



1ST WORKING GROUP SARCOMA BIOLOGY RETREAT



ACC

ALLEANZA CONTRO
IL CANCRO

BOLOGNA,
5-6 GIUGNO 2017
AULA ANFITEATRO
ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI
VIA DI BARBIANO , 1/10

RAZIONALE

I sarcomi sono tumori rari di origine mesenchimale che possono insorgere in qualsiasi distretto anatomico.

Comprendono sia tumori benigni che tumori maligni, questi ultimi caratterizzati da un elevato grado di aggressività e forte tendenza alla metastatizzazione. Oggi in Italia le persone che si ammalano di sarcoma sono circa 2.000-2.500 l'anno. Nell'ambito dei tumori maligni, l'incidenza dei sarcomi è attorno all'1% negli adulti e intorno al 10% nella popolazione pediatrica. Quindi nonostante la rarità i sarcomi hanno un forte impatto sociale. I tassi di guarigione sono ancora bassi e fra i pazienti che sopravvivono alla terapia è forte la richiesta di una migliore qualità di vita, visto anche la giovane età di molti dei pazienti.

Oggi abbiamo opportunità straordinarie grazie alle nuove conoscenze sul Dna e a tecnologie impensabili solo fino a pochi anni fa. Lo studio del genoma offre oggi la possibilità sia di affinare la diagnosi di questi tumori che di individuare delle cure su misura, più efficaci e meno tossiche, per i pazienti colpiti da questa forma tumorale rara e ancora molto difficile da trattare. Una diagnosi certa è sicuramente il primo diritto di un paziente oncologico. Un obiettivo che per alcune entità di sarcomi non è ancora pienamente realizzato. I sarcomi infatti sono caratterizzati da grande eterogeneità. Sono oltre 100 le varietà di sarcoma, molte delle quali ancora poco o per nulla definite dal punto di vista genetico.

E' in questo contesto che si inserisce il lavoro del Working Group sui sarcomi, che si è costituito all'interno di Alleanza contro il Cancro (ACC). Integrando competenze diverse, il WG Sarcomi si prefigge di sviluppare un approccio multidisciplinare a completo beneficio dei pazienti, che permetterà di integrare prevenzione, diagnosi precoce e terapia dei sarcomi. Obiettivo primario del meeting è quello di fare conoscere i punti di forza e la progettualità dei diversi gruppi di ricerca che afferiscono al WG Sarcomi, favorendone così l'integrazione e alimentando lo spirito collaborativo che sempre deve contraddistinguere chi lavora con patologie rare. Nello specifico il meeting permetterà di approfondire le conoscenze disponibili su: approcci di diagnostica molecolare per quei sarcomi di cui sono note le alterazioni molecolari caratterizzanti la patologia, caratterizzazione genetica sistematica dei diversi sarcomi al fine di identificare nuove alterazioni genetiche ed espandere le conoscenze sulla biologia di questi tumori, meccanismi di regolazione epigenetica.

Le tavole rotonde aperte alla discussione di questi temi saranno estremamente utili per portare in evidenza anche le problematiche relative e trovare soluzioni derivanti dal confronto fra esperienze diversificate.

Dott.ssa Katia Scotlandi



FACULTY

MARIA VINCENZA CARRIERO

(IRCCS Istituto Nazionale Tumori “Fondazione Pascale”, Napoli)

BIAGIO DE ANGELIS

(IRCCS Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù”, Roma)

ALESSANDRO DE VITA

(IRCCS Istituto Scientifico Romagnolo per lo studio e la cura dei tumori, Meldola)

RITA FALCIONI

(IRCCS Istituto Regina Elena, Roma)

CECILIA GAROFALO

(IRCCS Istituto Oncologico Veneto, Padova)

ROBERTA MAESTRO

(IRCCS Centro di Riferimento Oncologico, Aviano)

PIERO PICCI

(IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna)

