

PROLUSIONE DI

Giannino Del Sal
PROFESSORE ORDINARIO
DI BIOLOGIA APPLICATA



INTEGRAZIONE DI APPROCCI NELLE GRANDI SFIDE SANITARIE: IL PROBLEMA CANCRO

Magnifico Rettore, Autorità, Carissimi studenti, colleghi docenti e del personale tecnico amministrativo, gentili ospiti, sono oggi onorato di prendere parte all'Inaugurazione del 90° Anno Accademico della Nostra Università, dedicando il mio intervento a un problema così rilevante come il Cancro.

La medicina moderna ha cambiato in maniera sostanziale e significativa il corso di diverse malattie che affliggono l'uomo, migliorando le prospettive di cura e di sopravvivenza del malato.

Un contributo, senza ombra di dubbio fondamentale a tutto questo, l'hanno dato, e in larga parte lo stanno ancora dando e lo daranno, gli straordinari progressi realizzati dalla ricerca biomedica nella comprensione della genetica e dei meccanismi molecolari e cellulari alla base dei processi biologici fondamentali e di quelli fundamentalmente alterati nelle malattie.

Capire per curare, dunque.

Questo è particolarmente vero quando si parla di cancro, uno dei problemi più complessi e ancora irrisolti della biologia, e ancora oggi una delle principali sfide in termini scientifici, sanitari e socio economici per la nostra società.

Una crociata contro il CANCRO



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI TRIESTE



Dunn *J Natl Cancer Inst*, 2002

...We are here today for the purpose of signing the cancer act of 1971.

I hope that in the years ahead that we may look back on this day and this action as being the most significant action taken during this Administration.

It could be, because when we consider what cancer does each year in the United States, we find that more people each year die of cancer in the United States than all the Americans who lost their lives in World War II...

Richard Nixon,
408 - Remarks on Signing the
National Cancer Act of 1971

Contro il cancro, oltre 40 anni fa negli Stati Uniti, il National Cancer Act ha segnato l'inizio di una singolare crociata.

In quegli anni, ogni anno il cancro mieteva più vittime di quante non ne avesse fatte la Seconda Guerra mondiale. I successi della Big Science, come il progetto Manhattan e l'allunaggio, facevano pensare di poter ottenere, grazie alla scienza, una nuova e immediata vittoria.

Così, per la prima volta formalmente, il decreto sul cancro del 1971 – probabilmente la seconda azione dell'amministrazione Nixon più ricordata, anche se forse sul momento non apprezzata appieno dalla comunità scientifica – ha dato impulso alla ricerca sul cancro rendendola una priorità non solo scientifica, non solo nazionale.

Guardando ai decenni trascorsi, una vittoria veloce e schiacciante, per usare la retorica di allora, non c'è stata.

I progressi, però, nella comprensione della malattia – che oggi sappiamo manifestarsi in più di 100 forme distinte – e nel modo in cui essa viene affrontata, possono essere definiti rivoluzionari.

Una malattia del DNA



*The Revolution in Cancer Research can be summed up in a single sentence:
Cancer is, in essence, a Genetic Disease.*

Vogelstein e Kinzler in
Cancer genes and the pathways they control
Nature Medicine, 2004

Gli studi sull'associazione tra virus e cancro hanno portato non solo a scoprire diversi virus capaci di indurre il cancro nell'uomo, ma hanno contribuito in maniera significativa a far comprendere un aspetto fondamentale della biologia dei tumori, cioè che il Cancro è, nella sua essenza più profonda, una malattia del DNA, ovvero una malattia dei GENI, che sono le unità funzionali del DNA.

Attraverso lo studio dei virus tumorali, infatti, sono stati scoperti per la prima volta gli oncogeni, ovvero quei geni mutati e funzionanti in maniera aberrante che operano da potenti acceleratori del processo tumorale.

Accanto a questi, sappiamo ora che altri geni cruciali sono i cosiddetti oncosoppressori, ovvero quei geni che rappresentano i freni inibitori della trasformazione e che sono mutati e resi inattivi nel cancro.

La rivoluzione della biologia molecolare e dell'ingegneria genetica ha reso possibile indagini sempre più dettagliate della funzione di questi geni, permettendo di comprendere i meccanismi attraverso i quali essi contribuiscono alla patogenesi delle malattie tumorali e di capire, in alcuni casi, come utilizzare i loro prodotti come bersagli farmacologici per lo sviluppo di terapie antitumorali mirate.

