

S.S. Tumori Polmonari

Identificazione e sviluppo di nuovi composti ad attività antitumorale e chemiopreventiva nel trattamento delle neoplasie polmonari

Linea di ricerca: 2 - Interazioni Tumore-Ospite

Programma: c - Studi preclinici per lo sviluppo di test diagnostici e terapie biologiche antitumorali

Responsabile scientifico: Angela Alama

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Cristina Bruzzo, Zita Cavalieri

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: recettori nicotinici; derivati citisinici; idrossitirosolo; attività antitumorale e chemio preventiva; neoplasie polmonari

Altri Enti coinvolti: Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Genova (F. Sparatore); Unità Operativa: AC; Analisi & Controlli S.p.A, CBA, Genova (G. Dondo)

Tipologia progetto: preclinica

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Background

Il fumo di sigaretta è fortemente coinvolto, dal punto di vista eziologico, in molte patologie associate alla neovascolarizzazione come tumori e malattie cardiovascolari e degenerative.

Recenti studi hanno evidenziato che i recettori nicotinici rivestono un ruolo significativo nella predisposizione al tumore polmonare. Tali recettori sono funzionalmente presenti sulle cellule epiteliali delle vie polmonari umane, nei carcinomi polmonari (SCLC e NSCLC) e nei mesoteliomi.

La nicotina, uno dei principali componenti del tabacco, esplica un significativo incremento della proliferazione cellulare, angiogenesi e resistenza all'apoptosi tramite il legame con i propri recettori. Infatti, è stato dimostrato che la nicotina è in grado di indurre una up-regulation dell'espressione di svariati fattori di crescita angiogenici quali bFGF, VEGF, PDGF, TGF-beta and TGF-alfa che risultano frequentemente over-espressi nel cancro polmonare.

Allo stesso modo, numerosi studi epidemiologici riportano il ruolo protettivo esercitato dalla dieta mediterranea nei confronti di alcune neoplasie e malattie cardiovascolari i cui diversi effetti biologici sono da attribuirsi ai polifenoli contenuti in vari alimenti quali l'olio d'oliva.

Oltre all'azione antiossidante i fenoli (in particolare idrossitirosolo ed oleuropeina) svolgono anche una azione antiinfiammatoria e una importante attività antitumorale dose dipendente attraverso l'inibizione dell'attività proliferativa cellulare e del processo angiogenico.

Nello specifico, l'idrossitirosolo, è in grado di: inibire l'ossidazione delle lipoproteine umane a bassa densità, eliminare i radicali liberi, conferire protezione cellulare ed essere dotato di una buona biodisponibilità

Inoltre, evidenze dimostrano che l'idrossitirosolo riduce gli effetti tossici (in termini di stress ossidativo) indotti da fumo di sigaretta in animali da laboratorio e che una elevata assunzione di antiossidanti con la dieta svolge un'azione protettiva e chemiopreventiva.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Lo studio si articolerà secondo due principali vie di indagine. La prima prevede la sintesi, identificazione e sviluppo di nuovi composti antagonisti dei recettori nicotinici. In particolare l'interesse si focalizzerà sui derivati della citisina, un alcaloide con caratteristiche strettamente simili alla nicotina le cui modifiche chimiche avranno lo scopo di ottenere composti con proprietà antagoniste da impiegare a fini terapeutici.

La seconda linea di ricerca prevederà l'impiego di idrossitirosolo in una serie di esperimenti volti a valutarne gli effetti antiproliferativi e chemiopreventivi in vitro e successivamente in vivo.

Il razionale che sta alla base degli effetti chemiopreventivi degli agenti antiossidanti come l'idrossitirosolo e i fenoli derivati dall'oliva, è soprattutto la capacità di riportare l'equilibrio chimico nei radicali liberi formati durante i processi ossidativi cellulari. Sarà quindi ulteriore motivo di studio anche la quantificazione del danno al DNA che segue l'insulto ai cancerogeni (quali il fumo di sigaretta, nicotina) e la capacità protettiva e/o di riparo cellulari successivi alla somministrazione di agenti chemiopreventivi (idrossitirosolo) e/o ad attività antagonista su nAChR.

Impatto assistenziale certo o potenziale

Sviluppo di nuovi composti di interesse terapeutico come agenti citotossici e chemiopreventivi nel controllo e trattamento di patologie oncologiche polmonari.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

- Analisi del pattern di espressione di geni coinvolti nei processi proliferativi e angiogenici, di riparazione al danno di DNA e apoptotici in un pannello di linee tumorali polmonari in vitro.

- Verifica dell'espressione dei diversi recettori nicotinici e dell'attività citotossica da parte di antagonisti citosinici.

