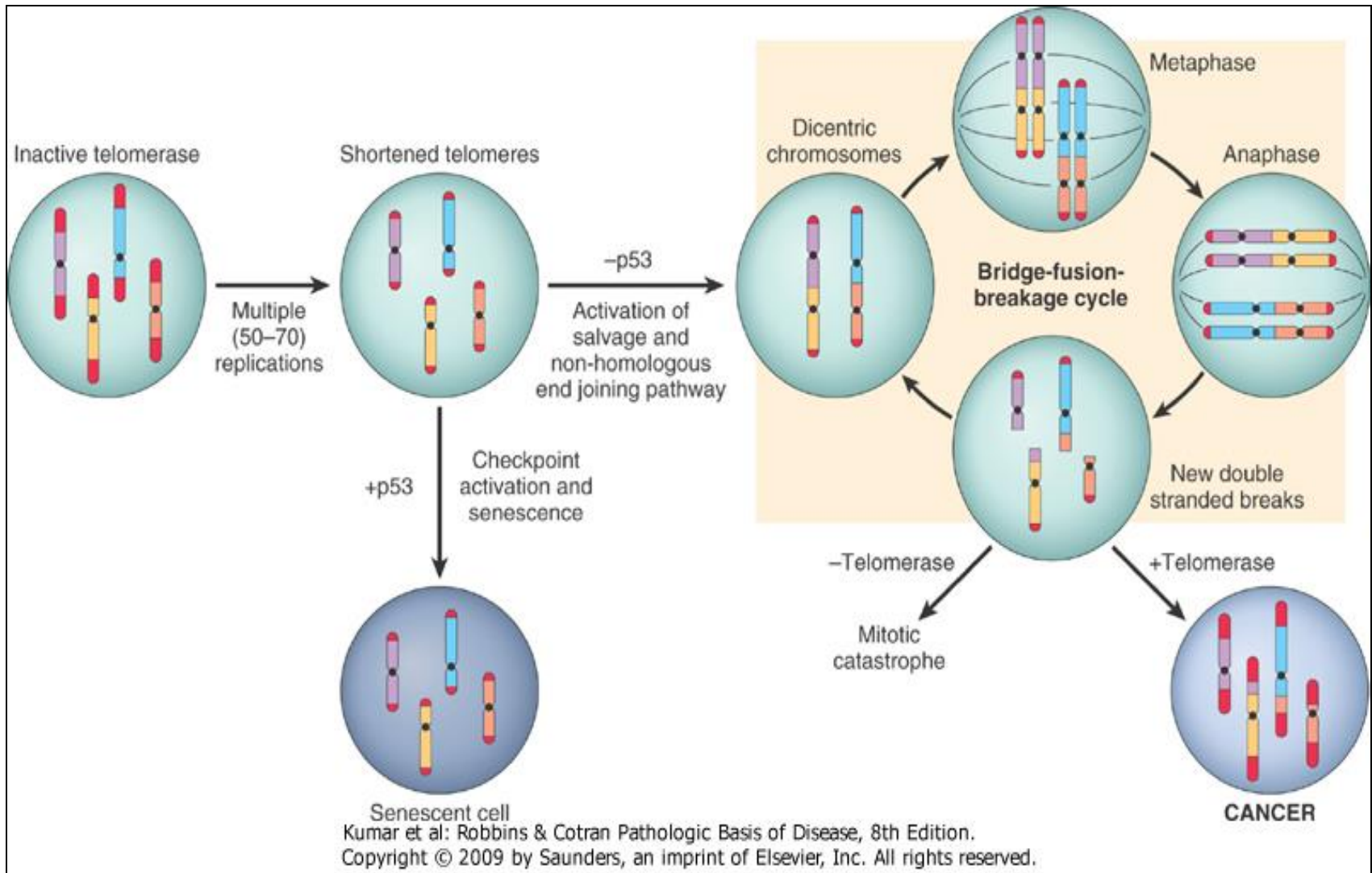


## *Enzima del DNA alterato nei tumori= telomerasi*



## ***ALTERAZIONI METABOLICHE:***

EFFETTO WARBURG (glicolisi aerobia: anche in presenza di abbondante ossigeno, le cellule tumorali usano la glicolisi per produrre ATP)

**Alcuni geni mutati nei tumori (es. RAS, p53) inducono cambiamenti metabolici**



**Che vantaggio per le cellule tumorali????**

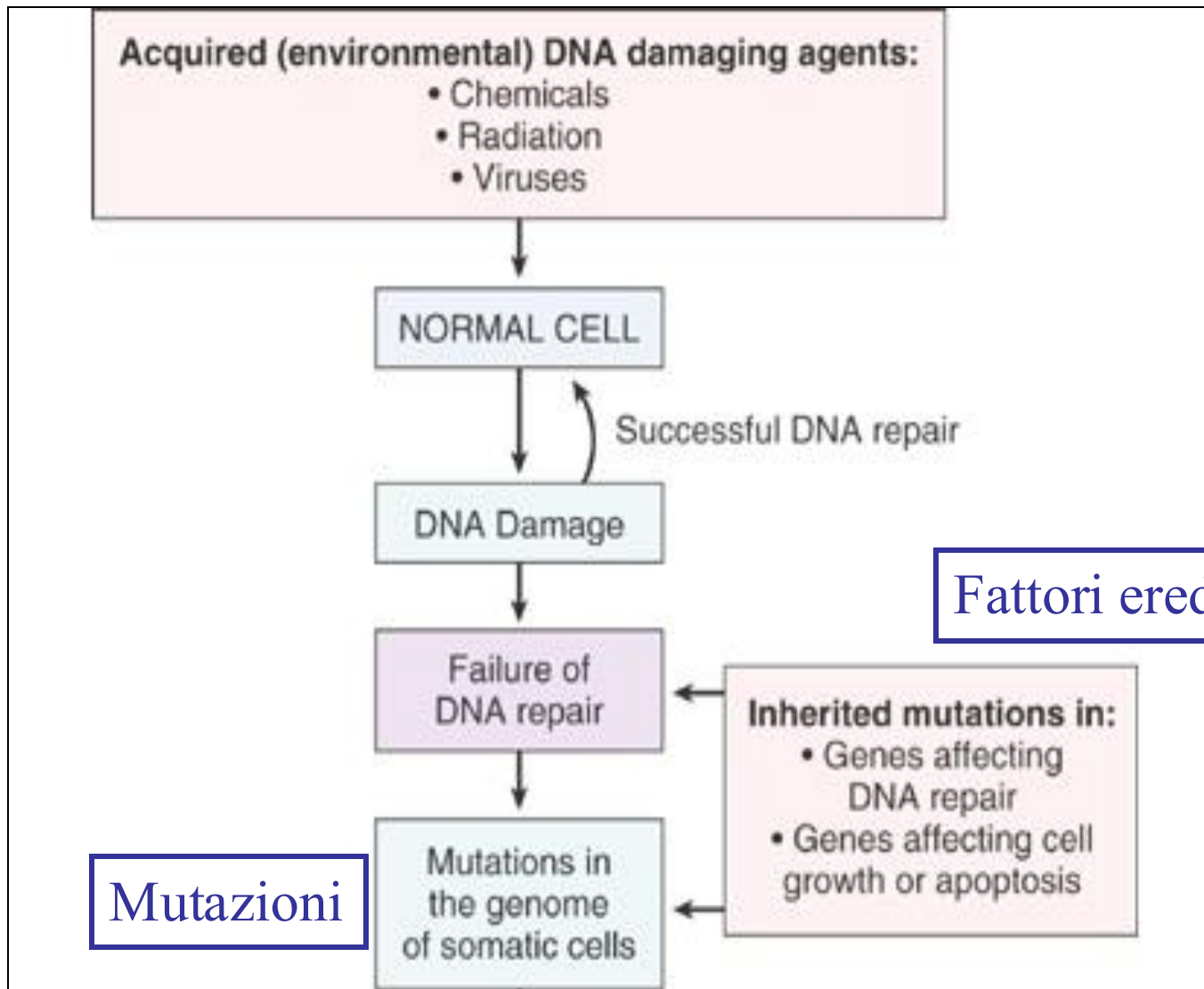
**Sopravvivenza in ambiente ipossico?**

**Uso di intermedi della glicolisi per la biosintesi di altre molecole?**

Otto Warburg, Premio Nobel 1931

# *Quali sono le cause delle mutazioni che causano il cancro?*

## Fattori ambientali



## Fattori ereditari

## Mutazioni

## *Fattori ereditari*

- Meno del 10% dei pazienti affetti da neoplasie presenta mutazioni ereditarie predisponenti al cancro
- Geni associati a forme tumorali ereditarie sono generalmente coinvolti anche nelle forme sporadiche dello stesso tumore
- Predisposizione ereditaria al cancro:
  - sindromi autosomiche dominanti (mutazioni oncosoppressori);
  - sindromi dovute ad alterazioni dei meccanismi di riparazione del DNA;
  - tumori familiari (singoli geni o alleli multipli)

*Le persone che nascono con difetti ereditari a carico di onco-soppressori sono esposte a un rischio molto maggiore di sviluppare cancro*

| Sindrome                   | Tumore causato                                | Difetto   |
|----------------------------|---|---|
| Poliposi del colon         | Adenomi e carcinomi del colon                 | Assenza del gene onco-soppressore <i>APC</i>    |
| Li-Fraumeni                | Sarcomi e carcinomi della mammella            | Mutazione del gene onco-soppressore <i>p53</i>  |
| Retinoblastoma familiare   | Tumori maligni della retina                   | Assenza del gene onco-soppressore <i>Rb</i>     |
| Neurofibromatosi di tipo 1 | Tumori benigni e maligni dei nervi periferici | Anormalità del gene onco-soppressore <i>NFI</i> |

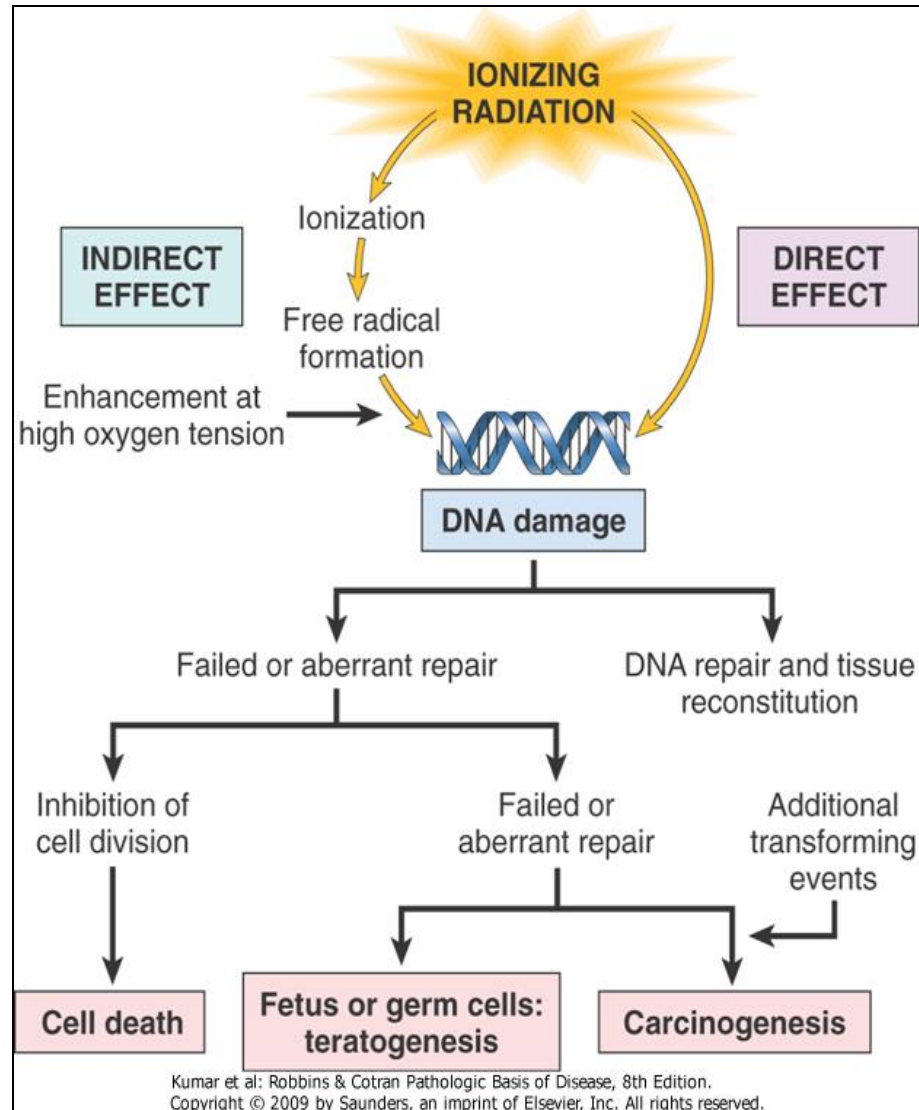
*Le persone che nascono con difetti ereditari a carico delle proteine di riparazione del DNA sono esposte a un rischio molto maggiore di sviluppare cancro*

- Sindrome del cancro non poliposi ereditaria (difetti nei geni coinvolti nella riparazione degli errori di appaiamento)
- Xeroderma pigmentoso (difetti nei geni coinvolti nella riparazione per escissione dei nucleotidi, con incapacità di riparare i legami crociati tra residui pirimidinici indotti dai raggi UV)
- Sindrome di Bloom, atassia-teleangectasia, anemia di Fanconi (diverse patologie con difetti nei geni coinvolti nella riparazione del DNA per ricombinazione omologa)

## *Fattori ambientali che causano cancro*

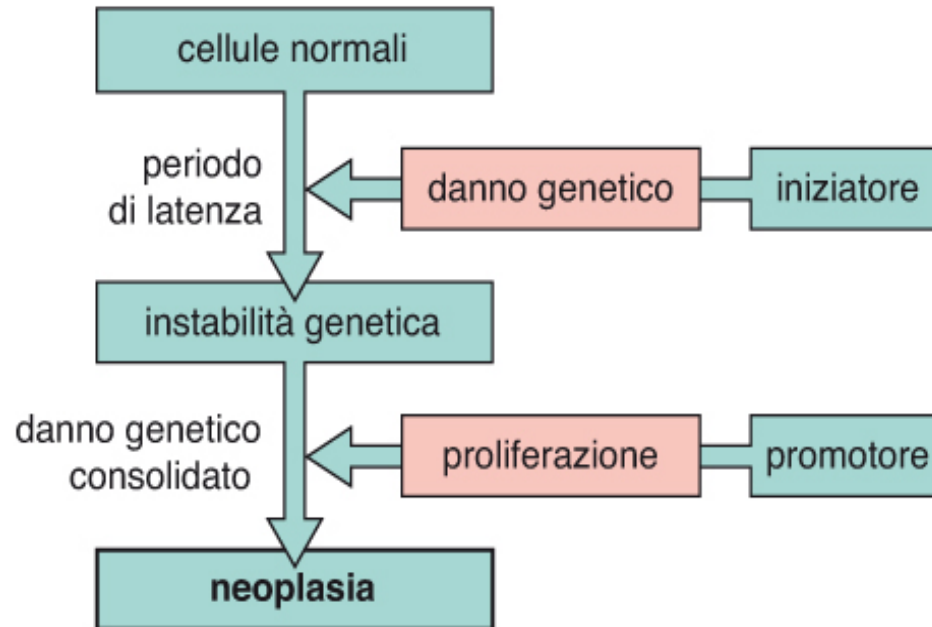
- Agenti fisici (radiazioni)
- Agenti chimici (iniziatore, promotore)
- Agenti infettivi

