

Tavoli tematici

Contributo

1. Dati proponente contributo

Nome	Renza
Cognome	Vento
Ente/organizzazione di appartenenza	Università di Palermo
Telefono	348 6648759
E_mail	renza.vento@unipa.it
Sito	Portale.unipa.it/persone/docenti/v/renza.vento

2. Riferimento del contributo al tavolo tematico

Data	Tavolo tematico			Contributo*	Orario
	sala 1	Contributo*	sala 2		
8 maggio '14	Agroalimentare		Turismo, Cultura e Beni Culturali		9.30 – 13.30
	Energia		Economia del mare		15.30 – 19.30
9 maggio '14	Smart Cities&Communities		Scienze della Vita	X	9.30 – 13.30

*Barrare con una X la colonna Contributo di riferimento

3. Sintesi del contributo

TITOLO

Formazione di una rete di ricerca translazionale, intra e interdisciplinare, per la cura dei tumori mammari, polmonari e gliali ad alta resistenza terapeutica e con prognosi infausta

1) Carattere Strategico

Il progetto intende proporre un nuovo approccio terapeutico nei confronti di tumori umani particolarmente aggressivi, resistenti alle terapie e con prognosi infausta, come il cancro mammario triplo negativo, il cancro polmonare non-a piccole cellule, il glioblastoma multiforme. In Sicilia esistono gruppi di ricerca prestigiosi che si occupano di valutare i diversificati aspetti della ricerca sul cancro. Ciascun gruppo ha una specifica competenza nella quale spende le sue energie con



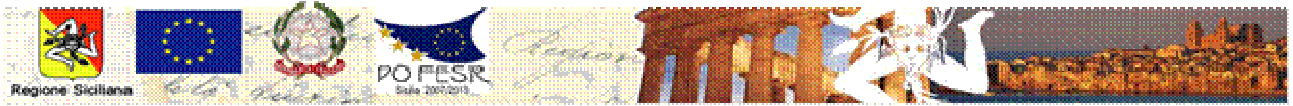
l'obiettivo di raggiungere, nel proprio campo di studio, livelli di eccellenza. Tali gruppi di ricerca hanno anche notevoli reti internazionali di cooperazione con prestigiosi centri di ricerca sia in Europa che negli USA. Non esiste, tuttavia, una realtà scientifica dove le diversificate competenze interagiscono e comunicano secondo un progetto di interazione sinergica, partendo dalla ricerca di base per arrivare alla ricerca preclinica e clinica, cioè dal banco di laboratorio al letto dell'ammalato (from bench to bedside). Il progetto ha l'obiettivo di creare a Palermo un centro di ricerca traslazionale, intra e interdisciplinare, sul cancro della mammella, del polmone e della glia, dove coagulare le diversificate e qualificate competenze necessarie per potere operare "from bench to bedside". Nella regione Sicilia sono presenti numerose strutture sanitarie oncologiche che operano secondo criteri standardizzati a livello europeo e che possono trarre grande beneficio dalla realizzazione di un simile progetto.

E' ormai noto che i tumori solidi contengono una piccola popolazione di cellule staminali, le cellule staminali cancerose (CSCs), caratterizzate da un'alta resistenza ai farmaci e responsabili della ripresa della malattia dopo cicli terapeutici apparentemente eradicanti. L'idea innovativa è quella di isolare dai tessuti tumorali dei pazienti le CSCs, per caratterizzarle geneticamente e biomolecolarmente al fine di identificare nuovi target per farmaci anticancerosi. Sulle CSCs isolate verrà condotto uno studio finalizzato alla ricerca di farmaci capaci di indurre la loro morte. Le CSCs saranno, quindi, iniettate in modelli murini immunodepressi (xenograft) per valutare, in vivo, gli effetti anticancerosi dei farmaci identificati. L'obiettivo è di fornire, una tecnica non invasiva, facilmente quantificabile e riproducibile, per l'uso clinico ottimale del trattamento che possa consentire di formulare trial clinici con l'uso di varie formulazioni di farmaci impiegati singolarmente e in associazione. La forza innovativa del progetto è la sua formulazione nello spettro "dal banco di laboratorio al letto del malato" (from bench to bedside) e l'uso delle più innovative e altamente sofisticate tecnologie: I farmaci saranno intrappolati in nanocarriers ingegnerizzati e capaci di veicolarli in maniera mirata; saranno usati modelli murini eterotraspiantati con le CSCs dove studiare, per mezzo di "living image" (sofisticati sistemi di analisi in vivo), gli effetti dei farmaci veicolati dai nanocarriers e dove analizzare la risposta del tumore alla terapia.

