



RASSEGNA STAMPA

MEDULLOBLASTOMA GRUPPO 3, SVELATA LA “REGIA” DELLE METASTASI

NUOVE SPERANZE PER LA DIAGNOSI E LA CURA DEL TUMORE PEDIATRICO DEL CERVELLETTA



CEINGE Biotecnologie Avanzate s.c.a.r.l.

L'addetto stampa

Dott.ssa Alessandra Buono

Via Gaetano Salvatore n. 486 - 80145 NAPOLI – ITALY

Tel. + 39 081/3737-754 -861

Cell. +39 338 2762939

e-mail buonoa@ceinge.unina.it



2018-02-27 12:41

Medulloblastoma gruppo 3, svelata la "regia" delle metastasi

Nuove speranze del tumore pediatrico del cervelletto

NAPOLI

(ANSA) - NAPOLI, 27 FEB - Nei laboratori del CEINGE, il Centro di Ingegneria Genetica e Biotecnologie Avanzate di Napoli, è nata una nuova speranza per la diagnosi e cura del tumore pediatrico del cervelletto, il medulloblastoma-gruppo 3: i ricercatori hanno svelato la "regia" delle metastasi ed hanno sperimentato in vivo un nuovo farmaco in grado non solo di fermare la proliferazione metastatica, ma di invertire il processo da maligno in benigno. La molecola è stata testata su modelli murini ed è risultata pienamente efficace e senza controindicazioni. Ora dovrà essere sottoposta agli studi di tossicità e farmacodinamica nell'uomo, perché possa essere utilizzata a scopo terapeutico nei bambini.

Si tratta di un traguardo importante per la diagnosi e la cura di un tipo tumore pediatrico per il quale oggi esiste solo la possibilità di attuare un protocollo cosiddetto "ad alto rischio". In pratica non esiste terapia. Lo studio, pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica internazionale "Brain" (Oxford, Journal of Neurology), è stato realizzato dall'equipe di ricercatori coordinata da Massimo Zollo, docente di Genetica presso l'Università Federico II di Napoli Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche e "Principal Investigator" del CEINGE, responsabile di Unità e della "Banca dei Gruppi Rari" presso il Dipartimento Assistenziale di Medicina Trasfusionale della Azienda Ospedaliera Federico II.

Gran parte degli esperimenti, avviati da Pasquale de Antonellis, sono stati eseguiti da una giovane dottoranda della SEMM (Scuola Europea di Medicina Molecolare con sede al CEINGE).

Veronica Ferrucci ha identificato il meccanismo di azione del processo metastatico che parte da medullosfere "cellule staminali tumorali" presenti nel cervelletto e genera metastasi nella colonna spinale del bambino affetto.

Questa azione è stata replicata in modelli murini, che hanno subito xenotrapianto delle cellule di gruppo 3 ed è stato dimostrato che è possibile inibire il processo di proliferazione e di migrazione di queste cellule nel cervelletto dei topi le quali non sono più in grado di attivare il processo metastatico grazie all'uso di un nuovo farmaco messo a punto dal gruppo di ricerca e testato per la sua efficacia e tossicità nel modello murino.

Un altro dato presente nel lavoro dimostra che la combinazione tra le radiazioni alle cellule metastatiche di MB gruppo 3 e la presenza del farmaco raggiunge un effetto superiore rispetto al singolo utilizzo delle due componenti terapeutiche e che è quindi applicabile nell'ambito di protocolli di terapia "convenzionale" per i tumori definiti "ad alto rischio" nel bambino.

Inoltre, grazie agli studi di Next-Generation-Sequencing svolti nella facility del CEINGE e coordinati dal prof. Francesco Salvatore e dalla dott.ssa Valeria d'Argenio, sono state identificate le mutazioni occorrenti durante la progressione tumorale con il sequenziamento dell'intero genoma delle cellule metastatiche del bambino affetto da medulloblastoma del gruppo 3.

In questo modo sono stati identificati altri nuovi "geni targets" - spiega Massimo Zollo - le cui mutazioni erano sconosciute per la terapia nell'uomo. Questo studio definisce per prima volta che i tumori nel cervelletto del bambino presentano geni mutati che influenzano negativamente l'azione del sistema immunitario attivo nel cervello. Quindi l'approccio immunoterapeutico che agisce attraverso una sua specifica attivazione delle cellule immunitarie stesse per combattere il tumore deve essere usato con cautela proprio per la presenza di meccanismi genetici di evasione dall'azione del sistema immunitario nel combattere il Medulloblastoma.

Si tratta del primo lavoro che dimostra una efficacia di terapia nei tumori di gruppo 3 di Medulloblastoma - sottolinea Zollo -, al momento lo studio dimostra efficacia in modelli murini e mostra assenza di tossicità nel topo, ma apre la strada all'utilizzo nell'uomo, che potrà essere attuato appena saranno completati gli studi di tossicità e farmacodinamica nell'uomo.

(ANSA).

TOR/ S44 QBXO

Chi è Leo, il bimbo con tumore pediatrico del cervelletto che ha permesso nuove speranze di cura

Il piccolo Leo è morto a causa di un tumore pediatrico del cervelletto e grazie a lui gli scienziati italiani ora hanno nuove speranze di cura e diagnosi contro questa grave malattia.