## *Le radiazioni ionizzanti e i danni a lungo termine al DNA*





## *Modelli sperimentali di cancerogenesi: concetto di iniziatore e promotore*



# *CANCEROGENESI CHIMICA*

- Agenti cancerogeni mutageni: **iniziatori** del tumore (es. agenti alchilanti, etc. )

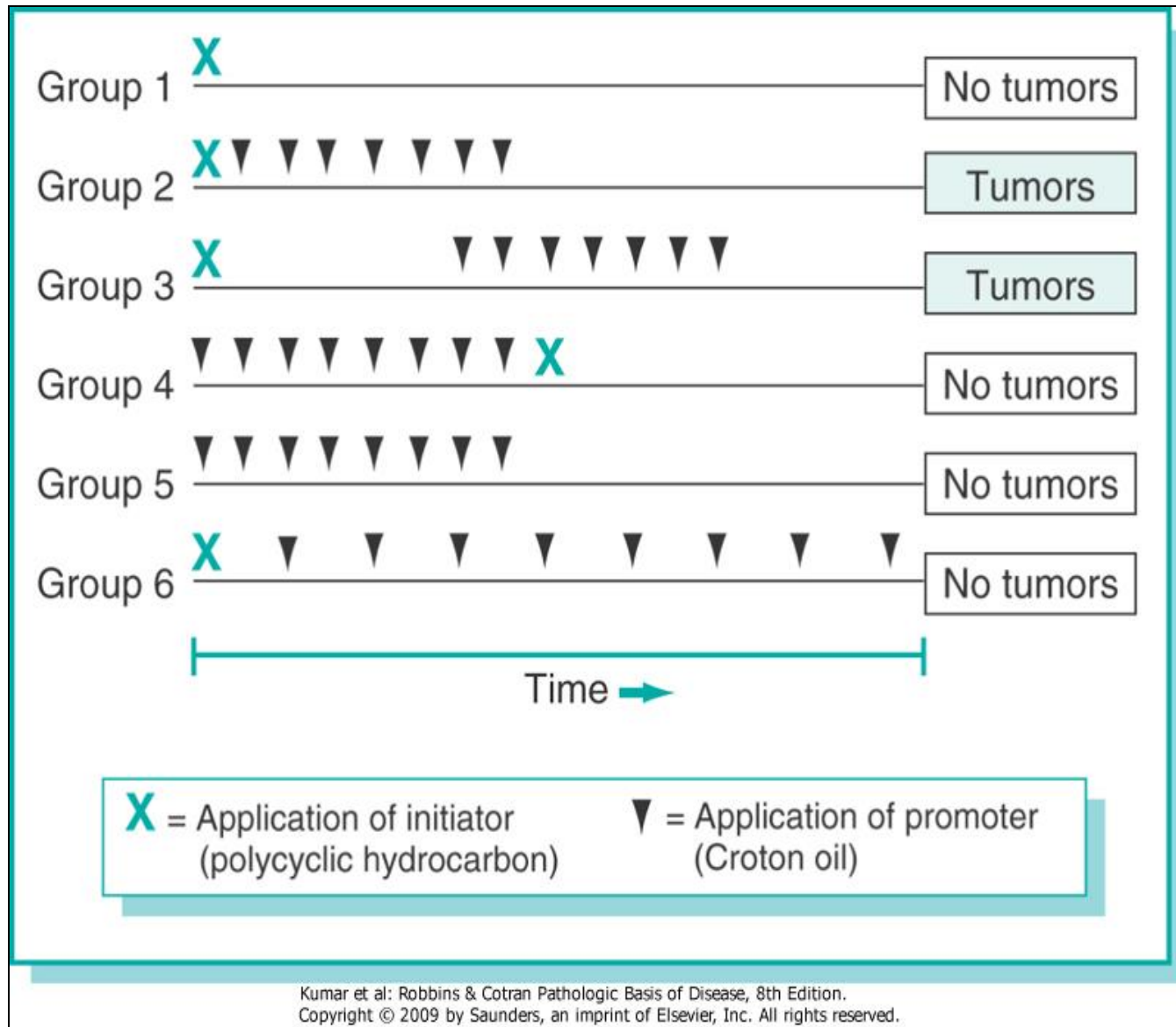
=> causano mutazioni del DNA

- Agenti che stimolano la proliferazione: **promotori** del tumore (es. esteri del forbolo, ormoni, farmaci)

=> fissano le mutazioni del DNA

In alcuni casi gli stessi cancerogeni mutageni possono stimolare la proliferazione, in quanto determinano la morte di molte cellule, stimolando così la rigenerazione delle cellule sopravvissute del tessuto

## *Modelli sperimentali di cancerogenesi chimica nei topi*



## *Virus oncogeni possono indurre cancro (animali)*

■ Tabella 24.2 - Oncogeni Virali Rappresentativi

| Oncogene | Specie  | Virus di origine                       | Funzione                               |
|----------|---------|--|--|
| v-erbB   | Pollo   | Virus dell'eritroblastosi aviaria      | Recettore dell'EGF                     |
| v-myc    | Pollo   | Virus della mielocitomatosi aviaria    | Fattore di trascrizione                |
| v-src    | Pollo   | Virus del sarcoma di Rous              | Tirosin chinasi                        |
| v-abl    | Topo    | Virus di Abelson della leucemia murina | Tirosino chinasi                       |
| v-fos    | Topo    | Virus dell'osteosarcoma FBJ            | Fattore di trascrizione                |
| v-Ha-ras | Topo    | Virus del sarcoma murino di Harvey     | Trasduzione del segnale extracellulare |
| v-sis    | Scimmia | Virus del sarcoma di Simian            | Fattore di crescita                    |

# ***GLI AGENTI INFETTIVI NELL'EZIOLOGIA DEL CANCRO UMANO***

|                  |                |                                 |
|------------------|----------------|---------------------------------|
| <b>Batteri</b>   | H. pylori      | Tumore dello stomaco, Linfoma   |
| <b>Virus</b>     | Papilloma      | Tumore della cervice            |
|                  | Epatite B e C  | Tumore del fegato               |
|                  | HIV            | Sarcoma di Kaposi               |
|                  |                | Linfoma non-Hodgkin             |
|                  | Herpes Virus 8 | Sarcoma di Kaposi               |
|                  | EBV            | Linfoma, Carcinoma nasofaringeo |
|                  | HTLV           | Leucemia T                      |
| <b>Parassiti</b> | Schistosomi    | Tumore della vescica            |

## ***VIRUS ONCOGENI***

a RNA (**HTLV-1**: gene tax)

a DNA (**HPV**: geni E6 e E7; **virus di Epstein-Barr**: geni LMP-1 e EBNA-2; virus dell'epatite B e C)

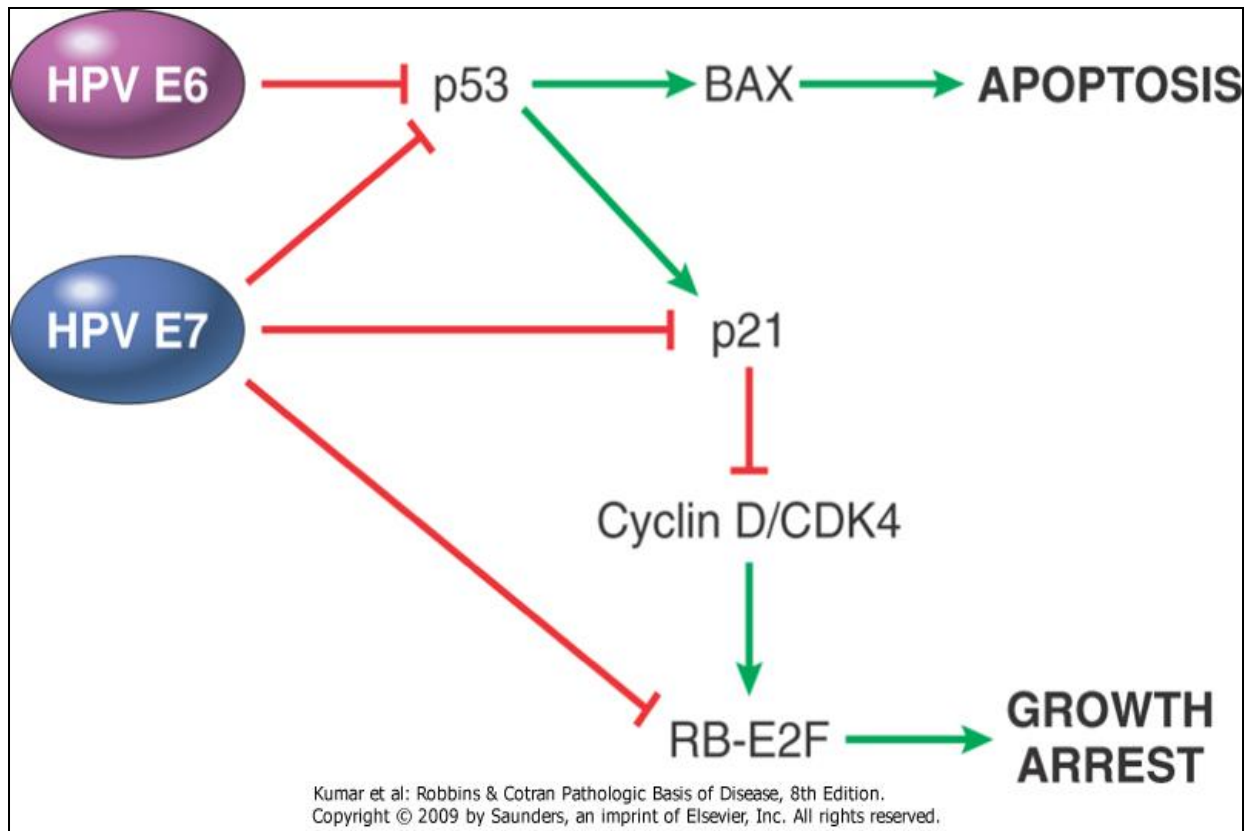
## ***BATTERI CANCEROGENI***

*Helicobacter pylori*

## ***INFIAMMAZIONE E CANCRO***

***CONDIZIONI PRE-CANCEROSE*** (es. colite ulcerosa cronica, leucoplachia della cavità orale, etc.)

## *HPV= il virus del Papilloma Umano*



## *INFEZIONE DA HPV (Human Papilloma Virus) e CANCRO*

- Alcuni tipi di HPV sono associati a cancro della cervice uterina, a cancro anogenitale, a cancro della testa e del collo (HPV ad alto rischio, es. HPV 16, HPV 18)
- Virtualmente il 100% dei cancro della cervice uterina sono positivi per il DNA di HPV ad alto rischio
- Il cancro della cervice uterina è, dopo quello della mammella, il cancro più frequente fra le donne nel mondo
- Considerando i diversi tipi di cancro associati ad HPV, si stima che circa il 4% di tutti i cancro umani sia attribuibile a HPV

Da Stanley M.

[Pathology and epidemiology of HPV infection in females.](#)

Gynecol Oncol. (2010) 117(2 Suppl):S5-10.



## ***DIFFUSIONE DELL'INFEZIONE DA HPV NELLE DONNE***

- La maggior parte delle donne è infettata durante la vita con HPV (rischio compreso tra il 50 e l'80%)
- Solo una minoranza di donne infettate (10-15%) sviluppa un'infezione cronica con HPV
- L'infezione cronica con HPV ad alto rischio è associata al cancro della cervice uterina
- Sebbene l'infezione con HPV ad alto rischio sia il maggiore fattore di rischio per cancro della cervice uterina, l'infezione da sola non è sufficiente per lo sviluppo di cancro