L'osservazione della straordinaria presenza di mutazioni nel DNA dei tumori ha portato a studiare a fondo i meccanismi molecolari che sono alla base dell'integrità del nostro patrimonio genetico e come questi siano sovvertiti nel cancro.

Oltre a mutazioni, duplicazioni, perdita o riarrangiamenti di pezzi del genoma, modificazioni del genoma che non riguardano la sua sequenza ma piuttosto la regolazione della sua funzione (le cosiddette modificazioni epigenetiche), sono state aggiunte tra le aberrazioni associate ai tumori.

L'immagine del cancro che è andata sempre più mettendosi a fuoco in questi anni è, dunque, quella di una malattia del genoma. È qui nel genoma, infatti, che nel corso della vita di una persona si possono accumulare le alterazioni che trasformano le sue cellule da normali in maligne, immortali, inducendole a una crescita anomala, smisurata e senza controllo.

Il sequenziamento del genoma umano



Science, Feb 16, 2001
Nature, Feb 15, 2001

L'impresa storica del sequenziamento del genoma umano nel 2001 e lo sviluppo continuo delle tecnologie genomiche hanno permesso nell'ultima decina di anni ciò che fino a qualche tempo fa poteva sembrare solo fantascienza:

- l'identificazione, attraverso il sequenziamento dei genomi tumorali, di tutti i geni alterati nelle forme più comuni di cancro.

Questi studi hanno rivelato che fino a oggi sono circa 140 i geni del cancro, quelli cioè la cui mutazione risulta fondamentale per lo scatenamento della trasformazione tumorale.

Uno tra questi più comunemente alterato nei tumori è sicuramente *TP53*, che codifica per una proteina fondamentale per la salvaguardia del genoma, che

Il sequenziamento del genoma tumorale



Ledford *Nature*, 2010

Trieste, February 12, 2014 - 9

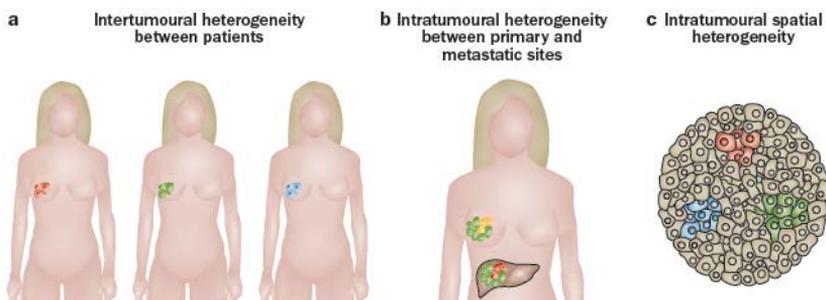
una volta mutata stravolge le sue funzioni di oncosoppressore trasformandosi in un potente acceleratore della trasformazione tumorale e della progressione maligna, capace di spingere le cellule cancerose a fuoriuscire dal tumore d'origine per invadere nuovi distretti dell'organismo.

Una parte importante delle ricerche del gruppo che coordino ha contribuito negli anni, in maniera significativa, a far luce sul ruolo di questa proteina, in contesti normali e nel cancro, e stiamo cercando ora di utilizzare la conoscenza generata in questi ambiti nelle forme più aggressive di tumore al seno, per sviluppare nuovi strumenti che permettano di prevedere la risposta alle attuali terapie, e di sviluppare strategie di intervento innovative, più efficaci e mirate rispetto a quelle al momento disponibili.

che può andare da una trentina a oltre 60, acquisite e accumulate nel tempo, durante la vita dell'individuo.

Alcuni tipi di cancro possono presentarne molte di più o di meno.

L'eterogeneità tumorale



Meric-Berstam and Mills *Nat Rev Clin Oncol*, 2012

Trieste, February 12, 2014 - 13

Questa straordinaria eterogeneità ha implicazioni cliniche estremamente rilevanti: tumori all'apparenza simili all'esame del tessuto malato, e per questo trattati in modo uguale, possono rivelarsi molto diversi da un punto di vista molecolare, rispondere in modo differente alle terapie e avere esiti diversi.

Sempre la messa a punto delle potenti tecnologie per il sequenziamento e per l'analisi dei quadri genetici ha reso possibile anche l'identificazione e l'associa-

zione di specifiche varianti genetiche a una minore o maggiore suscettibilità a possibili inquinanti carcinogeni presenti nell'ambiente o all'azione dei farmaci.