FEDERICA RECINE

(IRCCS Istituto Scientifico Romagnolo per lo studio e la cura dei tumori, Meldola)

KATIA SCOTLANDI

(IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna)

MASSIMO SERRA

(IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna)

ELENA TAMBORINI

(IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano)

LUNEDÌ 5 GIUGNO

- 14.00-14.30 **Introduzione e presentazione del WG Sarcomi**
Katia Scotlandi (Bologna),
Roberta Maestro (Aviano)
- Presentazione attività Italian Sarcoma Group**
Piero Picci (Bologna)
- 14.30-15.00 **Presentazione del gruppo e dell'attività di ricerca IOR, Bologna**
Katia Scotlandi,
Massimo Serra
- 15.00-15.30 **Presentazione del gruppo e dell'attività di ricerca CRO, Aviano**
Roberta Maestro
- 15.30-16.00 **Presentazione del gruppo e dell'attività di ricerca IOV, Padova**
Cecilia Garofalo
- 16.00-16.30 **Coffee break**
- 16.30-17.00 **Presentazione del gruppo e dell'attività di ricerca INT Pascale, Napoli**
Maria Vincenza Carriero
- 17.00-17.30 **Presentazione del gruppo e dell'attività di ricerca OPBG, Roma**
Biagio De Angelis
- 20.30 **Cena sociale**

MARTEDÌ 6 GIUGNO

- 9.00-9.30 **Presentazione del gruppo e dell'attività di ricerca IRE, Roma**
Rita Falcioni
- 9.30-10.00 **Presentazione del gruppo e dell'attività di ricerca IRST, Meldola**
Alessandro De Vita,
Federica Recine
- 10.00-10.30 **Presentazione del gruppo e dell'attività di ricerca INT, Milano**
Elena Tamborini
- 10.30-11.00 **Coffee break**
- 11.00-13.00 **Round Table. Interazioni future nell'ambito di ACC Genomics**
Moderatore: Roberta Maestro
- 13.00-14.00 **Light lunch**
- 14.00-16.00 **Round Table. Discussione su Liquid biopsies: potenzialità e limiti nei sarcomi**
Moderatore: Katia Scotlandi

ABSTRACTS

Presentazione dell'attività di ricerca e del gruppo "CRS Sviluppo di Terapie Biomolecolari", Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna Dott.ssa Katia Scotlandi

Composizione del gruppo

Ricercatori con posizione permanente: Maria Cristina Manara, MD, responsabile della facility di colture cellulari e di immunostaining/ confocal microscopy

Ricercatori Senior: Michela Pasello, PhD; Marika Sciandra, PhD; Clara Guerzoni, PhD; Alessandro Parra, PhD;

Ricercatori Junior: Selena Ventura, PhD; Caterina Mancarella, PhD

PostDocs: Camilla Cristalli, PhD; Alessandra de Feo, PhD

PhD students: Valentina Chiadini, Anna Maria Giudice, Tommaso Balestra
Two Master students.

Risorse: Il laboratorio ha una storia di oltre vent'anni sullo studio dei tumori primitivi dell'osso. Opera utilizzando linee di sarcoma di Ewing e di osteosarcoma derivate da paziente e ben caratterizzate dal punto di vista genetico e biologico (18 sarcoma di Ewing 15 osteosarcoma) e, più recentemente, dispone di una collezione di xenografts derivanti da pazienti e di linee derivate dagli stessi PDX (ora: 12 sarcoma di Ewing e 15 osteosarcoma). Inoltre, condividiamo i campioni congelati e FFPE con il Dipartimento di Patologia dell'Istituto Rizzoli (Piero Picci). La biobanca dello IOR rappresenta una delle più grandi raccolte di tumori ossei in Europa.

