

## S.S. Tumori Polmonari

**Nuove strategie terapeutiche per NSCLC e mesotelioma: individuazione di nuovi farmaci e di marcatori prognostici e di risposta**

*Linea di ricerca:* 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

*Programma:* b - Valutazione dell'efficacia di nuovi approcci terapeutici: studio di nuovi farmaci, di nuove associazioni, di nuove tecniche, tecnologie o strategie terapeutiche

*Responsabile:* Patrizia Russo

*Partecipanti:* Angela Alama, Cristina Bruzzo, Zita Cavalieri, Guido Doria\_Miglietta, Laura Paleari, Alessia Catassi, Monica Ciarlo

*Durata:* 2006-2008

*Parole chiave:* NSCLC; mesotelioma; diagnosi precoci; fattori prognostici; fattori di risposta; apoptosi; modelli animali; recettori colinergici

*Altre strutture IST:* S.C. Oncologia Medica A (F. Grossi); S.C. Trasferimento Tecnologico e Coordinamento Core Facilities (T. Ruzzon, E. Vitiello, M. Spicchio); S.S. Epidemiologia Molecolare (S. Bonassi); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini); S.C. Patologia Clinica (M. Paganuzzi); S.S. Mutagenesi Molecolare e Riparazione del DNA (P. Menichini); Animal Facility (E. Ognio, M. Cilli); S.C. Genetica dei Tumori (M. Romani)

*Altri Enti coinvolti:* DIBIO, Università di Genova (C. Falugi); S.C. Chirurgia Toracica, Università dell'Insubria, Varese (L. Dominioni); S.C. Anatomia Patologica, Università dell'Insubria, Varese (F. Sessa); S.C. Chirurgia Toracica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma (P. Granone); S.C. Chirurgia Toracica, IEO Milano (L. Spaggiari); S.C. Cardiocirurgia, A.O. di Alessandria (R. Costa); IRCCS San Raffaele, Roma (M. Fini); Dipartimento Tumori solidi, INT Milano (U. Pastorino, G. Sozzi); S.C. Radioterapia, Campus Biomedico, Roma (R.M. D'Angelillo); Department of Protein Engineering and Research, Laboratory of Protein Biochemistry, Commissariat à l'Energie Atomique (CEA), Saclay, Gif/Yvette, France (D. Servent); Department of Biological Chemistry, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel. (H Soreq)

*Tipologia progetto:* clinico-epidemiologica osservazionale

*Area di interesse:* terapeutica/quality of life

*Soggetti cofinanziatori:* Compagnia San Paolo; Fondazione CARIGE; Ministero della Salute; Regione Liguria

### *Background*

Il tumore del polmone rappresenta nel mondo la prima causa di morte per cancro. La probabilità di sopravvivenza a cinque anni resta inferiore al 15% nella casistica complessiva che comprende anche gli stadi iniziali, chirurgicamente resecabili, in maniera apparentemente radicale. Ciò è dovuto alla natura sistemica della malattia sin dal suo esordio, nella maggior parte dei casi, che comporta una disseminazione a distanza ed una rilevante aggressività biologica. Nonostante gli incoraggianti risultati ottenuti con la chemioterapia neoadiuvante ed adiuvante ed alcuni progressi riscontrati nel trattamento delle lesioni localmente avanzate, la prognosi dei pazienti affetti da tumori del polmone non a piccole cellule (NSCLC) è ancora considerata insoddisfacente. Polimorfismi di singoli nucleotidi (SNP) possono modificare il rischio di sviluppare tumori. La regione cromosomica (15q25), nella quale risiede la variante di rischio del tumore polmonare, contiene diversi geni che interagiscono con la nicotina (recettori nicotinici dell'acetilcolina). Le persone che portano queste varianti in una copia (1 su 2 europei) o in 2 copie (1 su 10) sono rispettivamente del 30% o dell'80% più portate a sviluppare un tumore polmonare, in confronto a quelle che non hanno queste varianti. Questi geni sono largamente studiati come possibili attori nella dipendenza da tabacco e i recettori formati da questi geni potrebbero incrementare il rischio di tumore polmonare in quanto presenti nel polmone e attivati dalla nicotina. Peraltro antagonisti di tali recettori potrebbero rappresentare una valida strategia terapeutica. Per queste ragioni e per le recenti acquisizioni sulla biologia delle cellule tumorali e sulle cascate metaboliche che supportano l'oncogenesi, la metastatizzazione e la progressione neoplastica, abbiamo orientato l'impegno di ricerca nell'individuare nuove molecole terapeutiche a specifico bersaglio tumorale e nuove strategie di diagnosi precoce legate alla quantificazione del rischio individuale, utilizzando le tecniche più avanzate di diagnosi strumentale e biologia molecolare.

### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Il progetto in corso nella Unità Tumori Polmonari rappresenta un approccio comprensivo di "cancer genetics" dei tumori polmonari e segue essenzialmente due strategie di ricerca.

A) La prima strategia di ricerca, di natura prevalentemente "applicativa" è focalizzata sulla identificazione e validazione di marcatori molecolari per la diagnosi precoce. L'intento di questa parte di studi è la messa a punto di test molecolari altamente sensibili e relativamente semplici per un pannello di biomarcatori potenzialmente utilizzabili in trials su larga scala per la diagnosi precoce e per il monitoraggio di pazienti con cancro polmonare.

B) La seconda strategia di ricerca è dedicata alla delucidazione della funzione dei recettori nicotinici presenti sulle cellule di NSCLC e di mesotelioma e alla individuazione di antagonisti di tali recettori come possibili "lead drug"

## Consuntivo progetti RC 2006-2008

### *Beneficiari*

Comunità scientifica; Sistema Sanitario Nazionale.

### *Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008*

A) Prima strategia di ricerca: Abbiamo analizzato lo stato dell'arte scientifico sul problema dibattuto internazionalmente della diagnosi precoce di cancro del polmone in soggetti forti fumatori. Purtroppo da questo studio è emerso che, anche se la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a resezione per tumore polmonare in primo stadio, diagnosticato con la TC spirale è molto alta, la frequenza di tumori in stadio precoce precipita drammaticamente dopo il secondo anno e a cinque anni la mortalità per cancro polmonare osservata in tutti i soggetti dello studio si avvicina molto a quella attesa per i fumatori non sottoposti a screening. Abbiamo attualmente in corso l'analisi dei valori di DNA plasmatico in soggetti forti fumatori e in soggetti di controllo. La determinazione della concentrazione del DNA circolante in patologie polmonari non neoplastiche è un dato assolutamente nuovo. All'interno di questa classe si possono evidenziare alcune sottoclassi con un alto livello di DNA circolante (fibrosi polmonari e interstiziopatie) e altre a più basso contenuto di DNA (BPCO). Queste differenze sono statisticamente significative. I nostri risultati mostrano che un alto livello di DNA circolante può essere osservato anche in patologie polmonari non tumorali. Tali analisi potranno dare utili informazioni sulla genesi e sulle caratteristiche molecolari di queste patologie, anche in relazione alla loro possibile evoluzione in patologie tumorali.

B) seconda strategia di ricerca: NSCLC e mesotelioma esprimono recettori nicotinici di tipo alfa7. La loro espressione è maggiore in pazienti affetti da carcinoma squamoso forti fumatori rispetto a pazienti con diagnosi di adenocarcinoma ed maggiormente in uomini rispetto a donne. I dati sperimentali supportano l'ipotesi che una maggiore espressione dei recettori alfa7 è correlata ad una maggiore attivazione del "pathway" metabolico di Rb-Raf-1/fosfo-ERK/fosfo-p90RSK. L'alfa-Cobratossina (alfa-CbT), un potente antagonista del recettore alfa7, attraverso induzione di apoptosi mitocondriale, inibisce la proliferazione di cellule di NSCLC o di mesotelioma sia in vitro che in vivo. In modelli murini (topi NOD/SCID) trapiantati con NSCLC o mesotelioma alfa-CbT riduce la massa tumorale del 90% ed incrementa la sopravvivenza degli animali. L'effetto terapeutico è ottenuto alla concentrazione di 0.12 ng/Kg. Questa concentrazione non è tossica per l'animale e non ha effetto sulle cellule normali.