Il progetto, inoltre, intende coltivare in vitro le CSCs isolate dai tumori con l'obiettivo di isolare gli esosomi da esse rilasciati nel mezzo colturale e analizzarne il contenuto in microRNAs. Sarà, quindi, valutato in vivo, nei modelli "xenograft", per mezzo di "living image", se i microRNAs presenti nelle CSCs ed esportati dagli esosomi possano rappresentare molecole strategiche, adstrate dalle CSCs per indurre metastasi.

2) Bisogni e Sfide Sociali

Il cancro rappresenta una delle principali malattie croniche che affliggono oggi l'umanità e rappresenta un onere significativo per gli individui e gli attuali sistemi sanitari. Oggi i maggiori bisogni e le maggiori sfide sociali nell'ambito specialistico "Scienze della vita" sono riconducibili ai problemi originati dal cancro e la sfida primaria è quella di trovare sistemi terapeutici più efficaci nei confronti delle forme di cancro più aggressive e con prognosi infausta. Il grado di incidenza di questi tumori richiede interventi urgenti per la loro drastica eradicazione. Nell'ultimo decennio, nonostante i grandi avanzamenti scientifici e tecnologici, la risposta alle terapie innovative dei pazienti affetti da questi tipi di cancro ha evidenziato una cronica stagnazione. La scoperta delle cellule staminali cancerose (CSCs), un piccolo numero di cellule cancerose alloggiate in una piccola nicchia con un microambiente che ne controlla lo sviluppo, ha aperto nuove frontiere di ricerca. Le CSCs sono, infatti, caratterizzate da una più alta resistenza alla chemioterapia rispetto alla maggior parte delle altre cellule cancerose e sembrano essere responsabili della ripresa della malattia dopo cicli



terapeutici apparentemente eradicanti. Esse, quindi, rappresentano oggi una delle più difficili sfide nel disegnare le strategie per distruggere il cancro.

Il progetto qui presentato si inserisce anche nelle sfide che caratterizzano il Progetto Horizon2020, PHC-13-2014:nuove terapie per malattie croniche non trasmissibili (tra le quali il cancro rappresenta una delle primarie componenti) e la cui principale sfida è rappresentata dallo sviluppo di nuove terapie.

