



**SCHEMA GUIDA PER L'ELABORAZIONE DEL PROGETTO
DI RETE ONCOLOGICA PIEMONTE VALLE D'AOSTA**

Polo Oncologico di riferimento:	POLO ONCOLOGICO DI TORINO
Poli Oncologici coinvolti:	1. Laboratorio Centro Trapianti - SC Oncoematologia e Centro Trapianti – ASO O.I.R.M.-S.Anna (Direttore Dott.ssa Franca Fagioli) 2. SC Oncologia Medica Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro di Candiolo (Direttore Prof. Massimo Aglietta) 3. SC Oncologia – Presidio Sanitario Gradenigo (Direttore Dr. Alessandro Comandone)

Azienda Sanitaria (di riferimento):	ASO O.I.R.M.-S.ANNA
Altre Aziende partecipanti:	1. IRCC di Candiolo 2. Presidio Sanitario Gradenigo

Struttura Complessa (di riferimento):	SC ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA – OSPEDALE INFANTILE REGINA MARGHERITA
Altre SS.CC. partecipanti:	1. SC Oncologia Medica Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro di Candiolo (Direttore Prof. Massimo Aglietta) 2. SC Oncologia – Presidio Sanitario Gradenigo (Direttore Dr. Alessandro Comandone)

TITOLO DEL PROGETTO:
Immunoterapia adottiva per il trattamento dei sarcomi ossei: studi biologici ed applicazioni cliniche

RESPONSABILE PROPONENTE DEL PROGETTO	
Nome:	Dr. Franca Fagioli
Qualifica:	Direttore SC Oncoematologia e Centro Trapianti
Azienda:	ASO O.I.R.M.-S.ANNA
Struttura:	Laboratorio Centro Trapianti - SC Oncoematologia e Centro Trapianti
Telefono:	011 3135230
E-Mail:	franca.fagioli@unito.it

Premessa: (descrizione sintetica dello scopo del progetto)

Il nostro progetto di ricerca ha lo scopo di studiare, ottimizzare e trasferire in applicazioni cliniche un nuovo approccio di immunoterapia per pazienti, adulti e pediatrici, affetti da sarcomi ossei metastatici, non responsivi agli attuali standard di trattamento.

Per raggiungere tale obiettivo utilizzeremo degli effettori immunitari costituiti da cellule "killer" indotte da citochine (CIK). Le CIK sono un particolare sottogruppo di linfociti T dotati di attività antitumorale di tipo non MHC-ristretto, espandibili ex-vivo, ed estremamente promettenti nel ruolo di effettori immunoterapici.

La ricerca sarà organizzata su un periodo di 3 anni. Una prima fase sarà di natura preclinica e porterà alla definizione di un modello atto a caratterizzare e testare, in vitro e in modelli murini, l'efficacia della strategia proposta. Una seconda fase sarà dedicata alla traslazione clinica dei dati biologici ottenuti; in particolare miriamo alla realizzazione di un protocollo di fase II che preveda un'immunoterapia adottiva, con cellule CIK, per i pazienti affetti da sarcomi ossei metastatici.

Il protocollo di terapia cellulare sarà condotto in ottemperanza al regolamento Europeo 1394/2007 e alle norme GMP (Good Manufacturing Practice).

Esigenze affrontate dal progetto:

(analisi del contesto di riferimento a cui si vogliono dare risposte)

L'osteosarcoma (OS) ed il sarcoma di Ewing (ES) sono neoplasie non ematologiche caratterizzate da una elevata aggressività e prognosi severa, più frequenti in età pediatrica e giovanile adulta. Nonostante un approccio combinato di chirurgia, radioterapia e chemioterapia consenta attualmente una sopravvivenza a 5 anni di circa il 60%, presentazioni cliniche inoperabili all'esordio o dopo ricadute metastatiche sono caratterizzate da una prognosi estremamente infausta. Questo scenario clinico è quindi in urgente bisogno di nuovi ed innovativi approcci terapeutici. L'immunoterapia costituisce sicuramente una prospettiva emergente e promettente, con un profilo di tossicità quasi nullo. Una strategia immunoterapica può giocare un ruolo determinante sia come intervento a se stante sia in potenziale associazione alle nuove terapie in fase di sperimentazione (es. Target therapies).

Una approfondita conoscenza e caratterizzazione biologica dei fenomeni immunologici sottostanti, attualmente frammentaria, risulta passaggio fondamentale per una efficace applicazione sul piano clinico.

Riferimenti bibliografici

1. Levings PP, McGarry SV, Currie TP, Nickerson DM, McClellan S, Ghivizzani SC, Steindler DA, Gibbs CP. Expression of an exogenous human Oct-4 promoter identifies tumor-initiating cells in osteosarcoma. *Cancer Res.* 2009 Jul 15;69(14):5648-55.
2. Morton CL, Houghton PJ. Establishment of human tumor xenografts in immunodeficient mice. *Nat Protoc.* 2007;2(2):247-50.
3. Lu PH, Negrin RS. A novel population of expanded human CD3+CD56+ cells derived from T cells with potent in vivo antitumor activity in mice with severe combined immunodeficiency. *J Immunol.* 1994 Aug 15;153(4):1687-96.