# ***LA TERAPIA CONTRO IL CANCRO***

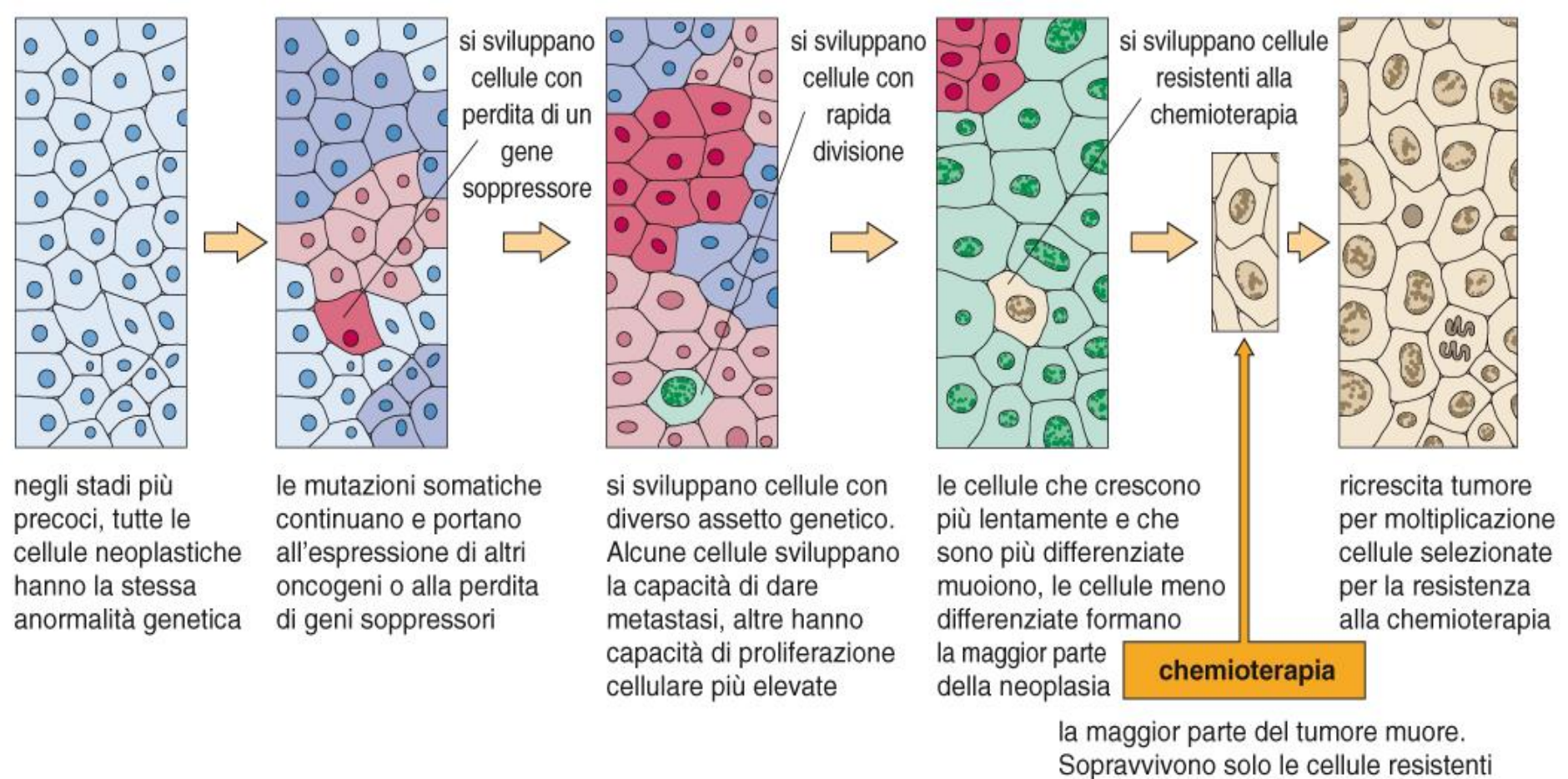
***Intervento chirurgico***

***Chemioterapia (attiva su cellule in rapida proliferazione)***

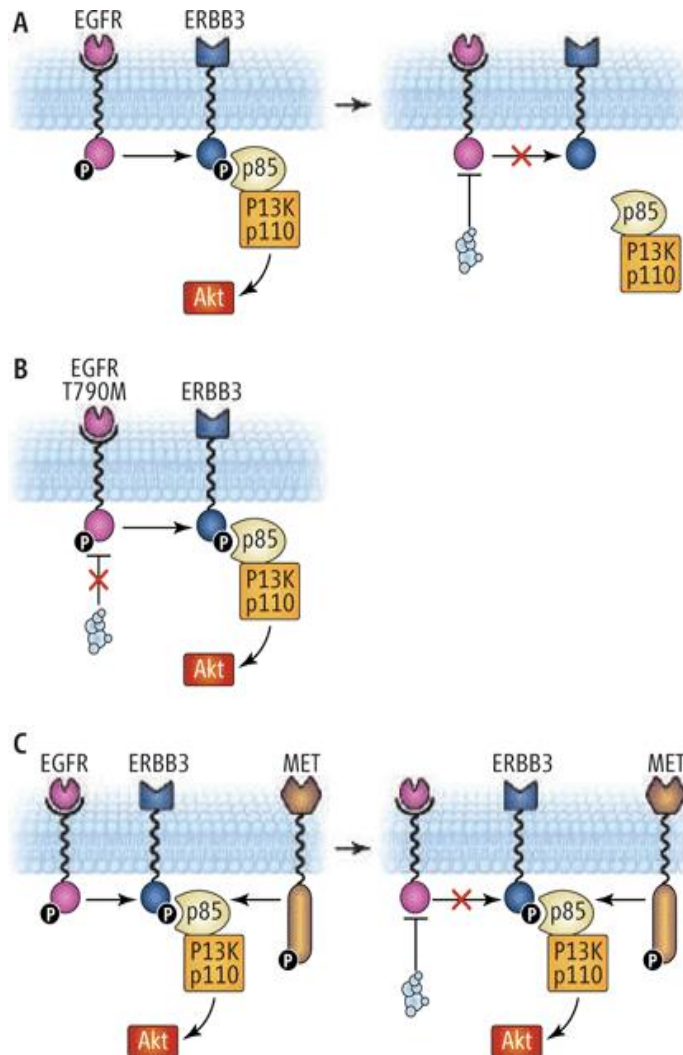
***Radioterapia (attiva su cellule in rapida proliferazione)***

***Nuovi approcci ....***

# *L'instabilità genetica rende il cancro resistente ai trattamenti chemioterapici*



# Un esempio di nuovo approccio






Two ways out. (A) The lung cancer drug Tarceva (blue spheres) blocks the EGFR receptor from transmitting a signal. (B) The T790M mutation prevents the drug from binding. (C) Tumor cells can also overexpress the MET receptor, which takes over when EGFR is blocked.

Combining Targeted Drugs to Stop Resistant Tumors

[Jocelyn Kaiser](#)

*Science* 25 March 2011: Vol. 331 no. 6024 pp. 1542-1545

## *Esempi di cocktail di farmaci anti-cancro*

| POSSIBLE COCKTAILS OF TARGETED CANCER DRUGS   |   |                        |                           |   |
|---|---|------------------------|---------------------------|---|
| Drug  | Cancer  | Target                 | Median time to resistance | Possible cocktails  |
|  Gleevec         | chronic myelogenous leukemia                  | BCR-ABL fusion protein | 5 years (17% of patients) | Dasatinib or nilotinib + T315I inhibitor                      |
|  Iressa, Tarceva | non-small cell lung cancer with EGFR mutation | EGFR receptor          | 12 months                 | Tarceva + T790M inhibitor + (MET inhibitor or PI3K inhibitor) |
|  PLX4032         | melanoma with V600E BRAF mutation             | BRAF protein           | 7 months                  | PLX4032 + MEK inhibitor                                       |

Combining Targeted Drugs to Stop Resistant Tumors

[Jocelyn Kaiser](#)

*Science* 25 March 2011: Vol. 331 no. 6024 pp. 1542-1545

# ***LA PREVENZIONE DEL CANCRO***

***La prevenzione primaria (rimuovere le cause)!!!***

***=> vaccino anti-HBV, anti-HPV,  
abolizione del fumo, asbesto, etc.***

***La prevenzione secondaria (diagnosi precoce)!!!***

***=> PAP test, screening per tumori allo  
stadio iniziale***

# *LA VACCINAZIONE ANTI-HPV*

## **In Italia**

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e  
Promozione della Salute

<http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/hpv.asp>

Vaccinazione per ragazze entro i 12 anni

Allo studio vaccinazione per ragazze di 13-26 anni e per  
ragazzi

*The* **NEW ENGLAND JOURNAL** *of* **MEDICINE**

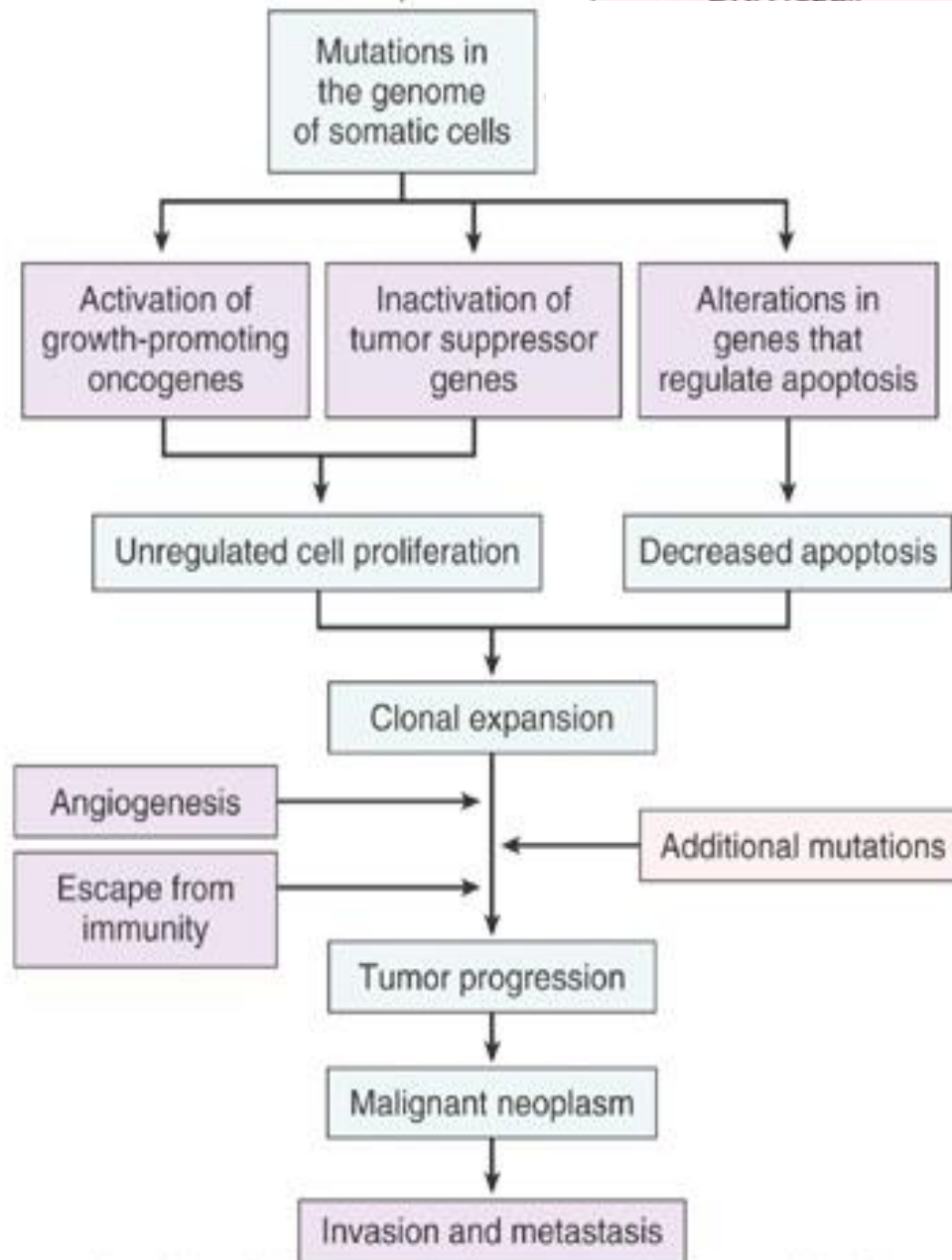
Perspective  
FEBRUARY 3, 2011

FOCUS ON RESEARCH

## **Weighing the Benefits and Costs of HPV Vaccination of Young Men**

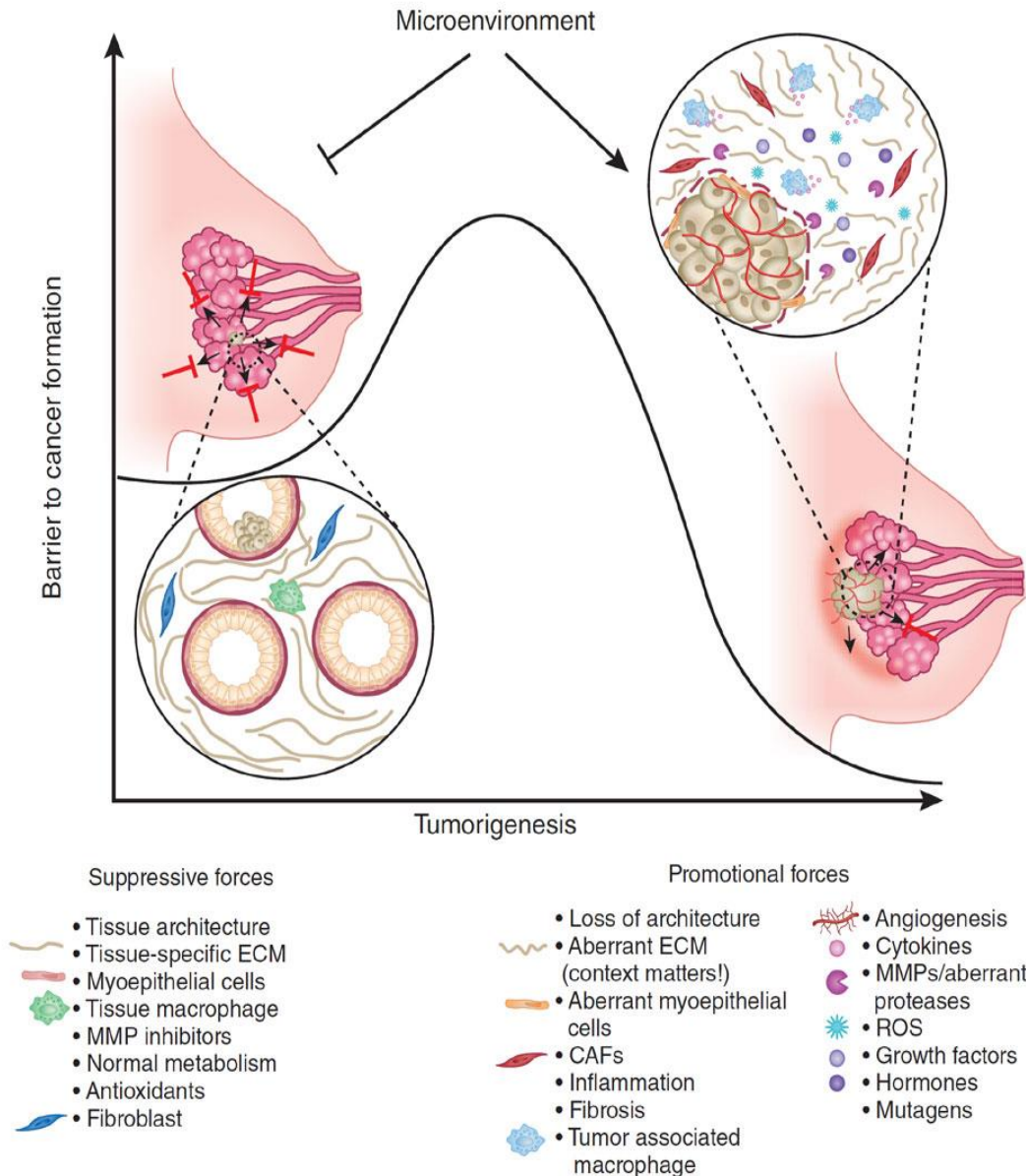
Jane J. Kim, Ph.D.

## *Il cancro: non solo crescita incontrollata*





# ... è necessario un approccio non riduzionista al cancro



Il 14% di uomini morti per altre cause presenta all'autopsia cancro della prostata

Il 39% di donne intorno ai 40 anni morte per altre cause presenta all'autopsia cancro della mammella

Bissell MJ, Hines WC.

[Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression.](#)

Nat Med. (2011) 17:320-9.

## *IMMUNITA' E TUMORI:*

- A. esiste una **risposta immunitaria spontanea** contro i tumori?
- B. quali sono le **basi del riconoscimento** delle cellule tumorali da parte del sistema immunitario?
- C. possono attivazione del sistema immunitario e **infiammazione** favorire i tumori?
- D. è possibile sfruttare il sistema immunitario per la **terapia** o addirittura per la **prevenzione** dei tumori?

