



A study on drug resistance in cancer

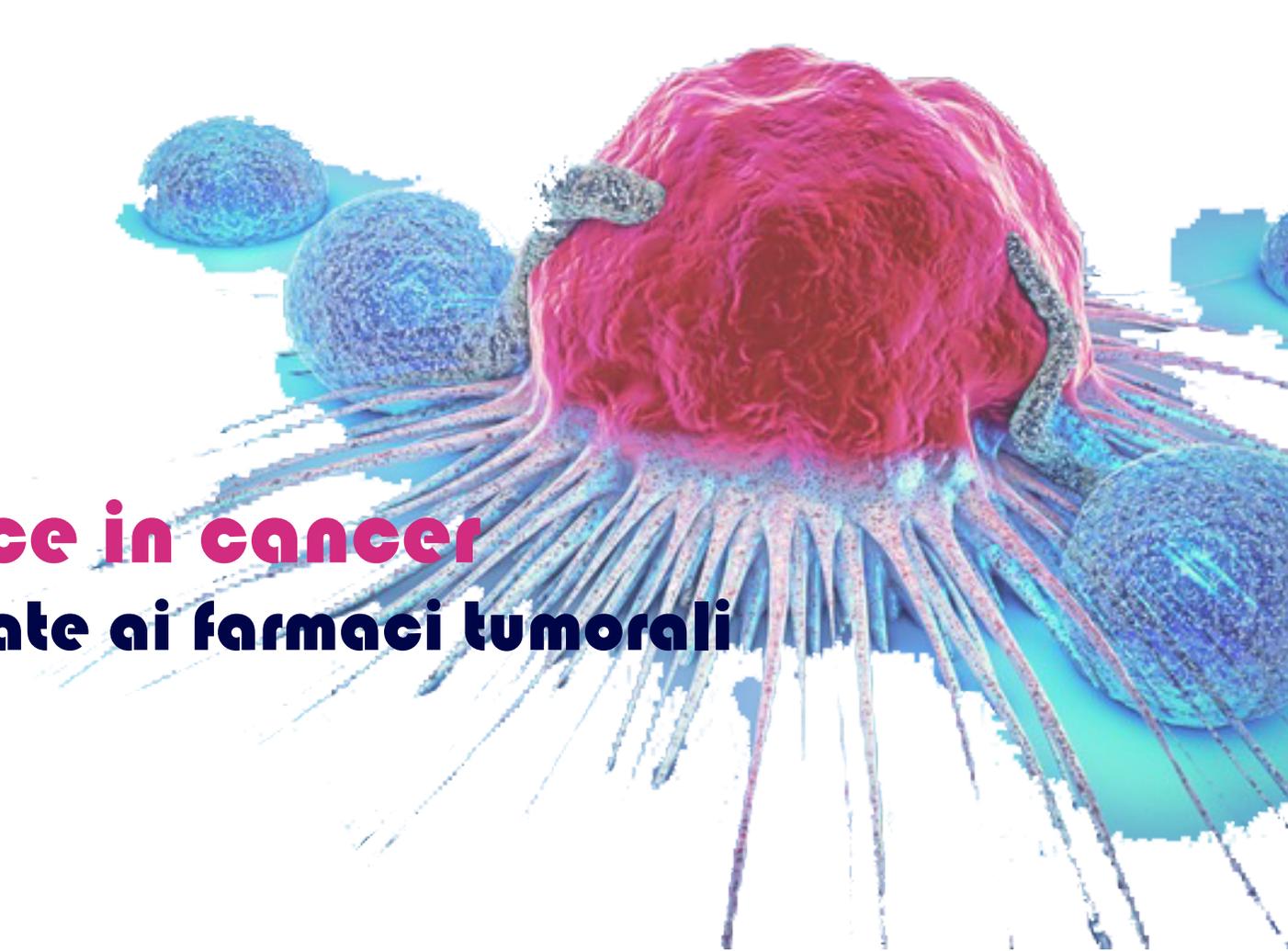
Studio sulle resistenze sviluppate ai farmaci tumorali

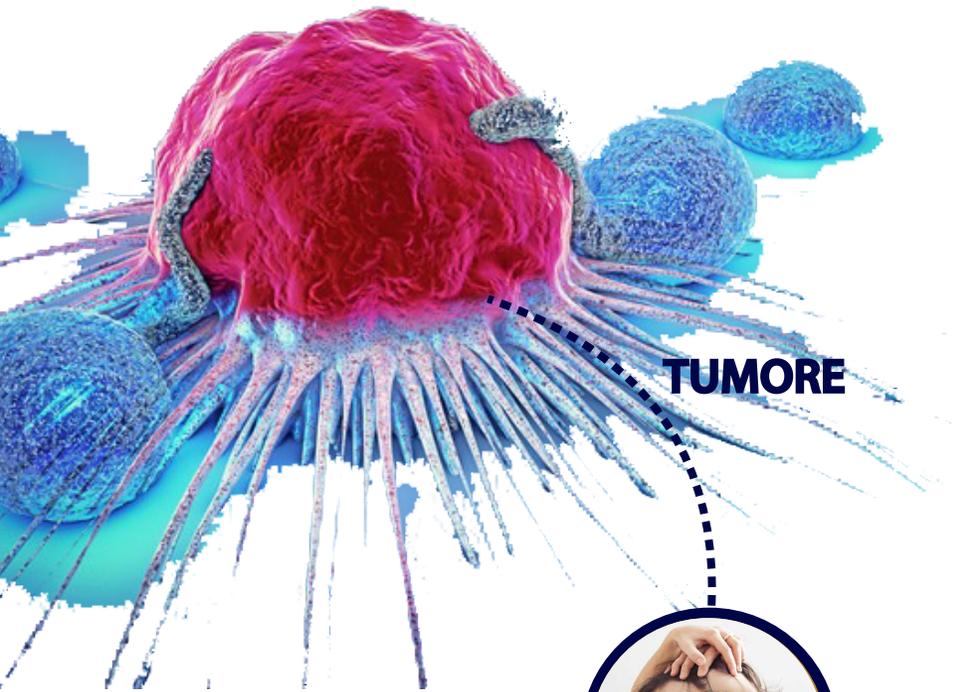
UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di laurea
SCIENZE BIOLOGICHE