E ancora, non solo l'analisi estensiva e globale del DNA tumorale, ma anche quella di come esso funziona e di come viene letto, utilizzato e decodificato dalla cellula ha permesso e sta permettendo di caratterizzare le reti di segnale e i processi biologici alterati nel cancro, che sappiamo oggi ricadere in 3 grandi categorie: quella riguardante il destino della cellula, la sua sopravvivenza e il mantenimento dell'integrità del suo genoma.

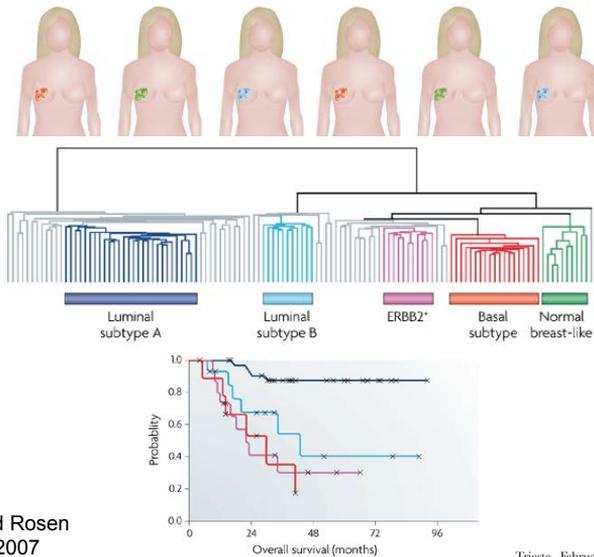
Tappa fondamentale in questa direzione, dopo il sequenziamento del genoma, è stata la possibilità, grazie ai continui progressi tecnologici, di fotografarlo in azione, ovvero di caratterizzare il suo trascrittoma, cioè il prodotto globale della sua espressione/trascrizione in RNA.

E ancora, sempre grazie ai progressi tecnologici abbiamo la possibilità di caratterizzare accanto al trascrittoma anche l'intero corredo di proteine, il cosiddetto proteoma e anche altre molecole analizzate nella loro globalità.

La comparazione, resa possibile da questi traguardi, di come il genoma venga globalmente espresso in cellule e tessuti normali e tumorali sta rivelando sempre più in profondità quanto sia marcata l'eterogeneità nei tumori.

Per citare solo un esempio, da un punto di vista molecolare, i tumori alla mammella fino a poco tempo fa venivano classificati, e di conseguenza trattati farmacologicamente, in 4 grandi categorie sulla base dell'espressione o meno nelle cellule maligne di particolari molecole.

L'eterogeneità nei tumori alla mammella ieri



Vargo-Gogola and Rosen
Nat Rev Cancer, 2007

Trieste, February 12, 2014 - 16

Oggi, riuscendo a coglierne il profilo molecolare completo, siamo arrivati all'identificazione di almeno 10 sottotipi diversi e in alcuni casi, in base a questo, si riuscirà presto a guidare più razionalmente la scelta terapeutica.

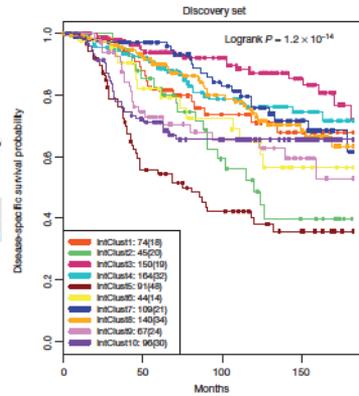
La ricerca sul cancro non solo ha scandagliato, e lo sta ancora facendo, i dettagli molecolari più intimi della cellula tumorale, ma ha allargato il campo al suo intorno rivelando come il tumore non sia un'entità aliena a sé stante, ma piuttosto un organo che va sviluppandosi ed evolvendosi all'interno dell'organismo – in ultima istanza anche invadendolo – e che intrattiene relazioni, rompe e sovverte il comportamento dei tessuti normali e dei vasi sanguigni circostanti.