## *Risposta spontanea ai tumori: immunosorveglianza*

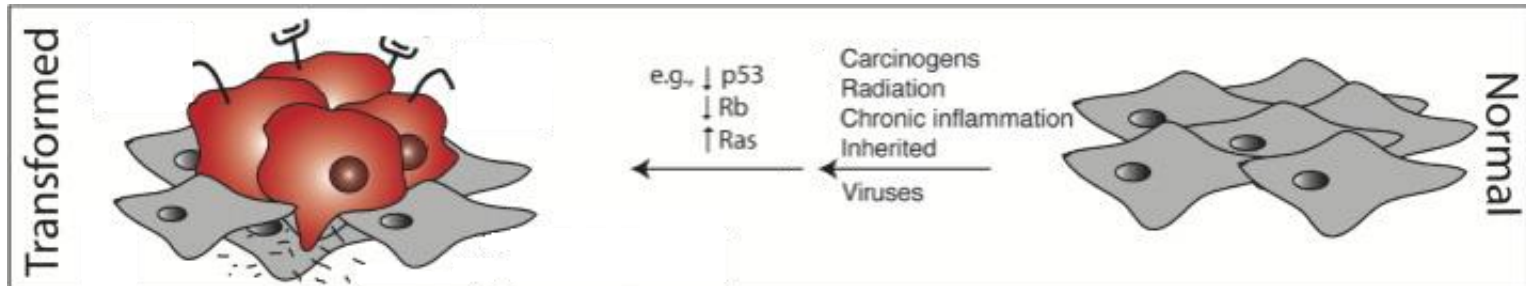
Inizi del '900: Paul Ehrlich propose che una delle funzioni chiave del sistema immunitario fosse quella di proteggere l'individuo dai tumori

Anni '50: Burnet e Thomas proposero la teoria dell' **IMMUNOSORVEGLIANZA**: *il sistema immunitario esercita continuamente un'attività di controllo ed eliminazione di cellule cancerose e pre-cancerose impedendo che si sviluppino tumori clinicamente evidenti.*

## Risposta spontanea ai tumori: evidenze nell' uomo

- ✓ Individui sottoposti a trattamenti immuno-soppressivi (es. in seguito a trapianto) oppure affetti da immuno-deficienza congenita o acquisita presentano un' aumentata incidenza di tumori, spesso ad eziologia virale
- ✓ Pazienti trapiantati e sottoposti a trattamenti immuno-soppressivi sviluppano tumori che derivano dall'organo trapiantato
- ✓ La presenza di linfociti infiltranti nel tessuto tumorale è correlata a una prognosi migliore

## *Riconoscimento dei tumori: caratteristiche delle cellule tumorali*



Possibili molecole riconosciute dal sistema immunitario => antigeni tumorali, segnali di stress cellulare, segnali di “danger” o pericolo

*Attenzione! Essendo i tumori caratterizzati da un'alta instabilità genetica (mutazioni, riarrangiamenti cromosomici, etc.), le molecole riconosciute dal sistema immunitario possono mutare*

Modificata da Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD.

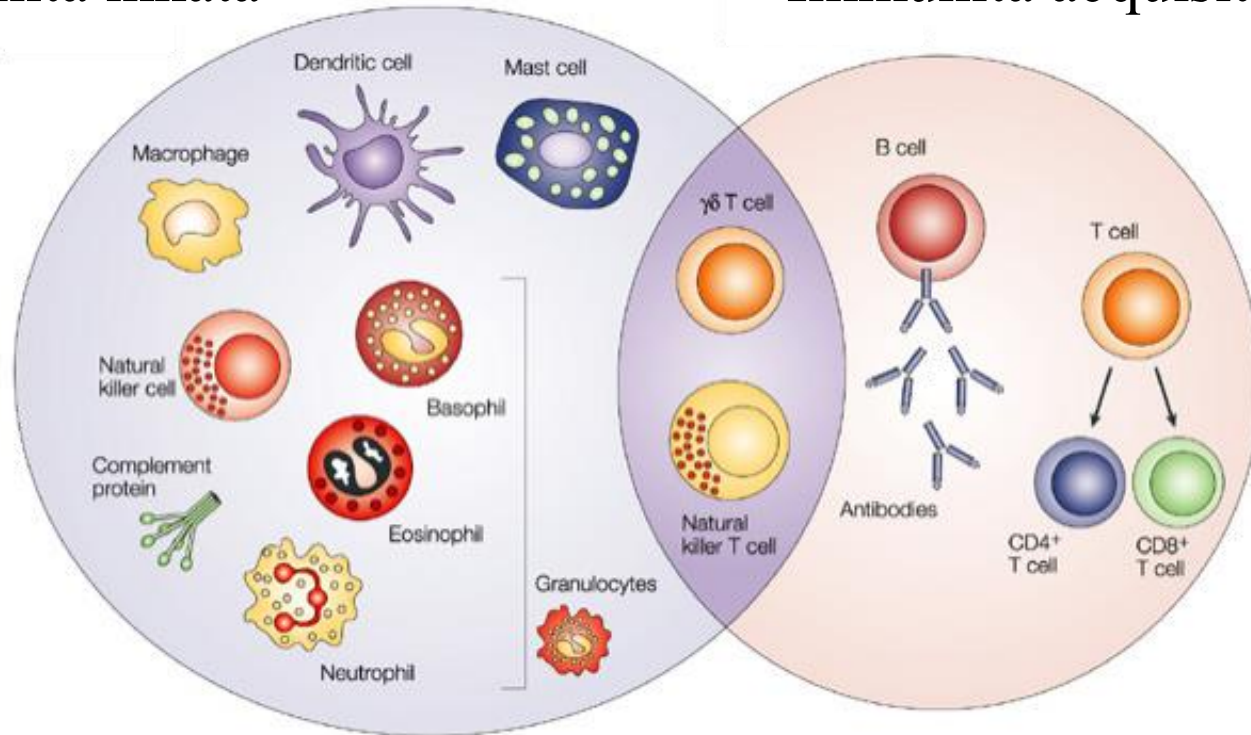
The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting.

Immunity. 2004; 21:137-48.

# *Riconoscimento dei tumori: immunità innata e acquisita*

## Immunità innata

## Immunità acquisita

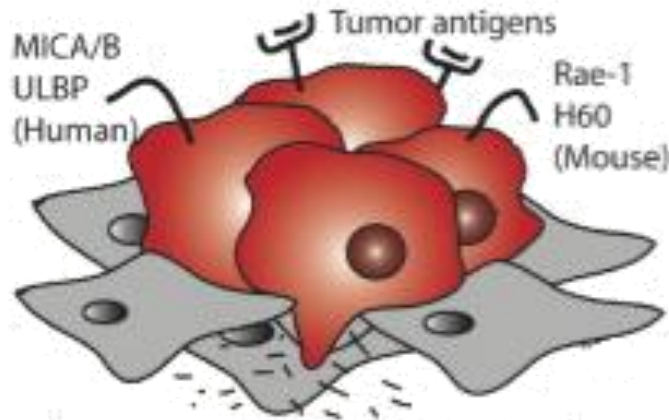


Modificata da Dranoff G.

Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy.

Nat Rev Cancer. 2004;4:11-22.

## *Riconoscimento dei tumori: immunità innata*



Esempi di segnali di “danger” (pericolo) o di stress cellulare:

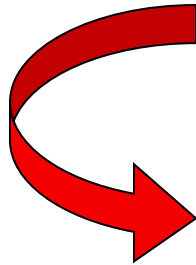
- HSP= Heat Shock Proteins
- MIC-A/B, ULBP (ligandi di NKG2D) = molecole di membrana simili a MHC-classe I indotte in cellule trasformate (“induced self”)

Modificata da Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD.  
The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting.  
Immunity. 2004; 21:137-48.

## Attivazione delle cellule NK (Natural Killer)

**Missing self**

**MHC classe I**



**Recettori inibitori**

**KIR (uomo)**

**Ly49 (topo)**

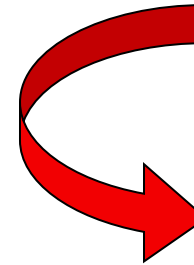
**NKG2A-CD94 (uomo e topo)**

Perdita di segnale negativo

**Induced self**

**MIC-A/B, ULBPs (uomo)**

**Rae-1, H60 (topo)**



**Recettori attivatori**

**NKG2D**

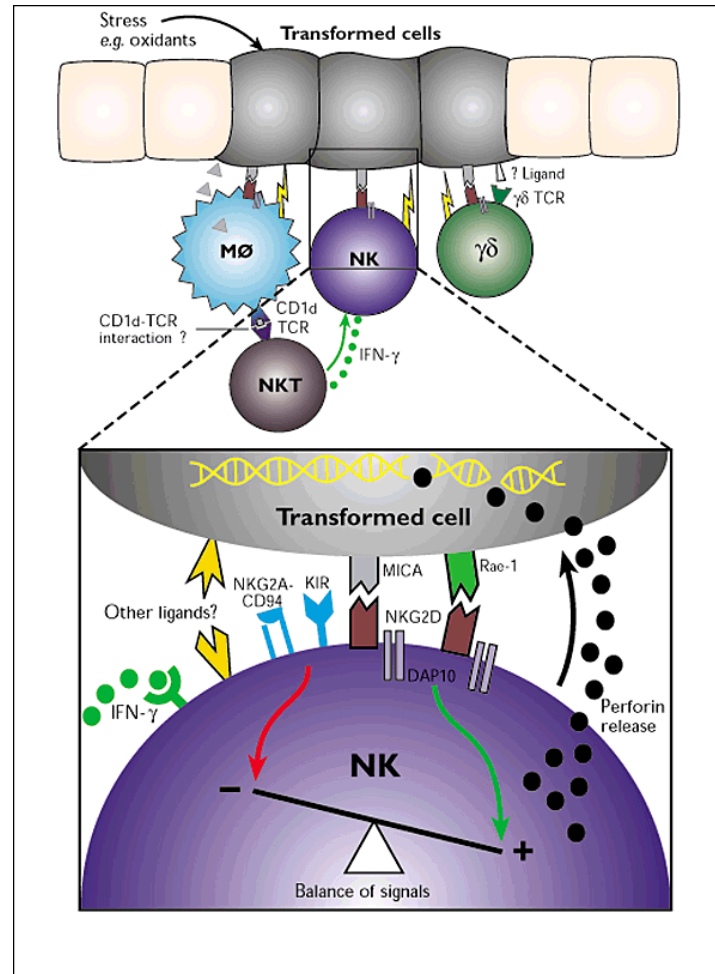
Segnale positivo



# *Riconoscimento dei tumori: immunità innata*

**Recettori inibitori**  
**KIR, NKG2A-CD94**

Perdita di  
segnale  
negativo



**Recettori attivatori:**  
**NKG2D**

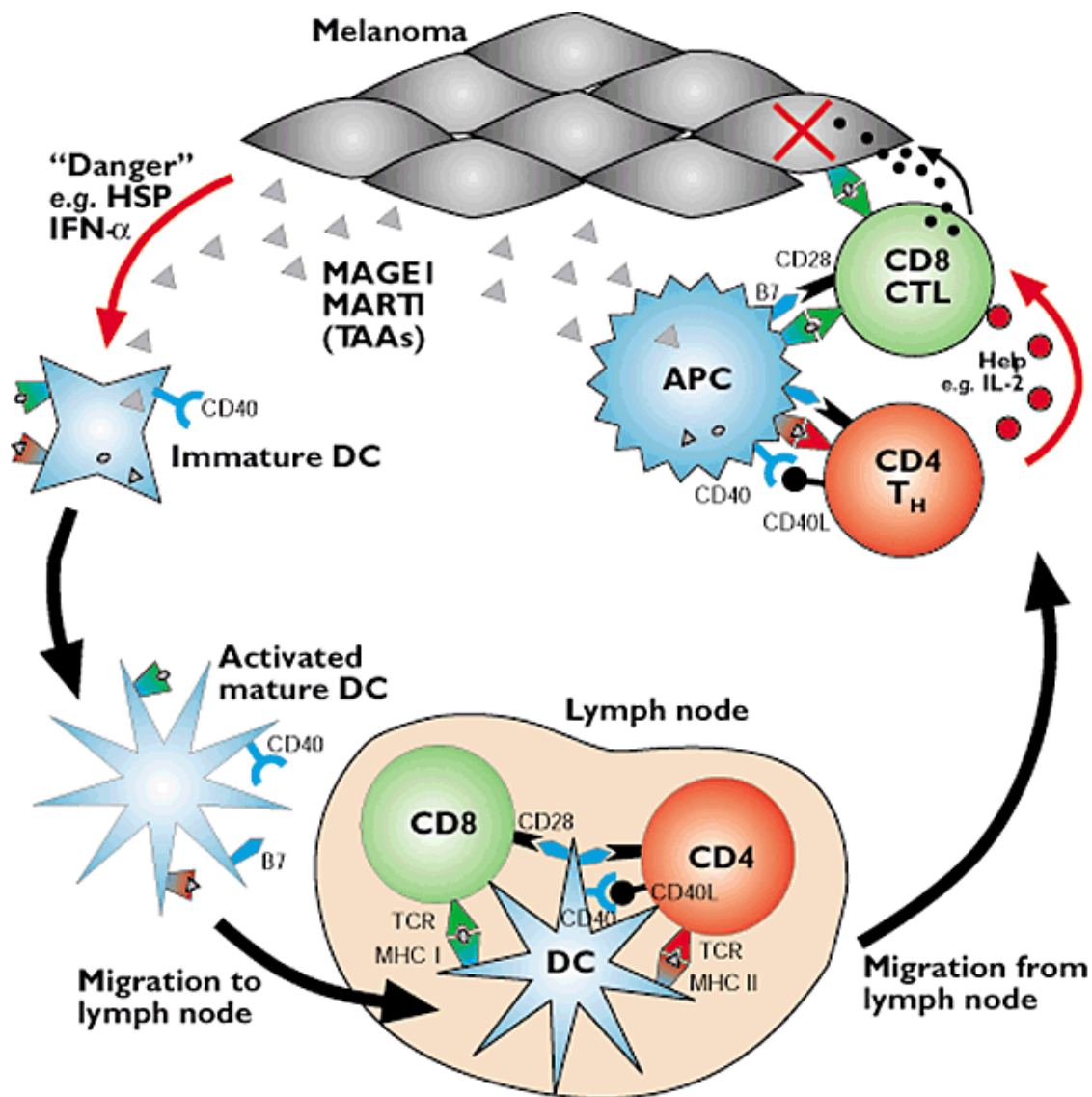
Segnale  
positivo

Smyth MJ, Godfrey DI, Trapani JA  
A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy.  
Nat Immunol. 2001;2:293-9.

