

Contributo

1. Dati proponente contributo

Nome	Giuseppe
Cognome	Montalto
Ente/organizzazione di appartenenza	Dipartimento Di.Bi.M.I.S.(Dipartimento Biomedico Di Medicina Interna e Specialistica)
Telefono	091.6552991
E_mail	giuseppe.montalto@unipa.it
Sito	http://portale.unipa.it

2. Riferimento del contributo al tavolo tematico

Scienze della Vita

- I) **CARATTERE STRATEGICO** Il carcinoma epatocellulare (hepatocellular carcinoma, HCC) è il quinto tumore più comune al mondo e la terza causa di morte per tumore, la sua incidenza è globalmente in continuo aumento e ciò è valido anche in Italia e soprattutto in Sicilia regione dove alcuni tra i principali fattori di rischio (infezione cronica da HCV e HBV) hanno i tassi di massima prevalenza. Il tasso di sopravvivenza globale per la maggior parte dei pazienti con HCC non è ad oggi elevato a causa della mancanza di terapie adeguate. Tuttavia l'introduzione di programmi di sorveglianza nelle popolazioni ad alto rischio (pazienti cirrotici e con epatite cronica), le terapie ablative loco-regionali (PEI, RFTA e TACE) e l'introduzione di criteri più selettivi per il trapianto di fegato, ha permesso una prospettiva di vita migliore per questi pazienti.
- II) **BISOGNI E SFIDE SOCIALI**
Purtroppo la prognosi dell'HCC rimane sfavorevole per l'elevato numero di soggetti che giungono alla diagnosi con una malattia avanzata che non risponde alle terapie convenzionali, che ha un alto tasso di recidiva e/o che non rientra nei criteri di ammissibilità per il trapianto di fegato e di conseguenza vi è un'urgente necessità di sviluppare nuove strategie diagnostiche e terapeutiche. Anche per le nuove terapie (ad esempio il Sorafenib, recentemente approvato dalla FDA ed EMEA per il trattamento dei pazienti con carcinoma epatico avanzato) i tassi di risposta del tumore non sono soddisfacenti, soprattutto se



confrontati con i risultati ottenuti con le “targeted therapies” in altri tumori solidi. Ciò è probabilmente dovuto alla eterogeneità del carcinoma epatocellulare, così una caratterizzazione molecolare dell’HCC si rende particolarmente urgente per migliorare: 1) la previsione di risposta alle diverse opzioni terapeutiche, 2) la selezione dei trattamenti per specifici sottotipi molecolari di HCC ed in generale 3) la prognosi nei pazienti con HCC. Il miglioramento degli attuali sistemi classificativi dell’HCC con l’inserimento dei pazienti in gruppi con prognosi omogenea insieme ad una migliore comprensione dei meccanismi biologici della carcinogenesi epatocellulare dovrebbero così convergere verso un miglioramento dell’efficacia delle strategie terapeutiche.

La comunità scientifica è attualmente impegnata nella sfida rappresentata dallo studio nell’HCC clinico e nei suoi modelli di laboratorio, dell’espressione e della regolazione di una serie di fattori molecolari coinvolti nella crescita delle cellule tumorali e nella farmacoresistenza, ma la cui importanza non è stata ancora ben definita per l’HCC per individuare e validare nuovi marcatori molecolari propedeutici allo sviluppo di nuovi approcci diagnostici, prognostici e terapeutici nell’HCC.

III) **COMPETENZE/CONOSCENZE (TECNOLOGICHE, PRODUTTIVE, SOCIALI) INTERNE/ESTERNE ALLA REGIONE**

In particolare, il nostro gruppo è già da anni impegnato nella ricerca traslazionale, mediante l’uso di approcci complementari, studi su linee cellulari umane di carcinoma epatico e modelli animali (topi xenotrapiantati con cellule di HCC e topi knockout), così come campioni biologici umani (siero, urine e campioni di tessuto) di pazienti in diverse fasi della malattia cronica fegato (epatite cronica, cirrosi epatica e HCC) e applicazione di biotecnologie innovative (microarray e bioinformatica).