283

Mi piace

Condividi

SALUTE

27 FEBBRAIO 2018 19:02

di Zeina Ayache



Il suo nome è Leonardo, ma per tutti è Leo ed è il bimbo malato di tumore pediatrico del cervelletto che ha donato una parte di sé alla ricerca permettendo agli scienziati italiani di trovare una nuova speranza di diagnosi e cura contro la malattia che l'ha portato via. Di lui parlano gli stessi ricercatori del CEINGE, il Centro di Ingegneria Genetica e Biotecnologie Avanzate di Napoli, che sulla rivista Brain hanno pubblicato i risultati della loro ricerca grazie alla quale un domani i medici potranno curare questa malattia.

Una tecnica blocca-metastasi. Gli esperti hanno studiato un metodo di diagnosi e cura del tumore pediatrico del cervelletto, il medulloblastoma-gruppo 3, che consiste nella possibilità di svelare la 'regia' delle metastasi, bloccandone la proliferazione. E non solo. I ricercatori sono riusciti ad invertire il processo da maligno a benigno. Attualmente gli esperimenti sono stati effettuati sui topi, nello specifico la sperimentazione in vivo è avvenuta attraverso l'utilizzo di una molecola che è risultata pienamente efficace e senza controindicazioni. "Questo studio definisce per prima volta che i tumori nel cervelletto del bambino – spiega Massimo Zollo che ha coordinato la ricerca – presentano geni mutati che influenzano negativamente l'azione del sistema immunitario attivo nel cervello. Quindi l'approccio immunoterapeutico che agisce attraverso una sua specifica attivazione delle cellule immunitarie stesse per combattere il tumore deve essere usato con cautela proprio per la presenza di meccanismi genetici di evasione dall'azione del sistema immunitario nel combattere il Medulloblastoma".

Un risultato sorprendente. Per quanto siano necessari ulteriori esperimenti sull'essere umano prima di poter definire quanto scoperto efficace anche per noi, la ricerca italiana rappresenta un primo e importante step contro i tumori di gruppo 3 di Medulloblastoma.

Il medulloblastoma gruppo 3. Quando parliamo di 'medulloblastoma gruppo 3' ci riferiamo al 'più aggressivo e infausto dei tumori del cervelletto nel bambino' come dicono gli stessi ricercatori italiani. Questo infatti colpisce il cervelletto e produce man mano metastasi nella colonna spinale. Al momento per la diagnosi è necessaria la risonanza magnetica e non sempre si può intervenire chirurgicamente, risultano necessarie quindi la chemio e la radioterapia che hanno meno effetti collaterali sul sistema nervoso centrale.

Chi è Leo. Il piccolo Leo era un bambino che ha perso la sua lotta contro il medulloblastoma di tipo 3 grazie al quale gli scienziati italiani sono riusciti a realizzare questa importante scoperta. "Un giorno è venuto qui al CEINGE con i suoi genitori – racconta Zollo – Al suo papà aveva chiesto di trovare il migliore studioso del suo male. Leo è stato con noi, è entrato nei laboratori, ha conosciuto i nostri ricercatori. Ha voluto che gli spiegassimo cosa facciamo. Il suo coraggio non è stato vano". Dal piccolo Leo i medici hanno prelevato un campione sul quale hanno potuto testare la molecola di cui si parla nello studio.

Mi piace 283 Condividi

Zeina Ayache

SEGUI



AGROALIMENTARE

AEROSPAZIO

BIOTECNOLOGIE

ICT

TURISMO

EDILIZIA

ENERGIA

TRASPORTI

ALTRI SETTORI

NEWS

https://www.ilmattino.it/innovazione/biotecnologie/scoperta_al_ceinge_molecola_contro_tumore_pediatico_cervelletto-3575315.html

Scoperta al Ceinge molecola contro tumore pediatrico cervelletto



di Rossella Grasso

Buone notizie dal Ceinge di Napoli: «Il tumore pediatrico del cervelletto, il medulloblastoma-gruppo 3, si potrà sconfiggere». Ad affermarlo è Massimo Zollo, docente di Genetica presso l'Università Federico II di Napoli e Principal Investigator del Ceinge che ha coordinato l'equipe di ricercatori che dopo anni di lavoro annunciano l'interessante scoperta. I ricercatori hanno svelato come nascono e proliferano le metastasi ed hanno sperimentato in vivo un nuovo farmaco in grado non solo di fermarne la crescita, ma di invertire il processo da maligno in benigno. Per il momento la molecola è stata testata sui topi da laboratorio ed è risultata pienamente efficace e senza controindicazioni. Ora dovrà essere sottoposta agli studi di tossicità e farmacodinamica nell'uomo, perché possa essere utilizzata a scopo terapeutico nei bambini. Un traguardo importante per la diagnosi e la cura di un tipo di tumore pediatrico per il quale fino ad oggi non esisteva alcuna terapia efficace. Nasce così una nuova speranza per la diagnosi e la cura di un male che affligge i bambini. Il successo dello studio è stato consacrato con la pubblicazione sulla prestigiosa rivista scientifica internazionale *Brain* (Oxford, *Journal of Neurology*).

