

IL RUOLO DELL'INFIAMMAZIONE IN ONCOLOGIA: IL CORSO DELL'ASSOCIAZIONE A_IATRIS



Egidio Iorio¹, Chiara De Nuccio², Franca Moretti² e Rossella Canese¹
¹Servizio Tecnico-Scientifico Grandi Strumentazioni e Core Facilities, ISS
²Servizio Tecnico-Scientifico Coordinamento e Supporto alla Ricerca, ISS

RIASSUNTO - Gli studi sull'infiammazione stanno assumendo un ruolo sempre più centrale in oncologia. Nuovi farmaci diretti verso bersagli tumorali potenziano il sistema immunitario del paziente. D'altro canto, l'infiammazione cronica può favorire lo sviluppo del tumore. Cruciale è quindi lo sviluppo di nuove strategie diagnostiche e prognostiche che identifichino nuovi biomarcatori in grado di distinguere la progressione tumorale dalla risposta alla terapia. In questo contesto si muove l'Associazione A_IATRIS (Italian Advanced Translational Research Infrastructure) con il Corso "Biomarcatori e Tecniche di Diagnostica per Immagini nella Valutazione dell'Infiammazione in Oncologia" tenutosi a Roma nel febbraio 2019 e che vedrà una seconda edizione ad Aviano nel febbraio 2020.

Parole chiave: marker biologici; infiammazione; neoplasie

SUMMARY (*The role of inflammation in oncology: the course of the A_IATRIS Association*) - Inflammation studies are playing an increasingly central role in oncology. New tumor targeted drugs enhance the patient's immune system. On the other hand, chronic inflammation can help tumor growth. The development of new diagnostic and prognostic strategies that identify new biomarkers able to distinguish tumor progression from response to therapy is therefore crucial. In this context, the Association A_IATRIS organised the course "Biomarkers and diagnostic imaging techniques in the evaluation of inflammation in oncology" held in Rome last February and which will see a second edition next February in Aviano.

Key words: biomarkers; inflammation; cancer

franca.moretti@iss.it

Negli ultimi anni gli studi sull'infiammazione stanno assumendo un ruolo sempre più centrale in oncologia sia per necessità diagnostiche sia nell'ottica di nuove prospettive terapeutiche.

In questo contesto appare molto promettente lo sviluppo di farmaci diretti verso bersagli tumorali specifici in grado di potenziare il sistema immunitario del paziente. Con l'avvento di questi nuovi farmaci diventa sempre più cruciale la necessità di sviluppare nuove strategie diagnostiche e prognostiche per l'identificazione dei pazienti che potrebbero trarne beneficio. Lo sviluppo della medicina di precisione è in parte dovuto agli incredibili progressi nelle tecnologie degli ultimi due decenni, che hanno portato sia a un sostanziale aumento della conoscenza della biologia

del tumore, che alla disponibilità di biomarcatori relativi ai meccanismi molecolari e cellulari coinvolti nella progressione tumorale e nella risposta alla terapia (1).

Ruolo dei biomarcatori

Oggi per "biomarcatore" si intende una *caratteristica che viene oggettivamente misurata e valutata come indicatore di normali processi biologici, processi patogeni o risposte farmacologiche a un intervento terapeutico* (2). L'integrazione di tutte le informazioni molecolari, cellulari, di imaging, aspetti clinici e demografici che caratterizzano il biomarcatore sono utili per identificare le caratteristiche genotipiche e fenotipiche relative al tumore del singolo paziente. ▶

Numerosi studi hanno dimostrato che l'infiammazione cronica può favorire la genesi del tumore, la sua progressione e la sua capacità di generare metastasi. D'altra parte, anche il tumore stesso può scatenare una risposta infiammatoria creando processi infiammatori e tumorali interconnessi.

In questo contesto diversi studi hanno riportato che alcuni componenti dei tumori possono essere estrusi nel flusso sanguigno e in altri fluidi corporei, e identificati nelle biopsie liquide: DNA tumorale circolante (ctDNA), cellule tumorali circolanti (CTC) o microRNA circolanti (miRNA). Questi biomarcatori circolanti possono essere utilizzati per rivelare il tumore nelle fasi iniziali, per monitorare la progressione del tumore e per rilevare la ricaduta del tumore con un approccio minimamente invasivo. Inoltre, l'accumulo di big data derivanti da approcci multi-OMICS, che vanno dalla genomica alla metabolomica, offrono un'opportunità unica per la scienza della biologia dei sistemi permettendo di rivelare la complessità delle cellule tumorali e le loro interazioni con il microambiente. In futuro, un approccio basato sulla biologia dei sistemi dopo un'opportuna standardizzazione di dati sperimentali e modelli computazionali potrebbe prevedere meglio i cambiamenti fenotipici delle cellule tumorali e le loro interazioni in seguito a trattamenti antitumorali (3, 4).