IV) **TECNOLOGIA/E ABILITANTE/I PREVALENTE/I (TECNOLOGIE CHIAVE ABILITANTI: NANOTECNOLOGIE, MICRO E NANO ELETTRONICA, BIOTECNOLOGIE INDUSTRIALI).**

Gli studi vengono condotti “ex vivo” su sieri, pezzi chirurgici o biotipi provenienti da pazienti affetti da epatite cronica, cirrosi o carcinoma epatocellulare ed “in vitro” utilizzando linee cellulari di epatoblastoma ed epatocarcinoma. Gli studi “ex vivo” sono indirizzati da una parte all’individuazione di nuovi marcatori molecolari (espressione di proteine, di mRNA o microRNA, mutazioni geniche, splicing alternativi, polimorfismi genetici) per ottenere un possibile miglioramento della diagnosi precoce e dall’altra alla validazione di fattori prognostici o predittivi di risposta alla terapia. Un altro aspetto della ricerca, condotto su modelli di laboratorio, è indirizzato allo studio dell’espressione e la regolazione di una serie di fattori e segnali biochimici coinvolti nel controllo della proliferazione cellulare, nella resistenza all’apoptosi, nell’invasività cellulare, nell’angiogenesi e nella farmacoresistenza tumorale.

V) **RETI DI COOPERAZIONE INTERREGIONALI E TRANSNAZIONALI**

MC CUBREY JAMES, DISTINGUISHED RESEARCH PROFESSOR, THE BRODY SCHOOL OF MEDICINE, DEPARTMENT OF MICROBIOLOGY AND IMMUNOLOGY, EAST CAROLINA UNIVERSITY, GREENVILLE, U.S.A.
IOVANNA JUAN LUCIO, DIRECTEUR UNITE INSERM, CENTRE DE RECHERCHE INSERM, UNITE 624, STRESS CELLULAIRE, MARSEILLE, FRANCE
DIMCHO BACHVAROV, CHIEF OF THE CANCER RESEARCH CENTRE, HOPITAL L’HOTEL-DIEU DE QUE´BEC, CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE QUE´BEC, QUE´BEC, CANADA

VI) **RICADUTE E IMPATTI ANCHE I TERMINI DI INNOVAZIONE SOCIALE**



I trasferimenti tecnologici consequenziali allo sviluppo del progetto sarebbero relativi alla messa a punto di piattaforme ad alto/medio parallelismo per test molecolari finalizzati alla ricerca ed identificazione di marker diagnostici, prognostici e predittivi di risposta alla terapia nonché alla ricerca di tecnologie a supporto della prevenzione, diagnosi, messa a punto e monitoraggio delle terapie per la medicina personalizzata.

3. Sintesi del contributo

Identificazione del profilo molecolare di pazienti affetti da Carcinoma epatocellulare ai fini della produzione di Chip diagnostici per medicina personalizzata

Il trattamento del carcinoma epatocellulare (hepatocellular carcinoma, HCC, nel 2000 5° neoplasia per prevalenza nel mondo, 5.6%, con oltre 560.000 casi per anno e, a causa della scarsa efficacia globale delle strategie terapeutiche, terza causa di morte per neoplasia, 8.8%) con una terapia “radicale” come il trapianto consente di ottenere risultati soddisfacenti nei pazienti con “early HCC” (criteri di Milano). Anche in questo gruppo di pazienti, però, il rischio di ricorrenza dell’HCC post-trapianto è di circa 7-10% a cinque anni. I risultati sono significativamente inferiori nei pazienti sottoposti a resezione epatica (50% di ricorrenza a 3 anni). Esperienze sempre più consistenti supportano peraltro l’ipotesi che pazienti con HCC in fase più avanzata, secondo l’attuale classificazione clinica, possono presentare una prognosi estremamente favorevole dopo il trapianto (criteri “allargati”). Tali dati testimoniano una non ottimale capacità predittiva in termini di prognosi della attuale classificazione clinico-istologica dell’HCC, che si basa su numero e dimensioni delle lesioni, classe funzionale della cirrosi, eventuale presenza di invasione vascolare, grading istologico. Le informazioni attualmente disponibili su una possibile classificazione dell’HCC su base molecolare hanno fornito risultati contrastanti e non ancora utilizzabili nella pratica clinica. Il motivo principale è probabilmente la eterogeneità delle caratteristiche molecolari dell’HCC (tipi diversi in base all’eziologia della malattia di fegato, e non solo). Nonostante ciò, diversi gruppi hanno proposto classificazioni molecolari basate su differenti profili di espressione genica a livello del tessuto tumorale (o del tessuto del fegato cirrotico circostante), potenzialmente utili nella predizione del rischio di recidiva post-resezione epatica, di rapida progressione della malattia o della capacità di dare metastasi. Lo scenario è ulteriormente complicato dal fatto che negli ultimi anni la comunità scientifica ha elaborato (ed universalmente accettato) criteri di diagnosi e di prognosi dell’HCC esclusivamente basati su dati clinici. Ciò ha comportato la possibilità di accedere al materiale istologico in genere solo all’interno di protocolli di studio. Estremamente utile e pratico sarebbe, in questo contesto, potere disporre di metodi di classificazione molecolare basati su analisi del sangue periferico. I primi tentativi di identificare nel sangue periferico classi di proteine associate al rischio di sviluppo (scopo diagnostico) o a differenti pattern di comportamento dell’HCC (scopo prognostico) hanno fornito dati contrastanti (metodi di proteomica). Un promettente metodo è quello rappresentato dalla identificazione di microRNA, frammenti di RNA che sono preposti alla regolazione (up e down) di specifici geni.