Gran parte degli esperimenti, avviati da Pasquale de Antonellis, sono stati eseguiti da Veronica Ferrucci, giovane dottoranda della SEMM, Scuola Europea di Medicina Molecolare con sede al Ceinge. La ricercatrice ha identificato il meccanismo di azione del processo metastatico che parte da medullosfere, le cellule staminali tumorali, presenti nel cervelletto e genera metastasi nella colonna spinale del bambino affetto. Questa azione è stata replicata in modelli murini, che hanno subito xenotrapianto delle cellule di gruppo 3 ed è stato dimostrato che è possibile inibire il processo di proliferazione e di migrazione di queste cellule nel cervelletto dei topi le quali non sono più in grado di attivare il processo metastatico grazie all'uso del nuovo farmaco messo a punto dal gruppo di ricerca. Un altro dato presente nel lavoro dimostra che la combinazione tra le radiazioni alle cellule metastatiche di MB gruppo 3 e la presenza del farmaco raggiunge un effetto superiore rispetto al singolo utilizzo delle due componenti terapeutiche e che è quindi applicabile nell'ambito di protocolli di terapia convenzionale per i tumori definiti «ad alto rischio» nel bambino. Inoltre, grazie agli studi di Next-Generation-Sequencing svolti nella facility del Ceinge e coordinati da Francesco Salvatore e da Valeria d'Argenio, sono state identificate le mutazioni occorrenti durante la progressione tumorale con il sequenziamento dell'intero genoma delle cellule metastatiche del bambino affetto da medulloblastoma del gruppo 3.

«In questo modo sono stati identificati altri nuovi geni targets - spiega Massimo Zollo - le cui mutazioni erano sconosciute per la terapia nell'uomo. Questo studio definisce per prima volta che i tumori nel cervelletto del bambino presentano geni mutati che influenzano negativamente l'azione del sistema immunitario attivo nel cervello. Quindi l'approccio immunoterapeutico che agisce attraverso una sua specifica attivazione delle cellule immunitarie stesse per combattere il tumore deve essere usato con cautela proprio per la presenza di meccanismi genetici di evasione dall'azione del sistema immunitario nel combattere il Medulloblastoma».

Genetisti, chimici, biochimici, farmacologi, structural biologist, chirurghi, patologi hanno lavorato gomito a gomito per raggiungere questo risultato. Un lavoro svolto a livello internazionale con il contributo di ricercatori e medici da Napoli a Londra, passando per Dusseldorf, Parigi e Uppsala, fino a Toronto e San Francisco. Alla ricerca ha partecipato il team di neurochirurgia dell'Ospedale Santobono, con Giuseppe Cinalli, Lucia Quaglietta e Antonio Verrico. Vittoria Donofrio, medico del Santobono, ha curato l'aspetto patologico e clinico insieme a Felice Giangaspero dell'Università la Sapienza di Roma e Angela Mastronuzzi dell'Ospedale Bambin Gesù di Roma. Gli studi molecolari legati alla sintesi e alla definizione attraverso studi dinamici di interazione del farmaco con la proteina Prune-1 sono stati condotti da Aldo Galeone del dipartimento di Farmacia della Federico II di Napoli, e da Roberto Fattorusso dell'Università L. Vanvitelli di Napoli.

La ricerca è nata dall'incontro con Leonardo, un bambino affetto da un medulloblastoma di tipo 3, che non gli ha lasciato scampo. Aveva 5 anni quando gli è stato diagnosticato. «Un giorno è venuto qui al Ceinge con i suoi genitori – racconta Zollo – Al suo papà aveva chiesto di trovare il migliore studioso del suo male. Leo è stato con noi, è entrato nei laboratori, ha conosciuto i nostri ricercatori. Ha voluto che gli spiegassimo cosa facciamo. Il suo coraggio non è stato vano». Infatti lo studio del gruppo di Zollo è stato fatto proprio su un campione di Leo. Da quell'incontro Zollo e i suoi non hanno smesso un attimo di studiare, di provare, di verificare. «C'è voluta tanta tenacia, fatica e determinazione per portare avanti questo studio e tutte le forze messe in campo, parlo di tutte le collaborazioni nazionali ed internazionali che abbiamo avuto, hanno avuto un ruolo importante. E non nascondo che Leo è stato ed è sempre nei nostri cuori, la nostra guida». Leo se ne è andato nell'ottobre del 2015. Nessuno ha dimenticato quel coraggioso bambino, il suo sorriso, la sua forza. La scuola che frequentava, insieme alla famiglia, agli insegnanti e agli alunni, sostiene con una serie di iniziative la ricerca scientifica, che si svolge a Napoli. «Basta andare sulla pagina Facebook della scuola di Leonardo, leggere quello che fanno i suoi compagni di scuola, vedere tutto l'amore e la solidarietà che esiste, per capire perché lavoriamo senza sosta», ha detto Massimo Zollo.