3) Competenze e Conoscenze

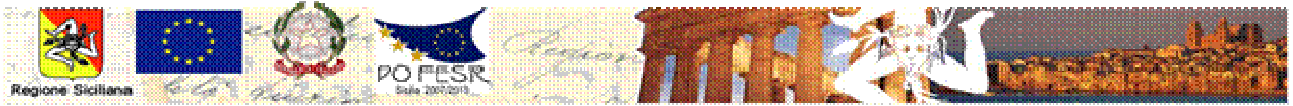
Nei laboratori di Biochimica del Plesso Policlinico del DPT STEBICEF dell’Università di Palermo, la Prof.ssa Renza Vento coordina un gruppo di ricerca che da oltre un ventennio svolge la sua ricerca in campo oncologico studiando i meccanismi biomolecolari alla base della trasformazione cancerosa e gli effetti di composti capaci di indurre morte programmata (apoptosi) in vari tipi di cellule cancerose (all. 1). In questo ambito è stato brevettato un cocktail di farmaci che, a bassissime concentrazioni, agiscono sinergicamente per indurre morte in cellule di carcinoma epatico (all. 2). Il gruppo, inoltre, da circa un decennio si occupa anche dell’isolamento e caratterizzazione di CSCs e, utilizzando cellule di osteosarcoma umano, ha prodotto una linea di CSCs multipotenti (le cellule 3AB-OS) che è stata brevettata (all. 3). Queste cellule sono diventate un modello di studio molto apprezzato e particolarmente richiesto. Negli ultimi anni, la Prof.ssa Vento ha ottenuto un finanziamento PRIN 2008 per l’impiego di cellule staminali cancerose; un finanziamento Europeo Italia-Malta Imagenx per uno studio sul cancro della mammella; un finanziamento Miur ex 60% per uno studio sul cancro della mammella. Il gruppo di ricerca ha partecipato al progetto “Horizon2020 PHC-32-2014: new therapies for chronic non-communicable diseases; azione di ricerca e innovazione” con un progetto obiettivato allo sviluppo di nuove terapie per la cura dei tumori ad alta resistenza terapeutica con prognosi infausta. Il gruppo di ricerca è anche impegnato nell’impiego di alcuni composti naturali di origine vegetale caratterizzati dalla capacità di indurre potente citotossicità nelle cellule cancerose senza danneggiare le cellule tumorali. In particolare, recentemente, in cellule di cancro mammario triplo negativo il gruppo di ricerca ha ottenuto portentosi risultati con il partenolide un composto estratto dalla pianta Tanacetum Parthenium, impiegato da solo e in associazione con altri composti naturali (all. 4). In cellule di retinoblastoma (un terribile cancro della retina che colpisce il bambino) sono stati ottenuti prodigiosi effetti impiegando due prodotti naturali estratti dalle piante (il paclitaxel e il beta-lapachone) che hanno manifestato un potente effetto sinergico (all.5). Nella regione Sicilia sono presenti numerosi centri ospedalieri oncologici di elevata qualificazione, che potranno trovare interesse perché il progetto qui schematizzato sia sviluppato. A questi centri si aggiungono alcuni DPT scientifici dove si sviluppa eccellente ricerca sul cancro. Poiché il progetto impiegherà tecnologie biomolecolari, nanotecnologie e strumentazioni particolarmente raffinate quali living images, cell sorters, microarrays e altri sofisticati strumenti, il progetto potrà stimolare l’interesse e l’intervento, oltre che delle industrie farmaceutiche presenti nel territorio, anche di tutte le piccole e medie imprese produttrici di strumentazione biotecnologica, di nanotecnologia e di sistemi ad essi correlati. Infine, nel territorio sono presenti presidi sanitari che si trovano in profonda sofferenza per l’enorme carico che nasce dalla presenza dei pazienti oncologici. Il sistema sanitario potrebbe trarre il massimo beneficio dai risultati positivi del progetto.

4) Tecnologie Abilitanti (KET)

Il progetto si avvarrà di biotecnologie e nanotecnologie

5) Reti di Cooperazione Interregionali e Transnazionali

La Regione Sicilia possiede realtà imprenditoriali che potrebbero essere interessate ai diversificati prodotti del progetto (biotecnologici, come sistemi avanzati per l’isolamento di cellule staminali;



nanotecnologici, come nanocarriers per farmaci mirati; farmaceutiche, come nuovi farmaci anticancerosi) supportandone l'industrializzazione e la commercializzazione.

Il gruppo di ricerca proponente ha numerose cooperazioni scientifiche Nazionali e internazionali (all. 6).

6) Ricadute e impatti anche in termini di innovazione sociale

Per il prossimo decennio l'Organizzazione Mondiale della Sanità prevede più di 20 milioni di nuovi casi di cancro e circa 13 milioni di nuove morti per cancro.