# Riconoscimento dei tumori: immunità acquisita

**Segnali di "danger":**  
HSP, Interferon- $\alpha$

Segnale  
positivo per  
DC e  
induzione  
della  
risposta T (ad  
es. diretta verso gli  
antigeni tumorali  
del melanoma  
MAGEI e MARTI)

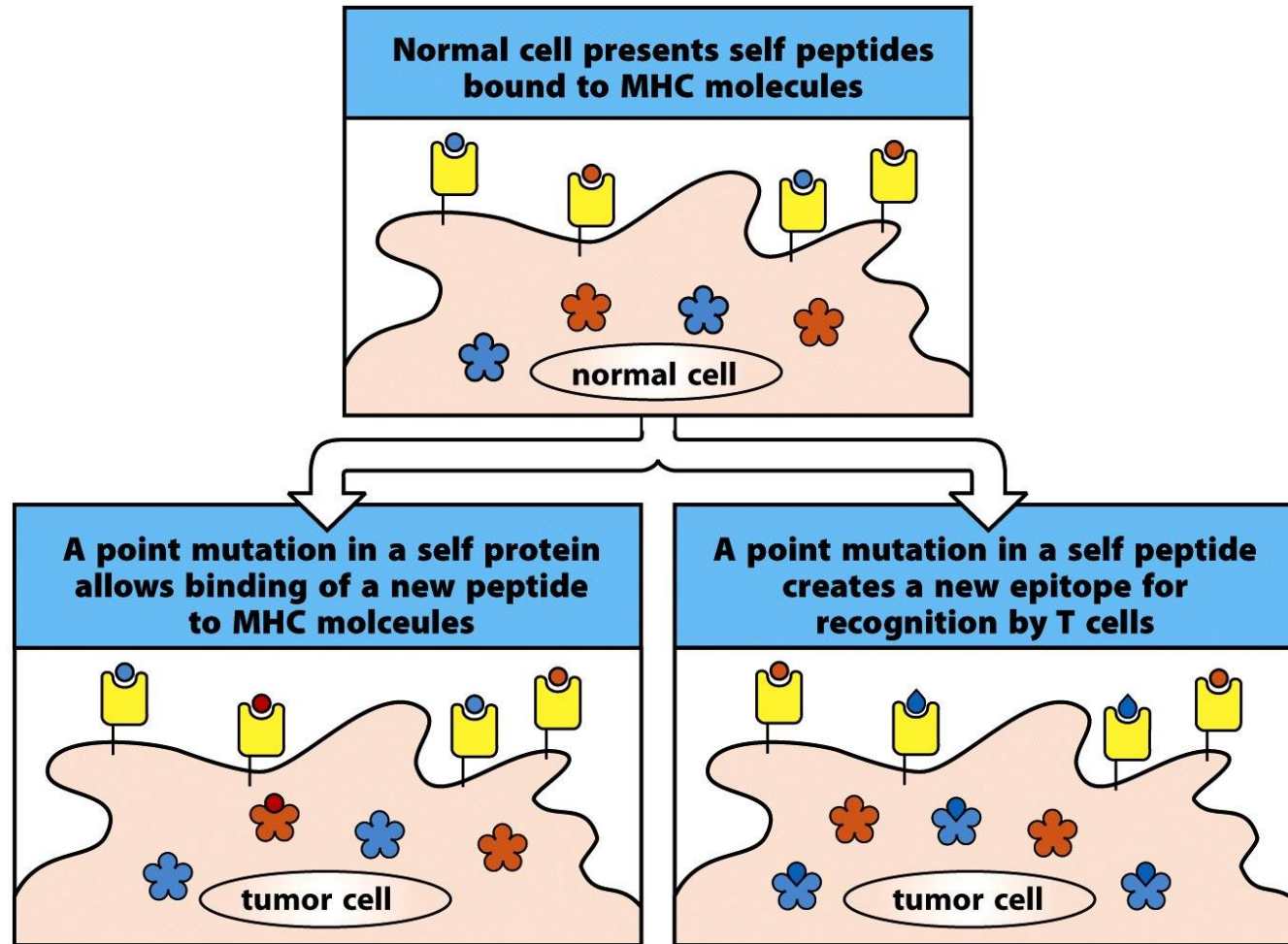


Smyth MJ, Godfrey DI, Trapani JA

A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy.

Nat Immunol. 2001;2:293-9.

## *Riconoscimento dei tumori: antigeni tumorali (mutazioni)*

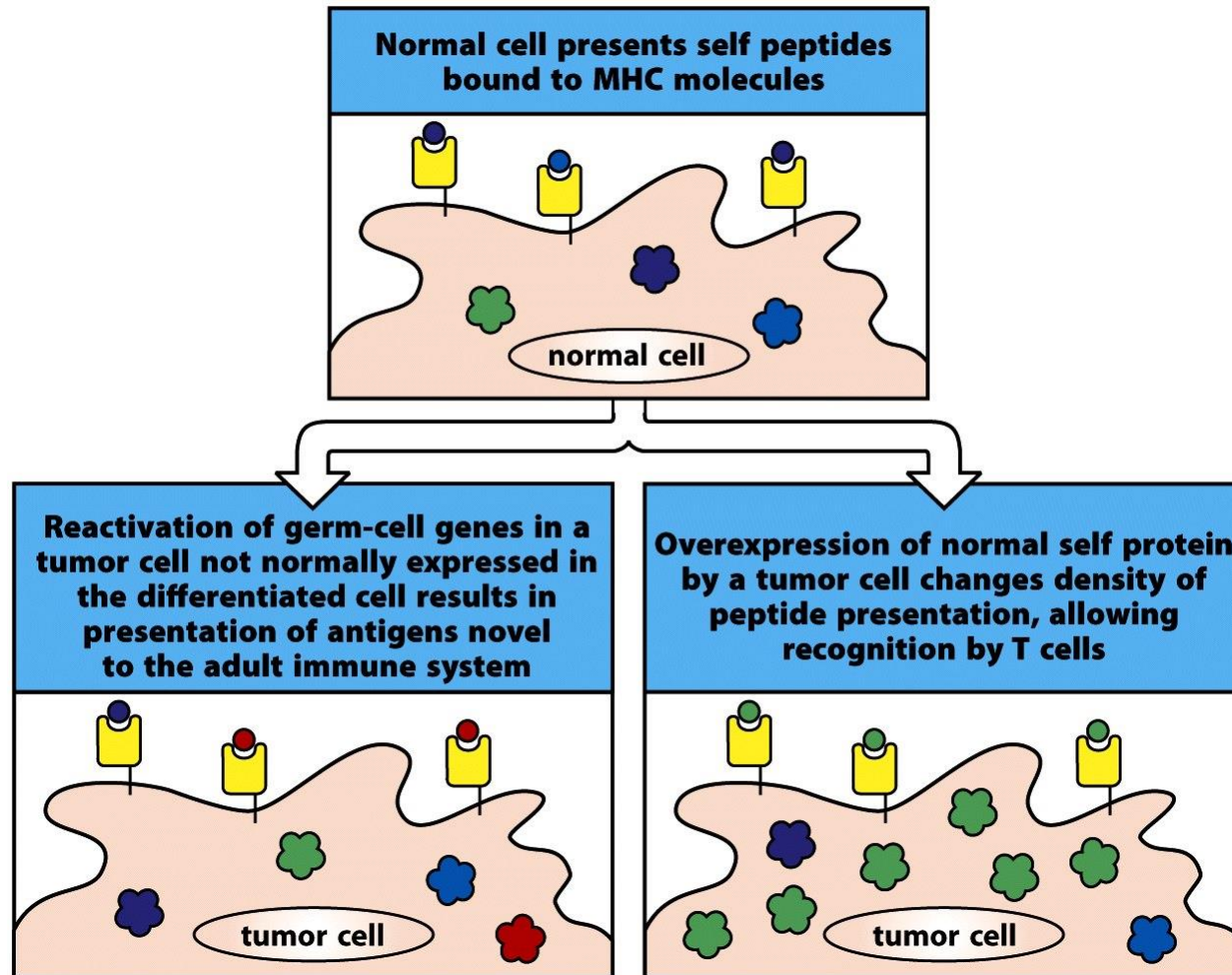


Presentazione nuovo epitopo

Presentazione epitopo mutato

Murphy K, Travers P, Walport M "Janeway's Immunobiology", Garland Science (7° edizione, 2008)

# *Riconoscimento dei tumori: antigeni tumorali (espressione abnorme)*



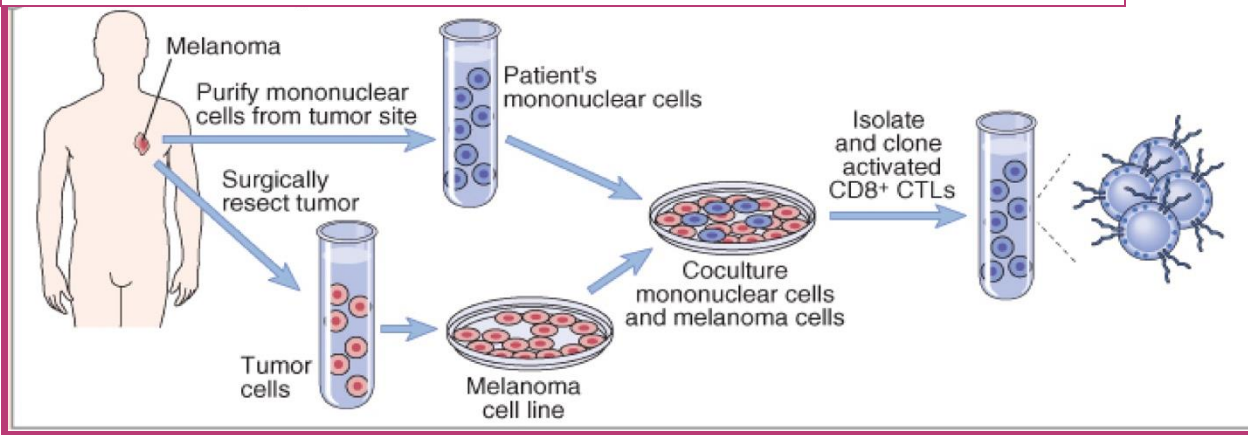
Riattivazione di geni silenti

Aumentata espressione genica

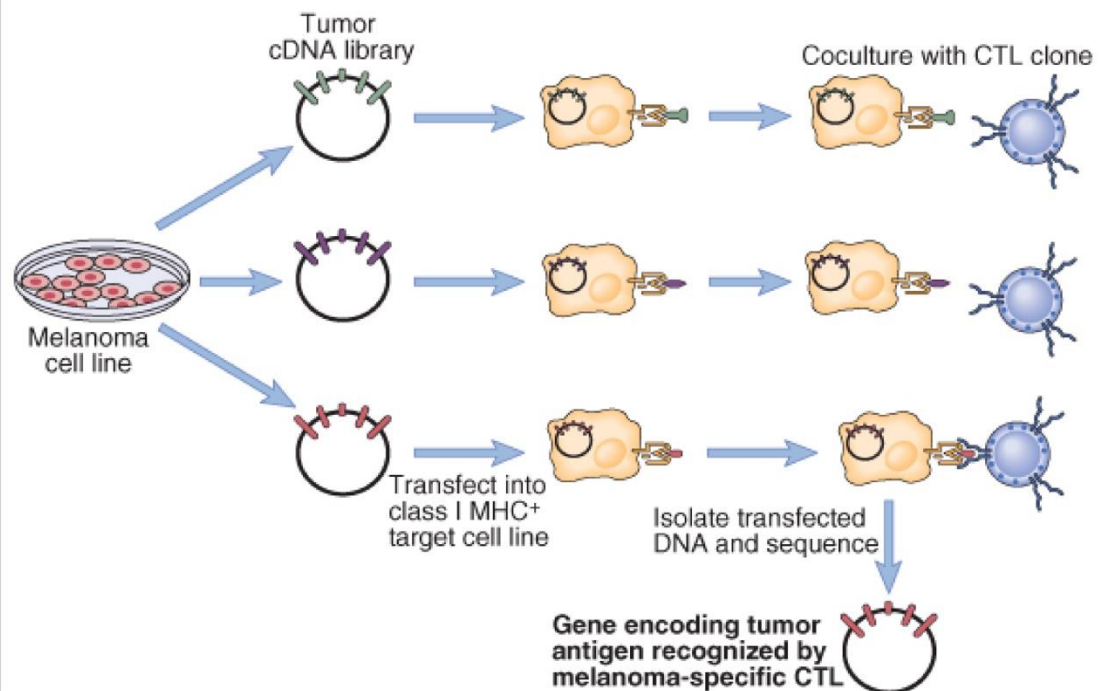


# *Come sono stati identificati gli antigeni tumorali umani?*

## Generation of tumour-specific CTL from patient



## Identification of tumour Ag recognized by tumour-specific CTL



Modificato da Abbas  
AK, Lichtman AH,  
Pillai S, "Cellular and  
Molecular  
Immunology", Elsevier  
(6° edizione, 2007)

# Riconoscimento dei tumori: esempi di antigeni tumorali umani

alcuni sono  
onco-antigeni  
(driver  
mutations)

| Tipo di antigene  | Esempi di antigeni tumorali umani   |
|---|---|
| Prodotti di oncogeni e di geni oncosoppressori                            | Oncogeni: mutazioni di Ras, Bcr/Abl, Her2/Neu<br>Geni oncosoppressori: p53 mutata                                   |
| Prodotti di virus oncogeni  | Proteine E6 e E7 del papillomavirus; proteina EBNA-1 dell' EBV  |
| Prodotti di geni che sono silenti nella maggior parte dei tessuti normali | Antigeni tumorali/testicolari: NY-ESO-1, MAGE (espressi normalmente nei soprattutto nella placenta e nel testicolo) |
| Prodotti di geni overespressi   | Tirosinasi, gp100, MART nei melanomi (espressi normalmente nei melanociti)  |
| Antigeni oncofetali   | Antigene Carcinoembrionario (CEA), Alfa-fetoproteina (AFP)  |
| Antigeni di differenziamento espressi normalmente nei tessuti di origine  | Marker dei linfociti: Idiotipi delle Ig sulle cellule B   |

altri sono  
antigeni di  
differenziazione

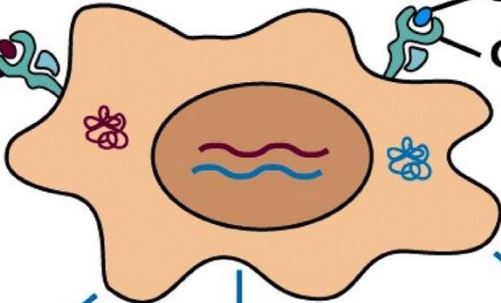
Tabella modificata da Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S , “Cellular and Molecular Immunology”, Elsevier (6° edizione, 2007)

# TSA and TAA!

Normal cell

Self peptide  
Class I MHC

Self peptide  
Class I MHC



## Tumour Specific Ag

Altered self peptide



## Tumour Associated Ag

Oncofetal peptide



Mutation generates new peptide in class I MHC molecule

ras, p53,  $\beta$  catenin  
bcl/Abl fusion protein  
E6 and E7 (HPV type 16)  
EBNA (EBV)

Inappropriate expression of embryonic gene

MAGE, BAGE, GAGE  
CEA

Overexpression of normal protein

Tyrosinase,  
MART-1  
(melanoma)

## Dosaggio dei marcatori tumorali circolanti

I marcatori tumorali circolanti si dosano nel siero con metodi immunometrici che utilizzano anticorpi che riconoscono in modo specifico un dato marcatore (**anticorpi monoclonali**).

Questi metodi hanno dimostrato di avere una sensibilità e una specificità analitica migliore di altri test.

Gli anticorpi monoclonali hanno la caratteristica di essere prodotti in quantità illimitate, di essere identici tra loro e quindi di garantire la ripetibilità dei risultati, per lo meno all'interno di ogni tipo di kit commerciale.

Il dosaggio prevede che gli anticorpi monoclonali riconoscano nel sangue il marcatore che di volta in volta si vuole misurare e che la quantità di marcatore riconosciuto sia rilevata attraverso un "tracciante" legato agli anticorpi monoclonali.

Questo tracciante può essere un radioisotopo ( $I^{125}$ ) (**dosaggio IRMA o RIA**) o sostanze alternative, come enzimi, sostanze fluorescenti o chemiluminescenti (**dosaggi EIA, FIA, LIA**).

I metodi IRMA sono considerati i metodi di riferimento ma, per ragioni pratiche, nei laboratori vengono maggiormente usati i metodi alternativi.



## • Antigene prostatico specifico (PSA)

E' un marcatore specifico della prostata ma non del tumore prostatico in quanto può elevarsi anche in caso di **ipertrofia prostatica benigna**.