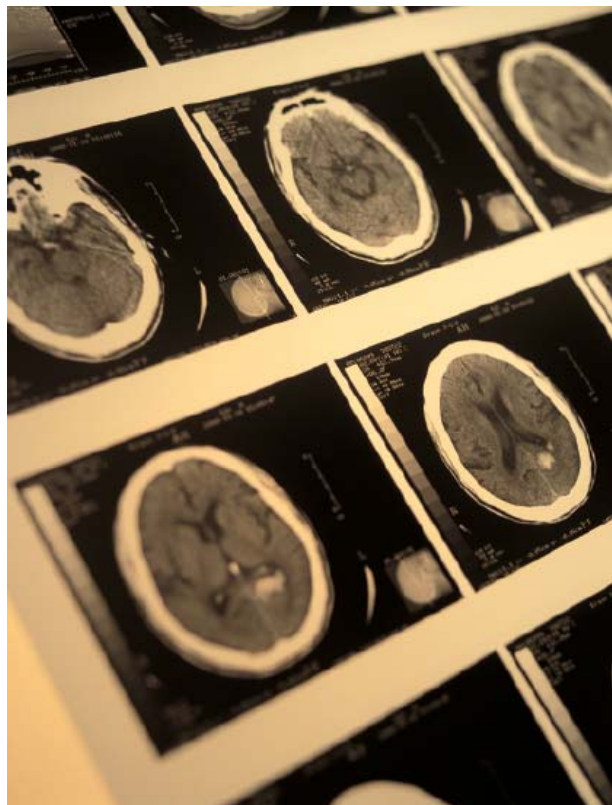
Nonostante i progressi compiuti sia nello sviluppo di nuove tecnologie che nell'utilizzo di diverse matrici biologiche, sono stati effettivamente tradotti in pratica clinica pochi biomarcatori (5, 6). C'è dunque un "gap" tra la ricerca sui biomarcatori e le sue applicazioni cliniche. Questo divario potrebbe essere parzialmente colmato da valutazioni critiche sulla scelta appropriata dei marker tumorali e sullo sviluppo di appropriate linee guida basate sull'evidenza dei loro benefici clinici.

I microambienti tumorali contengono differenti cellule infiammatorie e mediatori che possono essere considerati dei biomarcatori per la diagnosi precoce e lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative. Il microambiente tumorale può favorire o sfavorire la progressione del cancro a causa della presenza di cellule stromali, maligne, immunitarie ed endoteliali. A seconda del loro stato di polarizzazione, diversi sottogruppi di leucociti possono avere una funzione pro o antitumorale attraverso la secrezione di citochine, chemochine o fattori di crescita. Studiare la complessa interazione tra il microambiente tumorale e il sistema immunitario, può permettere la scoperta di nuovi bersagli biologici per l'identificazione del processo infiammatorio o il monitoraggio e il trattamento del tumore.

Ruolo dell'imaging

L'ipossia tumorale è presente in molti tipi di cancro e ha un valore prognostico e predittivo sia per la radioterapia che per la chemioterapia (7). L'ipossia nel cancro è stata associata a fenotipi tumorali aggressivi che sono caratterizzati da rapida progressione, resistenza al trattamento e scarsa prognosi. L'eterogeneità intratumorale delle regioni ipossiche rappresenta anche una sfida per la pratica clinica in oncologia. La quantificazione delle regioni ipossiche in diversi tipi di cancro utilizzando biomarcatori funzionali basati sull'imaging consente la personalizzazione del trattamento (8).

Numerosi studi indicano che una diminuzione del pH extracellulare induce la diffusione delle cellule tumorali attraverso i vasi sanguigni e linfatici peggiorando la prognosi a lungo termine dei pazienti con tumore (9). Questa acidosi extracellulare risultante da aumentati livelli di metaboliti acidi induce un fenotipo più aggressivo, quale l'aumento dell'invasione e della capacità metastatica, chemio-



resistenza e inibizione della risposta immunitaria antitumorale (10). I meccanismi molecolari responsabili di questa riprogrammazione metabolica che si verifica durante l'acidosi rappresentano nuovi bersagli terapeutici.

Nelle ricerche più innovative volte a migliorare la diagnosi e la prognosi dei pazienti, i parametri di imaging sono integrati con biomarcatori molecolari. È quindi auspicabile una più stretta integrazione dell'imaging con i relativi campi biomedici e la creazione di grandi database clinici integrati e condivisibili (11) nonché la creazione di banche di immagini per fornire un ampio set di dati per analisi di radiomica.

Un interessante supporto per i patologi può derivare anche dallo sviluppo della tecnologia di imaging multispettrale *ex vivo* per visualizzare diversi biomarcatori (fino a sei) nello stesso campione (12). Con questa tecnologia è possibile identificare non solo le cellule tumorali, le cellule immunitarie, le cellule stromali e le cellule endoteliali, ma anche l'espressione di alcune molecole (ad esempio, il recettore inibitorio della morte cellulare programmata, PD-1), che sono specifici dei linfociti infiltranti il tumore *in situ* e potrebbero essere predittivi dell'esito clinico in diversi tumori.

