



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
Scienze Biologiche

TITOLO ITALIANO

“STUDIO SULLA RESISTENZA AI FARMACI NEL CANCRO”

TITOLO INGLESE

“A view on drug resistance in cancer”

Tesi di Laurea di
Luca Mazzeo

Docente Referente
Chiar.ma Prof.ssa
Maria Grazia ORTORE

Sessione Febbraio 2020
Anno Accademico 2018/2019

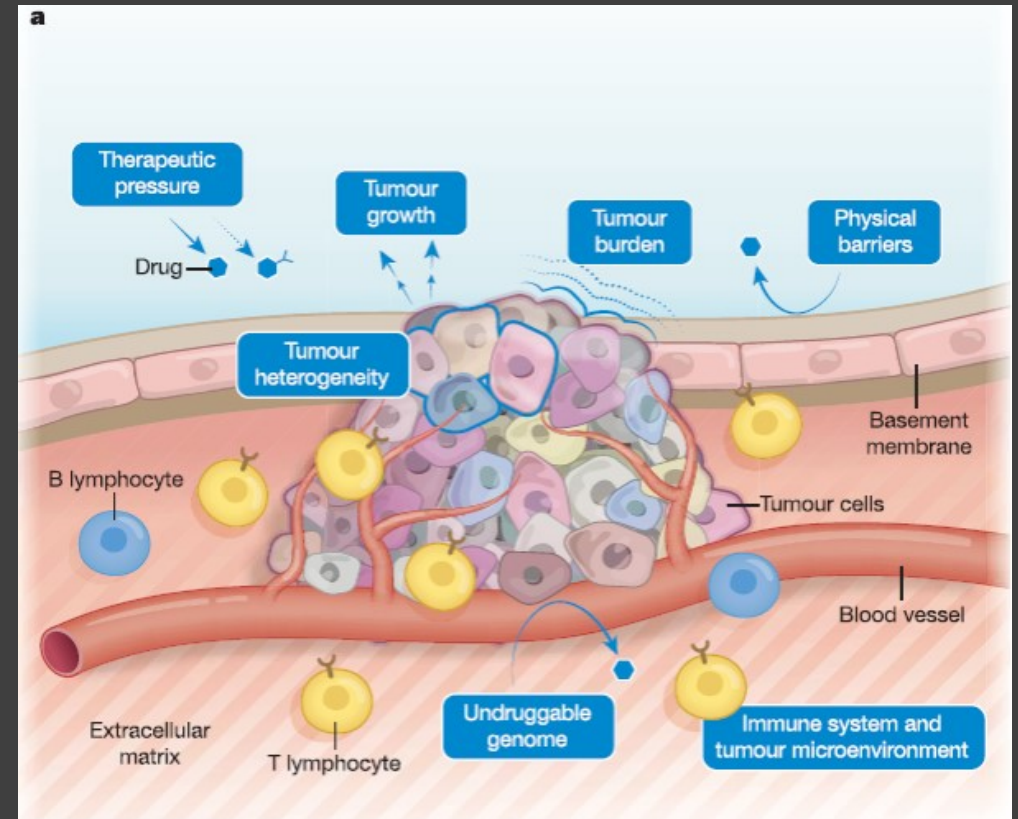
Studio sulla resistenza ai farmaci nel cancro