Tesi di laurea di
IRENE BORGHESI
matr. 1077952

Docente referente
MARIA GRAZIA ORTORE





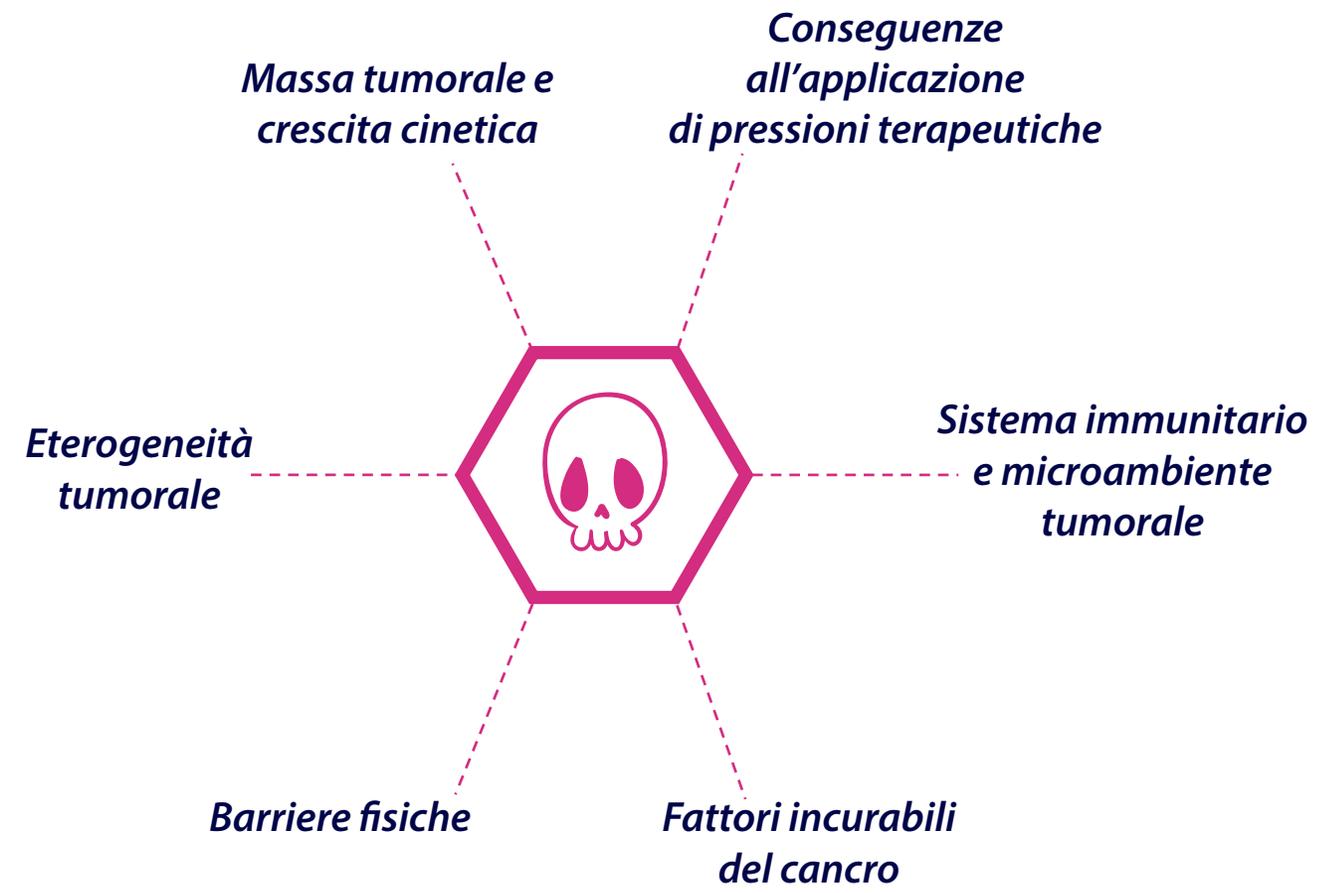
TUMORE



CHEMIOTERAPIA



- GUARIGIONE
- RESISTENZA



Massa tumorale e crescita cinetica

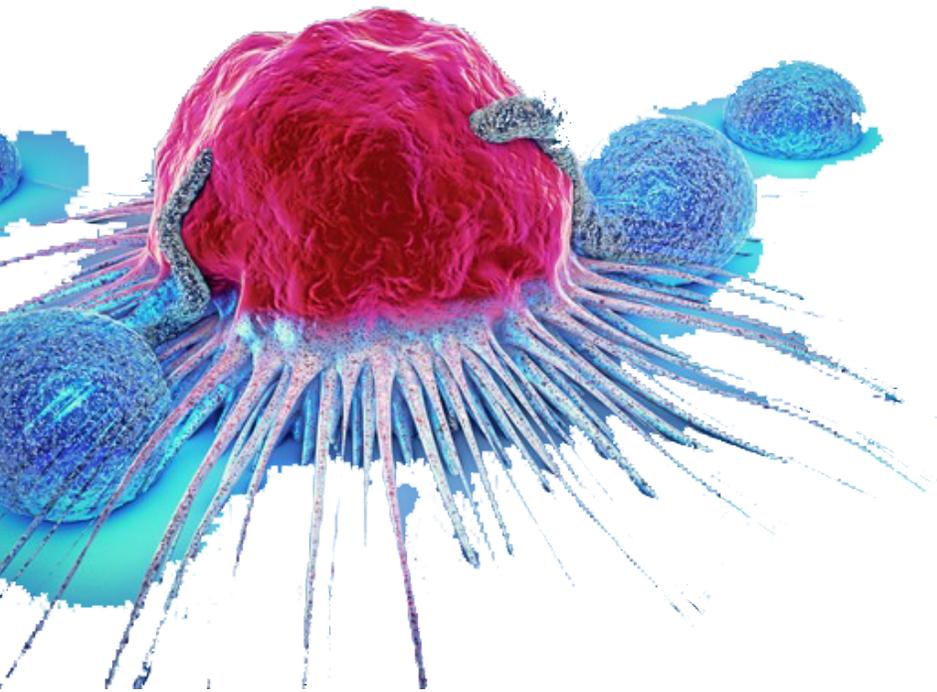
Conseguenze all'applicazione di pressioni terapeutiche

