

# RICERCA CURA e PREVENZIONE

NOTIZIE DALL'ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA E DAL CENTRO CARDIOLOGICO MONZINO

OTTOBRE 2017

GLOBAL EDITION

N.°13 Ottobre 2017. Editore Fondazione IEO-CCM, via Ripamonti 435, 20141 Milano. Tel. 39.02.57489798 www.fondazioneieoccm.it - fondazione@ieo.it Stampa periodica registrata al tribunale di Milano (n.° 537 di 7/11/2011) Direttore Responsabile Gabriella Pravettoni - Curatore Editoriale Francesca Massimino - Comitato di Redazione Barbara Cossetto, Cesare Fiorentini, Donata Francese, Roberto Orecchia, Pier Giuseppe Pelicci, Daniela Pezzi, Elena Tremoli - Segreteria di Redazione Marta Medi - Fotografie Archivio Fondazione IEO-CCM. Poste Italiane SpA - Sped. in Abb. Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L.27/02/2004 n.46) art.1, comma 1, LO/MI

## Dalla medicina di precisione alla medicina della persona

di Pier Giuseppe Pelicci, Direttore Dipartimento di Oncologia Sperimentale IEO e Elena Tremoli, Direttore Scientifico Centro Cardiologico Monzino

Il termine "Precision Medicine" si è diffuso a partire dal 2015, quando l'allora presidente degli Stati Uniti d'America, Barack Obama, lanciò la "Precision Medicine Initiative". Negli USA i pazienti si sottopongono a una serie di analisi, anche genetiche, e i dati raccolti, insieme ai dati clinici, sono convogliati in un enorme database che sarà poi la chiave per la scelta della cura personalizzata: la migliore disponibile, mirata per ogni paziente. Il perno della medicina di precisione sta quindi nell'emergente scienza dei dati, nelle tecnologie informatiche e nel modo con cui vengono applicate. Dall'imaging per la diagnosi, alla robotica in chirurgia, al sequenzia-

mento del DNA, che avviene con tecniche sempre più avanzate ed efficienti come il next generation sequencing, tutto passa dalla digitalizzazione. Si tratta ora di archiviare elettronicamente la mole immensa di dati raccolti, per condividerli e renderli consultabili sia clinicamente, per la ricerca della terapia giusta, sia scientificamente per lo studio di nuovi farmaci.

Va sottolineato però che la rivoluzione che ne nascerà non sarà solo digitale. La genomica, per esempio, sarà sempre più presente nella medicina e diventerà raro curare una malattia senza integrare i dati genetici a quelli personali del malato. Non solo il suo DNA

dunque, ma anche le sue abitudini di vita: se fuma o no, se beve molto alcol, quale regime alimentare segue, se fa vita sedentaria o pratica attività fisica. In IEO e al Monzino siamo già molto attivi su questo fronte. La valutazione di grandi quantità di dati sanitari ottenuti da cartelle cliniche elettroniche, da immagini sempre più avanzate e dai biomarcatori, ci permetterà di distinguere le differenti presentazioni nel singolo individuo delle diverse malattie, indicando così la strada per terapie personalizzate in ambito oncologico e cardiovascolare.

Si pone tuttavia ora un problema di riorganizzazione dei sistemi sanitari e in

particolare degli ospedali, dove oggi in alcuni casi si cura ancora consultando i protocolli. Urge cambiare, senza averne paura: aprire la strada alla personalizzazione non significa che non esisteranno più regole e vigerà il solo arbitrio del singolo ospedale o del singolo medico. Ciò che sparirà è l'omogeneizzazione delle terapie. Mentre si affermerà sempre più la Medicina della Persona, sorella della Medicina di Precisione. Il medico, avrà più tempo per dialogare con il suo paziente e conoscerlo profondamente, con le sue aspettative e il suo progetto di vita che nessun super-archivio potrà mai raccontare. ■

