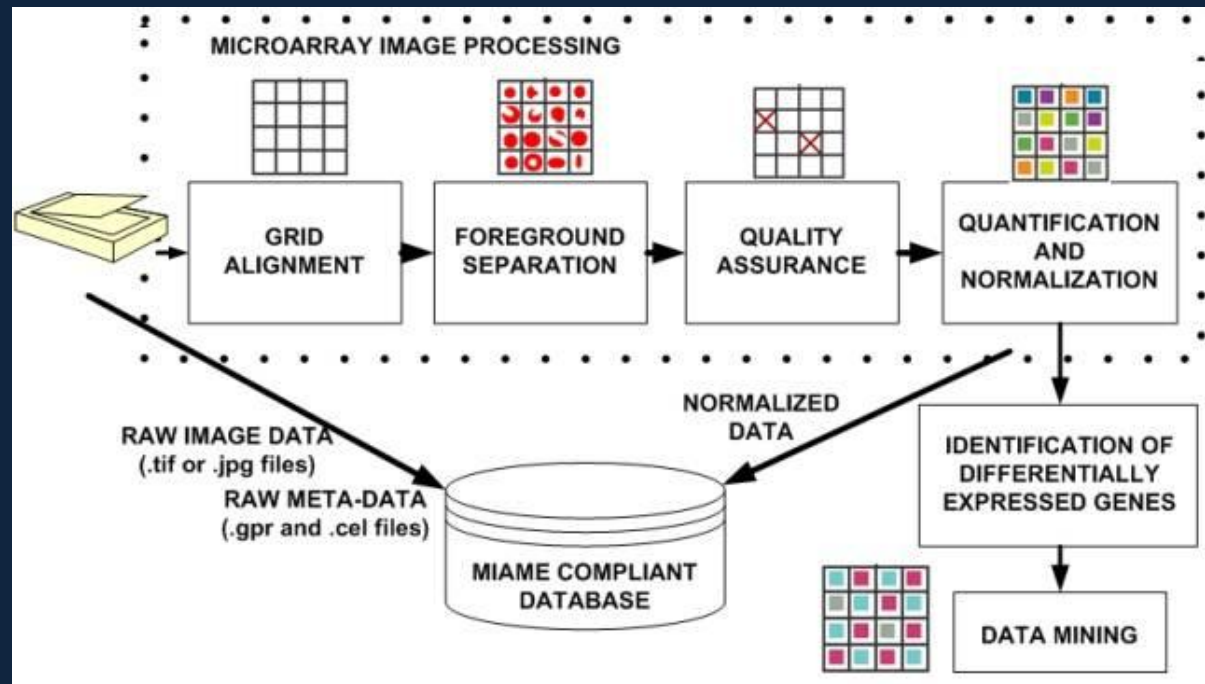
ANALISI DEI TESSUTI

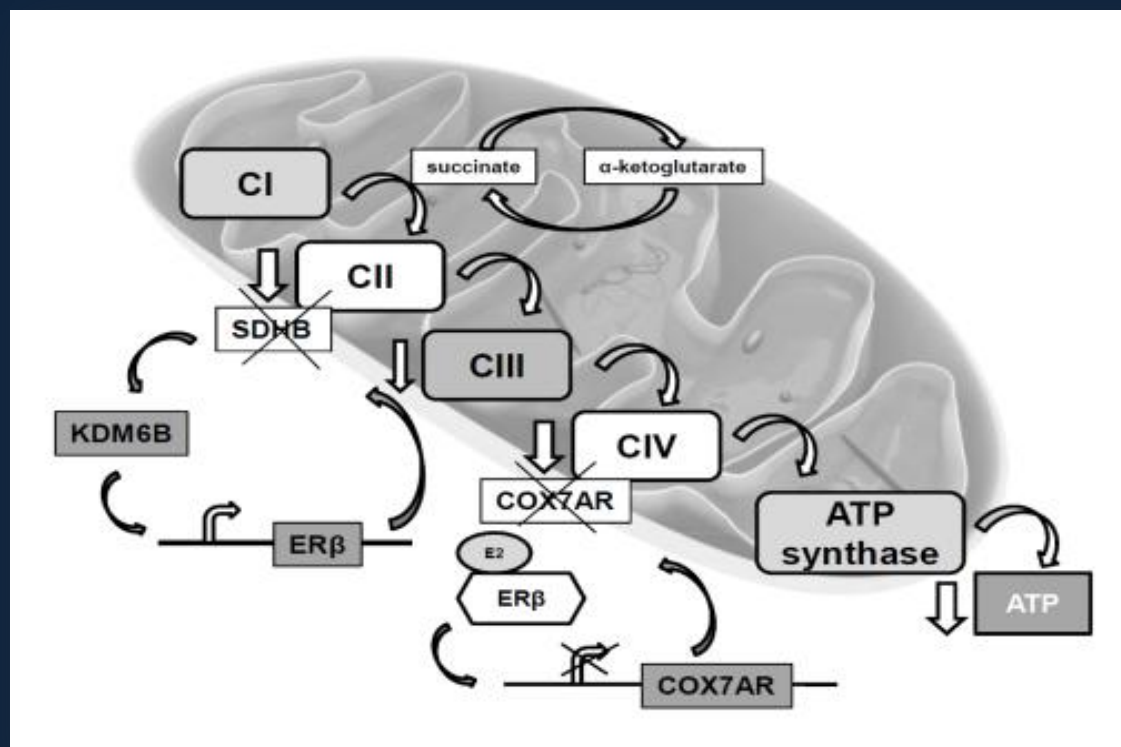




ANALISI BIOINFORMATICA

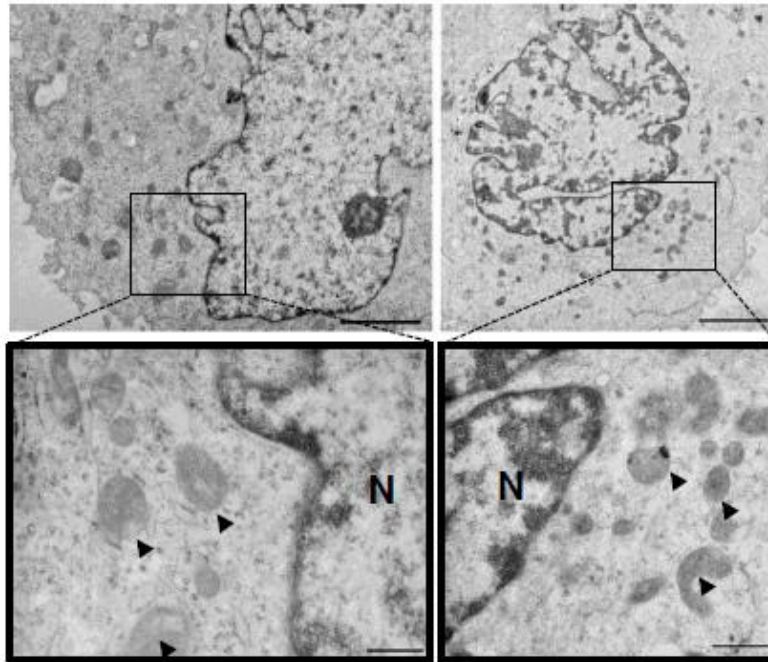
$$\begin{aligned} a^m &= 1/a^{-m} \quad a^0 = 1 \\ \ln(ab) &= \ln(a) + \ln(b) \\ -Q^2 \quad ab^m &= a^m b^m \quad x^2 + 2qx = (x+q)^2 \\ 2^x a^y &= a^{x+y} \quad a^2 + b^2 = c^2 \\ &= x + (a+b)x + ab \quad (x+a)(x+b) \\ m/n &= (a^m)^{1/n} = \exp((m/n)\ln(a)) \\ (c-a)^2 &= c^2 - a^2 \quad (c+a)^2 \\ &= \exp(\ln(a^m)) = \exp(m\ln(a)) a^m \\ -b \pm \sqrt{b^2 - 4ac} \quad a^x a^y &= a^{x+y} \\ \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a} \quad a^0 &= 1 \quad (a+b)^1 = a+b \\ ab &= \ln(a) + \ln(b) \quad \ln(a) \\ a^m &= \exp(\ln(a^m)) = \exp(m\ln(a)) \end{aligned}$$