Il team di ricercatori non è riuscito a salvare Leo, ma il suo coraggio ha portato i ricercatori a fare un enorme passo in avanti nella ricerca per sconfiggere uno dei tumori più aggressivi del cervello nel bambino. Il medulloblastoma del gruppo 3 è un tumore tipicamente metastatico, colpisce il cervello e il IV ventricolo e produce man mano metastasi nella colonna spinale. La diagnosi avviene mediante risonanza magnetica e non sempre è possibile intervenire chirurgicamente. Circa il 50% dei casi dopo circa 2 anni ha una prognosi infausta.. «Ora siamo in grado di fare diagnosi dei medulloblastoma del gruppo 3 - chiarisce Zollo – che purtroppo hanno attualmente una prognosi infausta. Adesso finalmente abbiamo un arma, una piccola molecola che può essere usata per sviluppi clinici. Purtroppo, per avviare questa attività per studi nell'uomo occorrono investimenti, siamo pronti ad accogliere azioni di aziende farmaceutiche che vogliano investire in questo sviluppo e portare questa molecola a diventare farmaco. Siamo in grado di passare subito agli studi di fase 1, in Italia e all'estero».

Martedì 27 Febbraio 2018, 20:10 –

Ultimo aggiornamento: 27-02-2018 20:10

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Da Napoli Nuove Speranze Per La Diagnosi E La Cura Del Tumore Pediatrico Del Cervelletto

<http://www.napolitime.it/105524-napoli-nuove-speranze-la-diagnosi-la-cura-del-tumore-pediatrico-del-cervelletto.html>

Redazione 27 febbraio 2018

Medulloblastoma gruppo 3, svelata la “regia” delle metastasi



Nei laboratori del CEINGE, il Centro di Ingegneria Genetica e Biotecnologie Avanzate di Napoli, è nata una nuova speranza per la diagnosi e cura del tumore pediatrico del cervelletto, il medulloblastoma-gruppo 3: i ricercatori hanno svelato la “regia” delle metastasi ed hanno sperimentato in vivo un nuovo farmaco in grado non solo di fermare la proliferazione metastatica, ma di invertire il processo da maligno in benigno. La molecola è stata testata su modelli murini ed è risultata pienamente efficace e senza controindicazioni. Ora dovrà ora essere sottoposta agli studi di tossicità e farmacodinamica nell’uomo, perché possa essere utilizzata a scopo terapeutico nei bambini.

Si tratta di un traguardo importante per la **diagnosi e la cura di un tipo tumore pediatrico** per il quale oggi esiste solo la possibilità di attuare un protocollo cosiddetto “ad alto rischio”. In pratica non esiste terapia.

Lo studio, pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica internazionale “Brain” (Oxford, Journal of Neurology), è stato realizzato dall’equipe di ricercatori coordinata da Massimo Zollo, docente di Genetica presso l’Università Federico II di Napoli Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche e “Principal Investigator” del CEINGE, responsabile di Unità e della “Banca dei Gruppi Rari” presso il Dipartimento Assistenziale di Medicina Trasfusionale della Azienda Ospedaliera Federico II.

La ricerca: come sono stati definiti i meccanismi molecolari che coordinano le metastasi nel medulloblastoma di Gruppo 3

Gran parte degli esperimenti, avviati da Pasquale de Antonellis, sono stati eseguiti da una giovane dottoranda della SEMM (Scuola Europea di Medicina Molecolare con sede al CEINGE). Veronica Ferrucci ha identificato il meccanismo di azione del processo metastatico che parte da medullosfere “cellule staminali tumorali” presenti nel cervelletto e genera metastasi nella colonna spinale del bambino affetto. Questa azione è stata replicata in modelli murini, che hanno subito xenotrapianto delle cellule di gruppo 3 ed è stato dimostrato che è possibile inibire il processo di proliferazione e di migrazione di queste cellule nel cervelletto dei topi le quali non sono più in grado di attivare il processo metastatico grazie all’uso di un nuovo farmaco messo a punto dal gruppo di ricerca e testato per la sua efficacia e tossicità nel modello murino. Un altro dato presente nel lavoro dimostra che la combinazione tra le radiazioni alle cellule metastatiche di MB gruppo 3 e la presenza del farmaco raggiunge un effetto superiore rispetto al singolo utilizzo delle due componenti terapeutiche e che è quindi applicabile nell’ambito di protocolli di terapia “convenzionale” per i tumori definiti “ad alto rischio” nel bambino. Inoltre, grazie agli studi di Next-Generation-Sequencing svolti nella facility del CEINGE e coordinati dal prof. Francesco Salvatore e dalla dott.ssa Valeria d’Argenio, sono state identificate le mutazioni occorrenti durante la progressione tumorale con il sequenziamento dell’intero genoma delle cellule metastatiche del bambino affetto da medulloblastoma del gruppo 3.

“In questo modo sono stati identificati altri nuovi “geni targets” – spiega Massimo Zollo – le cui mutazioni erano sconosciute per la terapia nell’uomo. Questo studio definisce per prima volta che i tumori nel cervelletto del bambino presentano geni mutati che influenzano negativamente l’azione del sistema immunitario attivo nel cervello. Quindi l’approccio immunoterapeutico che agisce attraverso una sua specifica attivazione delle cellule immunitarie stesse per combattere il tumore deve essere usato con cautela proprio per la presenza di meccanismi genetici di evasione dall’azione del sistema immunitario nel combattere il Medulloblastoma”.