## INDICE

DALLA MEDICINA DI PRECISIONE ALLA MEDICINA DELLA PERSONA pag. 1 • EREDITARIETÀ DEI TUMORI E TEST GENETICI pag. 2 • LE MUTAZIONI SOMATICHE DEI TUMORI pag. 2 • DATABASE PER CREARE NUOVA CONOSCENZA pag. 2 • STUDIARE IL DNA PER PROTEGGERE LE CORONARIE pag. 3 • QUANDO LA TERAPIA PASSA DALLA MEDICINA PERSONALIZZATA pag. 3 • IL SERVIZIO DI GENETICA AL MONZINO pag. 3 • 21 BORSE DI STUDIO A GIOVANI RICERCATORI pag. 4 • UN SORRISO PER LA RICERCA pag. 4 • LISTA SOLIDALE pag. 4 • NATALE SOLIDALE pag. 4 • CHRISTMAS CHARITY GALA pag. 4 • COME SOSTENERE LA FONDAZIONE IEO-CCM pag. 4 • BENEFICI FISCALI PER CHI DONA pag. 4

# RICERCA CURA e PREVENZIONE

## EREDITARIETÀ DEI TUMORI E TEST GENETICI

Un'intervista a **Loris Bernard**, Dipartimento di Oncologia Sperimentale, Coordinatore Laboratorio Clinical Genomics, IEO

### Cosa c'entrano i geni con i tumori?

La biologia molecolare negli ultimi dieci anni ha evidenziato la natura genetica dei tumori. Si è di conseguenza formalizzato il concetto secondo cui le tante e diverse malattie che definiamo "cancro", sono tutte caratterizzate dalla crescita incontrollata e invasiva di una cellula che ha accumulato nel tempo un numero critico di **alterazioni genetiche**.

### Cosa significa precisamente?

La trasformazione di una cellula da sana a tumorale avviene per l'accumulo di mutazioni in **tre categorie di geni** coinvolti nella crescita e nel differenziamento cellulare: **i proto-oncogeni, i geni oncosoppressori e i geni del riparo del DNA**.

### In che modo si "eredita" una mutazione?

Quando una mutazione in queste categorie di geni è presente nelle **cellule germinali** (ovocita o spermatozoo), può essere trasmessa alle generazioni successive e l'individuo che la eredita ha un rischio di sviluppare la malattia maggiore rispetto alla popolazione generale. In questi casi si parla di tumori **"eredo-famigliari"**.

### Quanti sono i tumori che hanno un'origine ereditaria?

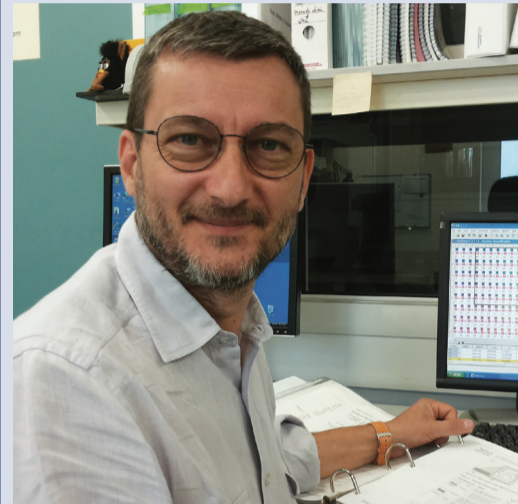
I tumori eredo-famigliari sono stimati globalmente attorno al **10-20%**. Questo significa che le mutazioni genetiche che portano allo sviluppo della malattia nella maggior parte dei casi non vengono ereditate, ma sono riconducibili a fattori di rischio di

tipo **"ambientale"**, dipendono cioè da comportamenti scorretti, come per esempio il fumo o un'alimentazione sbilanciata.