Sistema immunitario e microambiente tumorale

Fattori incurabili del cancro

Barriere fisiche

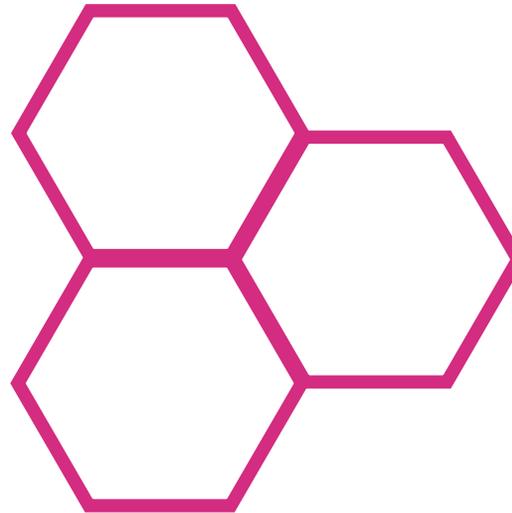
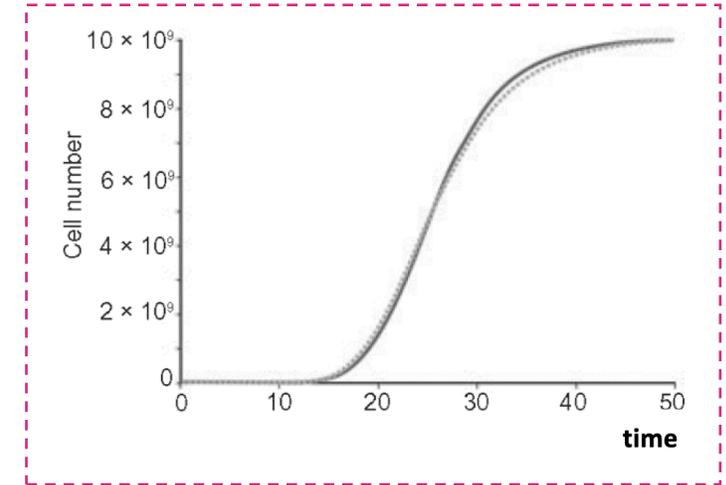
Eterogeneità tumorale



Massa tumorale e crescita cinetica

Tre modelli matematici che controllano la crescita:

- Log Kill
- Goldie Coldman
- Norton-Simon

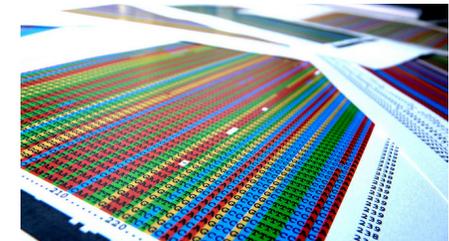
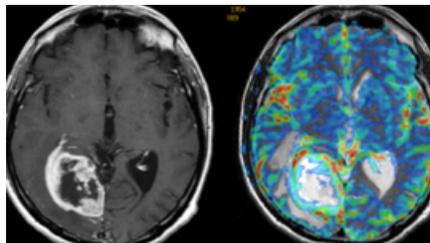


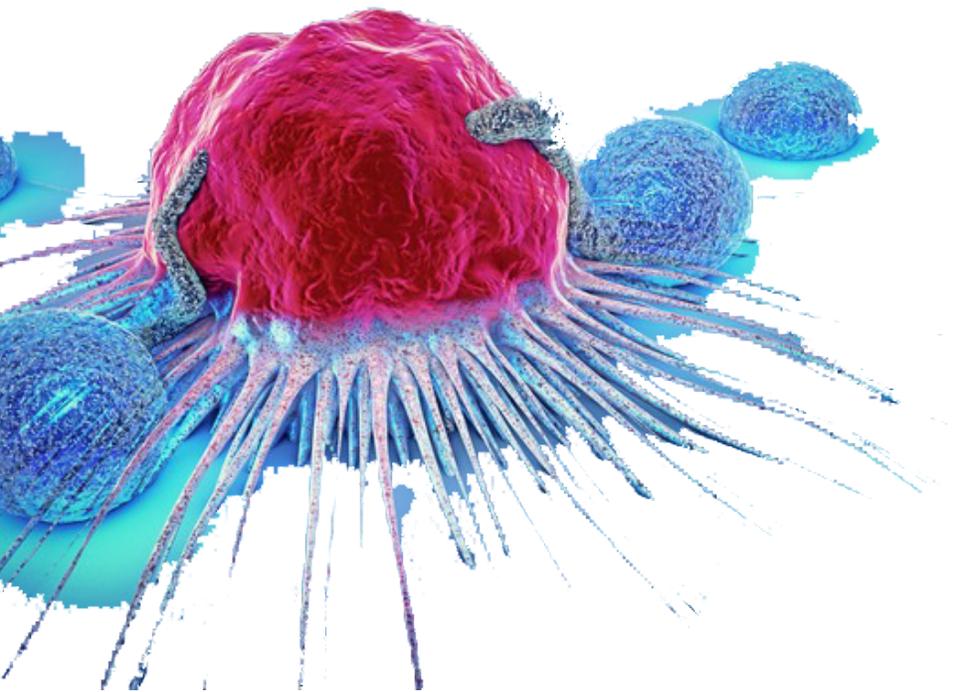
Eterogeneità tumorale

La misurazione dell'eterogeneità avviene mediante Sequenziamento Genomico

Maggior problema: proliferazione nelle zone del santuario del SNC.
Risoluzione: combinazione di terapia locale.