L'eterogeneità nei tumori alla mammella oggi

The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups

Christina Curtis^{1,2*}, Sobrah P. Shah^{3,4*}, Suet-Feung Chin^{1,2*}, Gulisa Turashvili^{3,4*}, Oscar M. Rueda^{1,2}, Mark J. Dunning², Doug Speed^{2,5*}, Andy G. Lynch^{1,2}, Shamith Samarajiva^{1,2}, Yinyin Yuan^{1,2}, Stefan Graf^{1,2}, Gavin Ha³, Gholamreza Haffari³, Ali Bashashati⁶, Roslin Russell⁶, Steven McKinney^{2,4}, METABRIC Group¹, Anika Langerød⁷, Andrew Green⁷, Elena Provenzano⁸, Gordon Wishart⁹, Sarah Pinder⁹, Peter Watson^{9,10}, Florian Markowetz¹¹, Leigh Murphy¹², Ian Ellis¹³, Arnie Purushotham¹⁴, Anne-Lise Børresen-Dale^{1,12}, James D. Brenton^{2,11}, Simon Tavaré^{1,2,5,14}, Carlos Caldas^{1,3,8,11} & Samuel Aparicio^{3*}

The elucidation of breast cancer subgroups and their molecular drivers requires integrated views of the genome and transcriptome from representative numbers of patients. We present an integrated analysis of copy number and gene expression in a discovery and validation set of 997 and 995 primary breast tumours, respectively, with long-term clinical

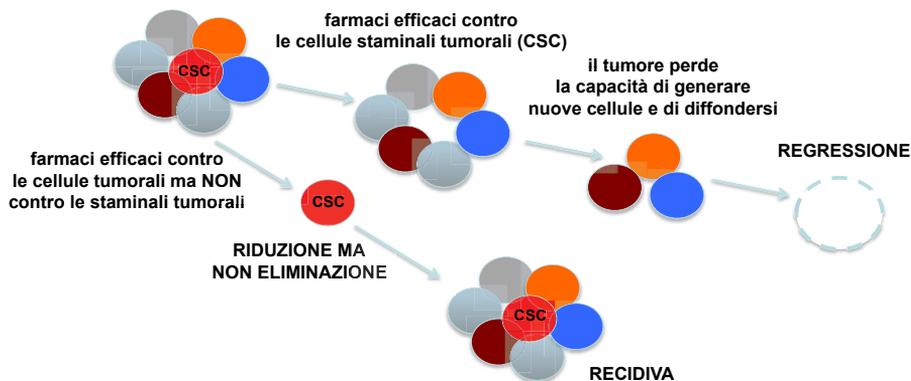


Curtis et al *Nature*, 2012

Ha rivelato come nel tumore si evolvono sofisticati meccanismi per evadere le difese dell'organismo.

Sappiamo ora che le metastasi, che rappresentano l'aspetto più minaccioso delle malattie tumorali, sono il prodotto finale di una serie complessa di eventi biologici, di un processo a più stadi di invasione e colonizzazione in cui, le cellule cancerose prima abbandonano i siti primari di crescita – come singole unità o in masse – entrando nel circolo sanguigno, poi sempre all'interno di esso migrano verso altri distretti corporei, si arrestano in prossimità dell'organo bersaglio, fuoriescono dai vasi e infine si adattano a sopravvivere e/o crescere nei diversi microambienti che incontrano nei nuovi tessuti invasi.

Le cellule staminali tumorali



Trieste, February 12, 2014 - 20

Sempre la ricerca, ha messo in luce nel tumore i tratti di un complesso ecosistema contenente molteplici popolazioni di cellule in continua evoluzione, di cui un nucleo in particolare, quello delle cellule staminali tumorali, è oggi ritenuto responsabile dell'insorgenza del cancro, delle sue recidive e della resistenza dei tumori ai trattamenti farmacologici. E' su queste cellule che si sta ora concentrando l'attenzione per trovare farmaci che possano eliminarle.

Proprio in questo ambito, il gruppo di ricerca che coordino ha fornito di recente un contributo significativo, individuando e caratterizzando l'azione di un fattore chiave che determina la sopravvivenza, l'espansione e il comportamento di queste cellule nel tumore alla mammella, e che può rappresentare un nuovo

punto d'attacco terapeutico per cercare, distruggendolo o inattivandolo, di colpire e neutralizzare le staminali tumorali.

Solo uno schizzo – questo – sui progressi realizzati negli ultimi decenni.

Da questi progressi, dall'esplosione di informazioni sulla malattia, è emersa una COMPLESSITA' del CANCRO straordinaria e in larga parte inattesa.

E “straordinariamente” è aumentata la nostra capacità di percepire la portata del problema che ci troviamo ad affrontare.