### A cosa servono i test genetici?

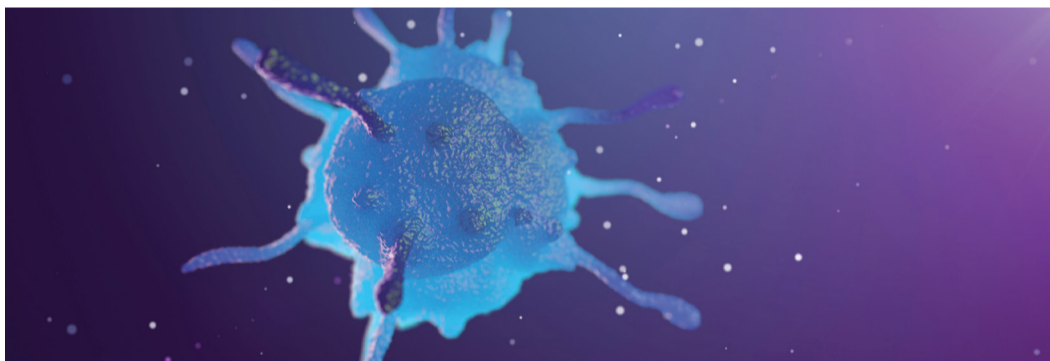
Per le patologie di cui è noto il gene mutato, i test genetici permettono di identificare i portatori asintomatici del difetto genetico. Questo consente di intervenire con percorsi di **prevenzione personalizzata** o, in caso di malattia, di mettere in atto **terapie mirate**. Fino a poco tempo fa era possibile indagare solo uno o pochi geni nello stesso momento, oggi invece i laboratori di biologia molecolare sono in grado di controllare con un unico test genetico la presenza di mutazioni in centinaia di geni contemporaneamente. Per usare una metafora, se individuare una mutazione in un gene corrisponde a riconoscere una **nota**

**stonata** in un pezzo strumentale, attualmente siamo in grado di riconoscere con un solo esame le note stonate prodotte in una sinfonia da una intera orchestra. ■



## Le mutazioni somatiche dei tumori

di **Luca Mazarella**, Sviluppo nuovi farmaci e terapie innovative, IEO



Come qualunque studente ad un esame scritto sa bene, copiare non è così semplice. Ogni volta che una cellula si divide, tre miliardi di lettere del suo genoma devono essere ricopiati. Tuttavia, ad ogni replicazione si verificano circa trenta errori, e quando il processo è disturbato dai "soliti noti" (fumo, alimentazione scorretta, alcuni agenti chimici, raggi UV, eccetera) il tasso di errore aumenta molto.

Questi errori sono detti **mutazioni "somatiche"**, vale a dire avvenute nel **corpo maturo**, per distinguerle da quelle della linea germinale che si trasmettono per via ereditaria. La stragrande maggioranza delle mutazioni in realtà è irrilevante, tuttavia occasionalmente la funzione codificata dal gene mutato può essere stravolta. Quando il gene coinvolto è un cosiddetto **oncogene** o **oncosoppressore**, si ha la trasformazione di una cellula da normale a tumorale (mutazioni "driver"). Per fare un tumore ci vogliono più driver, ed esistono molteplici combinazioni possibili, rendendo ogni tumore diverso dagli altri. La comprensione di questo principio è alla base della **medicina di precisione**, che tenta di

individuare la modalità ideale di trattamento in base al profilo mutazionale di ogni paziente.

Per molto tempo i ricercatori sono andati a cercare queste **mutazioni "driver"** una ad una mediante tecniche laboriose, con la pazienza di un pescatore che attende che il pesce abbocchi all'amo. Di ogni paziente si poteva caratterizzare solo una minima frazione delle mutazioni, creando una medicina per così dire "imprecisa". Da circa una decina di anni, alcune fondamentali innovazioni tecnologiche hanno consentito di studiare centinaia di mutazioni **contemporaneamente**, e dalla pesca all'amo si è passati alle reti. Questo ci ha consentito in poco tempo di distinguere, per esempio, quei tumori che appaiono inizialmente identici ma evolvono diversamente. Possiamo quindi selezionare meglio i pazienti per **terapie sempre più mirate**. Infine si è compreso che molte mutazioni, anche se non "driver", sono riconosciute dal sistema immunitario, ed è contro di queste che si può riattivare una risposta terapeutica utilizzando i nuovi **farmaci immunoterapici**. ■

## DATABASE PER CREARE NUOVA CONOSCENZA

di **Alessandro Guida**, Dipartimento di Oncologia sperimentale IEO

L'emergere di tecnologie per il sequenziamento del DNA e la loro applicazione in oncologia, ha dettato la necessità di sviluppare strumenti informatici denominati **"database prescritzionali"**. Questi database svolgono tre importanti funzioni.