### *Elenco pubblicazioni:*

Catassi A.-Cesario A.-Arzani D.-Menichini P.-Alama A.-Bruzzo C.-Imperatori A.-Rotolo N.-Granone P.-Russo P.  
Characterization of apoptosis induced by marine natural products in non small cell lung cancer A549 cells.  
Cell. Mol. Life Sci. 63:2377/2386, 2006

Galetta D.-Cesario A.-Margaritora S.-Porziella V.-Piraino A.-D'angelillo R.-Gambacorta M.-Ramella S.- Trodella L.-Valente S.-Corbo G.-Macis G.-Mule' A.-Cardaci V.-Sterzi S.-Granone P.-Russo P.  
Multimodality treatment of unresectable stage III non small cell lung cancer: interim analysis of a phase II trial with preoperative gemcitabine and concurrent radiotherapy.  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 131:314/321, 2006

Neri M.-Cesario A.-Granone P.-Dominioni L.-Puntoni R.-D'angelillo R.-Russo P.  
Prognostic role of K/Ras mutations in non small cell lung cancer: still an issue for open debate. Letter.  
Lung Cancer 53:393/395, 2006

Russo P.-Catassi A.-Cesario A.-Servent D.  
Development of novel therapeutic strategies for lung cancer: targeting the cholinergic system.  
Curr. Med. Chem. 13:3493/3512, 2006

Trodella L.-De Marinis F.-D'angelillo R.-Ramella S.-Cesario A.-Valente S.-Nelli F.-Migliorino M.-Margaritora S.-Corbo G.-Porziella V.-Ciresa M.-Cellini F.-Bonassi S.-Russo P.-Cortesi E.-Granone P.  
Induction cisplatin/gemcitabine/paclitaxel plus concurrent radiotherapy and gemcitabine in the multimodality treatment of unresectable stage IIIB non small cell lung cancer.  
Lung Cancer 54:331/338, 2006

Alama A.-Barbieri F.-Spaziante R.-Bruzzo C.-Dadati P.-Dorcaratto A.-Ravetti J.  
Significance of cyclin D1 expression in meningiomas: a preliminary study.  
J. Clin. Neurosci. 14:355/358, 2007

Cesario A.-Ferri L.-Galetta D.-Cardaci V.-Biscione G.-Pasqua F.-Piraino A.-Bonassi S.-Russo P.-Sterzi S.-Margaritora S.-Granone P.  
Pre operative pulmonary rehabilitation and surgery for lung cancer. Letter.  
Lung Cancer 57:118/119, 2007

Cesario A.-Ferri L.-Galetta D.-Pasqua F.-Bonassi S.-Clini E.-Biscione G.-Cardaci V.-Di Toro S.-Zarzana A.-Margaritora S.-Piraino A.-Russo P.-Sterzi S.-Granone P.  
Post operative respiratory rehabilitation after lung resection for non small cell lung cancer.  
Lung Cancer 57:175/180, 2007

Grozio A.-Catassi A.-Cavaliere Z.-Paleari L.-Cesario A.-Russo P.  
Nicotine, lung and cancer.  
Anticancer Agents Med. Chem. 7:461/466, 2007

Paleari L.-Granone P.-Grozio A.-Cesario A.-Russo P.

## Consuntivo progetti RC 2006-2008

Commentary: early diagnosis of lung cancer: where do we stand?  
Oncologist 12:1433/1436, 2007

Paleari L.-Russo P.-Cesario A.-Granone P.  
Inflammation and thoracic surgery: a complex interaction. Letter.  
Eur. J. Cardiothorac. Surg. 32:950, 2007

Alama A.-Viale M.-Cilli M.-Bruzzo C.-Novelli F.-Tasso B.-Sparatore F.  
In vitro cytotoxic activity of tri/n-butyltin(IV)lupinylsulfide hydrogen fumarate (IST/FS 35) and preliminary antitumor activity in vivo.  
Invest. New Drugs Epub Jun 19, 2008