Il dosaggio del PSA è utile per la diagnosi di tumore prostatico, in associazione con l'esplorazione rettale e l'ecografia.

Generalmente i soggetti normali hanno livelli di PSA inferiori a 4 ng/ml, ma questi valori possono alzarsi con l'età.

Valori compresi tra 4 e 10 ng/ml (detta zona grigia) sono generalmente dosati nei soggetti con patologia prostatica benigna, ma possono essere presenti anche in una elevata percentuale di tumori prostatici

In caso di dubbio diagnostico viene effettuata la biopsia prostatica.

Valori di PSA superiori a 10 ng/ml sono fortemente suggestivi di presenza di tumore prostatico, ma possono essere presenti anche nelle patologie prostatiche benigne. Con questi valori la biopsia prostatica viene sempre eseguita.

Il PSA nel siero può essere legato o in forma libera (PSA libero), e la somma delle due forme costituisce il PSA totale.

Il rapporto tra il PSA libero e il PSA totale (FPSA/TPSA) è stato introdotto nella routine clinica per migliorare la diagnosi differenziale tra patologia prostatica benigna e maligna nella zona grigia di PSA e ridurre le biopsie prostatiche.

Il dosaggio del PSA è molto utile per il rilievo di ripresa di malattia e per controllare l'andamento della terapia.

## • Antigene carcinoembrionario (CEA)

E' considerato il marcatore clinicamente più utile nelle neoplasie maligne del colon-retto, anche se nel 50% di questi tumori il CEA ha valori normali (inferiori a 5 ng/ml).

Il CEA può innalzarsi anche in presenza di altre patologie neoplastiche, (come la mammella, il polmone, lo stomaco, il pancreas), di patologie infiammatorie a carico di diversi organi (colon-retto, fegato, polmone, rene), o in assenza di patologie specifiche, come nei fumatori.

E' utile soprattutto per la identificazione precoce di recidive o metastasi durante il controllo del tumore colon-rettale post-intervento chirurgico e per monitorare la risposta ai trattamenti. Il CEA test può anche essere usato nel controllo del tumore polmonare e della mammella.

- **Alfafetoproteina (AFP)**

E' presente nei tessuti fetali e dopo la nascita diminuisce fino a raggiungere nell'adulto valori molto bassi.

E' il marcatore del tumore al fegato (epatocarcinoma), ma può innalzarsi anche in presenza di rigenerazione epatica, come nella cirrosi e nella epatite virale. In questi casi, però, l'innalzamento è temporaneo.

Viene anche usata come marcatore di alcuni tumori del testicolo e dell'ovaio in fase diagnostica, durante monitoraggio della ripresa di malattia e durante il monitoraggio della terapia.

- **Antigene carboidrato 15-3 (CA 15-3)**

E' associato al tumore mammario, ma solo negli stadi avanzati

Dosaggi ripetuti nel tempo sono utili per il riconoscimento precoce di ripresa di malattia e di risposta al trattamento.

Valori falsamente positivi possono essere causati da patologie reumatiche.

- **Antigene carboidrato 19-9 (CA 19-9)**

Rappresenta il marcatore più utile per il tumore pancreatico, ma può essere usato anche per tumori del colon-retto in associazione con il CEA, delle vie biliari e dello stomaco.

Il dosaggio del CA 19-9 è raccomandato in fase di valutazione della estensione del tumore e di monitoraggio post-operatorio. Valori molto elevati si possono osservare in presenza di valori alti di bilirubina.

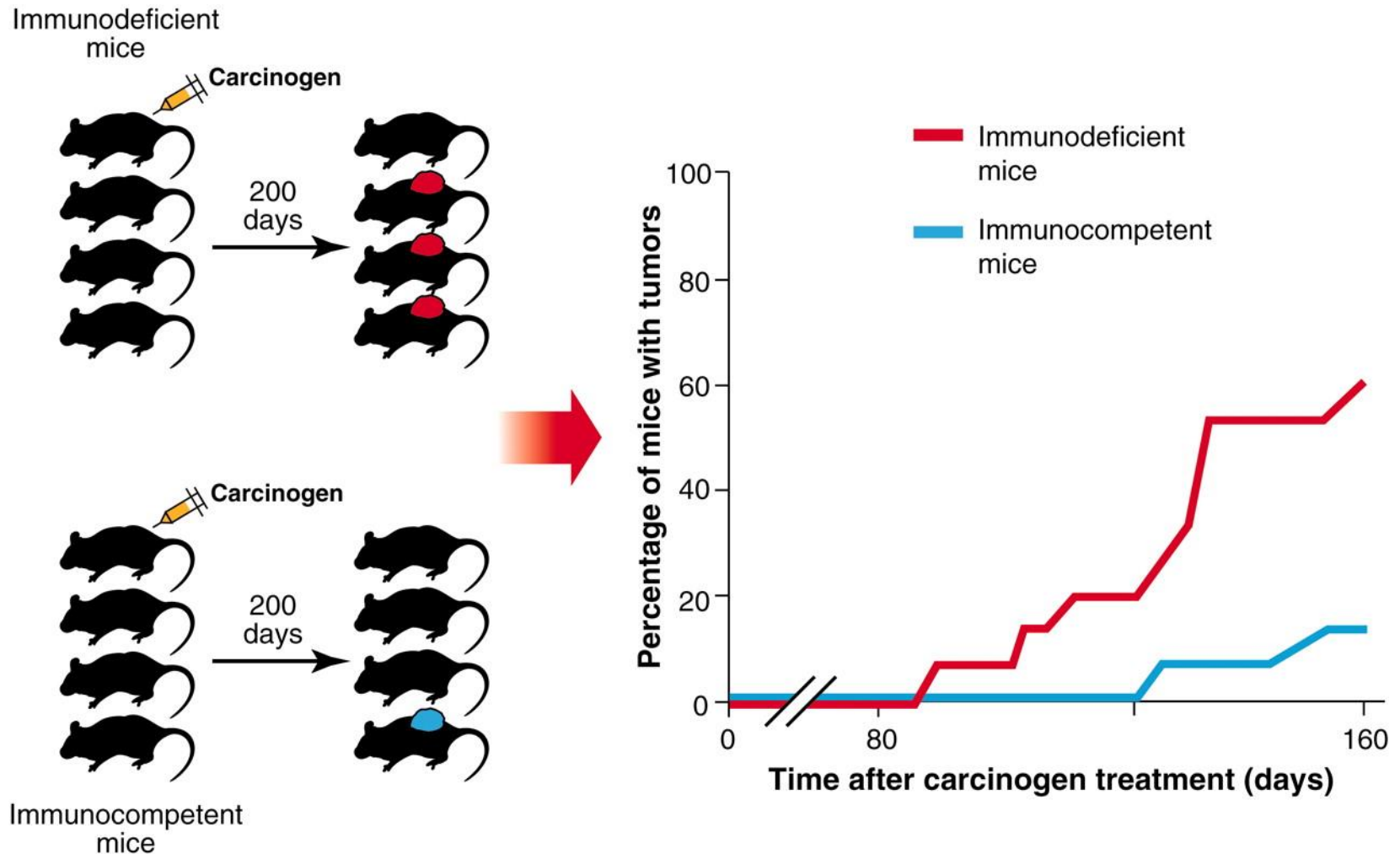
- **Antigene carboidrato 125 (CA 125)**

E' il marcatore del tumore ovarico.

Valori falsamente positivi si possono trovare in presenza di versamento pleurico o versamento ascitico di natura benigna e anche in caso di cisti ovarica. Il CA125 è utile nel monitoraggio delle pazienti con tumore ovarico operato: un incremento persistente di CA 125 è invariabilmente associato a una ripresa di malattia. Durante la chemioterapia, il dosaggio del CA 125 può fornire informazioni sulla risposta al trattamento: valori elevati sono generalmente associati a una non risposta al trattamento. al trattamento.

# I topi immunodeficienti sono più suscettibili ai tumori (**cancer elimination nei topi WT**)

Fig. 1 The immune status of mice is a critical determinant of their susceptibility to tumors induced by chemical carcinogens.

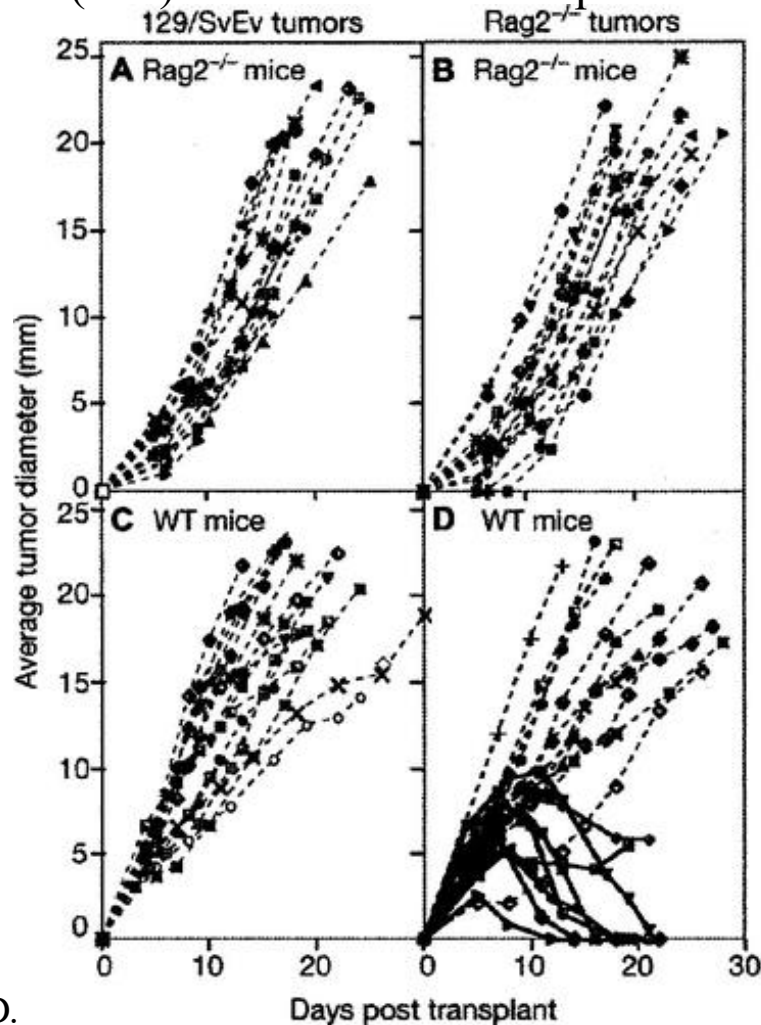


# Interazione dinamica tra sistema immunitario e tumore: *cancer selection nei topi WT!*

Esperimenti in topi normali (WT) e immunodeficienti privi di linfociti T e B (RAG2<sup>-/-</sup>):

A. Tumori cresciuti in WT e poi trasferiti in RAG2<sup>-/-</sup>:  
CRESCONO

C. Tumori cresciuti in WT e poi trasferiti in WT:  
CRESCONO

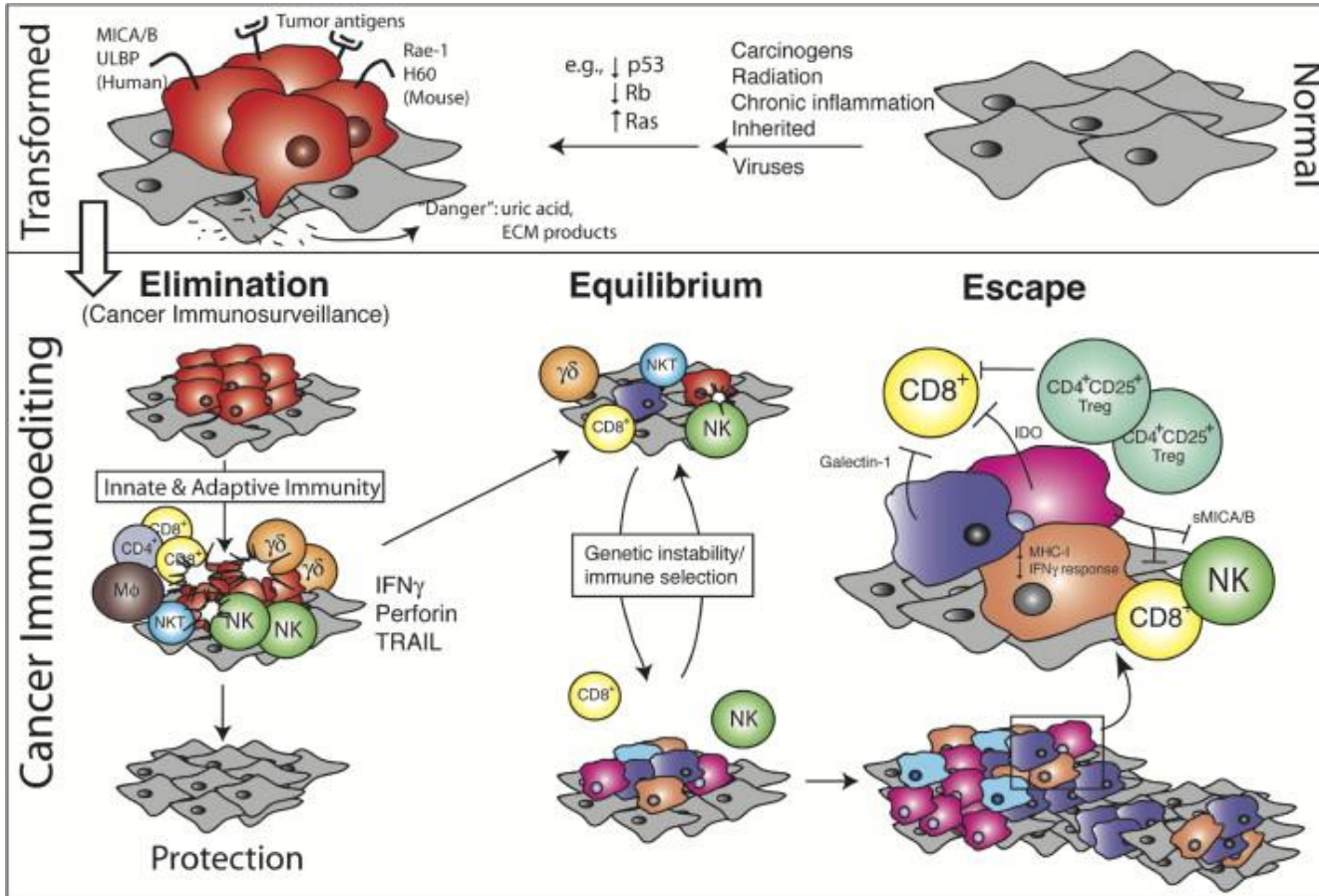


B. Tumori cresciuti in RAG2<sup>-/-</sup> e poi trasferiti in RAG2<sup>-/-</sup>:  
CRESCONO

D. Tumori cresciuti in RAG2<sup>-/-</sup> e poi trasferiti in WT:  
**CRESCONO PIU' LENTAMENTE O NON CRESCONO**

I tumori che crescono in topi immunodeficienti non sono sottoposti a pressione selettiva e risultano immunogenici se trasferiti in topi normali

*Risposta spontanea ai tumori: le tre fasi del Cancer Immuno-Editing  
(Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD, 2002)*



Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD.