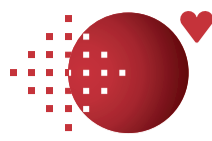
La prima, è quella di archiviare e **organizzare i dati** genomici che vengono prodotti durante l'attività clinica. Il volume di dati generato è infatti molto elevato e complesso, rendendone impraticabile il trattamento senza il supporto di strumenti automatizzati.

La seconda, è quella di fornire un punto d'incontro tra la **realtà clinica e la ricerca scientifica**. Il rapido passo con cui la scienza sta avanzando, infatti, costringe i medici ad investire una grande quantità di tempo per rimanere costantemente informati: i database prescritzionali permettono di facilitare l'integrazione delle ultime novità scientifiche direttamente nella realtà clinica. In

generale, un database prescritzionale è in grado di annotare il profilo genetico del paziente e identificare tutte le alterazioni somatiche patogeniche al momento conosciute. Non solo, la sua utilità si estende anche sul lato clinico fornendo per ogni singola alterazione genetica informazioni sulle **possibilità terapeutiche**, sulla resistenza e l'**interazione con farmaci**. Considerando il fatto che ogni paziente può sviluppare più di un'alterazione somatica tra le migliaia alterazioni genetiche possibili, diventa evidente l'importanza di questo strumento come supporto decisionale per il medico curante.

Infine, la raccolta di dati genomici permette di generare **nuova conoscenza**. I dati che popolano i database prescritzionali sono il contributo dei pazienti che hanno generosamente permesso il trattamento dei loro dati ai fini della ricerca, creando le basi per la cura delle generazioni future. ■





# RICERCA CURA e PREVENZIONE

## STUDIARE IL DNA PER PROTEGGERE LE CORONARIE

Intervista a **Gualtiero Colombo**, Responsabile dell'Unità di Immunologia e Genomica Funzionale, Centro Cardiologico Monzino



### Che cos'è l'aterosclerosi coronarica?

Le coronarie sono le arterie che portano sangue al cuore e gli assicurano rifornimento di ossigeno e fattori nutritivi. Come tutte le arterie del nostro corpo, anche le coronarie col passare degli anni sono soggette ad aterosclerosi, un processo di invecchiamento che porta alla formazione sulla parete dell'arteria di depositi, noti con il nome di placche aterosclerotiche, che restringono il lume arterioso riducendo il flusso di sangue diretto al cuore.

### Come si manifesta clinicamente l'aterosclerosi?

L'aterosclerosi coronarica può manifestarsi in forme acute (angina instabile, infarto) oppure in forme stabili (ischemia silente, angina da sforzo). Il modo in cui si manifesta la malattia coronarica è decisivo per la prognosi del paziente: la mag-

gioranza degli eventi più severi (morte o scompenso cardiaco) sono infatti la conseguenza di una manifestazione acuta, mentre le forme stabili sono caratterizzate da un decorso più favorevole. Queste sindromi cliniche vengono accomunate sotto la definizione di "cardiopatia ischemica", pur avendo caratteristiche molto diverse tra loro.

### Cosa avete riscontrato?

Nel tempo abbiamo osservato che la modalità di presentazione della malattia sembra essere costante in una persona: alcuni pazienti manifestano soltanto episodi acuti, mentre altri sembrano immuni da eventi drammatici anche in presenza di un grado avanzato di aterosclerosi delle coronarie.