Le risorse economiche in grado di supportare il peso sociale di tale malattia sono profondamente inadeguati. La sfida più urgente per il prossimo futuro è quella di ridurre l'enorme peso economico e organizzativo che il cancro determina per le famiglie e il sistema sanitario.

Se lo sviluppo del progetto qui proposto riuscirà a produrre avanzamenti nella diagnosi e terapia del cancro, ciò potrà assicurare al sistema sanitario più rapidi risultati provenienti dai nuovi trattamenti con più rapidi tempi di turnazione e potenziali miglioramenti nella dinamica costi-benefici.

Inoltre, l'obiettivo di produrre modelli animali finalizzati all'uso e allo studio delle CSCs con l'impiego di avanzati sistemi tecnologici, potrà produrre risultati positivi in altri tipi di cancro.

L'uso di avanzate tecnologie per la ricerca biomolecolare (nanotecnologie, living images, nanocarriers ingegnerizzati, microarrays, etc.) potrà attivare nuovi indotti attraverso circuiti virtuosi di avanzamenti e stimoli produttivi tra vari centri di ricerca, industrie e sistema sanitario.

Allegati

All. 1

- Notaro A, Sabella S, Pellerito O, Di Fiore R, De Blasio A, Vento R, Calvaruso G, Giuliano M. Involvement of PAR-4 in Cannabinoid-Dependent Sensitization of Osteosarcoma Cells to TRAIL-Induced Apoptosis. *Int J Biol Sci.* 2014 Apr 8;10(5):466-78.
- Pellerito O, Notaro A, Sabella S, De Blasio A, Vento R, Calvaruso G, Giuliano M. WIN induces apoptotic cell death in human colon cancer cells through a block of autophagic flux dependent on PPAR γ down-regulation. *Apoptosis.* 2014 Jun;19(6):1029-42.
- Carlisi D, Lauricella M, D'Anneo A, Emanuele S, Angileri L, Di Fazio P, Santulli A, **Vento R**, Tesoriere G. The histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid sensitises human hepatocellular carcinoma cells to TRAIL-induced apoptosis by TRAIL-DISC activation. *Eur J Cancer.* 2009 Sep;45(13):2425-38.
- Emanuele S, Lauricella M, Carlisi D, Vassallo B, D'Anneo A, Di Fazio P, **Vento R**, Tesoriere G. SAHA induces apoptosis in hepatoma cells and synergistically interacts with the proteasome inhibitor Bortezomib. *Apoptosis.* 2007 Jul;12(7):1327-38
- Emanuele S, D'Anneo A, Bellavia G, Vassallo B, Lauricella M, De Blasio A, **Vento R**, Tesoriere G. Sodium butyrate induces apoptosis in human hepatoma cells by a mitochondria/caspase pathway, associated with degradation of beta-catenin, pRb and Bcl-XL. *Eur J Cancer.* 2004 Jun;40(9):

All. 2

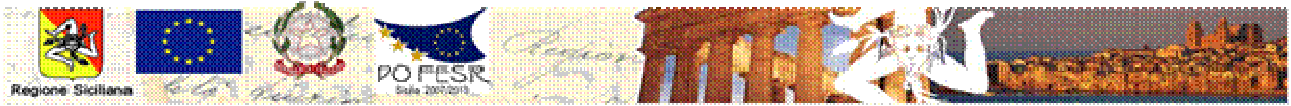
Composizioni farmaceutiche per il trattamento di tumori epatici (Giovanni Tesoriere, Marianna Lauricella, Sonia Emanuele, Antonella D'Anneo n. FI2009A000097, Firenze, 07/05/2009.)

All. 3

Cellule Staminali Pluripotenti Embrionali Cancerose, Loro preparazione e loro uso (Renza Vento, Riccardo Di Fiore FI2008A000238, Firenze, 11/12/2008.