“Si tratta del primo lavoro che dimostra una efficacia di terapia nei tumori di gruppo 3 di Medulloblastoma – sottolinea Zollo –, al momento lo studio dimostra efficacia in modelli murini e mostra assenza di tossicità nel topo, ma apre la strada all’utilizzo nell’uomo, che potrà essere attuato appena saranno completati gli studi di tossicità e farmacodinamica nell’uomo”.

Un risultato eccezionale ottenuto grazie alla collaborazione tra ricercatori internazionali, a metà strada tra la clinica e la ricerca scientifica

Un lavoro di squadra quello che ha portato a tale risultato, a metà strada tra sala operatoria e laboratori, tra clinica e ricerca scientifica. In tanti e con diversi know how hanno contribuito alla scoperta: genetisti, chimici, biochimici, farmacologi, structural biologist, chirurghi, patologi. Da Napoli a Londra, passando per Dusseldorf, Parigi e Uppsala, fino a Toronto e San Francisco.

Il lavoro coordinato dal professor Zollo ha collaboratori italiani. In particolare, il team di neurochirurgia dell'Ospedale Santobono (professor Giuseppe Cinalli, Lucia Quaglietta). La professoressa Vittoria Donofrio (Santobono) ha curato l'aspetto patologico e clinico insieme al professor Felice Giangaspero dell'Università la Sapienza di Roma e alla dottoressa Angela Mastronuzzi dell'Ospedale Bambin Gesù di Roma. Gli studi molecolari legati alla sintesi e alla definizione attraverso studi dinamici di interazione del farmaco con la proteina Prune-1 sono stati condotti dal Prof. Aldo Galeone (Federico II di Napoli, dipartimento di Farmacia) e dal professor Roberto Fattorusso (Università L. Vanvitelli).

Hanno partecipato allo studio anche laboratori di ricerca internazionali. In particolare, in Inghilterra il Cancer Research Institute (professor Louis Chesler), col quale sono stati condivisi modelli murini del modello di medulloblastoma del gruppo 3, l'Istituto Curie di Parigi (professor Olivier Delattre), l'Università di Dusseldorf in Germania (professor Mark Remke ed dottor Pickard), l'Università di Uppsala in Svezia (professor Frederick Swartling), l'Università di San Francisco, California USA (professor William Weiss). Infine, di enorme importanza è stata la collaborazione con il Sick-Kids Hospital di Toronto in Canada, coordinato dal professor Michael Taylor, soprattutto con i suoi collaboratori, due scienziati italiani il dottor Pasqualino De Antonellis e dottoressa Livia Garzia, ex studenti del professor Zollo.

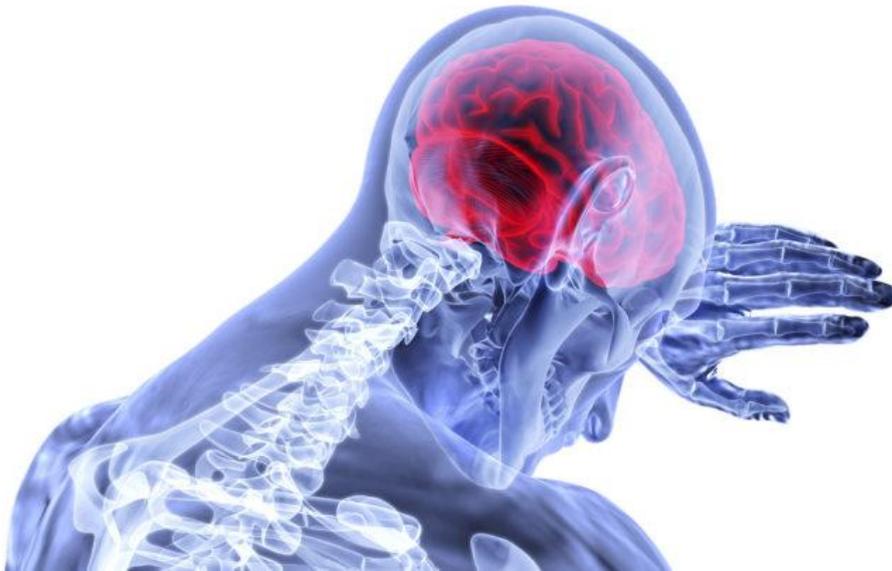
L'importanza della scoperta e l'appello di Zollo per il futuro delle terapie – I risultati della ricerca hanno implicazioni nel campo medico diagnostico e terapeutico. Sarà possibile effettuare diagnosi precoci della patologia per identificare l'asse di azione molecolare di questo gruppo di tumori, ma soprattutto sarà possibile curare i bambini grazie all'identificazione della molecola che è in grado di bloccare il processo metastatico indotto da Prune-1, al momento testata nei modelli murini di gruppi 3 di medulloblastoma.