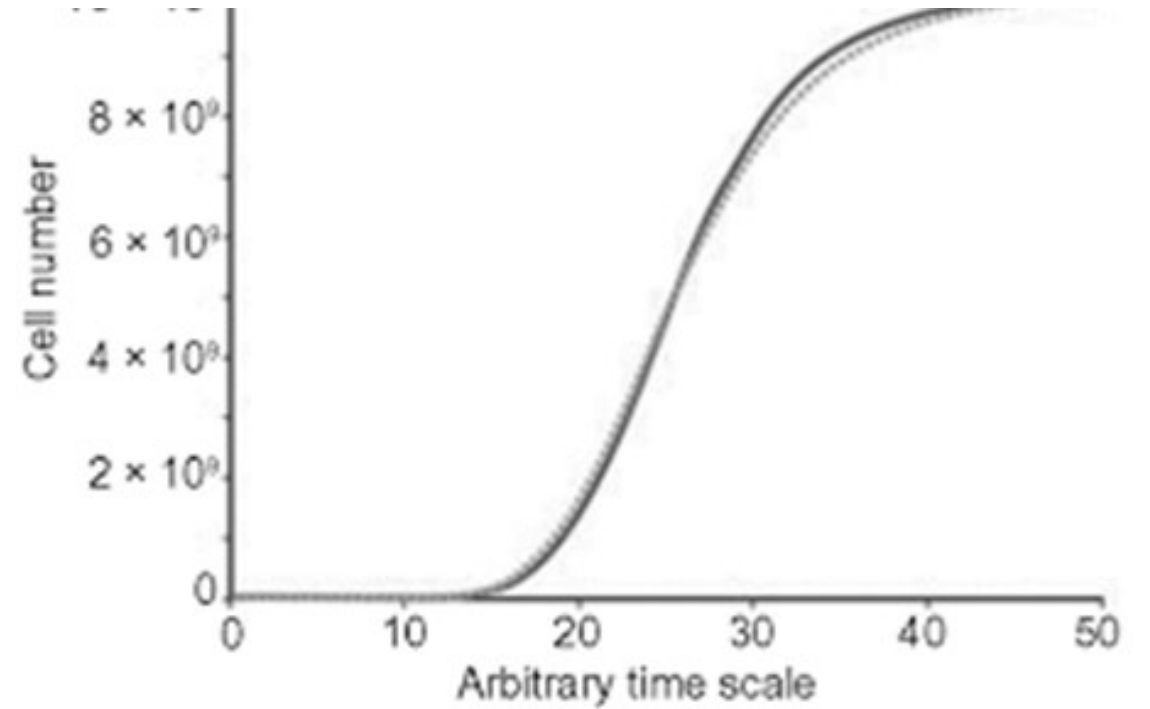
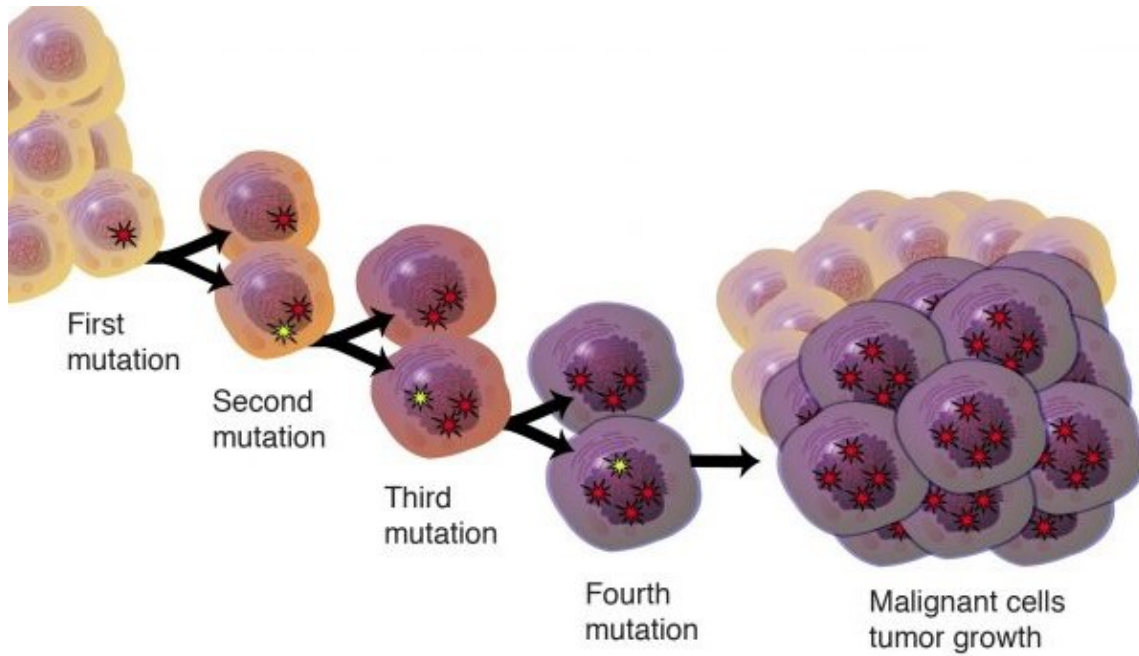
- Il problema della resistenza alla terapia nel cancro è variegato. Qui si affronta un approccio riduzionista per definire e separare i determinanti della resistenza ai farmaci, includendo carico tumorale, crescita cinetica e vari agenti; e le varie conseguenze terapeutiche. Vengono proposte soluzioni generali alla resistenza, basate soprattutto sulla diagnosi precoce del tumore, in modo da intercettarlo con monitoraggi, farmaci “su misura”, identificazione delle cellule cancerogene e delle loro varie dipendenze e con la creazione di modelli appositi. Questi diversi approcci possono essere decisi per ogni tumore a qualsiasi stadio, in modo da valutare la scelta della terapia migliore