Principali Interessi Scientifici/linee di ricerca: Il nostro gruppo ha focalizzato la sua ricerca su sarcoma di Ewing e osteosarcoma. Il laboratorio ha identificato il sistema IGF e CD99 come mediatori cruciali della malignità del sarcoma di Ewing e ha evidenziato il loro valore terapeutico a livello preclinico. Un'attenzione particolare è stata dedicata ai miRNA e ai profili di espressione genica dei campioni di sarcoma di Ewing e osteosarcoma. Il gruppo ha identificato nel miR34a un biomarcatore predittivo di prognosi avversa nel sarcoma di Ewing e ha collaborato con numerosi gruppi europei per la validazione di biomarcatori di progressione tumorale nei sarcomi. Per quanto riguarda l'osteosarcoma, lo studio dei meccanismi molecolari relativi alla resistenza ai farmaci è stato ampiamente perseguito negli ultimi quindici anni. Il laboratorio ha inoltre acquisito competenze e know-how nelle biblioteche di fago-display per la selezione degli anticorpi scFV e le procedure che hanno portato alla selezione di anticorpi monoclonali murini. Due anni fa il laboratorio ha sviluppato una nuova biblioteca (IORSS1) (Pasello M, et al 2016) e brevettato il diabody C7 anti-CD99.

Il gruppo ha inoltre partecipato a studi di *genome-wide association study* (GWAS) coordinati dal "National Cancer Institute" (NCI) di Bethesda, da "Institut Curie Research Center" di Parigi e "Genetic and Biology of Pediatric Tumors Group", tesi a identificare alterazioni associate al rischio di sviluppare osteosarcoma o sarcoma di Ewing, oltre che di avere una progressione di malattia in presenza di terapia convenzionale.

I principali progetti in corso sono:

- Espressione di miRNA, RNA non codificante e RNA-binding proteine nel tessuto e nel plasma come biomarcatori del risultato del paziente. Particolare attenzione ad alcuni mediatori selezionati porta alla creazione di modelli sperimentali e alla comprensione dei loro meccanismi di azione.

- CD99 una molecola cruciale nell'interfaccia tra cellule tumorali e microambiente tissutale.
- Esosomi come fonte di biomarcatori prognostici e valutazione del loro potenziale terapeutico.
- Selezione di scFVs diretti contro nuovi antigeni di potenziale valore terapeutico nei sarcomi ossei.
- Valutazione a livello preclinico dell'efficacia terapeutica dei farmaci epigenetici (DNMTi, HDACi, ecc.) nei sarcomi ossei.

Presentazione dell'attività di ricerca "Centro di Riferimento Oncologico", Aviano - Dott.ssa Roberta Maestro

La relazione focalizzerà sulla presentazione delle attività di ricerca relative ai sarcomi delle parti molli condotte dall'Unità di Oncogenetica ed Oncogenomica Funzionale (FOGG) del CRO di Aviano. Scopo degli studi condotti dall'unità FOGG è non solo far luce sulle alterazioni a livello genomico, trascrittomico ed epigenomico che stanno alla base dello sviluppo e progressione di queste neoplasie, ma anche identificare nuovi elementi di potenziale valenza diagnostica, prognostica, predittiva e nuovi bersagli per terapie molecolari mirate. Gli studi vengono condotti integrando diversi approcci tra i quali NGS, analisi in vivo, in vitro ed in silico.

Presentazione dell'attività di ricerca e del gruppo "Istituto Oncologico Veneto", Padova - Dott.ssa Cecilia Garofalo

Lo IOV-Istituto Oncologico Veneto-IRCCS di Padova è riconosciuto dalla Regione Veneto come centro di riferimento regionale per i sarcomi dei tessuti molli.