All. 4

-- D'Anneo A, Carlisi D, Lauricella M, Puleio R, Martinez R, Di Bella S, Di Marco P, Emanuele S, Di Fiore R, Guercio A, Vento R, Tesoriere G. Parthenolide generates reactive oxygen species and autophagy in MDA-MB231 cells. A soluble parthenolide analogue inhibits tumour growth and metastasis in a xenograft model of breast cancer. *Cell Death Dis.* 2013 Oct 31;4:e891.



-- D'Anneo A, Carlisi D, Emanuele S, Buttitta G, Di Fiore R, Vento R, Tesoriere G, Lauricella M. Parthenolide induces superoxide anion production by stimulating EGF receptor in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Int J Oncol.* 2013 Dec;43(6):1895-900.

-- D'Anneo A, Carlisi D, Lauricella M, Emanuele S, Di Fiore R, Vento R, Tesoriere G. Parthenolide induces caspase-independent and AIF-mediated cell death in human osteosarcoma and melanoma cells. *J Cell Physiol.* 2013 May;228(5):952-67.

-- Lauricella M, Ciraolo A, Carlisi D, Vento R, Tesoriere G. SAHA/TRAIL combination induces detachment and anoikis of MDA-MB231 and MCF-7 breast cancer cells. *Biochimie.* 2012 Feb;94(2):287-99.

-- Carlisi D, D'Anneo A, Angileri L, Lauricella M, Emanuele S, Santulli A, Vento R, Tesoriere G. Parthenolide sensitizes hepatocellular carcinoma cells to TRAIL by inducing the expression of death receptors through inhibition of STAT3 activation. *J Cell Physiol.* 2011 Jun;226(6):1632-41.

All. 5

-- D'Anneo A, Augello G, Santulli A, Giuliano M, di Fiore R, Messina C, Tesoriere G, Vento R. Paclitaxel and beta-lapachone synergistically induce apoptosis in human retinoblastoma Y79 cells by downregulating the levels of phospho-Akt. *J Cell Physiol.* 2010 Feb;222(2):433-43.

-- Di Fiore R, Drago-Ferrante R, D'Anneo A, Augello G, Carlisi D, De Blasio A, Giuliano M, Tesoriere G, Vento R. In human retinoblastoma Y79 cells okadaic acid-parthenolide co-treatment induces synergistic apoptotic effects, with PTEN as a key player. *Cancer Biol Ther.* 2013 Oct 1;14(10):922-31.

All. 6

La Prof.ssa Vento ha in atto collaborazioni scientifiche, su temi strettamente attinenti al progetto sopra schematizzato, con i seguenti ricercatori:

-- Prof. Antonio Russo Primario dell'Unità Oncologica del Policlinico Universitario di Palermo.

-- Prof. Lucio Pastore Centro di Ricerca di Biotecnologie Avanzate, CEINGE, Napoli

-- Prof. Luigi del Vecchio Centro di Ricerca di Biotecnologie Avanzate, CEINGE, Napoli

-- Prof. Ferdinando Chiaradonna DPT di Biotecnologie e Bioscience dell'Università di Milano - Bicocca.

-- Prof. Francesca Pentimalli, Adjunct Associate Professor presso la Temple University, College of Science and Technology e Group Leader presso il Centro Oncologico di ricerca di Mercogliano (CROM)

-- Prof. Ignacio Gil-Bazo MD, PhD, Head of the Laboratory. Department of Oncology. University of Navarra, Pamplona, Spain

-- Prof. Isabel Gil Aldea, MD, PhD, Biobank Director, Biomedical research Center, Navarra Health Service Irunlarrea, Pamplona, Spain

-- Prof. Christian Rolfo MD, PhD, Head of Unit Phase I - Early Clinical Trials, Oncology Department University Hospital Antwerp UZA, Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem

-- Prof. Antonio Giordano MD, PhD, Director Sbarro Institute for Cancer Research and Molecular Medicine and Center of Biotechnology, College of Science and Technology, Temple University, Philadelphia PA 19122