### Quindi gli esiti più gravi non corrispondono ad occlusioni più severe delle coronarie?

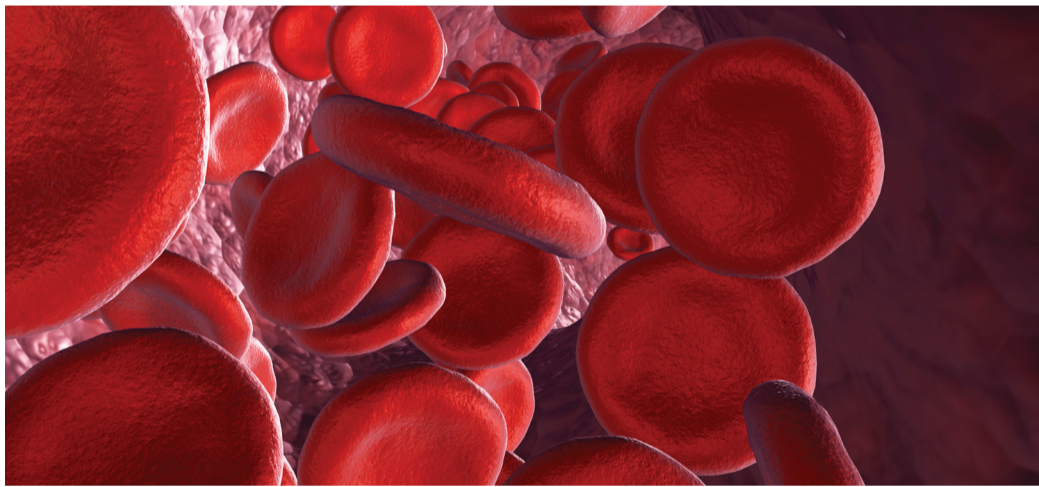
Esatto. Diversamente da quanto sembrerebbe intuitivo, la gravità della malattia

coronarica non è direttamente proporzionale all'estensione dell'aterosclerosi. Al contrario, lesioni coronariche non ostruttive - e pertanto non rilevabili dai tradizionali test da sforzo - possono essere responsabili di forme acute della malattia. E non è tutto: solo una piccola percentuale delle placche aterosclerotiche potenzialmente critiche dà effettivamente luogo a infarto cardiaco.

### Lo studio del DNA può aiutare a capire più a fondo il perché?

Noi crediamo di sì. Al Centro Cardiologico Monzino stiamo conducendo uno studio avanzato che, mettendo insieme dati clinici e biochimici, TAC, analisi genomiche sul DNA e sui suoi prodotti (RNA), ci aiuterà a capire quali siano i fattori che predispongono a manifestazioni acute della malattia. Si tratta di un approccio innovativo di medicina di precisione per individuare biomarcatori integrati (RNA/TAC/biochimici) che ci permetteranno di identificare, tra i pazienti con aterosclerosi coronarica, chi svilupperà una forma acuta di cardiopatia ischemica, chi una forma stabile e chi non svilupperà affatto la malattia. Sarà possibile allora mettere a punto protocolli di prevenzione e cura personalizzati ed efficaci. ■

## QUANDO LA TERAPIA PASSA DALLA MEDICINA PERSONALIZZATA



La cardiomiopatia aritmogena è una malattia genetica che colpisce di solito i giovani atleti e rappresenta la causa più diffusa della morte improvvisa. È determinata da mutazioni nel DNA che, con modalità fino a oggi poco chiare, provocano un progressivo accumulo di **grasso nel cuore**. Questo ne impedisce il corretto funzionamento e può dare origine a cortocircuiti elettrici che possono determinare l'arresto cardiaco. «Si tratta di una malattia subdola - commenta **Elena Sommariva** dell'Unità di Biologia Vascolare e Medicina Rigenerativa del Monzino, guidata dal Prof. Giulio Pompilio, e coordinatrice dello studio - perché si manifesta con aritmie che possono essere letali anche alla loro prima comparsa e attualmente la ricerca non è ancora arrivata a mettere a punto armi terapeutiche efficaci». Il Centro Cardiologico Monzino si è fat-

to promotore di un progetto di ricerca ambizioso, con la collaborazione di quattro importanti partner Europei, che a partire dalla caratterizzazione del **DNA** riesce a mettere a punto innovativi modelli cellulari personalizzati per ciascun paziente, una sorta di modello di **"cuore in provetta"**. «Si tratta di una nuova visione di ricerca scientifica che parte dai pazienti, dalla loro disponibilità e collaborazione - conclude Elena Sommariva - ed è volta ad avere ricadute positive in termini terapeutici sui pazienti stessi. Oltre ad aiutarci a capire il ruolo che ciascun tipo di cellula cardiaca ha nello sviluppo della malattia, il progetto si propone infatti di **testare farmaci** e fattori in grado di prevenirne le manifestazioni più severe. L'aspettativa è che ad ogni diverso difetto genetico alla base della malattia, un domani, corrisponda una cura specifica». ■

## Il servizio di genetica al Monzino



Alcune patologie cardiovascolari possono essere associate a mutazioni di uno o più geni che aumentano il rischio di comparsa della malattia.