Programmazione 2009-2011

-Valutazione degli effetti antiossidanti e citotossici in vitro dell'idrossitirosole (estratto e purificato da acque di vegetazione di olive) sia dopo insulto cancerogenico (effetto chemiopreventivo) che in associazione a composti anti-recettori nicotinici.

- Identificazione dei meccanismi responsabili dell'attività antineoplastica e di riparo del danno ossidativo a livello biologico e molecolare.

Track record

Alama A.-Barbieri F.-Spaziante R.-Bruzzo C.-Dadati P.-Dorcaratto A.-Ravetti JL.
Significance of cyclin D1 expression and proliferation markers in intracranial tumors.
J. Clin. Neurosci. 14:355/358, 2007

Alama A.-Tasso B.-Novelli F.-Sparatore F.
Organometallic compounds in oncology: implications of novel organotin as antitumor agents
Drug. Discov. Today 14:500/508, 2009

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 2:124/130, 2009

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 - Predizione della risposta ai trattamenti, inclusa la possibilità di valutare precocemente la risposta definitiva

Responsabile scientifico: Angela Alama

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Cristina Bruzzo, Zita Cavalieri, Guido Doria Miglietta, Laura Paleari

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: NSCLC; mesotelioma; diagnosi precoce; fattori prognostici; fattori di risposta; apoptosi

Altre strutture IST partecipanti: S.C. Oncologia Medica A (F. Grossi); S.C. Trasferimento Tecnologico e Coordinamento Core Facilities (T. Ruzzon); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini); Animal Facility (M. Cilli); S.C. Genetica dei Tumori (M. Romani); S.C. Chirurgia Toracica (G.B. Ratto)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica osservazionale

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Soggetti cofinanziatori: Compagnia di San Paolo; Ministero della Salute

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.

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 alla migliore comprensione dei meccanismi di insorgenza del carcinoma polmonare al fine di individuare nuovi bersagli terapeutici e nuove strategie di diagnosi precoce legate alla quantificazione del rischio individuale.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Il progetto in corso nella Unità Tumori Polmonari è focalizzato sulla identificazione e validazione di marcatori molecolari per la diagnosi precoce e di meccanismi di cancerogenesi polmonare. L'intento di questi 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 il monitoraggio di pazienti con NSCLC.

Impatto assistenziale certo o potenziale

Identificazione di nuovi marcatori molecolari di interesse prognostico o diagnostico.

Programmazione 2009-2011

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

Recentemente è stato dimostrato che all'interno della massa neoplastica esiste una frazione numericamente esigua di cellule che è la sola responsabile della formazione e sviluppo del tumore (cancer-initiating cells). In base a queste ed altre evidenze sperimentali si è così giunti a ritenere che il tumore origini da una cellula staminale adulta, anziché da una qualsiasi cellula somatica; dunque, la neoplasia viene ad essere considerata un'organogenesi aberrante originata e sostenuta da cellule staminali mutate, denominate cellule staminali tumorali (cancer stem cells). Queste cellule hanno la capacità di autorinnovarsi, di differenziarsi in qualsiasi cellula della popolazione tumorale e la capacità proliferativa di continuare ad espandere le cellule maligne. Nei tumori ematologici, cerebrali e della mammella sono state isolate rare popolazioni cellulari, biologicamente distinte, dotate di queste caratteristiche. Per quanto concerne il NSCLC non si è ancora giunti ad una precisa definizione fenotipica e funzionale delle staminali tumorali che ne supportano la crescita.

In questo ambito la nostra attività di ricerca sarà quella di individuare cellule staminali tumorali all'interno dello NSCLC. Presupponiamo che la limitata risposta ai trattamenti chemioterapici sia dovuta alla presenza di cancer-initiating cells nel tumore che esprimono il marcatore CD133 e risultano resistenti ai farmaci convenzionali. Nel corso del primo anno ci proponiamo di isolare e identificare da NSCLC primari frazioni di tali cellule, studiarne le potenzialità "staminali" in base alla capacità di indurre tumore in topi immunodepressi quando trapiantate a bassa densità (<1000 cellule) e valutarne la farmaco sensibilità o resistenza.

Track record

Alama A.-Tasso B.-Novelli F.-Sparatore F.

Organometallic compounds in oncology: implications of novel organotin as antitumor agents.
Drug Discov. Today 14(9-10):500/508, 2009

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 27(2):124/130, 2009

Gangemi R.-Paleari L.-Orengo A.M.-Cesario A.-Chessa L.-Ferrini S.-Russo P.

Cancer stem cells: a new paradigm for understanding tumor growth and progression and drug resistance.

Curr. Med. Chem. 16:1688/1703, 2009