Se, l’utilizzazione nella pratica clinica di questi marcatori attende la conferma in nuovi studi clinici di validazione prospettica, su casistiche appropriate per numerosità e qualità delle correlazioni clinico-molecolari, e’ evidente la necessità e l’interesse di sviluppare piattaforme diagnostiche a basso costo e flessibili, cioè capaci di evolvere nel tempo, che incorporino l’intero spettro delle signatures (mRNAs e miRNAs) oggi disponibili sia a livello del tessuto tumorale e peri-tumorale (mRNAs e miRNAs) che a livello del sangue periferico (miRNAs) di pazienti con HCC da utilizzare per la prognosi, la predizione della risposta alle terapie in atto disponibili e la valutazione del rischio di recidiva dopo trattamenti curativi.

Per raggiungere questi obiettivi saranno:



1. validate utilizzando arrays in fase liquida di real-time PCR, le signatures mRNA e miRNA esistenti su una casistica prospettica appropriata per numerosita' e qualita' delle correlazioni clinico-molecolari (grado di differenziamento, stato di p53 e beta-catenina, FAL).
2. identificata e validata una signature di miRNA nel siero per la valutazione prognostico-terapeutica dei pz con HCC
3. messo a punto un Chip prototipo orientato a basso costo per la valutazione contemporanea dei profili di espressione di mRNA e miRNA rilevanti (48-96 marcatori) da tessuto e da siero.
4. scale-up della produzione del Liver-Chip.

4. Allegati

ALLEGATO 1:

ALLEGATO 2:

Contributo

1. Dati proponente contributo

Nome	Giuseppe
Cognome	Montalto
Ente/organizzazione di appartenenza	Dipartimento Di.Bi.M.I.S.(Dipartimento Biomedico Di Medicina Interna e Specialistica)
Telefono	091.6552991
E_mail	giuseppe.montalto@unipa.it
Sito	http://portale.unipa.it