### È il caso di:

- alcune patologie dell'aorta, come per esempio l'aneurisma dell'aorta toracica ascendente
- aritmie cardiache associate a cardiopatie geneticamente determinate, come la cardiomiopatia aritmogena, responsabile delle morti improvvise dei giovani atleti
- cardiomiopatie dilatative e ipertrofiche
- ipertensione arteriosa polmonare.

Una moderna gestione di queste malattie comprende dunque un approccio che include l'analisi genetica molecolare. L'esame analizza porzioni specifiche di DNA allo scopo di identificare anomalie presenti nel patrimonio genetico responsabili di predisporre a una particolare malattia. Al Centro Cardiologico Monzino questo esame è disponibile e viene proposto ad alcuni casi selezionati di pazienti con lo scopo non solo di confermare la diagnosi, ma anche mettere in atto percorsi terapeutici "su misura" e identificare i soggetti a rischio all'interno del nucleo familiare, vale a dire riconoscere tra i parenti diretti del paziente chi è predisposto a sviluppare quella stessa malattia. Questo consente di mettere in atto eventuali percorsi di prevenzione dedicati, o pianificare controlli periodici utili a individuare precocemente la malattia qualora si presenti e quindi intervenire per tempo. ■

OTTOBRE 2017

# RICERCA CURA e PREVENZIONE

Sono 21 i giovani ricercatori che quest'anno hanno vinto una Borsa di Studio della nostra Fondazione IEO-CCM.



È solo grazie al sostegno dei nostri donatori che possiamo coltivare questi giovani talenti della medicina oncologica e cardiovascolare.

Con l'assegnazione delle 21 borse di studio miglioreremo cure e trattamenti, sperimentaremo nuove tecnologie diagnostiche, investiremo sulla diffusione della prevenzione e della diagnosi precoce.

**GRAZIE DI CUORE  
PER ESSERE PARTE DEL FUTURO  
CHE STIAMO COSTRUIENDO INSIEME!**



## LISTA SOLIDALE

In occasione di compleanni, anniversari, pensionamenti o qualsiasi altro momento di festa, festeggiate in modo unico: al fianco dei medici e ricercatori dello IEO e del Monzino proponendo ai vostri invitati una donazione per la Ricerca anziché il solito regalo.

Sono in tanti che hanno fatto questa scelta, come Leonardo e Marisa, che per i loro 40 anni insieme hanno deciso di condividere la loro felicità con noi, invitando i cari a fare una donazione a favore della Ricerca.



**INSIEME, POSSIAMO.**

Per informazioni:  
silvia.giacinto@ieo.it oppure  
02.57489798

## UN SORRISO PER LA RICERCA



Alessandro: 20 anni, capelli e occhi castani, carnagione mediterranea. Alto, fisico asciutto, barba ben curata, piercing sull'orecchio fatto in terza media, col permesso di mamma dopo un'interrogazione di storia andata bene.

Mio fratello è un ragazzo allegro, solare, coinvolgente, casinista. È coraggioso e forte. Protegge chi ama ed è generoso. Alessandro, come tutti i suoi coetanei, ha tanti progetti, sogni e speranze.

La malattia è arrivata come un fulmine a ciel sereno e, dopo solo 11 mesi, si è portata via Alessandro. Ci siamo sentiti impotenti, vulnerabili, sconfitti. Per mesi l'unico sentimento che abbiamo provato è stata la disperazione, l'incredulità, la rabbia.

Ma Alessandro ci aveva lasciato qualcosa di grande: il suo sorriso, la sua forza, il suo coraggio, ma soprattutto la sua gioia di vivere, una gioia fatta di sacrificio, sofferenza e tenacia.

E con la sua stessa gioia di vivere abbiamo deciso di intraprendere una nuova sfida: **sostenere la Ricerca, dando voce a quello che era un desiderio di Alessandro, e cioè approfondire la conoscenza della sua patologia**, purtroppo rara: un tumore neuroendocrino ad origine sconosciuta.