Determinanti biologici della resistenza

Sistema a tre componenti:

- Terapia
- Popolazione cellulare
- Ambiente ospitante

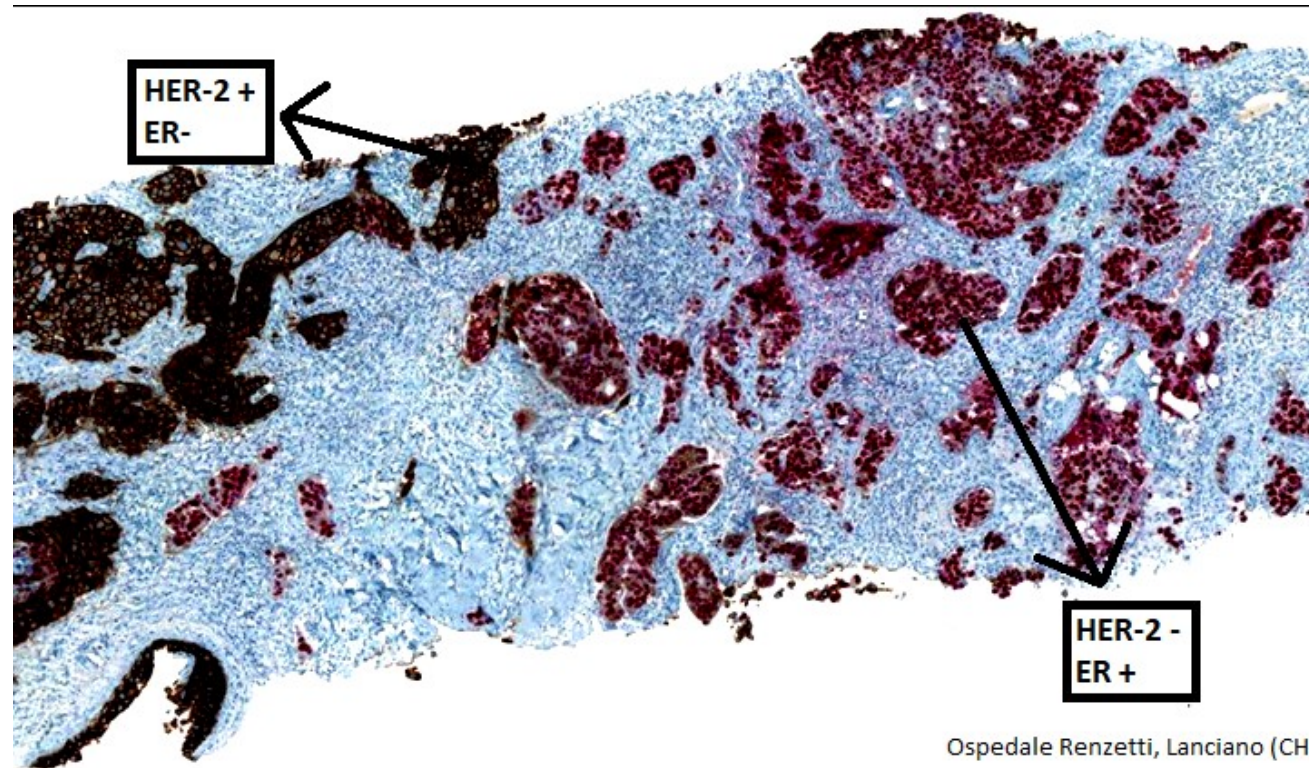




Carico tumorale e crescita cinetica

- A basso carico tumorale, i tumori hanno una crescita molto veloce, fino a raggiungere una situazione di plateau