“Ora siamo in grado di fare diagnosi dei medulloblastoma del gruppo 3 – chiarisce Zollo – che purtroppo hanno attualmente una prognosi infausta. Adesso finalmente abbiamo un arma, una piccola molecola che può essere usata per sviluppi clinici. Purtroppo, per avviare questa attività per studi nell'uomo occorrono investimenti, siamo pronti ad accogliere azioni di aziende farmaceutiche che vogliono investire in questo sviluppo e portare questa molecola a diventare farmaco. Siamo in grado di passare subito agli studi di fase 1, in Italia e all'estero”.

Apertura Futura

Medulloblastoma gruppo 3, il Ceinge di Napoli svela la “regia” delle metastasi

27 febbraio 2018



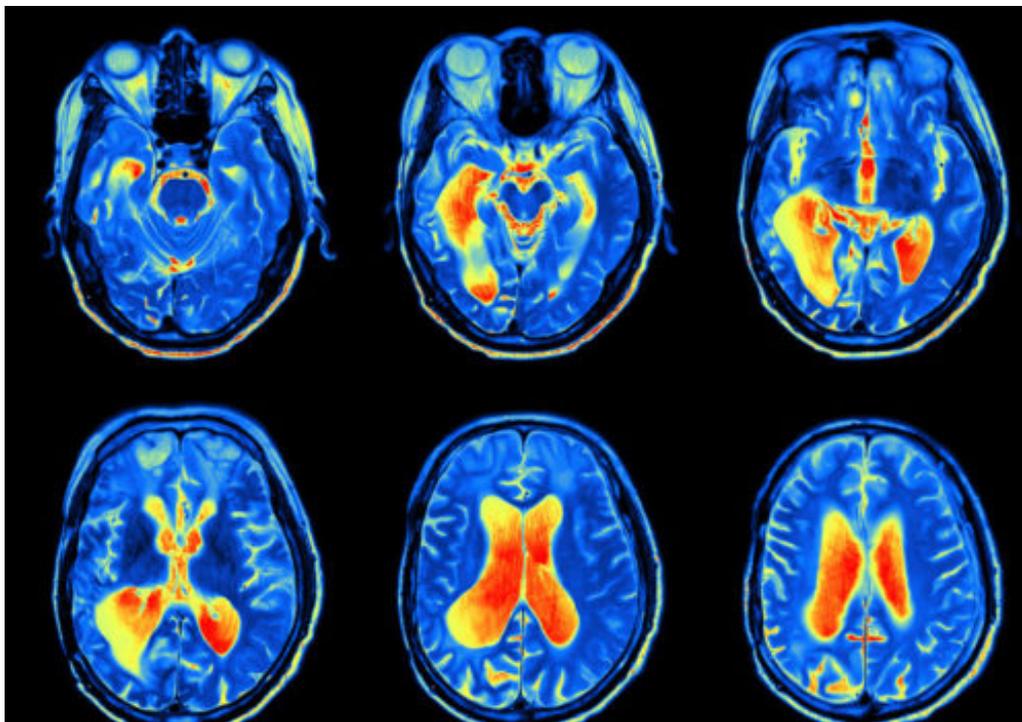
Nei laboratori del Ceinge, il Centro di Ingegneria Genetica e Biotecnologie Avanzate di Napoli, è nata una nuova speranza per la diagnosi e cura del tumore pediatrico del cervelletto, il medulloblastoma-gruppo 3: i ricercatori hanno svelato la “regia” delle metastasi ed hanno sperimentato in vivo un nuovo farmaco in grado non solo di fermare la proliferazione metastatica, ma di invertire il processo da maligno in benigno. La molecola è stata testata su modelli murini ed è risultata pienamente efficace e senza controindicazioni. Ora dovrà ora essere sottoposta agli studi di tossicità e farmacodinamica nell’uomo, perché possa essere utilizzata a scopo terapeutico nei bambini. Si tratta di un traguardo importante per la diagnosi e la cura di un tipo tumore pediatrico per il quale oggi esiste solo la possibilità di attuare un protocollo cosiddetto “ad alto rischio”. In pratica non esiste terapia. Lo studio, pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica internazionale “Brain” (Oxford, Journal of Neurology), è stato realizzato dall’equipe di ricercatori coordinata da Massimo Zollo, docente di Genetica presso l’Università Federico II di Napoli Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche e “Principal Investigator” del Ceinge, responsabile di Unità e della “Banca dei Gruppi Rari” presso il Dipartimento Assistenziale di Medicina Trasfusionale della Azienda Ospedaliera Federico II. Gran parte degli esperimenti, avviati da Pasquale de Antonellis, sono stati eseguiti da una giovane dottoranda della Semm (Scuola Europea di Medicina Molecolare con sede al Ceinge). Veronica Ferrucci ha identificato il meccanismo di azione del processo metastatico che parte da medullosfere “cellule staminali tumorali” presenti nel cervelletto e genera metastasi nella colonna spinale del bambino affetto. Questa azione è stata replicata in modelli murini, che hanno subito xenotrapianto delle cellule di gruppo 3 ed è stato dimostrato che è possibile inibire il processo di proliferazione e di migrazione di queste cellule nel cervelletto dei topi le quali non sono più in grado di attivare il processo metastatico grazie all’uso di un nuovo farmaco messo a punto dal gruppo di ricerca e testato per la sua efficacia e tossicità nel modello murino. Un altro dato presente nel lavoro dimostra che la combinazione tra le radiazioni alle cellule metastatiche di MB