Il gruppo di ricerca sui sarcomi si avvale di numerose competenze professionali appartenenti a diverse Unità Operative dell'Istituto (SSD Anatomia e Istologia Patologica: Dott.ssa C. Garofalo, Dott.ssa A.L. Tosi, Dott.ssa M. Montesco; U.O.C. Oncologia Medica I: Dott.ssa A. Brunello, Dott. U. Basso, Dott.ssa V. Zagonel; Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica: Dott.ssa M.L. Calabrò, Prof. A. Amadori; U.O. Chirurgia Oncologica: Dott. Mocellin, Dott. M. Rastrelli, Prof. C.R. Rossi,). In collaborazione con l'Azienda Ospedaliera-Università di Padova, è attiva una Banca Biologica di tessuti ed emoderivati, in cui sono stati raccolti numerosi campioni tissutali, di siero e plasma provenienti da pazienti affetti da tumori dei tessuti molli. Il gruppo partecipa a numerosi studi clinici volti a valutare l'efficacia di nuovi farmaci nel trattamento di alcuni istotipi di sarcoma,

quali liposarcoma e leiomiiosarcoma [“TRAVELL”: TRabectedin in Advanced retroperitoneal Well differentiated/dedifferentiated Liposarcoma and Leiomyosarcoma; Cabazitaxel in advanced/unresectable dedifferentiated liposarcoma (EORTC 1202); Standard vs histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy (ISG-ST5 10-01) 3° emendamento per solo braccio liposarcoma mixoide a cellule rotonde] e l’uso di entrectinib nel trattamento di pazienti con neoplasie solide che presentano riarrangiamenti di alcuni geni (STAR-TRK-2: An Open-Label, Multicenter, Global Phase II Basket Study of Entrectinib for the Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors that Harbor NTRK1/2/3, ROS1, or ALK Gene Rearrangements).

L’attività di ricerca del gruppo è principalmente incentrata sullo studio di biomarcatori utili per la caratterizzazione e il trattamento dei vari istotipi di sarcoma, in particolare:

- il profilo di espressione di fattori trascrizionali, proteine del citoscheletro e miRNA correlati alla EMT/MET in tre istotipi di sarcomi (leiomiiosarcomi, sarcomi pleomorfi indifferenziati e mixofibrosarcomi) al fine di individuare biomarcatori di ausilio alla diagnostica e/o con valore prognostico;
- la caratterizzazione della risposta immune e la valutazione dell’espressione di PD-I e PD-L1 in una vasta serie di sarcomi non chemio/radiotrattati utilizzando un sistema di analisi di immagine (software Visiopharm, Nikon), al fine di identificare gli istotipi che potrebbero beneficiare di una terapia con gli inibitori dei checkpoint immunitari e per verificare l’associazione tra l’espressione di questi marcatori e la prognosi dei pazienti;
- Il ruolo delle varianti germline di geni candidati (circadian genes) nel determinismo del rischio e nella prognosi dei sarcomi delle parti molli;
- lo studio dei meccanismi molecolari alla base di resistenza innata/acquisita a terapie convenzionali e a nuovi farmaci chemioterapici utilizzati nel trattamento dei sarcomi attraverso tecniche di sequenziamento massivo (Next Generation Sequencing-NGS), con particolare riferimento al ruolo dei trascritti di fusione caratterizzanti determinati istotipi nella regolazione trascrizionale di geni coinvolti in tale resistenza (ChIP-seq).

Presentazione dell’attività di ricerca Istituto Nazionale Tumori “Fondazione G. Pascale”, Napoli - Dott.ssa Maria Vincenza Carriero

I sarcomi: dalla ricerca di base, alla diagnosi, alle terapie innovative. Studio traslazionale interdisciplinare.

I sarcomi, per le caratteristiche biologiche e per il fatto che i trattamenti convenzionali risultano spesso insoddisfacenti, costituiscono un gruppo di elezione per un approccio innovativo che contempli la possibilità di individuare target molecolari predittivi del comportamento aggressivo ed utili per proporre nuove strategie terapeutiche. In Istituto, è attivo da tempo un gruppo multidisciplinare che colleziona, inquadra e tratta in un anno circa 200 pazienti affetti da sarcoma ossei o dei tessuti molli, provenienti dalla regione Campania e dalle regioni limitrofe.