Barriere fisiche

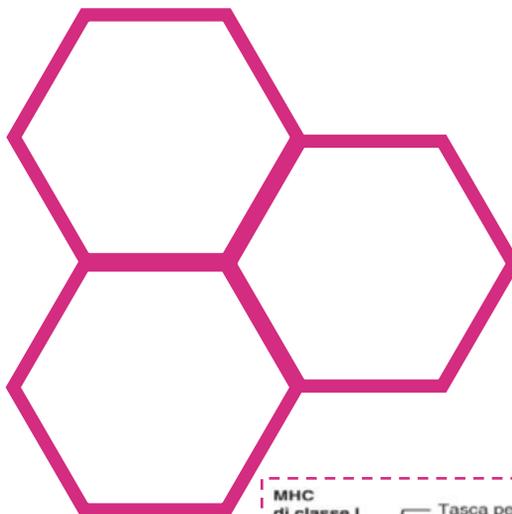




Oncogeni e geni soppressori che rimangono indistruttibili:

- > MYC
- > RAS
- > TP53

Fattori incurabili del cancro



Conseguenze all'applicazione di pressioni terapeutiche

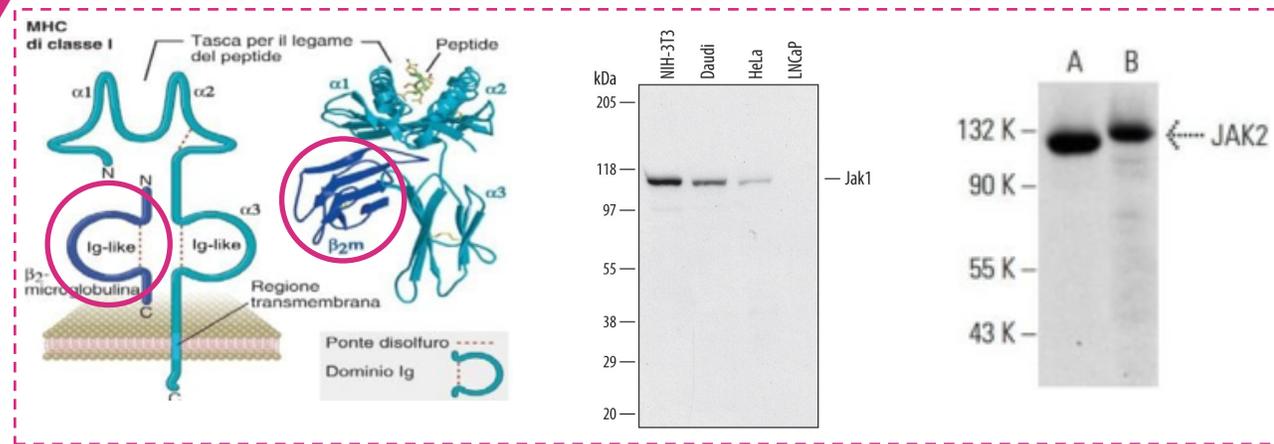
Sistema immunitario e microambiente tumorale

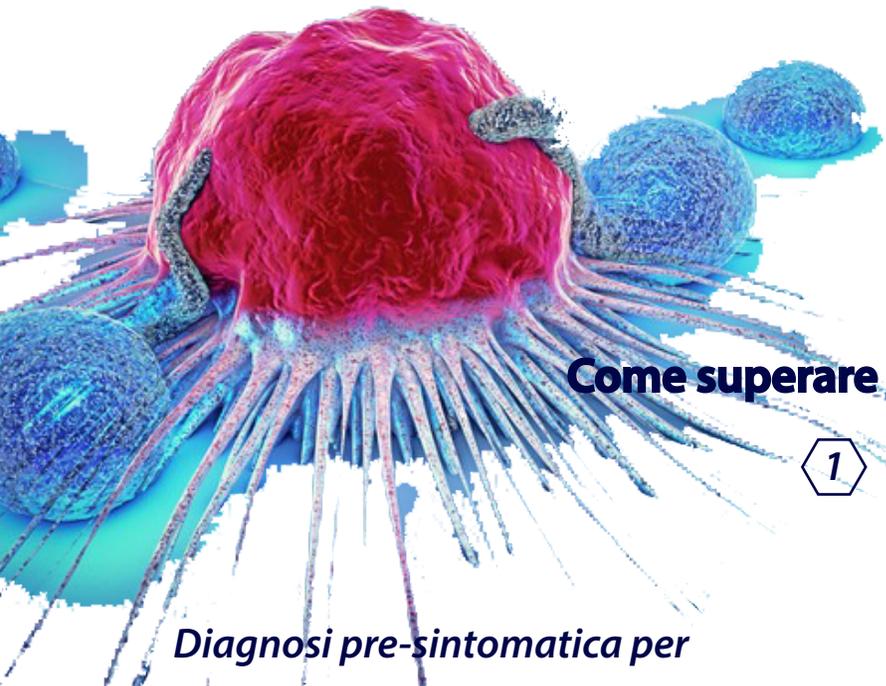
L'immunoterapia è la risoluzione all'evasione immunitaria. Tumori Immunosoppressivi possono resistere

- Terapie Antitumorali --> potenti induttori
- Terapie Mirate --> cambiamenti più sottili

Resistenza acquisita:

- Presenza di mutazioni Gatekeeper
- Amplificazione del gene a monte
- Perdita di RB1 e TP53