gruppo 3 e la presenza del farmaco raggiunge un effetto superiore rispetto al singolo utilizzo delle due componenti terapeutiche e che è quindi applicabile nell'ambito di protocolli di terapia "convenzionale" per i tumori definiti "ad alto rischio" nel bambino. Inoltre, grazie agli studi di Next-Generation-Sequencing svolti nella facility del Ceinge e coordinati da Francesco Salvatore e da Valeria d'Argenio, sono state identificate le mutazioni occorrenti durante la progressione tumorale con il sequenziamento dell'intero genoma delle cellule metastatiche del bambino affetto da medulloblastoma del gruppo 3. In questo modo sono stati identificati altri nuovi "geni targets" – spiega Massimo Zollo – le cui mutazioni erano sconosciute per la terapia nell'uomo. Questo studio definisce per prima volta che i tumori nel cervelletto del bambino presentano geni mutati che influenzano negativamente l'azione del sistema immunitario attivo nel cervello. Quindi l'approccio immunoterapeutico che agisce attraverso una sua specifica attivazione delle cellule immunitarie stesse per combattere il tumore deve essere usato con cautela proprio per la presenza di meccanismi genetici di evasione dall'azione del sistema immunitario nel combattere il Medulloblastoma. Si tratta del primo lavoro che dimostra una efficacia di terapia nei tumori di gruppo 3 di Medulloblastoma – sottolinea Zollo -, al momento lo studio dimostra efficacia in modelli murini e mostra assenza di tossicità nel topo, ma apre la strada all'utilizzo nell'uomo, che potrà essere attuato appena saranno completati gli studi di tossicità e farmacodinamica nell'uomo.

CEINGE: nuova speranza per la diagnosi e cura del tumore pediatrico del cervelletto

www.prpchannel.com/sicurezza/ceinge-nuova-speranza-la-diagnosi-cura-del-tumore-pediatrico-del-cervelletto/

February 27, 2018



Nei laboratori del CEINGE, il Centro di Ingegneria Genetica e Biotecnologie Avanzate di Napoli, è nata una nuova speranza per la diagnosi e cura del tumore pediatrico del cervelletto, il medulloblastoma-gruppo 3: i ricercatori hanno svelato la “regia” delle metastasi ed hanno sperimentato in vivo un nuovo farmaco in grado non solo di fermare la proliferazione metastatica, ma di invertire il processo da maligno in benigno. La molecola è stata testata su modelli murini ed è risultata pienamente efficace e senza controindicazioni. Ora dovrà ora essere sottoposta agli studi di tossicità e farmacodinamica nell’uomo, perché possa essere utilizzata a scopo terapeutico nei bambini.

Si tratta di un traguardo importante per la diagnosi e la cura di un tipo tumore pediatrico per il quale oggi esiste solo la possibilità di attuare un protocollo cosiddetto “ad alto rischio”. In pratica non esiste terapia.

Lo studio, pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica internazionale “Brain” (Oxford, Journal of Neurology), è stato realizzato dall’equipe di ricercatori coordinata da Massimo Zollo, docente di Genetica presso l’Università Federico II di Napoli Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche e “Principal Investigator” del CEINGE, responsabile di Unità e della “Banca dei Gruppi Rari” presso il Dipartimento Assistenziale di Medicina Trasfusionale della Azienda Ospedaliera Federico II.

La ricerca: come sono stati definiti i meccanismi molecolari che coordinano le metastasi nel medulloblastoma di Gruppo 3

Gran parte degli esperimenti, avviati da Pasquale de Antonellis, sono stati eseguiti da una

giovane dottoranda della SEMM (Scuola Europea di Medicina Molecolare con sede al CEINGE). Veronica Ferrucci ha identificato il meccanismo di azione del processo metastatico che parte da medullosfere “cellule staminali tumorali” presenti nel cervelletto e genera metastasi nella colonna spinale del bambino affetto. Questa azione è stata replicata in modelli murini, che hanno subito xenotrapianto delle cellule di gruppo 3 ed è stato dimostrato che è possibile inibire il processo di proliferazione e di migrazione di queste cellule nel cervelletto dei topi le quali non sono più in grado di attivare il processo metastatico grazie all’uso di un nuovo farmaco messo a punto dal gruppo di ricerca e testato per la sua efficacia e tossicità nel modello murino. Un altro dato presente nel lavoro dimostra che la combinazione tra le radiazioni alle cellule metastatiche di MB gruppo 3 e la presenza del farmaco raggiunge un effetto superiore rispetto al singolo utilizzo delle due componenti terapeutiche e che è quindi applicabile nell’ambito di protocolli di terapia “convenzionale” per i tumori definiti “ad alto rischio” nel bambino. Inoltre, grazie agli studi di Next-Generation-Sequencing svolti nella facility del CEINGE e coordinati dal prof. Francesco Salvatore e dalla dott.ssa Valeria d’Argenio, sono state identificate le mutazioni occorrenti durante la progressione tumorale con il sequenziamento dell’intero genoma delle cellule metastatiche del bambino affetto da medulloblastoma del gruppo 3.