L'attività del gruppo, cui afferiscono fra gli altri la dott.ssa Anna R. De Chiara, i dottori Flavio Fazioli, Michele Gallo e Gaetano Apice, tutti membri dell'Italian Sarcoma Group, coniuga ricerca e clinica in senso globale, dalla prevenzione, screening e diagnosi precoce al follow-up e dal trattamento sperimentale dei pazienti, alla erogazione di terapie ricostruttive destinate alla salvaguardia funzionale dei distretti coinvolti. Il Patologo ha un ruolo chiave nella diagnosi iniziale e nella valutazione della successiva risposta alle terapie; dispone di un ampio pannello di anticorpi e FISH probes per la determinazione di specifiche traslocazioni; oltre alla valutazione macroscopica, all'esame istologico e alle analisi citogenetiche e molecolari, provvede ad effettuare prelievi a fresco da inviare ai laboratori delle Oncologie Sperimentali ed alla Banca dei tessuti, quest'ultima attiva da circa un anno. La stretta sinergia con i laboratori delle Oncologie sperimentali si è realizzata attraverso lo sviluppo di diverse linee di ricerca. Abbiamo sviluppato per i nostri pazienti un test di invasività in vitro da colture primarie, capace di predire la propensione delle cellule neoplastiche ad invadere i tessuti circostanti e metastatizzare altre sedi. Un altro progetto ha l'obiettivo di sperimentare fino ad uno stadio pre-clinico specifici antagonisti della motilità cellulare, dell'invasività cellulare e della neoangiogenesi. Abbiamo generato peptidi e peptidomimetici stabili alla digestione enzimatica, che, inibiscono la capacità di cellule umane di fibrosarcoma, condrosarcoma ed osteosarcoma di attraversare gli endoteli vasali. In vivo, i composti [SRSRY] ed RI-3 hanno ridotto del 67,8% e 73.7% rispettivamente il numero di cellule tumorali circolanti nel sangue di topi nei quali erano stati impiantate cellule di sarcoma umano. Le cellule che compongono il microambiente tumorale rappresentano un target terapeutico attraente in quanto geneticamente più stabili delle cellule tumorali e meno soggette a pressione selettiva. L'attività di ricerca più recente si propone di identificare nuovi target di significato prognostico e sviluppare nuove strategie terapeutiche con i seguenti end-point: i) identificare i checkpoint immunitari coinvolti nel blocco dell'immunità antitumorale dei sarcomi con piattaforme analitiche Nanostring; ii) definire il contributo dei Macrofagi-Tumore-Associati (TAM) nel sostenere la progressione del sarcoma con co-culture di cellule primarie di sarcoma e TAM derivati dai monociti degli stessi pazienti e differenziati in vitro; iii) tentare di ridurre un TME disfunzionale con farmaci tradizionali e/o di nuova generazione in grado di agire sui checkpoint immunitari coinvolti nel blocco dell'immunità antitumorale utilizzando co-culture organotipiche 3D.

Presentazione dell'attività di ricerca e del gruppo "Ospedale Bambino Gesù", Roma - Dott. Biagio De Angelis

Il gruppo di Ricerca di Terapia Cellulare e Genica dei Tumori Pediatrici (OPBG-Roma), parte integrante del Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica e Medicina Trasfusionale diretto dal Prof. Franco Locatelli, è formato da un gruppo di ricercatori (medici, biologi, biotecnologi e chimici e tecnologi farmaceutici) che si occupano attiva-