MICROSCOPIA ELETTRONICA



Mock

30 +/- 14

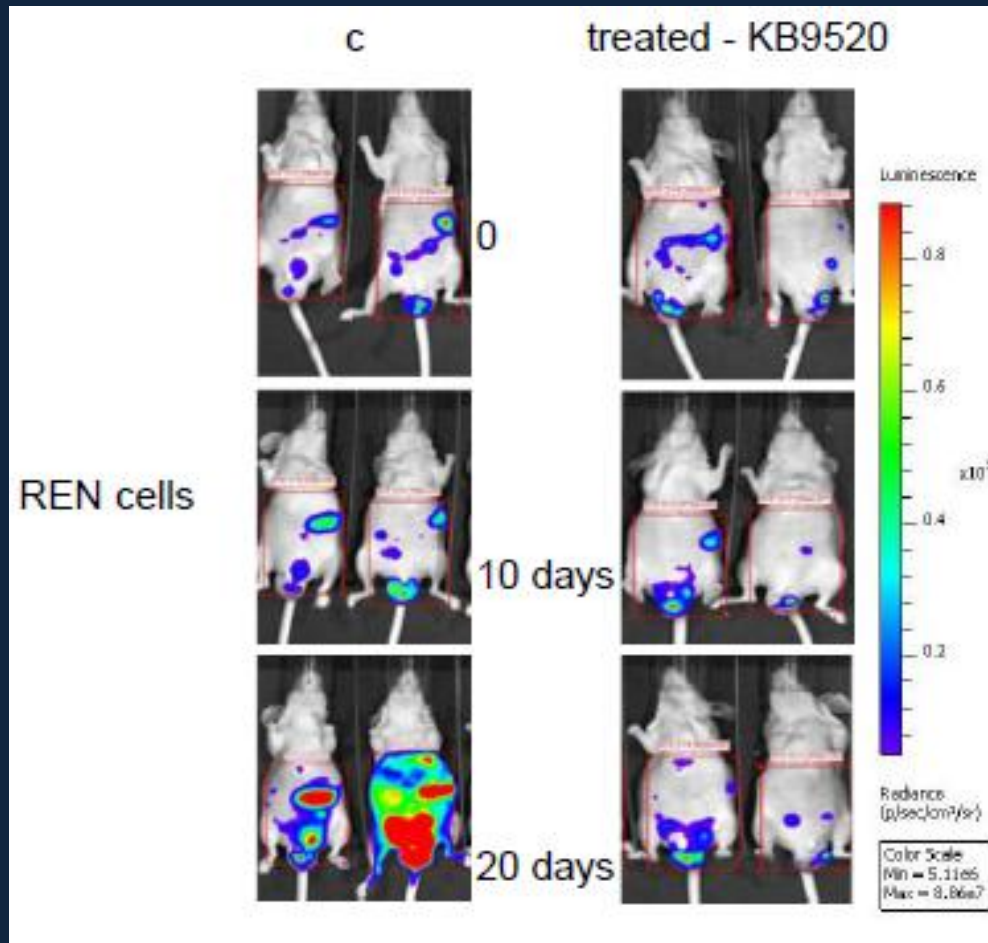
ER β

39 +/- 16

Mean number of mitochondria/cell $\pm$ SD



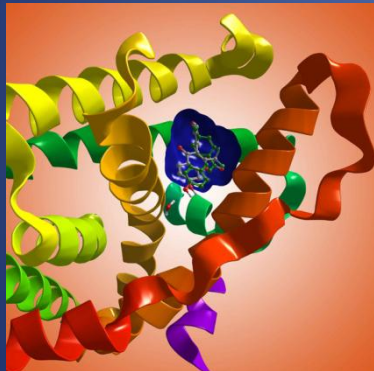
ANALISI *IN VIVO*