L'Associazione A_IATRIS

In questo contesto si colloca un'importante iniziativa dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con l'Associazione A_IATRIS (Italian Advanced Translational Research Infrastructure). L'Associazione rappresenta il nodo italiano dell'Infrastruttura europea EATRIS-ERIC (European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine - European Research Infrastructure Consortium), l'infrastruttura di ricerca dedicata alla medicina traslazionale.

A_IATRIS, formata da 21 istituti italiani di eccellenza e coordinata dall'ISS, si prefigge di rispondere a una delle esigenze primarie del Paese nel campo della salute, ovvero di trasferire velocemente le nuove conoscenze della ricerca biomedica dal laboratorio al letto del paziente, razionalizzando e potenziando l'utilizzo delle risorse umane ed economiche disponibili, e generando nuove e migliori opportunità in termini di ritorno economico e di competitività per il Paese.

L'attività di formazione

Nell'ambito delle attività di formazione, le Piattaforme Biomarcatori e Imaging & Tracer dell'Associazione A_IATRIS hanno promosso l'organizzazione del Corso "Biomarcatori e Tecniche di Diagnostica per Immagini nella Valutazione dell'Infiammazione in Oncologia", che si è tenuto il 22 febbraio 2019 presso l'ISS. ▶



Il Corso, integrando le conoscenze e le competenze delle due Piattaforme (Biomarcatori, Imaging & Tracer), ha messo in evidenza lo stato dell'arte delle più avanzate tecnologie oggi disponibili, le prospettive dei biomarcatori in oncologia e il contributo della diagnostica per immagini al fine di migliorare il percorso diagnostico e il follow-up terapeutico.

L'obiettivo del Corso è stato quello di fornire agli accademici, medici e ricercatori, le conoscenze dei principali biomarcatori oncologici e le loro prospettive di sviluppo, le capacità per valutare le metodologie e la performance diagnostica dei marcatori in relazione alle caratteristiche della patologia e, infine, le conoscenze relative alle tecniche avanzate di imaging.

Pur senza pretesa di essere esaustivo, il Corso ha voluto trattare questi aspetti fondendo due diversi punti di vista, quello dei biomarcatori e quello dell'imaging, ritenendo di portare a una visione più ampia e a prospettive nel trattamento personalizzato del cancro.

Questo approccio originale è stato molto gradito dai partecipanti al Corso e gli argomenti trattati sono stati giudicati di grande importanza per la formazione del personale del Servizio Sanitario Nazionale (l'analisi dei questionari di gradimento



ha riportato un tasso di gradimento del 97%). Allo stesso tempo, il Corso ha risposto agli obiettivi formativi prefissati dall'Associazione A_IATRIS e, sulla base del successo ottenuto, si è deciso di organizzare la seconda edizione del Corso, che si terrà presso il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano il 20 febbraio 2020. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Saracci R. Epidemiology in wonderland: Big Data and precision medicine. *Eur J Epidemiol* 2018;33:245-57.
2. Khleif SN, Doroshow JH, Hait WN. AACR-FDA-NCI Cancer Biomarkers Collaborative consensus report: advancing the use of biomarkers in cancer drug development. *Clin Cancer Res* 2010; 16:3299-3318.
3. Seyhan AA, Carini C. Are innovation and new technologies in precision medicine paving a new era in patients centric care? *J Transl Med* 2019;17:114.
4. Vandenbrouck Y, Christiany D, Combes F, et al. Bioinformatics tools and workflow to select blood biomarkers for early cancer diagnosis: an application to pancreatic cancer. *Proteomics* 2019:e1800489.
5. Olivier M, Asmis R, Hawkins GA, et al. The need for multi-omics biomarker signatures in precision medicine. *Int J Mol Sci* 2019;20(19):4781.
6. Zou J, Wang E. Cancer biomarker discovery for precision medicine: new progress. *Curr Med Chem* 2019; 26(42):7655-71.
7. Forster JC, Marcu LG, Bezak E. Approaches to combat hypoxia in cancer therapy and the potential for in silico models in their evaluation. *Phys Med* 2019;64:145-56.
8. Mapelli P, Zerbetto F, Incerti E, et al. 18F-FAZA PET/CT hypoxia imaging of high-grade glioma before and after radiotherapy. *Clin Nucl Med* 2017;42: e525-6.
9. Thews O, Riemann A. Tumor pH and metastasis: a malignant process beyond hypoxia. *Cancer Metastasis Rev* 2019;38:113-29.
10. Pillai SR, Damaghi M, Marunaka Y, et al. Causes, consequences, and therapy of tumors acidosis. *Cancer Metastasis Rev* 2019;38: 205-22.
11. Weaver O, Leung JWT. Biomarkers and imaging of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2019;210:271-8.
12. Lim JCT, Yeong JPS, Lim CJ, et al. An automated staining protocol for seven-colour immunofluorescence of human tissue sections for diagnostic and prognostic use. *Pathology* 2018;50:333-41.