mente di sviluppare nuovi approcci immunoterapici per pazienti pediatriche affetti da patologie oncologiche. La dott.ssa Quintarelli (Responsabile del gruppo), il Dottor De Angelis (ricercatore Senior), il Dottor Ignazio Caruana (ricercatore Junior) e la dott.ssa Francesca del Bufalo (ricerca-trice Junior) hanno svolto un lungo periodo di formazione presso i laboratori di “Cell and Gene Therapy” del Prof. Malcolm K Brenner al “Baylor College of Medicine” di Houston. Il gruppo, creato dal prof. Locatelli a partire dal 1 settembre 2014 presso i nuovi Laboratori di Ricerca San Paolo fuori le Mura, ha già sviluppato a livello preclinico e trasferito a livello clinico tre approcci di immunoterapia cellulare e genica paziente-specifico. In particolare, i ricercatori hanno ottimizzato approcci immunoterapici basati su cellule T geneticamente modificate con recettori chimerici specifici per antigeni espressi su cellule neoplastiche (CAR T), quali ad esempio il disialoganglioside GD2 (per pazienti affetti da neuroblastoma, sarcoma), il recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2, per pazienti affetti da Sarcoma), l'antigene CD19 (per pazienti affetti da B-ALL o NHL). Inoltre, il gruppo ha traslato in applicazione clinica anche un approccio immunoterapico basato su cellule T modificate con un recettore T alfa-beta (TCR) specifico per un peptide derivato dal Cancer Testis Antigen PRAME ristretto per HLA-A*02 ed espresso in numerose patologie neoplastiche ematologiche e tumori solidi, inclusi i sarcomi. Per aumentare la sicurezza terapeutica dei nostri prodotti di terapia genica avanzata (AGTMP) abbiamo inserito in tutte le nostre applicazioni un gene suicida (Caspasi 9 inducibile, CaspaCIDE) che è in grado di indurre apoptosi nelle cellule geneticamente modificate dopo esposizione al farmaco Rimiducid (API903). Questo ci permette di ridurre o eliminare le cellule infuse nel paziente, quando necessario, in caso di eventuali effetti collaterali della terapia, non risolvibili con approcci differenti. Le nostre attività di ricerca includono inoltre l'utilizzo di virus oncolitici tumore specifici, la generazione di cellule T citotossiche con specificità multipla verso Adenovirus, Citomegalovirus, Epstein-Barr Virus e Poliomavirus-BK e geneticamente modificate con vettori per indurne la specificità tumorale, la manipolazione genetica ed espansione di cellule NK e gamma-delta T. Inoltre, nell'ambito dell'immunoterapia dei tumori solidi stiamo sviluppando linee di ricerca per migliorare la penetrazione delle cellule T nei tumori solidi, migliorare la resistenza delle cellule geneticamente modificate al microambiente ostile del tumore. Infine siamo in grado di allestire colture 2D e 3D di tumori pediatriche primari, al fine di ottenere modelli sperimentali in vitro che si avvicinano sempre più alla struttura neoplastica complessa riscontrata in vivo nei pazienti. La presenza dell'officina farmaceutica, certificata GMP dall'AIFA per la produzione di medicinali per terapie cellulari avanzate, all'interno dell'ospedale (che si estende su una superficie di 1.200 mq, con cinque stanze per i prodotti di terapia cellulare, 3 per i prodotti di terapia genica, uno per la produzione dei virus e 1 per la loro purificazione) ci facilita un rapido trasferimento clinico dei prodotti sviluppati in laboratorio.

Presentazione dell'attività di ricerca "Centro di Osteoncologia e Tumori Rari", Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, Meldola.

Responsabile CDO-TR, Meldola: Toni Ibrahim Referente Ricerca traslazionale CDO-TR: Laura Mercatali Referente Ricerca traslazionale Sarcomi: Alessandro De Vita Referenti Clinici Sarcomi: Nada Riva, Federica Recine. La Struttura Semplice Dipartimentale (SSD) Centro di Osteoncologia, Tumori rari e Testa Collo (CDO-TR) si occupa di:

- Osteoncologia: tumori primitivi dell'osso, metastasiossee e perdita di massa ossea a seguito di trattamenti con farmaci antitumorali;
- Tumori Rari: sarcomi viscerali e dei tessuti molli, neoplasie neuroendocrine e delle ghiandole endocrine, tumori testa-collo, tumori cerebrali ed altri tumori rari;
- Tumori Testa Collo non rari.