Dunque, a cosa ci troviamo di fronte oggi?

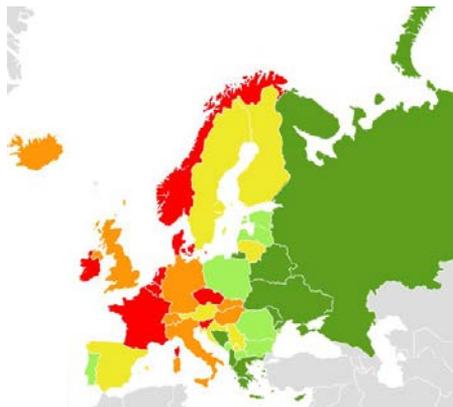
Il cancro continua oggi a rappresentare nel nostro paese, in Europa, nel mondo, un'importante sfida per la salute di ciascun individuo, per le politiche e i sistemi sanitari nazionali, per la società.

CANCRO: i numeri



- **UE 2012**
- **incidenza:
quasi 3 milioni**

- **1 uomo su 3,
1 donna su 4**



EUROPEAN CANCER OBSERVATORY - EUROCAN, 2012
Tonio Borg, member of EC responsible for Health, The European Cancer Congress 2013

Trieste, February 12, 2014 - 21

Una sfida che, pensando ai trend demografici, all'invecchiamento della popolazione, è destinata a diventare sempre più pressante.

I dati europei dicono che nel 2012, a quasi 3 milioni di cittadini, è stata diagnosticata una qualche forma di cancro. Guardando agli attuali tassi di incidenza, possiamo aspettarci che 1 uomo su 3 e 1 donna su 4, sperimenteranno personalmente e direttamente la malattia, prima di raggiungere i 75 anni di età.

Questi, invece, i numeri del cancro in Italia.

CANCRO: i numeri in Italia



Estimated incidence and mortality for both sexes in Italy, 2012

Cancer	Incidence		Mortality		Prevalence		
	Number	Rate	Number	Rate	1-year	3-year	5-year
All sites but non-melanoma skin	354456	385.1	170030	155.5	260889	675847	1012541
Bladder	18284	17.7	5745	4.5	15849	42766	65153
Brain & central nervous system	4928	6.1	4002	4.6	1984	4009	5108
Breast	50658	118.0	12796	22.9	45562	131118	209048
Cervix uteri	2918	7.7	1016	2.0	2520	6884	10558
Corpus uteri	8471	19.2	1955	3.2	7573	20919	32447
Gallbladder & biliary tract	3945	3.5	3364	2.9	1506	2996	3823
Hodgkin lymphoma	1584	2.5	422	0.5	1186	3384	5430
Kidney incl renal pelvis & urether	11300	12.2	4203	3.8	8707	23255	35627
Large bowel	48110	49.4	19279	16.9	36720	94271	139778
Larynx	4049	4.6	1651	1.6	3551	9668	14776
Leukaemias	8369	9.6	6185	5.7	4963	12301	17398
Lip, oral cavity & pharynx	5935	6.8	2999	2.9	4469	11246	16213
Liver & intrahepatic bile ducts	10733	10.5	9198	8.2	5069	9683	11864
Lung incl trachea & bronchus	37239	36.6	33531	31.5	17866	35159	43960
Malignant melanoma of skin	10012	13.4	1807	2.0	8719	25154	40248
Multiple myeloma	5362	5.5	3194	2.8	4154	10017	13906
Non-Hodgkin lymphomas	12548	14.5	4768	4.4	8810	23110	34992
Oesophagus	1809	1.9	1746	1.8	836	1643	2049
Ovary	5911	13.3	3617	6.8	4241	10293	14495
Pancreas	10688	10.1	10637	9.8	3038	5377	6414
Prostate	44525	100.9	7814	14.1	42013	111971	167886
Stomach	13001	12.3	9917	8.7	7173	16573	23146
Testis	2664	8.8	82	0.2	2128	6367	10627
Thyroid	9459	13.5	590	0.5	8231	23943	39082

Trieste, February 12, 2014 - 22

Superando le malattie cardio vascolari, il cancro è arrivato a rappresentare la principale causa di morte nei paesi economicamente sviluppati e la seconda in

CANCRO: la mortalità

- La principale causa di morte nei paesi economicamente sviluppati
- **UE 2012**
 - mortalità: oltre 1 milione
- **MONDO 2030**
 - mortalità: oltre 13 milioni

EUROPEAN CANCER OBSERVATORY - EUROCAN, 2012
Tonio Borg, member of EC responsible for Health, The European Cancer Congress, 2013
WHO, 2013

assoluto nel mondo, con oltre il 90% dei casi di morte per cancro dovuto alle metastasi e non al tumore primario da cui queste lesioni maligne hanno origine.