Il 1 luglio ad Alife, piccolo paesino della provincia di Caserta, si è tenuto il primo evento di beneficenza in onore di Alessandro: "Un sorriso per la Ricerca", un evento di informazione e testimonianza sulle patologie oncologiche, ma anche un momento di musica, festa e soprattutto sorrisi.

Grazie a tutti coloro che con interesse e positività hanno partecipato all'evento e l'hanno reso straordinario siamo riusciti a fare il primo di una lunga serie di passi che intendiamo fare per far sì che la Ricerca possa crescere e per tenere sempre acceso il meraviglioso sorriso di Alessandro!

Federica, sorella di Alessandro

## NATALE SOLIDALE

Anche in occasione delle festività natalizie è possibile condividere con dipendenti, colleghi, clienti e fornitori un investimento per il futuro di tutti: proponga alla sua Azienda di destinare il consueto budget natalizio alla Ricerca. È un modo per contribuire concreta-

mente a importanti progetti di ricerca, ma è anche testimonianza dell'impegno concreto di Responsabilità Sociale di Impresa.

A fronte di ogni donazione, invieremo una preziosa pergamena personalizzabile con il logo dell'Azienda ed una frase d'auguri da concordare.

**Per le Aziende ed i privati è possibile augurare buone feste anche con gli omaggi natalizi solidali, scopri quali sul sito [www.fondazioneieoccm.it](http://www.fondazioneieoccm.it) nella sezione SHOP SOLIDALE.**



## COME SOSTENERE LA FONDAZIONE IEO-CCM

### RICERCA ONCOLOGICA

- **In posta:** c/c 28615243 intestato a Fondazione IEO-CCM
- **In banca:** IBAN IT 38 R 05696 01600 000018569X75 intestato a Fondazione IEO-CCM

### RICERCA CARDIOVASCOLARE

- **In posta:** c/c 1020447361 intestato a Fondazione IEO-CCM
- **In banca:** IBAN IT 92 B 02008 01646 000102833772 intestato a Fondazione IEO-CCM

**ONLINE:** con carta di credito sul sito [www.fondazioneieoccm.it](http://www.fondazioneieoccm.it) indicando in causale ricerca oncologica oppure ricerca cardiovascolare

## BENEFICI FISCALI PER CHI DONA

Per le **PERSONE FISICHE** le donazioni sono deducibili nella misura massima del 10% del reddito imponibile o fino a 70.000€ (vale il minore dei due limiti). Decreto Legge 14.3.2005 n°35 art.14 e Decreto Presidente Consiglio dei Ministri 04.02.2015.

Per le **PERSONE GIURIDICHE** le donazioni sono interamente deducibili senza limite d'importo. Legge 23.12.2005 n° 266 art.1 comma 353 e Decreto Presidente Consiglio dei Ministri 04.02.2015.

I fondi destinati ad una specifica divisione clinica o ad un particolare progetto, verranno utilizzati secondo le finalità del donatore nella misura del 90% dell'importo erogato. Gli eventuali fondi residui dei progetti vincolati verranno utilizzati per progetti afferenti alla stessa area di ricerca. Saranno periodicamente pubblicate le informazioni sulla destinazione dei fondi ricevuti.

PER OTTENERE LA DEDUCIBILITÀ è necessario allegare il documento idoneo attestante il versamento effettuato alla propria dichiarazione dei redditi (ad es. contabile bancaria, estratto conto della carta di credito, ricevuta del bollettino postale), non sono quindi deducibili i versamenti in contanti ma solamente quelli effettuati attraverso il sistema bancario o postale (anche online).



L'annuale **Christmas Charity Gala** organizzato dalla Fondazione IEO-CCM finanzia le attività di cura, prevenzione e ricerca svolte allo IEO e al Monzino. Un'occasione di festa, ma soprattutto un grande momento dedicato al sostegno della Ricerca scientifica per dare un futuro migliore a tutti.

**Quest'anno si svolgerà mercoledì 29 novembre 2017 presso l'esclusiva cornice dell'Hotel Four Seasons di Milano, in via del Gesù 6/8 Milano.**

Per info su sponsorizzazioni e prenotazioni:  
[rosalia.enrico@ieo.it](mailto:rosalia.enrico@ieo.it)  
oppure 02.57489798.