Il CDO-TR ha 3 obiettivi:

- L'assistenza: mono e multidisciplinare con la creazione di percorsi facilitati e indirizzi unitari in tutto l'iter diagnostico-terapeutico-assistenziale che possono risultare efficaci nel controllo della malattia, alleviando la sofferenza dei pazienti, garantendo all'interno dell'IRST un'assistenza qualificata;
- La ricerca: di base, traslazionale e clinica;
- La formazione.

Il CDO-TR offre quindi visite mono e multidisciplinari che sono rivolte alle problematiche tumorali ossee e ai tumori rari. L'assistenza monodisciplinare viene svolta dall'oncologo. L'assistenza multidisciplinare, oltre all'oncologo, comprende altre figure mediche che visitano il paziente collegialmente offrendo un percorso diagnostico-terapeutico facilitato. Oltre ai 7 oncologi che compongono il CDO-TR, la ricerca di base e traslazionale viene svolta da cinque ricercatori di laboratorio oltre che da un data manager, uno statistico e una infermiera specialist per l'assistenza e la ricerca.

Le linee di ricerca clinica-traslazionale del CDO-TR sono le seguenti:

- Utilizzo della piattaforma nanotecnologica per mimare in laboratorio l'osso e l'ambiente tumorale. Utilizzo di questi sistemi nell'ambito della medicina rigenerativa
- Sviluppo di PDX di linee cellulari e colture primarie in modelli murini e di Zebrafish
- Studio del processo di metastatizzazione
- Studi preclinici e clinici allo scopo di migliorare il trattamento dei pazienti in Oste-oncologia e nei Tumori Rari in collaborazione con le reti nazionali ed internazionali.

Strumentazione/Methodiche: Sequenziamento attraverso l'utilizzo della Piattaforma Myseq di Illumina, utilizzata per ricerca e diagnostica con il supporto di una Specialist in Bioinformatica. Liquid Biopsies attraverso la macchina Dep Array per la detection e selezione di cellule tumorali circolanti.

Presentazione dell'attività di ricerca "Istituto Nazionale dei Tumori", Milano - Dott.ssa Elena Tamborini

Verranno presentati gli approcci diagnostici applicati nella diagnosi di sarcomi, sia per quanto riguarda la FISH che pannelli NGS. Questi marcatori sono stati derivati sia dalla letteratura, sia da dati prodotti da ricerche condotte presso l'INT. Verranno anche presentati i progetti di ricerca sui sarcomi condotti in collaborazione con la parte medica, sia chirurgica che oncologica e con il Dipartimento sperimentale.

Presentazione dell'attività di ricerca e del gruppo "Struttura Semplice Farmacogenomica e Farmacogenetica", Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna - Dott. Massimo Serra

Il Dott. Massimo Serra è responsabile del gruppo di ricerca (struttura semplice) di Farmacogenomica e Farmacogenetica (SSFF) presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli (IOR) di Bologna. I principali obiettivi dell'attività di ricerca della SSFF-IOR, focalizzata prevalentemente sull'osteosarcoma, sono i seguenti:

- identificazione delle basi genetiche e molecolari responsabili della ridotta risposta ai farmaci chemioterapici
- validazione preclinica di strategie terapeutiche innovative volte a superare la farmacoresistenza naturale o acquisita
- identificazione e validazione di polimorfismi genici associati alla risposta al trattamento farmacologico e/o alla suscettibilità agli effetti di tossicità collaterale da chemioterapia.