Nel 2012, nei paesi dell'Unione Europea, le malattie tumorali hanno ucciso oltre 1 milione di persone. Nel 2030, nel mondo, è previsto che si conteranno più di 13 milioni di morti per cancro, a meno di un cambiamento di rotta.

E anche se non è questa la sede adatta per discuterne, il costo non solo umano ma anche economico, rischia di essere insostenibile.

Un cambiamento di rotta.

Un cambiamento che potenzialmente siamo in procinto di realizzare.

All'inizio di questo mio intervento ho definito i progressi realizzati dalla ricerca biomedica in questo ambito rivoluzionari.

In alcuni casi la conoscenza prodotta si è già concretamente trasformata in beneficio diretto per il paziente, grazie anche a traguardi italiani.

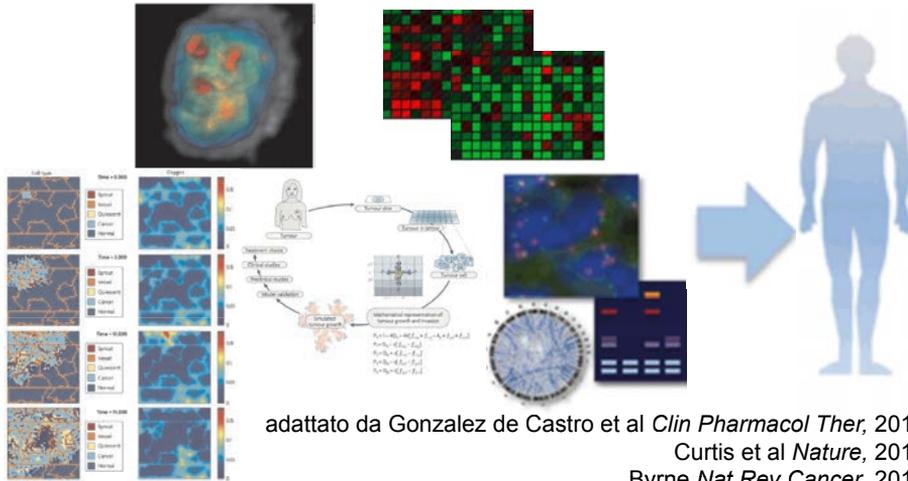
Un farmaco come l'imatinib, pensato razionalmente per colpire una proteina anomala scoperta in un particolare tipo di leucemia, nasce da questa rivoluzione e ha cambiato radicalmente le prospettive di cura e di sopravvivenza dei pazienti affetti da questa forma tumorale. Un caso analogo è quello del trastuzumab, un farmaco che colpisce il prodotto di un gene chiamato HER2, espresso a livelli abnormi in un sottotipo di tumore alla mammella.

Sempre grazie a questa conoscenza c'è la possibilità, oggi, di selezionare tra i pazienti affetti da tumore al colon, quelli che possono essere sottoposti con successo a un certo trattamento. La selezione avviene in base a un test genetico che viene effettuato sul tessuto tumorale estratto dalla biopsia e registra la presenza di specifiche alterazioni nelle cellule malate, in base alle quali predice in maniera affidabile se il tumore risponderà o meno al trattamento in questione. Questa possibilità permette di risparmiare a una gran numero di persone affette dalla malattia cure che, per il loro particolare quadro genetico, si rivelerebbero solo costose, inefficaci e dagli effetti collaterali più imponenti rispetto ai benefici sperati, e dà modo invece di riconoscere e prescrivere la cura solo a quei malati in cui la terapia prescelta ha effettivamente le più elevate probabilità di contrastare il tumore.

Questi sono solo alcuni degli esempi possibili.