Eterogeneità tumorale



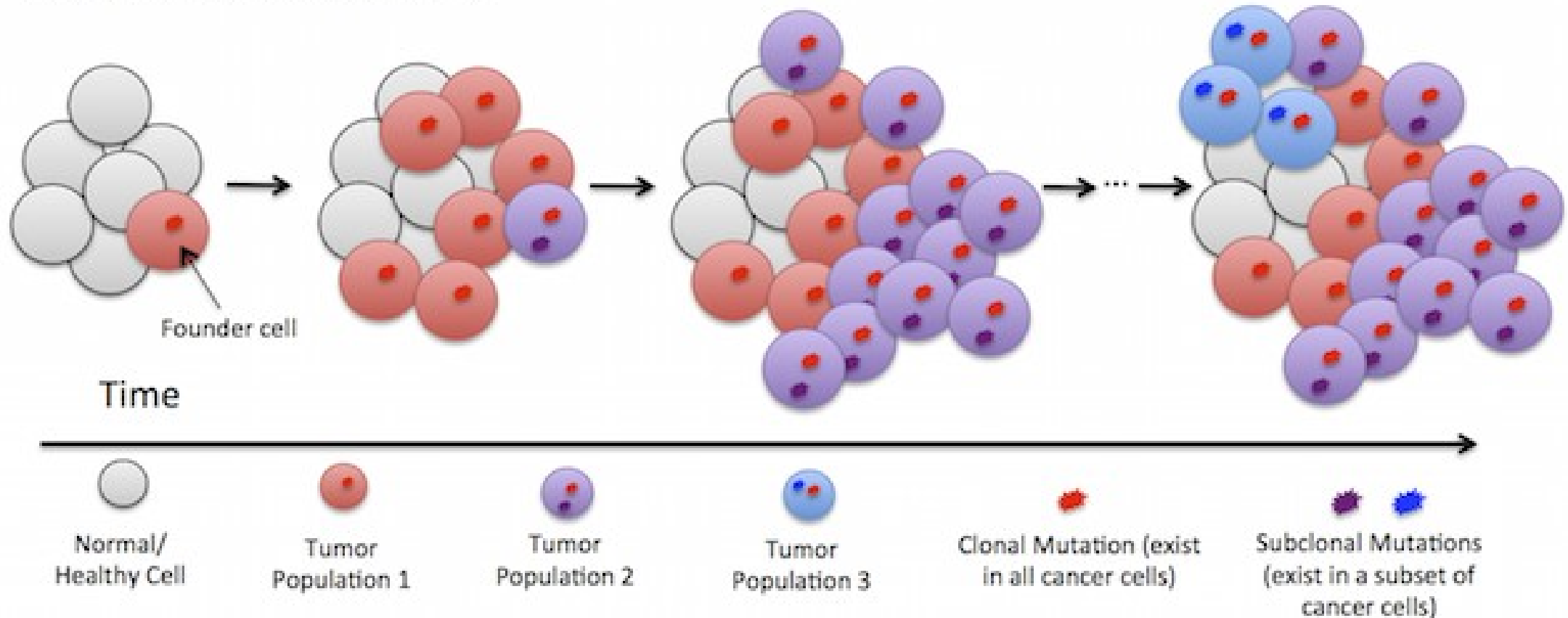
Ospedale Renzetti, Lanciano (CH)