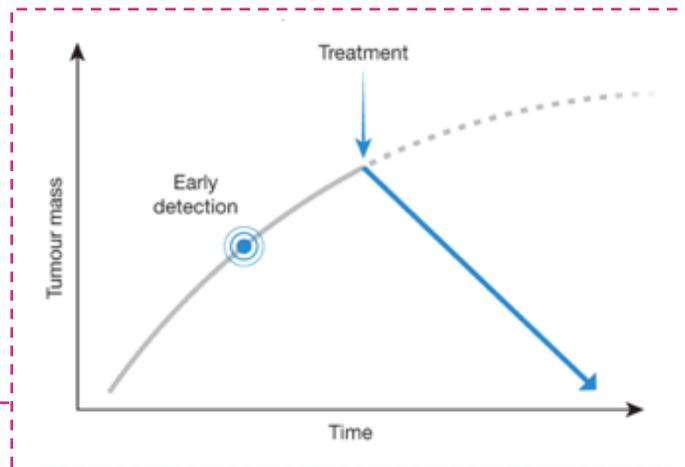




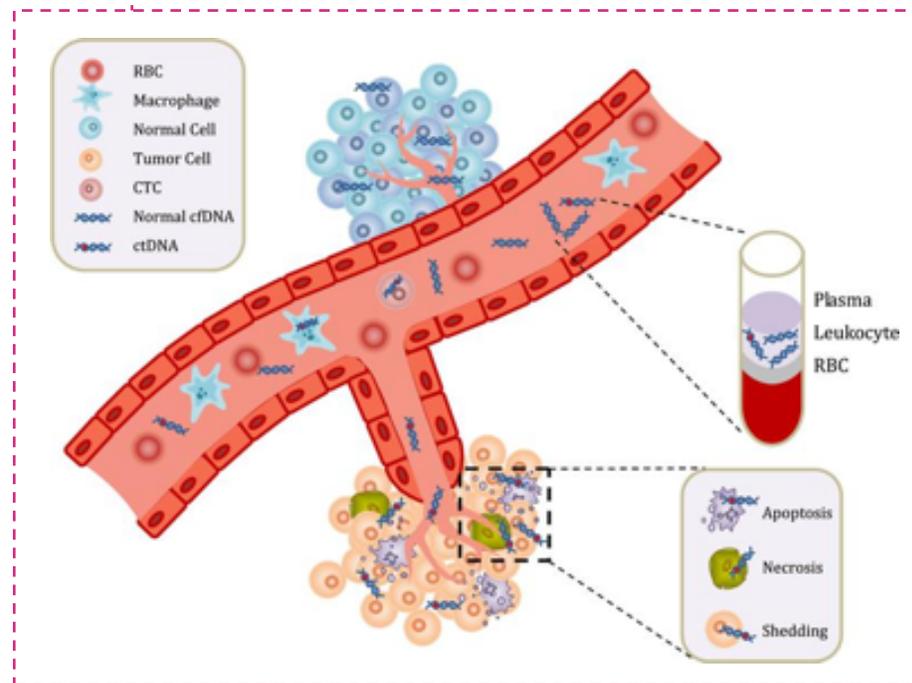
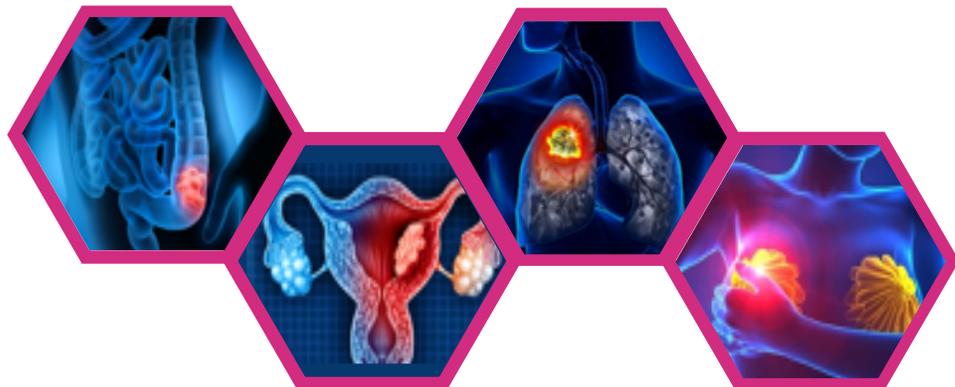
Come superare la **RESISTENZA?**

1 Diagnosi precoce della malattia

Diagnosi pre-sintomatica per



TEST ctDNA



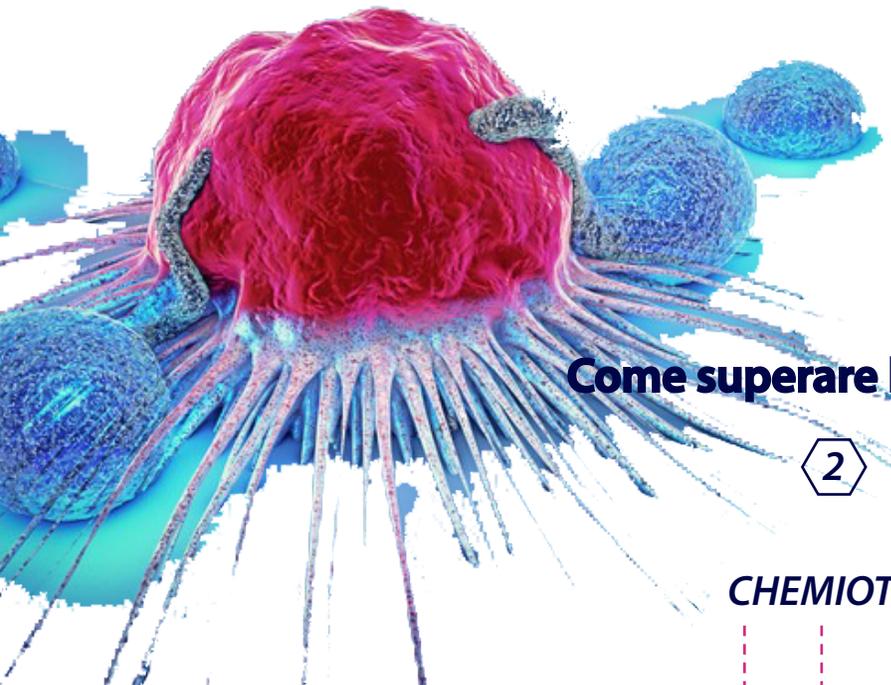
VANTAGGI 

- Non invasivo

SVANTAGGI 

- Non effettua una diagnosi

- Non rileva tutte le mutazioni



Come superare la RESISTENZA?