Obiettivo generale del progetto:

Definizione biologica ed applicazione clinica di un'immunoterapia adottiva con cellule CIK per il trattamento dei sarcomi ossei metastatici.

Obiettivi specifici e risultati attesi: (per ogni singolo obiettivo specifico deve essere previsto l'indicatore attraverso il quale dovrà essere misurato il risultato)		
Descrizione dell'obiettivo		Indicatore di risultato
1	<p>Valutazione preclinica dell'espansione e capacità antitumorale di celle CIK, contro sarcomi ossei.</p> <p>I risultati attesi sono quelli di un'efficace espansione ex-vivo di effettori immunologici (CIK) capaci di un'intensa attività antitumorale, valutabile in vitro ed in modelli murini.</p>	<p>1. Espansione numerica ex-vivo di cellule CIK (attesa media 50 fold).</p> <p>2. Capacità di lisi specifica in vitro contro bersagli tumorali.</p> <p>3. Riduzione volumetrica tumorale in modelli murini.</p>
2	<p>Studio clinico di fase II per il trattamento con immunoterapia adottiva di pazienti affetti da sarcomi ossei metastatici</p> <p>Sulla base dei dati biologici ottenuti definiremo un protocollo clinico di fase II per valutare l'attività di un'immunoterapia adottiva in pazienti affetti da sarcomi ossei metastatici.</p>	<p>1. Validazione, stesura ed applicazione del protocollo clinico.</p> <p>2. Attività clinica delle cellule CIK (Progressione libera da malattia; Risposte cliniche; Sopravvivenza)</p>

Punti di forza (vantaggi e ricadute positive; benefici attesi dal progetto)
<p>Il presente progetto porterà, sul piano biologico, all'avanzamento delle conoscenze sulle potenzialità del sistema immune come strumento terapeutico dei sarcomi ossei e tumori solidi in genere. L'utilizzo di bersagli tumorali autologhi costituisce un elemento di originalità; permetterà di superare i limiti associati all'utilizzo di linee commerciali e consentirà di caratterizzare e personalizzare la strategia terapeutica per il singolo paziente. Sul piano clinico il progetto permetterà di offrire e studiare una strategia innovativa in un ambito caratterizzato da un estremo bisogno di nuovi approcci terapeutici. I poli oncologici partecipanti allo studio sono Centri di riferimento per le patologie oggetto dello studio ed hanno comprovata esperienza scientifica e clinica nella conduzione di studi sperimentali. Il Laboratorio centro Trapianti è un centro di riferimento all'avanguardia per il Piemonte, in grado di realizzare prodotti di terapia cellulare secondo le normative vigenti nell'ambito delle terapie avanzate.</p>

Punti di debolezza (criticità e ostacoli alla realizzazione)
<p>I limiti del presente progetto possono essere ritrovati nella difficoltà a realizzare in tempi brevi una traslazione sul piano clinico. La realizzazione dello studio di fase II sarà vincolato dall'approvazione da parte dei comitati etici competenti ed alla validazione e approvazione AIFA della Cell Factory.</p>

Risorse coinvolte	
Medici Specialisti;	Oncologi, Pediatri
Infermieri;	
Tecnici;	Tecnici di laboratorio
Tecnologie;	Stabulario, Cell Factory;
Altro...	Biologi, Biotecnologi;

Utenti che beneficiano dei risultati:
<p>Tutti i pazienti, adulti e pediatrici, affetti da sarcomi ossei metastatici, non responsivi agli attuali standard di trattamento che afferiscono presso i Poli Oncologici coinvolti nel progetto. Sul piano conoscitivo la comunità scientifica potrà beneficiare delle conoscenze e dati prodotti a livello preclinico.</p>

Sistemi per la verifica e la valutazione dei risultati
<p>Gli studi preclinici saranno condotti secondo i criteri standard di rigore sperimentale accettati dalla comunità scientifica. I dati sperimentali saranno confrontati con i rispettivi controlli ed i risultati validati statisticamente.</p> <p>La fase di validazione del protocollo sarà valutata mediante indicatori qualitativi di sicurezza e di efficacia del prodotto di terapia cellulare:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sicurezza: test di sterilità sul prodotto finale, analisi del cariotipo, analisi immunofenotipica - efficacia: test di citotossicità, saggio elispot. <p>Saranno inoltre monitorati i parametri ambientali (particellari e microbiologici) della Cell Factory durante la produzione di ogni prodotto di terapia cellulare (lotto).</p> <p>I risultati dello studio di fase II saranno valutati secondo parametri e criteri statistici accettati dalla comunità scientifica negli studi sperimentali. L'identificazione delle metodiche ed analisi dei dati statistici sarà realizzata con l'aiuto di un consulente specializzato.</p>