Eterogeneità tumorale in Carcinoma Duttale Infiltrante

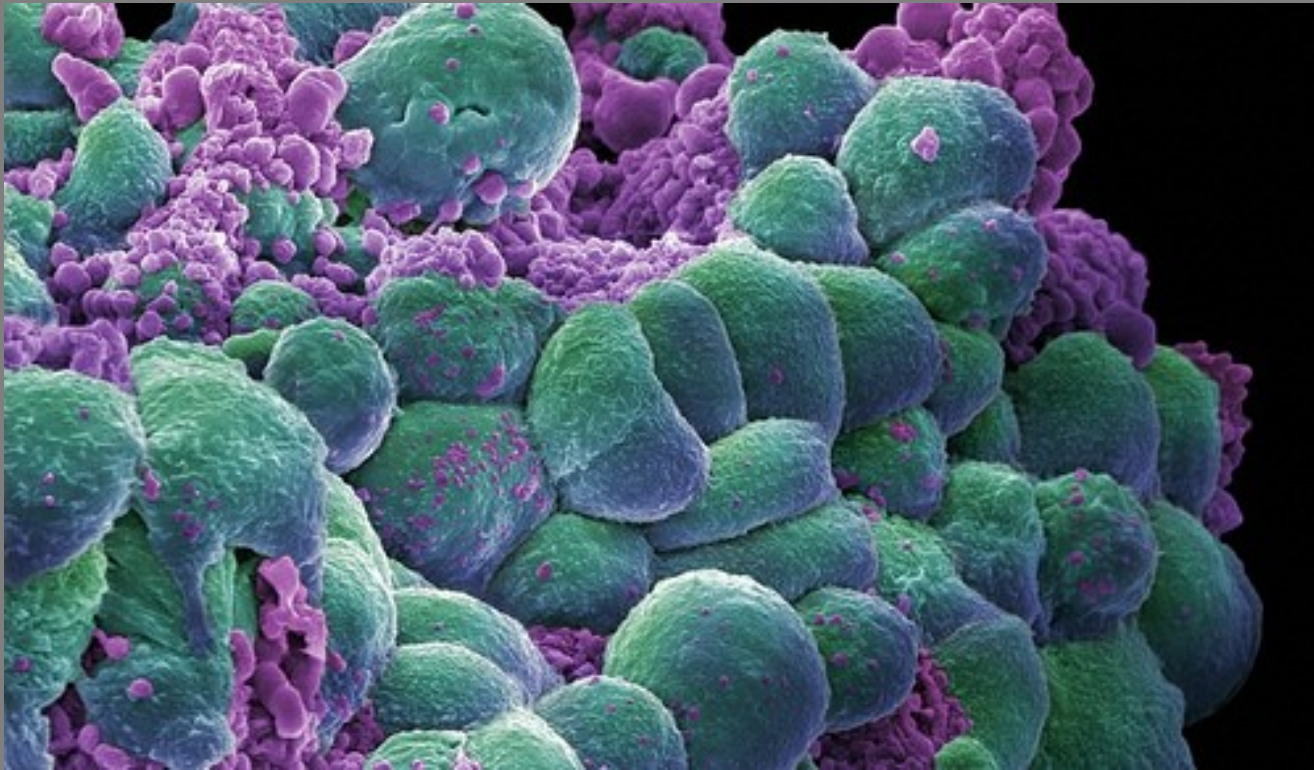
- Le cellule cancerogene acquisiscono alterazioni attraverso una varietà di processi che si verificano a velocità evolutive diverse

Le alterazioni rappresentano, probabilmente, un punto di non ritorno nello sviluppo di resistenza, illustrando l'importanza di un intervento terapeutico precoce.

Clonal Theory (Nowell 1976)