Catassi A.-Paleari L.-Servent D.-Sessa F.-Dominioni L.-Ognio E.- Cilli M.-Vacca P.-Mingari M.C.-Gaudino G.-Bertino P.-Paolucci M.- Calcaterra A.-Cesario A.-Granone P.-Costa R.-Ciarlo M.-Alama A.- Russo P.  
Targeting alpha7 nicotinic receptor for the treatment of pleural mesothelioma.  
Eur. J. Cancer 44:2296/2311, 2008

Catassi A.-Servent D.-Paleari L.-Cesario A.-Russo P.  
Multiple roles of nicotine on cell proliferation and inhibition of apoptosis: implications on lung carcinogenesis.  
Mutat. Res. Rev. Mutat. 659:221/231, 2008

D'angelillo R.-Trodella L.-Ramella S.-Cellini N.-Balducci M.-Mantini G.-Cellini F.-Ciresa M.-Fiore M.-Evoli A.-Sterzi S.-Russo P.-Grozio A.-Cesario A.-Granone P.  
Novel prognostic groups in thymic epithelial tumors: assessment of risk and therapeutic strategy selection.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 71:420/427, 2008

Grozio A.-Paleari L.-Catassi A.-Servent D.-Cilli M.-Piccardi F.-Paganuzzi M.-Cesario A.-Granone P.-Mourier G.-Russo P.  
Natural agents targeting the alpha7 nicotinic receptor in NSCLC: a promising prospective in anticancer drug development.  
Int. J. Cancer 122:1911/1915, 2008

Magistrelli P.-Neri M.-Granone P.-Cesario A.-Paleari L.-Russo P.  
K/ras mutations in circulating DNA from pancreatic and lung cancers: bridging methodology for a common validation of the molecular diagnosis value. Letter.  
Pancreas 37:101/102, 2008

Paleari L.-Catassi A.-Ciarlo M.-Cavaliere Z.-Bruzzo C.-Servent D.- Cesario A.-Chessa L.-Cilli M.-Piccardi F.-Granone P.-Russo P.  
Role of alpha7/nicotinic acetylcholine receptor in human non small cell lung cancer proliferation.  
Cell Prolif. 41:936/959, 2008

Paleari L.-Cesario A.-Granone P.-D'angelillo R.-Russo P.  
Early detection of cancer: lessons from lung cancer CT screening. Letter.  
Thorax 63:566, 2008

Paleari L.-Granone P.-Cesario A.-Russo P.  
Computed tomography screening for lung cancer. Review of screening principles and update on current status. Letter.  
Cancer 112:2520/2521, 2008

Paleari L.-Grozio A.-Cesario A.-Russo P.  
The cholinergic system and cancer.  
Semin. Cancer Biol. 18:211/217, 2008

Paleari L.-Russo P.-Cesario A.-Granone P.  
Factors predicting poor survival after resection of stage IA non small cell lung cancer. Letter.  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 136:241/242, 2008

Paleari L.-Russo P.-Roz L.-Cesario A.-Pastorino U.  
Smoking out the cholinergic component in lung cancer.  
Clin. Cancer Res. 14:6742/6743, 2008

Russo P.-Paleari L.-Granone P.-Cesario A.-Pastorino U.  
Computed tomography screening for lung cancer in a high risk population: update on current status. Letter.  
J. Natl. Cancer Inst. 100:1043/1044, 2008

### *Capitoli di libro:*

Catassi A.-Viaggi S.-Sessa F.-Ognio E.-Cilli M.-Grozio A.-Cavaliere Z.-Doria-Miglietta G.-Paolucci M.-Calcaterra A.-Pericelli A.-Cesario A.-Costa R.-Granone P.-Falugi C.-Aluigi A.-Servent D.-Murolo C.-Dominioni L.-Russo P.  
Alpha-cobratoxin, a natural alpha7-nicotinic, as putative anticancer drug in non small cell lung cancer and mesothelioma.  
In Toxines and Cancer. Eds. Goudey-Perrière et al., 99/106  
Lavoisier, 2006

## Consuntivo progetti RC 2006-2008

### *Linee guida:*

“Linee guida in ambito clinico per i tumori del polmone” di U. Pastorino e R. Silvestrini  
Eds CNR-MIUR. Partecipazione al Gruppo di Consenso, 2006