2 Ottenere risposte più profonde

TERAPIE MIRATE

CHEMIOTERAPIA

IMMUNOTERAPIA

Miglioramento per il carcinoma metastatico

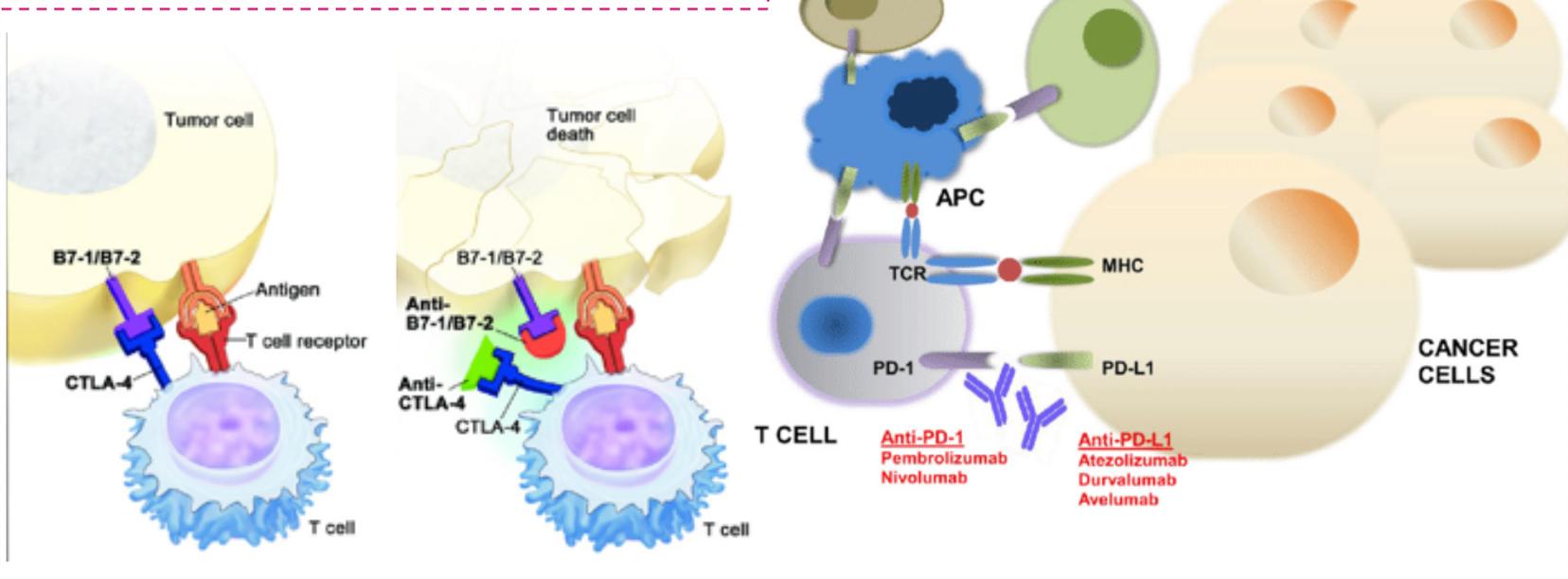
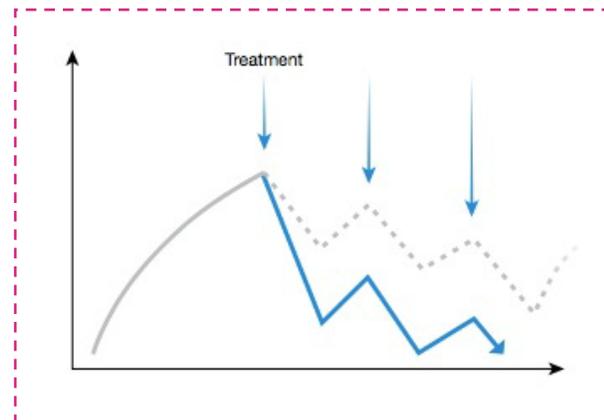
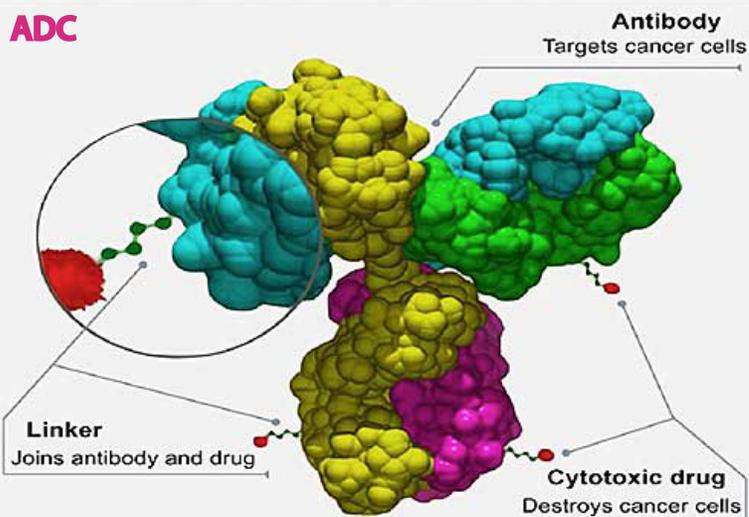
Risposta immunitaria Pluricellulare

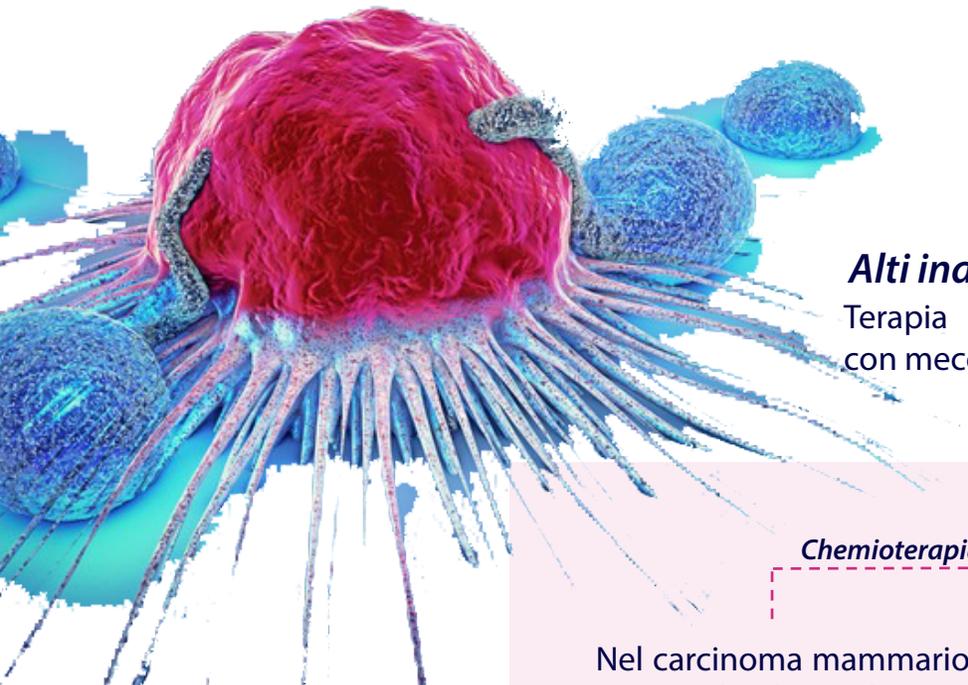
Combinazione di Anti CTLA4 e Anti PD1/PD-L1