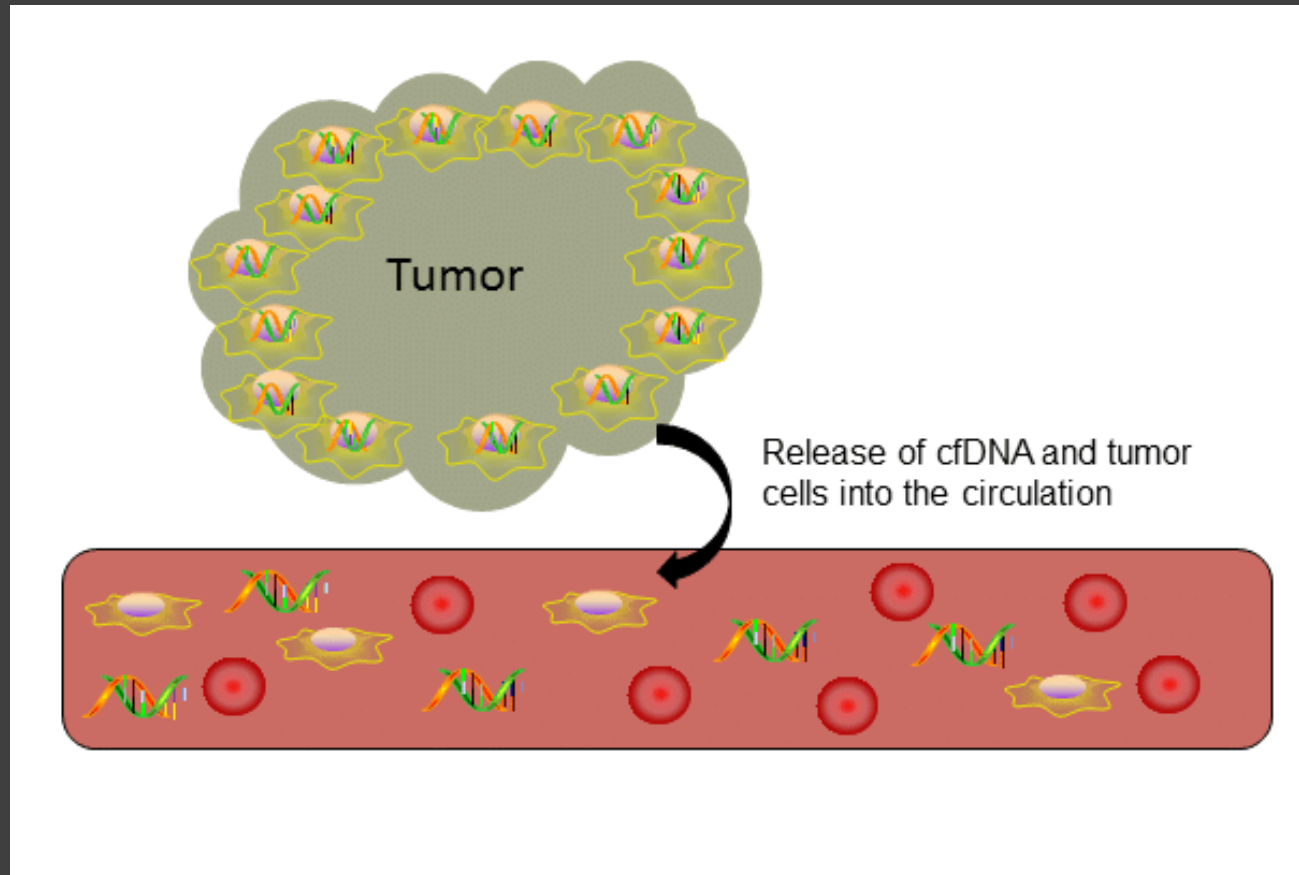


Superare la resistenza



Nonostante ogni singolo determinante biologico possa contribuire a far diventare il trattamento refrattario, questi fattori spesso coesistono nel cancro, insorgendo in tempi e modalità diverse.

DNA tumorale circolante (ctDNA)

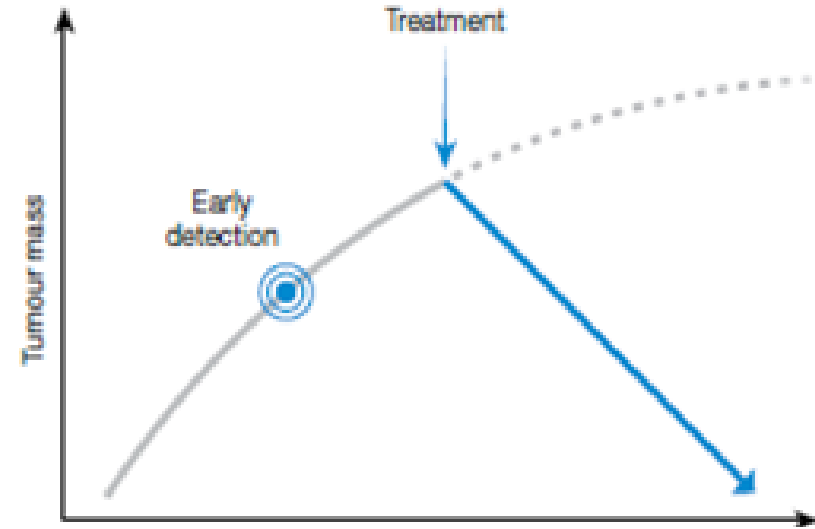


I test basati sul ctDNA offrono molti vantaggi potenziali, anche non invasivi, come il rilevamento dinamico e globale del cancro e il monitoraggio dell'evoluzione clonale.