## The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting.

Immunity. 2004; 21:137-48.

## *Chronic inflammation as a major contributor to cancer pathogenesis.*

- **Inflammatory bowel diseases such as ulcerative colitis and Crohn's diseases are associated with an increased risk of colorectal cancer.**
- **Individuals with ulcerative colitis have a tenfold greater risk of developing colorectal cancer compared to the risk defined for the general population.**
- **Chronic exposure to irritants that cause inflammation in the bronchial track such as cigarette smoke, asbestos, and silica are associated with an elevated risk of lung cancer.**
- **Many cancers are linked with chronic pathogen exposure such as gastric cancers and *Helicobacter pylori*.**
- **Molecular, cellular, and organism studies in recent years emphasize a broad role of **NF-KB pathways** in mediating development and progression of cancer appears to be pathologic.**

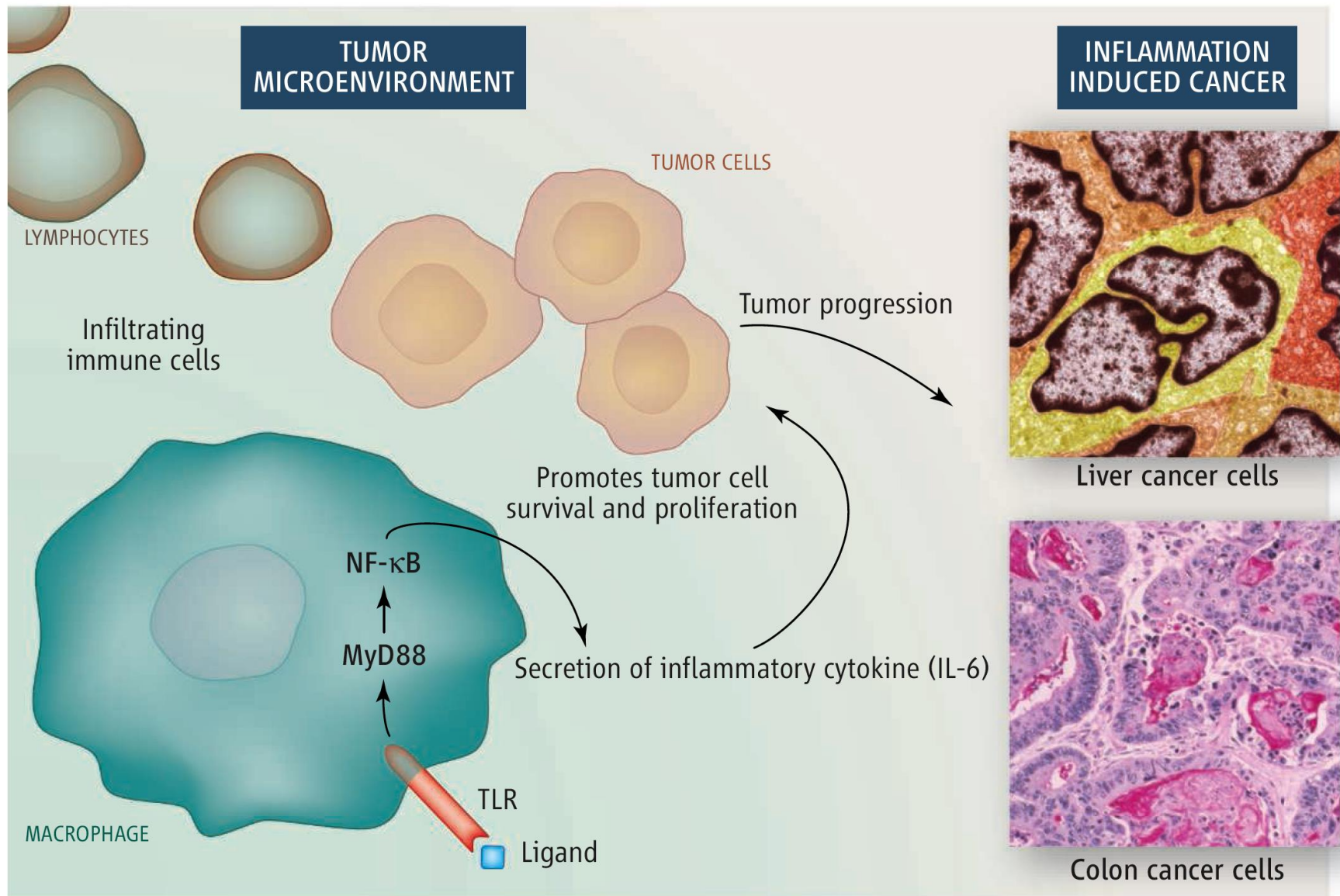
## **A functional link between inflammation and cancer**

- ✓1) Inflammatory cytokine are involved in tumor promotion.**
- ✓2) Reduced cancer incidence in patients treated with long term anti-inflammatory drugs.**
- ✓3) Infiltration of innate immune cells into malignant tissue correlates with poor clinical outcome.**



# A functional link between inflammation and cancer

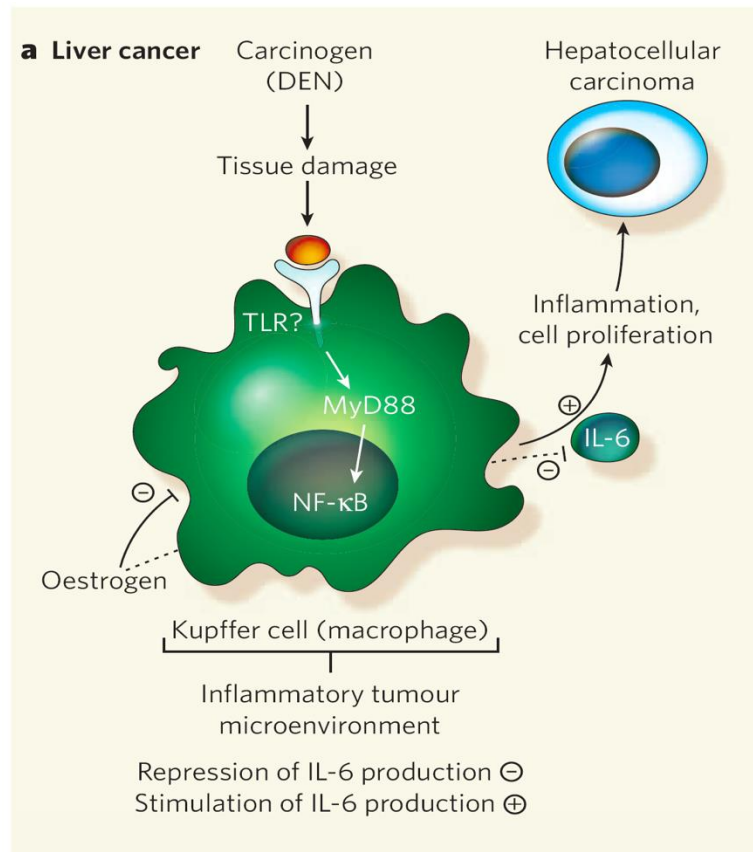
## 1a) Inflammatory cytokines are involved in tumor promotion





# A functional link between inflammation and cancer

## 1b) Inflammatory cytokines are involved in tumor promotion



**a** Naugler et al. show that, in the liver, a carcinogen (diethylnitrosamine, DEN) causes tissue damage that (via Toll-like receptors, TLR) activates the MyD88–NF-κB signalling pathway in Kupffer cells, which produce IL-6, which in turn promotes inflammation, cell proliferation and tumour formation. Oestrogens interfere with NF-κB activity and IL-6 production, so females tend to be protected against liver cancer.

***How tumor-infiltrating innate immune and inflammatory cells promote cancer development and progression?***

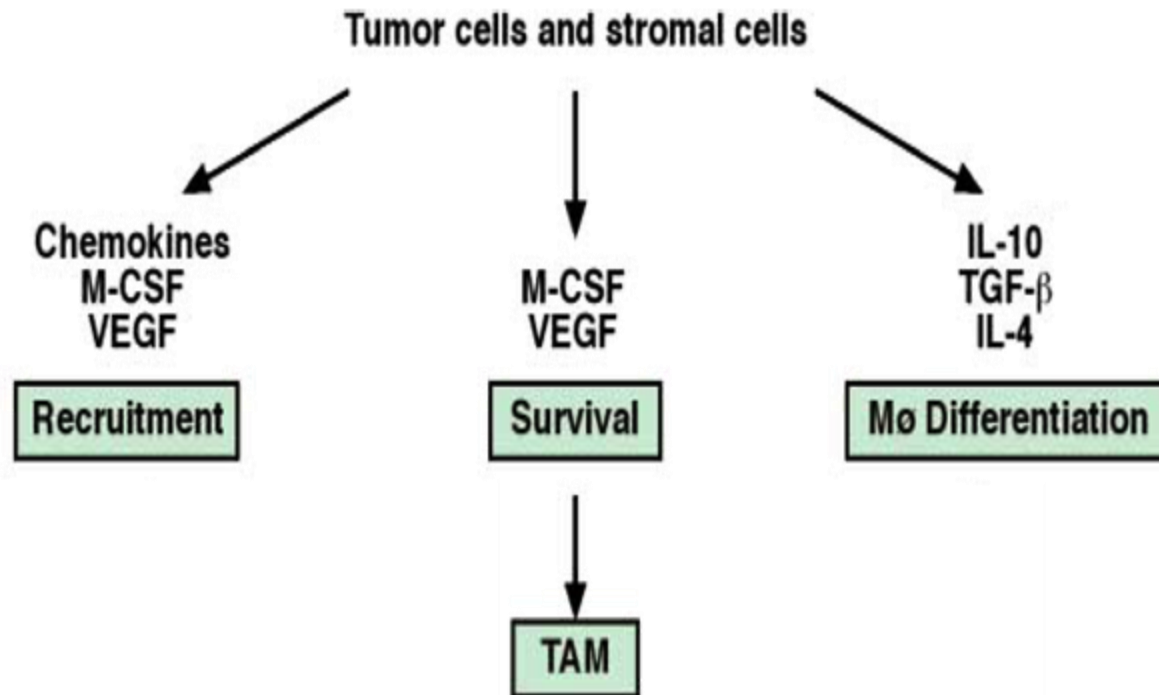
- Inhibition of anti-tumor response**
- Promotion of tumor proliferation, stroma deposition, angiogenesis**
- Stimulation or exacerbation of DNA damage**

**Which are the tumor-infiltrating innate immune and inflammatory cells that promote cancer development and progression?**

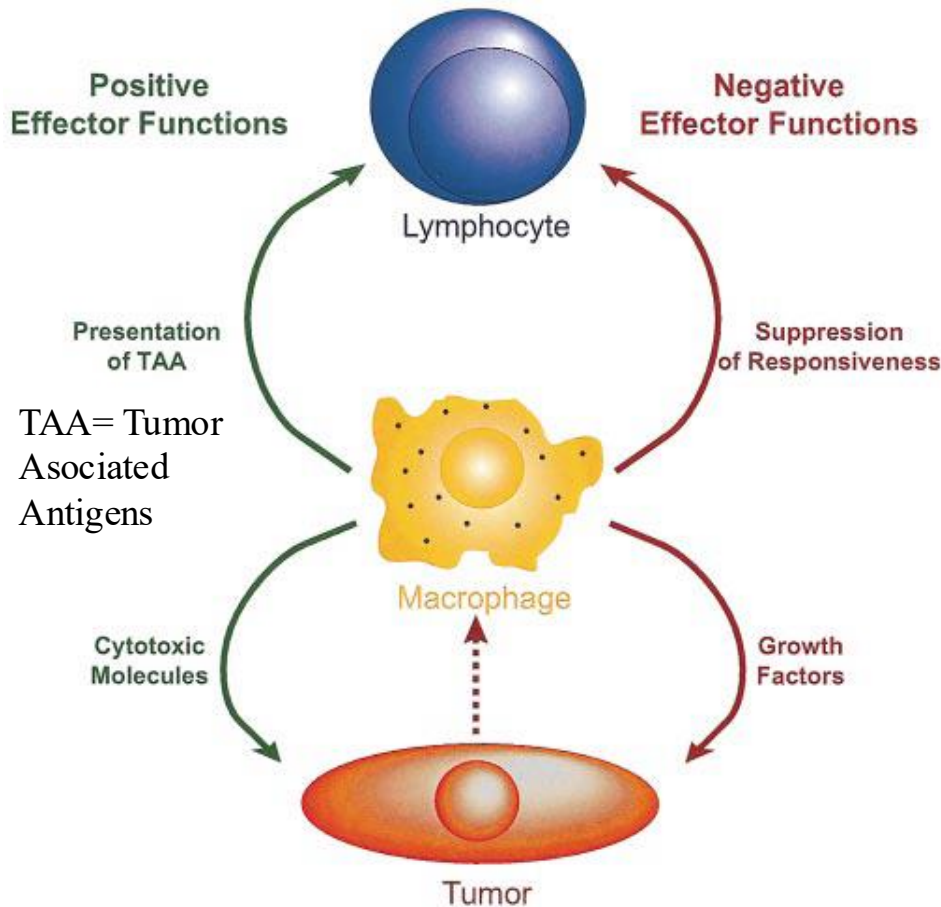
- 1. Tumor-associated macrophages (TAM)**
- 2. Neutrophils**
- 3. Dendritic cells (DC)**
- 4. Mast cells**
- 5. Eosinophils**

# *1) Tumor-associated macrophages (TAM)*

**Monocytes are attracted by cytokines and chemokines (CSF-1, GM-CSF, MCP-1), released by tumor cells or cells of the tumor microenvironment, and once within the tumor, became **TAM!!!****



# *Infiammazione e cancro: ruolo dei macrofagi*



## **Macrofagi protettivi (M1)**

- ✓ Risposte Th1
- ✓ Infiammazione di tipo I, reazione di ipersensibilità ritardata
- ✓ Uccisione dei parassiti intracellulari
- ✓ Resistenza ai tumori
- ✓ Produzione di IL-1, IL-12, IL-23