Dove la trasformazione non è ancora avvenuta abbiamo invece a disposizione una mole enorme di profili genetici e molecolari, biobanche di tessuti tumorali sempre più dettagliatamente annotate dal punto di vista clinico e molecolare, tecnologie per una robusta validazione funzionale di essenzialmente qualun-

Il cambiamento di rotta: un approccio integrato e sinergico



adattato da Gonzalez de Castro et al *Clin Pharmacol Ther*, 2013
Curtis et al *Nature*, 2012
Byrne *Nat Rev Cancer*, 2010
Davies *Physics World*, 2010
Anderson and Quaranta *Nat Rev Cancer*, 2008

que ipotesi, modelli animali che mimano la malattia e complessi sistemi ingegnerizzati che mimano in vitro gli ambienti in cui il tumore si sviluppa e progredisce, abbiamo una convergenza dei progressi nel campo della matematica che, in aiuto della biomedicina, rende possibile oggi la modellizzazione su differenti scale spazio temporali di reazioni biochimiche e processi biologici come l'evoluzione di un tumore o la sua risposta a un farmaco, abbiamo nanotecnologie potenzialmente in grado di veicolare all'interno del tumore qualunque tipo di agente terapeutico, tecniche di imaging all'avanguardia e altro ancora.

Accanto a molte lacune ancora da colmare sulla biologia dei tumori, affinché la straordinaria mole di dati che già abbiamo raccolto non rimanga solo un semplice catalogo di informazioni, è necessario uno sforzo di integrazione per

interpretare in maniera unitaria quadri genetici, aspetti molecolari e cellulari, informazioni cliniche.

Molto spesso la ricerca sul cancro, focalizzata su eventi e processi biologici specifici, ha trascurato aspetti di “sistema” del problema invece relevantissimi. Gli eventi e i processi coinvolti, con le loro dinamiche spazio temporali, sono molteplici, e le proprietà emergenti dalle loro interazioni e combinazioni non intuitivamente raggiungibili. Accanto alle potenti tecnologie genomiche e agli strumenti della biologia cellulare e molecolare, quindi, sistemi ingegneristici e computazionali devono sempre più essere integrati per creare nuovi modelli che permettano di predire e studiare dalla complessità dei processi che avvengono nell'organismo alla miglior combinazione di farmaci possibile per uno specifico quadro molecolare, dalla risposta a un farmaco da parte della cellula tumorale, della massa maligna, dell'individuo o di un sottogruppo di malati, all'effetto di un certo intervento sulla popolazione.

Gli studi condotti fin qui hanno portato alla scoperta di centinaia di potenziali marcatori della malattia che potrebbero presto essere utilizzati per scopi diversi: per lo sviluppo di nuovi farmaci o per un re impiego razionale di farmaci già esistenti, per valutare il rischio che un tumore si sviluppi o progredisca o per guidare le scelte terapeutiche. La maggior parte dei marcatori identificati, però, deve ancora essere studiata a fondo per capirne la reale utilità nella pratica clinica e nuove tipologie di trial clinici devono essere disegnate per permettere di testare accuratamente le ipotesi generate.

L'integrazione e la sinergia di discipline diverse e non tradizionalmente comunicanti è necessaria e indispensabile ora per affrontare la complessità e le diverse sfaccettature del problema, dalla stratificazione dei pazienti alla comprensione delle metastasi e di come insorga la resistenza ai trattamenti farmacologici.

The cancer research community has reached a point of conceptual and technical maturity to mount a decisive assault on cancer.

Ronald DePinho in
Cancer Research: past present and future,
Nat Rev Cancer, 2011

Se biologi, fisici, genetisti, bioinformatici, chirurghi e oncologi patologi, matematici, ingegneri, chimici, farmacologi, nanotecnologi epidemiologi, lavoreranno sistematicamente fianco a fianco per sviluppare una ricerca di base, traslazionale e clinica innovativa in grado di applicare fattivamente le conoscenze scientifiche in possesso e quelle che continueranno a espandere, e se accanto a questo verranno implementate e consolidate strategie di prevenzione, la ricerca sulla loro efficacia e anche una corretta comunicazione, allora saremo in grado di accelerare il processo e sferrare quello che è stato definito da Ronald De Pinho, scienziato e presidente di uno dei principali centri di ricerca e cura del cancro a livello mondiale, l'MD Anderson Cancer Center a Houston, negli Stati Uniti, l'assalto finale al cancro.

Una sfida nella sfida, questa, che l'Università di Trieste, con le sue già estese competenze in diversi ambiti strategici, può e deve cogliere, investendo nel promuovere al massimo queste strategie di integrazione per contribuire a garantire al cittadino prevenzione e cure migliori attraverso una ricerca migliore.