Ottimizzazione chemiosensibilità

Somministrazione localizzata della chemioterapia

ADC





TERAPIE MIRATE

Alti indici terapeutici
Terapia di combinazione
con meccanismo d'azione

Bassi indici terapeutici
Esempio: INIBITORE PI3K

Chemioterapia

Nel carcinoma mammario
HER2+, l'utilizzo di anti-
corpi sinergici anti-HER2

Immunoterapia

Nel carcinoma ovarico
utilizzo di Olaparib per
mantenimento

PARP

60% di Remissione

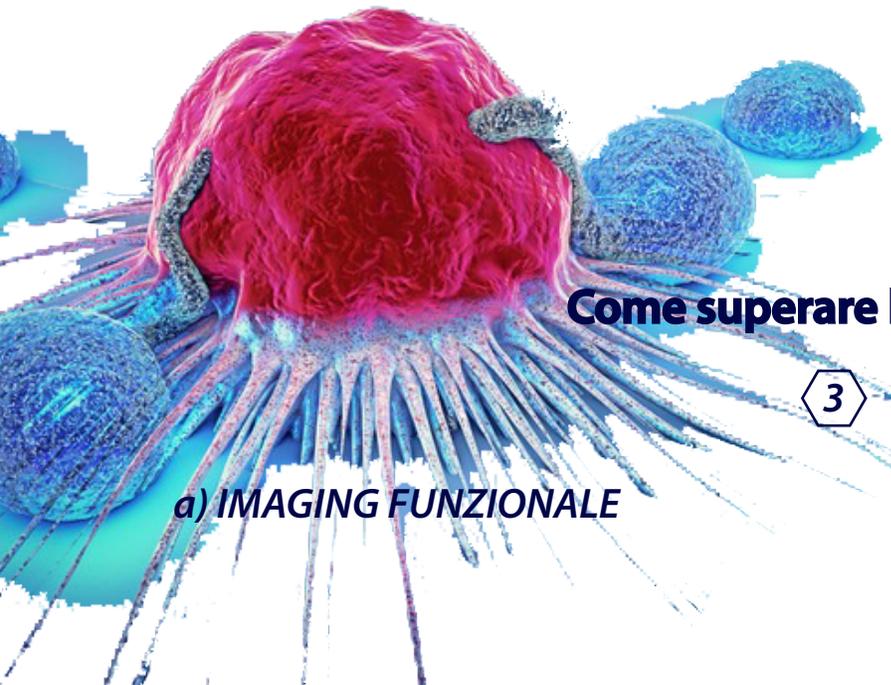
Effetti collaterali:
IPERGLICEMIA

PI3K associata a
dieta chetogenica

Per quantificare la profondità della risposta



ctDNA



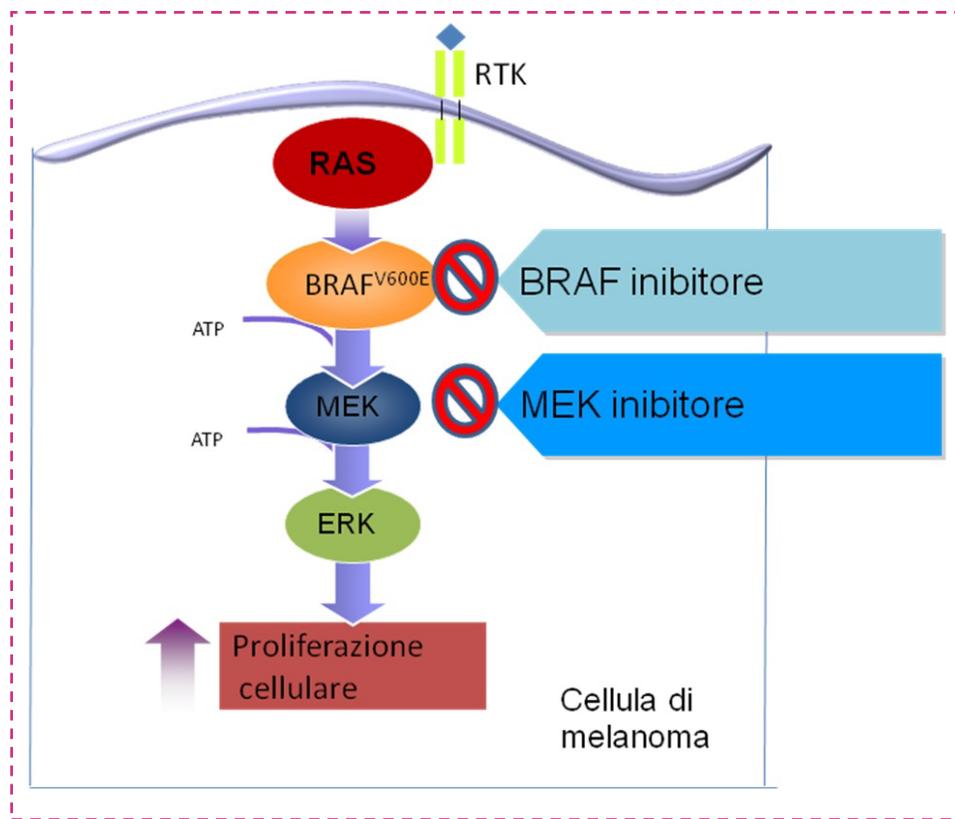
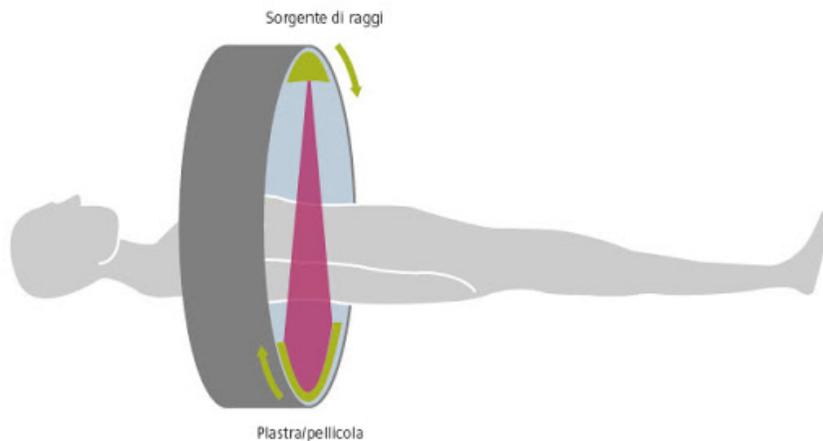
Come superare la **RESISTENZA?**