2. Riferimento del contributo al tavolo tematico

Scienze della Vita

- **Agro-alimentare**

La natura è una fonte immensa di sostanze chimiche dalla quale i farmaci possono essere isolati e/o sintetizzati. Sono stati proposti nutraceutici per la cura delle dislipidemie, del diabete e di altre malattie dismetaboliche. Abbiamo condotto uno studio su pazienti diabetici di tipo 2 a cui è stato somministrato un integratore naturale a base di Curcuma longa e Cardomariano; in questi pazienti abbiamo riscontrato una riduzione del peso corporeo, dei markers infiammatori e dello stress ossidativo. Simile effetto abbiamo riscontrato somministrando Ginseng, Berberina e Guggulsteroli in pazienti diabetici con sindrome metabolica. Sono sempre più numerose le prove scientifiche che dimostrano gli effetti benefici dell'olio extravergine di oliva per la salute dell'uomo, in particolar modo di un polifenolo presente in alcune varietà di olio di oliva, l'oleocantale, che ha degli effetti anti-infiammatori paragonabili a quelli del Ketoprofene e sembra modificare l'espressione di alcuni geni correlati con la patogenesi di alcune malattie metaboliche (diabete, dislipidemie, obesità) a livello trascrizionale. Il *Citrus bergamia* con gli effetti sinergici dei suoi componenti (naringina, neoeriocitrina, neoesperidina) è in grado di svolgere un'azione protettiva sul controllo della dislipidemia, ma anche nella prevenzione dell'aterosclerosi sub-clinica. L'utilizzo di sostanze naturali presenti in alcuni integratori alimentari associato ad un corretto stile di vita e ad una alimentazione sana contribuiranno a ridurre l'incidenza di patologie dismetaboliche e patologie cardiovascolari ad esse correlate ed a favorire l'innalzamento della qualità di vita ed all'identificazione di nuove strategie terapeutiche.



Our Unit of Internal Medicine and Hepatology at the University Clinic of Palermo, is following a group of patients with chronic liver disease (CLD), both as in- and out-patients. This cohort of patients is periodically followed up and personal and clinical data are stored and continuously updated in the database of the patients. The main causes of CLD are of viral and metabolic etiologies. In particular patients suffering from Metabolic Syndrome with an involvement of the liver with Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) represent a growing percentage of the whole cohort. The patients of our cohort are in the various stages of CLD, from the simple steatosis, to the steatohepatitis, liver cirrhosis and liver cancer. In our cohort there are patients with cardiovascular diseases and NAFLD as well. We are collecting the blood samples of these patients and also the liver biopsies in some cases are performed. In addition, the expression of the proteins, mRNAs and miRNAs will be analyzed in the collected samples. Finally, the ultrasonography exams of subclinical atherosclerosis (IMT) will be performed in all patients included in this study. The informatic database in which clinical/instrumental information of single enrolled patients are collected and stored are strictly interfaced with molecular database for the data integrated elaboration and interpretation.



3. Sintesi del contributo

4. Allegati

ALLEGATO 1:

ALLEGATO 2:

Titolo

DESCRIVERE BREVEMENTE LA MOTIVAZIONE DEL CONTRIBUTO RISPETTO ALL'AMBITO **TEMATICO (SCIENZE DELLA VITA) ED AI 3 OBIETTIVI GENERALI (1. RAFFORZARE IL SISTEMA PRODUTTIVO REGIONALE; 2. SOSTENERE LA DIFFUSIONE DI SOLUZIONI E SERVIZI INNOVATIVI; 3. PROMUOVERE LA PIÙ AMPIA DIFFUSIONE DELLA CULTURA DELL'INNOVAZIONE) DELLA RIS 3 SICILIA IN TERMINI DI:**

- I) CARATTERE STRATEGICO**
- II) BISOGNI E SFIDE SOCIALI**
- III) COMPETENZE/CONOSCENZE (TECNOLOGICHE, PRODUTTIVE, SOCIALI) INTERNE/ESTERNE ALLA REGIONE**
- IV) TECNOLOGIA/E ABILITANTE/I PREVALENTE/I (TECNOLOGIE CHIAVE ABILITANTI: NANOTECNOLOGIE, MICRO E NANO ELETTRONICA, BIOTECNOLOGIE INDUSTRIALI).**
- V) RETI DI COOPERAZIONE INTERREGIONALI E TRANSNAZIONALI**
- VI) RICADUTE E IMPATTI ANCHE I TERMINI DI INNOVAZIONE SOCIALE**

DESCRIVERE IN MANIERA SINTETICA (**MAX 1 PAGINA**) I CONTENUTI DEL CONTRIBUTO INVIATO ANCHE ATTRAVERSO UN RIFERIMENTO PUNTUALE AD UNO O PIU' DOCUMENTI ALLEGATI (AD ESEMPIO: CFR. PAG... DEL).

SI RICORDA CHE QUESTA RICHIESTA DI INFORMAZIONI HA PER OGGETTO LA RACCOLTA DI PRIORITA' DI RICERCA E INNOVAZIONE PER IL 2014-2020 ATTINENTI ALL'AMBITO SPECIFICO.