SVILUPPO DI SPECIFICI ER β AGONISTI

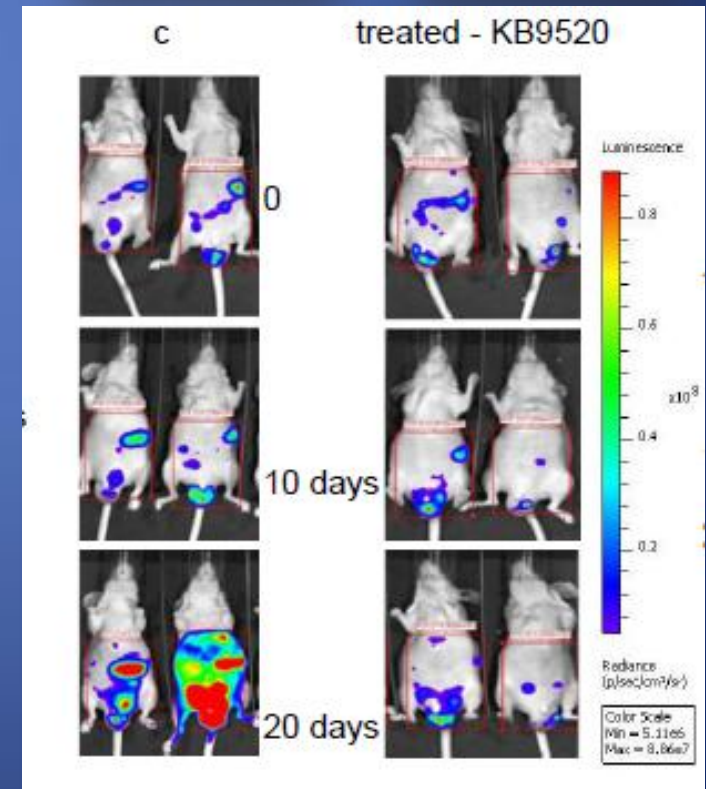
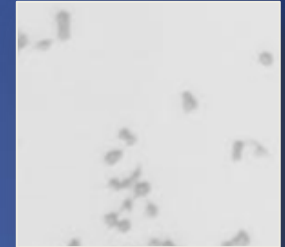
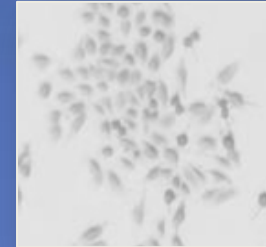
**ER β ATTIVATO
DA SPECIFICI LIGANDI**