3 - Monitoraggio della risposta e interventi adattativi

a) **IMAGING FUNZIONALE**

b) **ctDNA**

c) utilizzare l'identificazione dei fattori base dei meccanismi di Feedback che regolano una risposta adattativa.



Dipendenza adattativa del cancro

TEST SPERIMENTALI
Ad esempio MAP CHINASI



MODELLO DI RETE

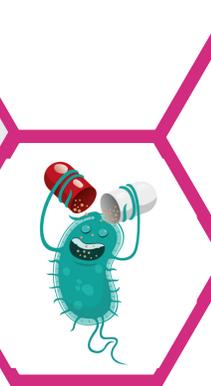
Viene sottoposto a studi computazionali

Vengono sviluppati dei farmaci mirati alle mutazioni resistenti

1) TESTARE IL FARMACO
SUL PAZIENTE



3) CARATTERIZZARE I
TESSUTI RESISTENTI



5) PROGETTARE NUOVI
FARMACI PER I TEST CLINICI



2) IDENTIFICARE IL PAZIENTE
CHE SVILUPPA LA RESISTENZA

4) MODELLARE LE MUTAZIONI
APPENA IDENTIFICATE

VANTAGGI



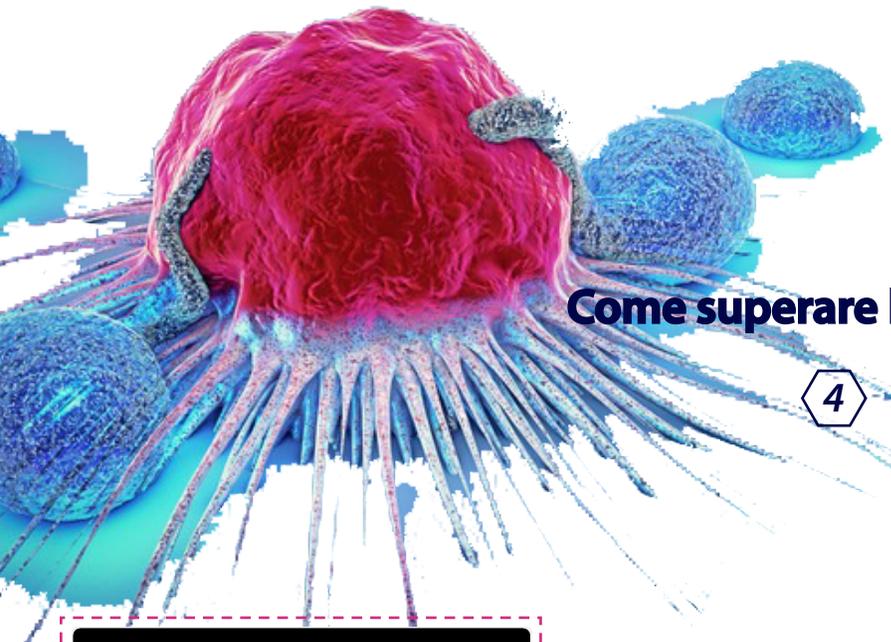
- TRK inibitore

SVANTAGGI



- PROCESSO che richiede
molti anni

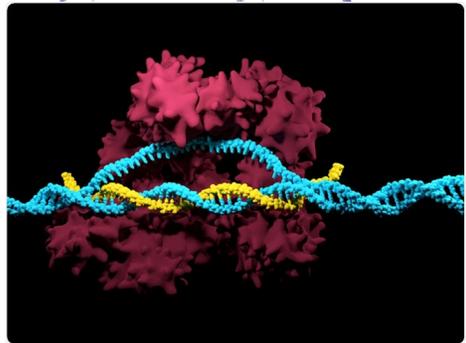
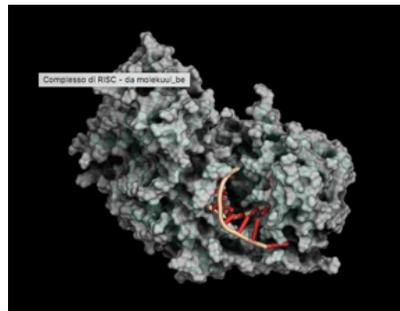




Come superare la **RESISTENZA**?

4 - Mappatura dei geni tumorali

Utilizzo di shRNA



Soluzione:
tecnologia CRISP-Cas9

Approccio Limitato

- knockdown potrebbe non essere completo
- sono molto comuni gli effetti fuori bersaglio

Integrazione di grandi set di dati clinico-genomici può facilitare lo sviluppo di una guida di riferimento da produrre per una vasta gamma di tumori.

In conclusione, prendendo in considerazioni i vari determinanti biologici, è possibile sviluppare strumenti in grado di informare le decisioni cliniche



Molte soluzioni proposte per il superamento della resistenza sono costose, ma si è riusciti a fare un schema per poter affrontare anche solo in modo concettuale la resistenza ai farmaci.

È ancora necessario analizzare più approfonditamente i principali fattori tumorali e la loro regolazione.

LA RESISTENZA ALLA TERAPIA DEL CANCRO È LA PIÙ GRANDE SFIDA AD OGGI.