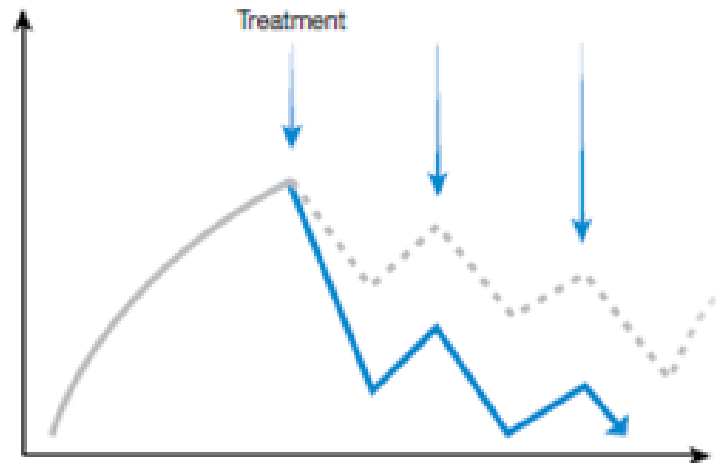
Possibili soluzioni alla resistenza ai farmaci

- Rilevamento precoce
- Risposte approfondite
- Interventi adattativi
- Mappare le dipendenze del cancro

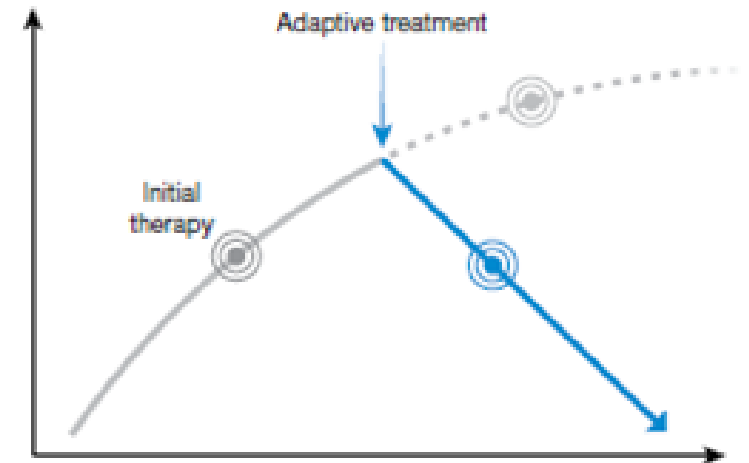
- a Earlier detection and cancer interception**
- ctDNA to detect cancers with or without effective screening
 - ctDNA to detect cancers that are virally driven
 - ctDNA to detect therapeutic vulnerabilities



- b Deeper response**
- Improving therapeutic index
 - Localized administration of therapies
 - Antibody–drug conjugates
 - Upfront administration of more-potent inhibitors



- c Therapeutic monitoring and adaptive interventions**
- ctDNA monitoring of response
 - ctDNA monitoring to detect clonal evolution and resistance
 - Unbiased methods to generate combinatorial therapies
 - Network modelling
 - Salvage of acquired resistance in real time



Conclusione

La resistenza alla terapia continua ad essere la più grande sfida nel cancro ad oggi dato che ogni tumore si sviluppa in modo diverso. Risolvere il problema della resistenza sembrerebbe quindi un obiettivo irraggiungibile; analizzare le varie determinanti, singolarmente all'inizio e globalmente in un momento successivo, sembrerebbe essere l'approccio clinico migliore per combattere la resistenza alla terapia.

Questo, almeno concettualmente, sembra delineare una tabella di marcia per affrontare il problema della resistenza utilizzando la nostra comprensione dei suoi principi biologici, rendendo forse possibile l'estinzione del cancro come obiettivo raggiungibile entro pochi decenni