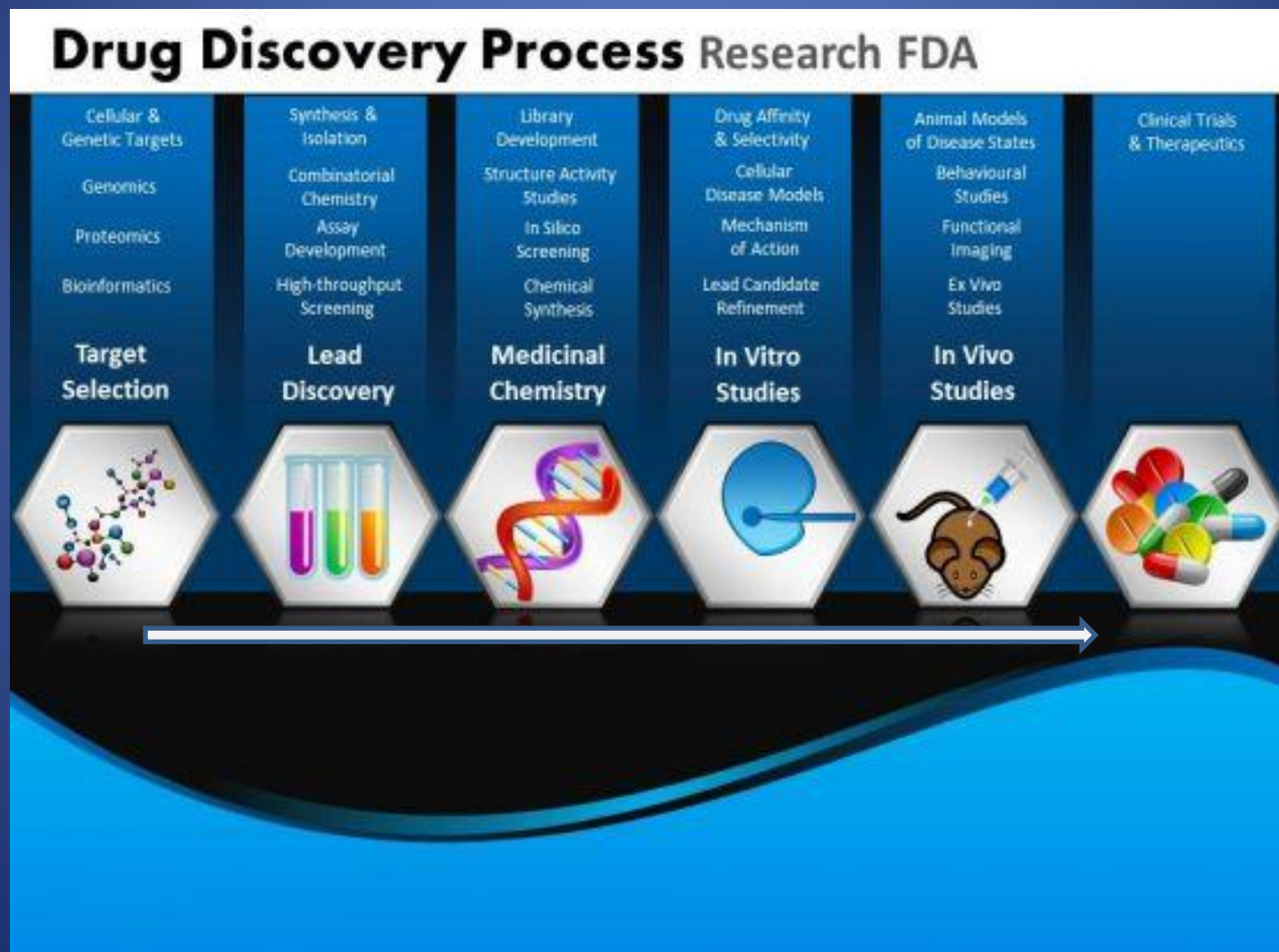
**PROLIFERAZIONE CELLULE
TUMORALI *IN VITRO***



**CRESCITA TUMORALE
*IN VIVO***



SVILUPPO DI UN FARMACO NELL'ERA DELL'ONCOLOGIA PERSONALIZZATA



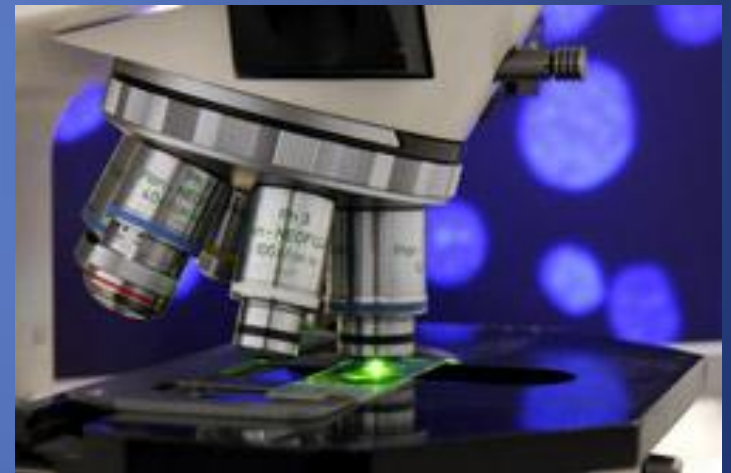
Swedish and Italian Researchers Seek Funding for Development of Promising Mesothelioma Treatment

by Nancy Meredith

The research project's goal is to find effective mesothelioma treatments based on the genetic traits of the patient's tumor while eliminating side effects that many mesothelioma patients often experience with chemotherapy.

In a project that could ultimately cost over \$21 million, lead researcher Stefan Nilsson, PhD., Associate Professor and Senior Project Manager of Karo Bio, is in the midst of developing a synthetic non-steroidal compound that selectively targets the estrogen receptor beta (ER β) for treatment of mesothelioma.

In information sent to MesotheliomaHelp.net, Dr. Nilsson and colleague Laura Moro, PhD., Associate Professor and Research group Leader in "Applied Biology" at the Department of Pharmaceutical Sciences, University of Piemonte Orientale, Italy, discussed their project.



"ACT LOCALLY, THINK GLOBALLY"



LAVORO SUPPORTATO DA...