## **Macrofagi associati a tumori avanzati (macrofagi M2)**

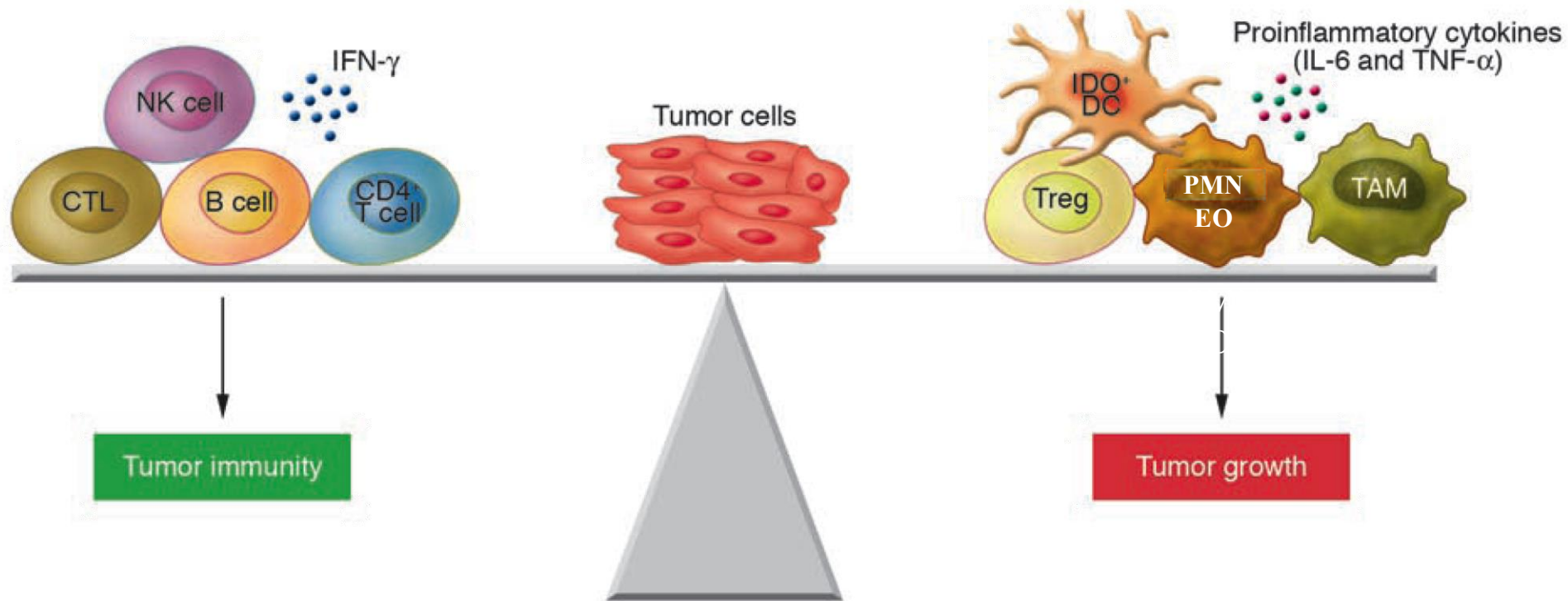
- ✓ Risposte Th2
- ✓ Infiammazione di tipo II, allergia
- ✓ Uccisione e incapsulamento dei parassiti
- ✓ Deposizione della matrice e rimodellamento
- ✓ Promozione tumorale
- ✓ Produzione di IL-10 e TGF- $\beta$

Elgert KD, Alleva DG, Mullins DW.  
Tumor-induced immune dysfunction: the  
macrophage connection.  
J Leukoc Biol. 1998;64:275-90.

Schema modificato da Porta C, Larghi P, Rimoldi M,  
Totaro MG, Allavena P, Mantovani A, Sica A.  
Cellular and molecular pathways linking inflammation  
and cancer.

Immunobiology. 2009;214:761-77.

# *THE IMMUNE SYSTEM IS A “DOUBLE-EDGED SWORD”*



Cells of both the innate and adaptive arms of the immune system can mediate antitumor immunity, including CTLs, CD4<sup>+</sup> T cells, B cells, and NK cells. However, as tumors progress, they often develop ways in which to escape immune recognition. For example, they can induce the production of proinflammatory cytokines, the expression of IDO by APCs, and the differentiation of Tregs and various suppressor cells of myeloid origin. TAM, tumor-associated macrophage.

## *Immuno-terapia: strategie di trattamento nell'uomo con citochine*

| <b>Cytokines as cancer therapy</b> |   |
|------------------------------------|---|
| IFN-alpha                          | Enhances tumor antigen presentation and cytotoxicity (systemic)                             |
| IFN-gamma                          | Enhances tumor antigen presentation and cytotoxicity (systemic, local)                      |
| IL-2                               | Enhances NK cell and CD8 T cell function; increases vascular permeability (systemic, local) |
| GM-CSF                             | Enhances tumor antigen presentation (systemic, local)                                       |
| TNF-alpha                          | Induces tumor cell apoptosis; activates endothelium and granulocytes (local)                |

Modificato da Dranoff G.  
Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy.  
Nat Rev Cancer. 2004;4:11-22.

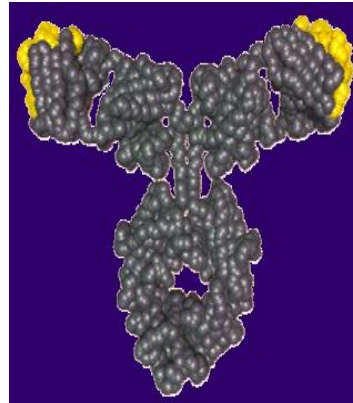
*Trastuzumab [un anticorpo diretto contro  
l'human epidermal growth factor receptor 2 (HER-  
2)]*

*[nome commerciale HERCEPTIN]:*

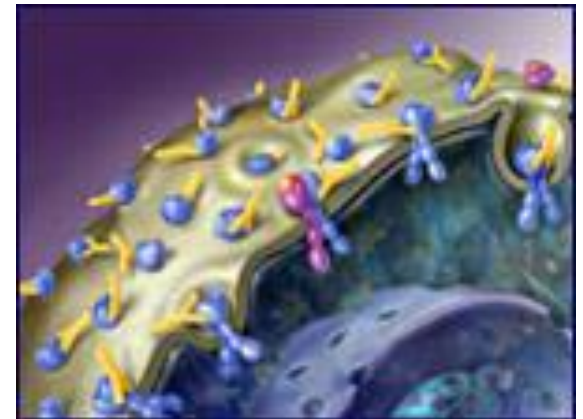
*Storia di un Successo...*



**HER-2 iperespresso**



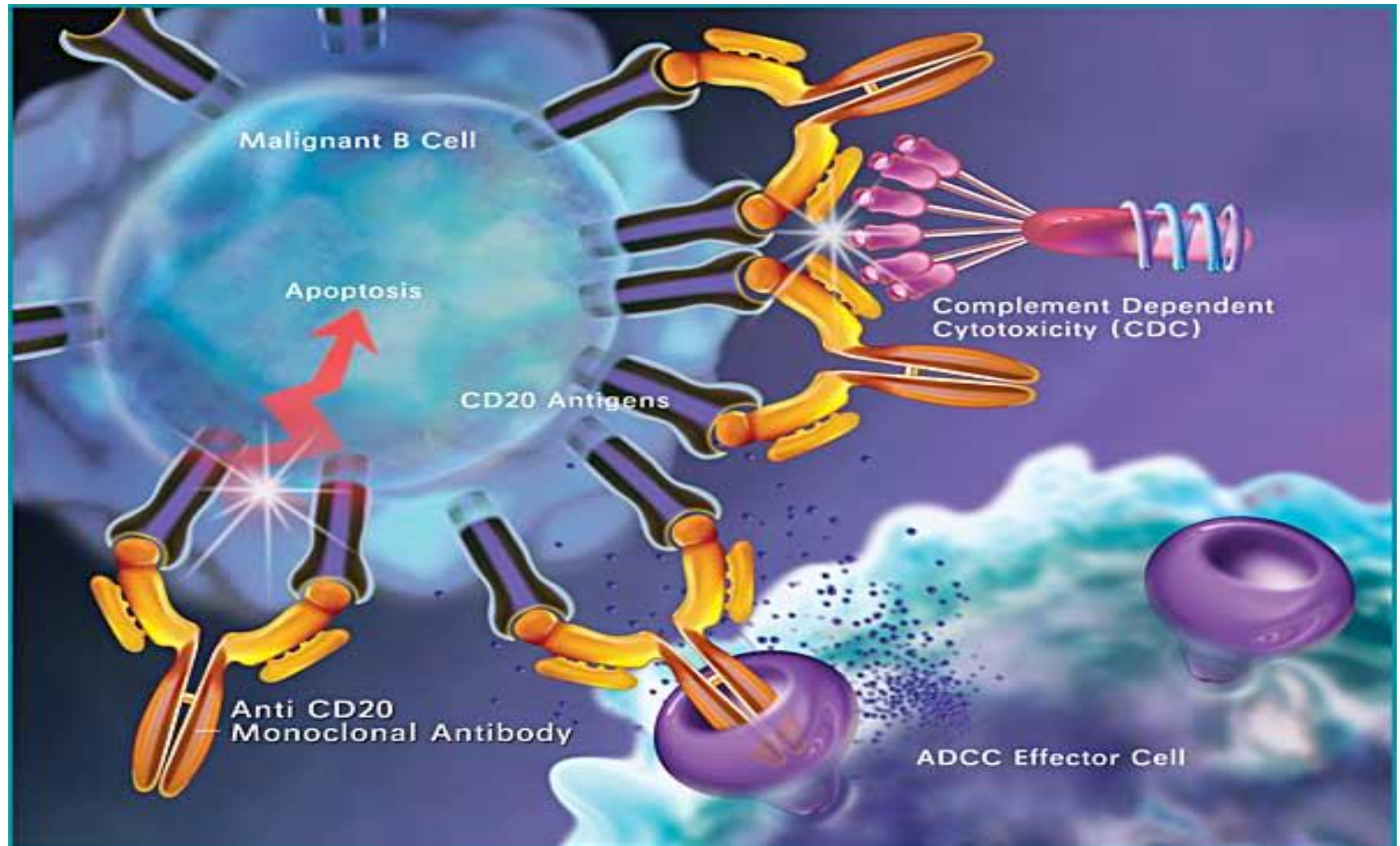
**HERCEPTIN**



**HERCEPTIN blocca HER-2**



*Rituximab [un anticorpo diretto contro l'antigene CD20 overespresso da linfociti B tumorali]:  
Storia di un altro Successo...*

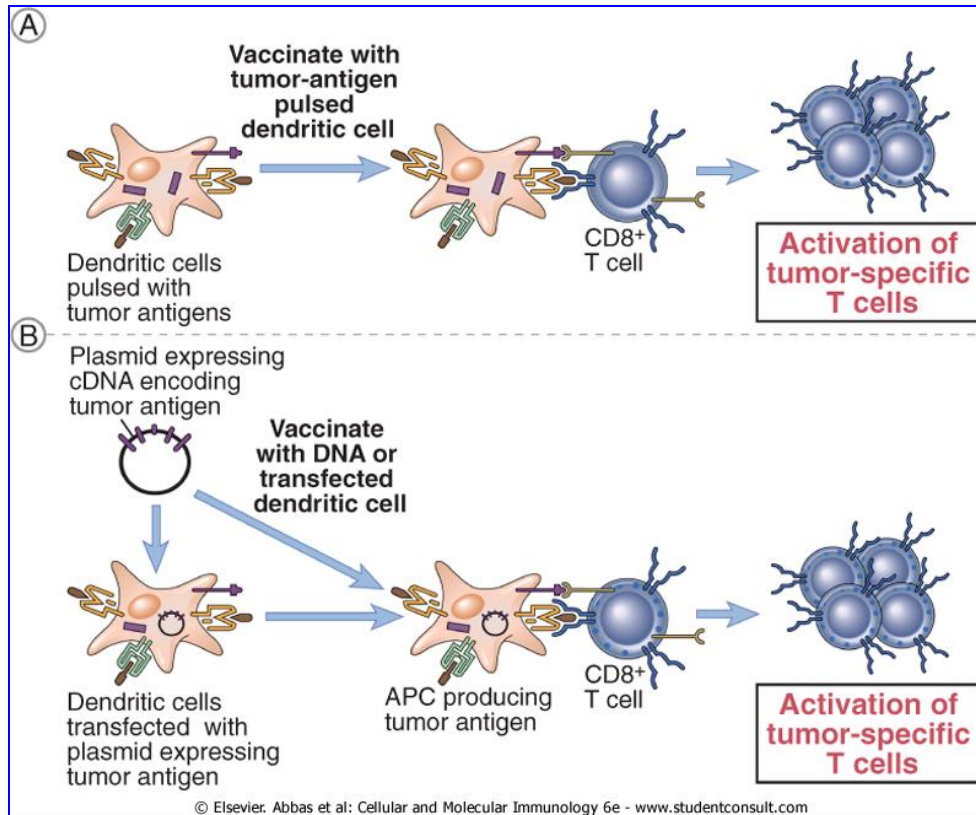


## *...e storia di un molti altri successi !!!*

**Table 1 Therapeutic mAbs approved for use in oncology**

| Generic name (trade name)                                 | Origin                                  | Isotype and format                        | Target           | Indication                   | Year approved by FDA |
|---|---|---|------------------|------------------------------|----------------------|
| Unconjugated mAbs   |   |   |                  |                              |                      |
| Trastuzumab<br>(Herceptin)                                | Humanized                               | Human IgG1                                | HER2/ <i>neu</i> | Breast cancer                | 1998                 |
| Rituximab<br>(Rituxan)                                    | Murine-human chimeric                   | Human IgG1                                | CD20             | Lymphoma                     | 1997                 |
| Cetuximab<br>(Erbix)                                      | Murine-human chimeric                   | Human IgG1                                | EGF receptor     | Colorectal cancer            | 2004                 |
| Bevacizumab<br>(Avastin)                                  | Murine-human chimeric                   | Human IgG1                                | VEGF             | Colorectal, lung cancers     | 2004                 |
| Alemtuzumab (Campath-1H)                                  | Humanized                               | Human IgG1                                | CD52             | Chronic lymphocytic leukemia | 2001                 |
| Immunoconjugates  |   |   |                  |                              |                      |
| Ibritumomab tiuxetan<br>(Zevalin) together with rituximab | Murine                                  | <sup>90</sup> Y-radiolabeled murine IgG1  | CD20             | Lymphoma                     | 2002                 |
| Tositumomab and <sup>131</sup> I tositumomab<br>(Bexxar)  | Murine                                  | <sup>131</sup> I-radioabeled murine IgG2a | CD20             | Lymphoma                     | 2003                 |
| Gemtuzumab<br>(Myelotarg)                                 | Human (drug derived from streptomycete) | Human IgG4 conjugated to calicheamicin    | CD33             | Acute myelogenous leukemia   | 2000                 |

# *Immuno-terapia: strategie di trattamento nell'uomo con vaccini anti-tumorali*



✓ **Peptidi antigenici**

✓ **Cellule dendritiche pulstate con peptidi antigenici**

✓ **Antigeni tumorali (proteine)**

✓ **Cellule tumorali irradiate**

✓ **Proteine da stress (Heat Shock Proteins) isolate dal tumore**

✓ **Cellule dendritiche trasfettate con DNA codificanti per antigeni tumorali**

✓ **DNA plasmidici e vettori microbici codificanti per antigeni tumorali**

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, "Cellular and Molecular Immunology", Elsevier (6<sup>o</sup> edizione, 2007)

# Prevenzione dei tumori: quali individui trattare?

- ✓ Individui con **malattia residua minima**, per prevenire le recidive del tumore e prolungare la sopravvivenza senza malattia
- ✓ Individui **sani con aumentato rischio di cancro** (ad es. individui geneticamente predisposti, persone esposte a carcinogeni esogeni oppure portatori di lesione pre-neoplastiche multifocali)

= > Attenzione alla lunga latenza dello sviluppo tumorale!

E' preferibile scegliere come antigeni bersaglio proteine essenziali alla trasformazione tumorale

Come indurre immunità di lunga durata?

Come misurare la risposta immunitaria protettiva?

Come evitare il rischio di reazioni auto-immunitarie?