La SSFF lavora in stretta sinergia con le altre unità operative del Laboratorio di Oncologia Sperimentale, oltre che con diverse divisioni clinico-assistenziali IOR (Laboratorio di Anatomia Patologica, SSD di Chemioterapia, SSD di Clinica Ortopedica e Traumatologica III a prevalente indirizzo Oncologico).

Il Dott. Massimo Serra è responsabile scientifico della determinazione dell'espressione di ABCB1 al momento della diagnosi in pazienti con osteosarcoma ad alto grado di malignità inseriti nel protocollo di trattamento nazionale ISG-OS2 (<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459484>), che è stato pianificato sulla base dei dati sperimentali ottenuti in gran parte dagli studi sulla farmacoresistenza nell'osteosarcoma compiuti presso il Laboratorio di Oncologia Sperimentale negli ultimi 25 anni. Tale analisi, centralizzata presso lo IOR per tutti i gruppi dell'Italian Sarcoma Group (ISG) e del Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) afferenti al protocollo, è eseguita in stretta collaborazione con il Laboratorio di Anatomia Patologica IOR.

Oltre al Dott. Serra, la SSFF-IOR comprende al momento quattro ricercatori: la Dott.ssa Claudia Maria Hattinger (biologo, ricercatore senior), la Dott.ssa Marilù Fanelli (biotecnologo, ricercatore Co.Co.Co.), la Dott.ssa Elisa Tavanti (biologo, ricercatore Co.Co.Co.), la Dr.ssa Serena Vella (biologo, ricercatore Co.Co.Co.) ed una studentessa di biologia (Amira Fernandez-Ramos).

La Dott.ssa Hattinger è referente per gli studi delle alterazioni genetiche responsabili della resistenza a doxorubicina, methotrexate e cisplatino nonché delle analisi farmacogenomiche e farmacogenetiche nei pazienti con osteosarcoma. Gli studi svolti in questo ambito hanno portato all'identificazione di un gruppo di polimorfismi genici della linea germinale associati soprattutto allo sviluppo di eventi di tossicità collaterale da trattamento chemioterapico che sono attualmente in via di validazione su pazienti con osteosarcoma in corso di trattamento.

La Dott.ssa Fanelli e la dott.ssa Tavanti sono le referenti per gli studi in vitro su efficacia e meccanismo di azione di farmaci chemioterapici e nuovi agenti antitumorali su modelli sperimentali costituiti da linee cellulari di osteosarcoma umano farmacosensibili e farmacoresistenti. Gli studi svolti in questo ambito hanno portato alla validazione di strategie di trattamento basate sull'impiego di inibitori tirosin-chinasici e dei meccanismi di riparo del danno al DNA, alcune delle quali sono al momento in corso di valutazione anche a livello clinico (studi di fase I-II) nell'osteosarcoma.

La Dott.ssa Vella è deputata principalmente all'esecuzione tecnica dell'analisi dell'espressione di ABCB1 nei pazienti reclutati nel protocollo ISG-OS2 sopra menzionato, nonché alla validazione su campioni clinici dei marcatori identificati nei modelli sperimentali.

Negli ultimi quattro anni, la SSFF-IOR ha partecipato ad un genome-wide association study (GWAS) coordinato dal National Cancer Institute (NCI) di Bethesda avente come obiettivo principale l'identificazione di fattori genetici predisponenti lo sviluppo di osteosarcoma. Questo primo studio ha identificato una variante del gene GRM4 (glutamate metabotropic receptor 4) associata al rischio di sviluppare osteosarcoma.

In una seconda fase dello studio, implementando la casistica e la metodologia di sequenziamento (eseguito presso l'NCI di Bethesda), è stata identificata e validata una variante del gene NFIB (nuclear factor I B) associata allo sviluppo di metastasi nei pazienti con osteosarcoma.

segreteria organizzativa



EV.O. s.r.l.s.

Referente: Dott.ssa Angela Rizzi

Tel. 051 538765 - Fax 051 0959621

Mob.: 349-2276792