«In questo modo sono stati identificati altri nuovi “geni targets” – spiega Massimo Zollo – le cui mutazioni erano sconosciute per la terapia nell’uomo. Questo studio definisce per prima volta che i tumori nel cervelletto del bambino presentano geni mutati che influenzano negativamente l’azione del sistema immunitario attivo nel cervello. Quindi l’approccio immunoterapeutico che agisce attraverso una sua specifica attivazione delle cellule immunitarie stesse per combattere il tumore deve essere usato con cautela proprio per la presenza di meccanismi genetici di evasione dall’azione del sistema immunitario nel combattere il Medulloblastoma».

«Si tratta del primo lavoro che dimostra una efficacia di terapia nei tumori di gruppo 3 di Medulloblastoma – sottolinea Zollo –, al momento lo studio dimostra efficacia in modelli murini e mostra assenza di tossicità nel topo, ma apre la strada all’utilizzo nell’uomo, che potrà essere attuato appena saranno completati gli studi di tossicità e farmacodinamica nell’uomo».

Un risultato eccezionale ottenuto grazie alla collaborazione tra ricercatori internazionali, a metà strada tra la clinica e la ricerca scientifica

Un lavoro di squadra quello che ha portato a tale risultato, a metà strada tra sala operatoria e laboratori, tra clinica e ricerca scientifica. In tanti e con diversi know how hanno contribuito alla scoperta: genetisti, chimici, biochimici, farmacologi, structural biologist, chirurghi, patologi. Da Napoli a Londra, passando per Dusseldorf, Parigi e Uppsala, fino a Toronto e San Francisco.

Il lavoro coordinato dal Prof. Zollo ha collaboratori italiani. In particolare, il team di neurochirurgia dell’Ospedale Santobono (Prof. Giuseppe Cinalli, Dott.ssa Lucia Quaglietta). La Prof. Vittoria Donofrio (Santobono) ha curato l’aspetto patologico e clinico insieme al Prof. Felice Giangaspero dell’Università la Sapienza di Roma e alla Dr. Angela Mastronuzzi dell’Ospedale Bambin Gesù di Roma. Gli studi molecolari legati alla sintesi e

alla definizione attraverso studi dinamici di interazione del farmaco con la proteina Prune-1 sono stati condotti dal Prof. Aldo Galeone (Federico II di Napoli, dipartimento di Farmacia) e dal Prof. Roberto Fattorusso (Università L. Vanvitelli).

Hanno partecipato allo studio anche laboratori di ricerca internazionali. In particolare, in Inghilterra il Cancer Research Institute (Prof. Louis Chesler), col quale sono stati condivisi modelli murini del modello di medulloblastoma del gruppo 3, l'Istituto Curie di Parigi (Prof. Olivier Delattre), l'Università di Dusseldorf in Germania (Prof. Mark Remke ed Dr. Pickard), l'Università di Uppsala in Svezia (Prof. Frederick Swartling), l'Università di San Francisco, California USA (Prof. William Weiss).

Infine, di enorme importanza è stata la collaborazione con il Sick-Kids Hospital di Toronto in Canada, coordinato dal Prof. Michael Taylor, soprattutto con i suoi collaboratori, due scienziati italiani il Dr. Pasqualino De Antonellis e Dr.ssa Livia Garzia, ex studenti del Prof. Zollo.

L'importanza della scoperta e l'appello di Zollo per il futuro delle terapie

I risultati della ricerca hanno implicazioni nel campo medico diagnostico e terapeutico. Sarà possibile effettuare diagnosi precoci della patologia per identificare l'asse di azione molecolare di questo gruppo di tumori, ma soprattutto sarà possibile curare i bambini grazie all'identificazione della molecola che è in grado di bloccare il processo metastatico indotto da Prune-1, al momento testata nei modelli murini di gruppi 3 di medulloblastoma.

«Ora siamo in grado di fare diagnosi dei medulloblastoma del gruppo 3 – chiarisce Zollo – che purtroppo hanno attualmente una prognosi infausta. Adesso finalmente abbiamo un arma, una piccola molecola che può essere usata per sviluppi clinici. Purtroppo, per avviare questa attività per studi nell'uomo occorrono investimenti, siamo pronti ad accogliere azioni di aziende farmaceutiche che vogliano investire in questo sviluppo e portare questa molecola a diventare farmaco. Siamo in grado di passare subito agli studi di fase 1, in Italia e all'estero».

Leo, il bambino che ha donato una parte di sé alla ricerca

Sono passati 28 mesi da quando Leo è volato in cielo. Così dicono i suoi compagni di classe, che portano il conto di una mancanza incalcolabile, di una distanza crudele dall'amico eroe che combatteva contro un male allora incurabile. Leonardo era affetto da un medulloblastoma di tipo 3, che non gli ha lasciato scampo. Aveva 5 anni quando gli è stato diagnosticato.

«Un giorno è venuto qui al CEINGE con i suoi genitori – racconta Zollo – Al suo papà aveva chiesto di trovare il migliore studioso del suo male. Leo è stato con noi, è entrato nei laboratori, ha conosciuto i nostri ricercatori. Ha voluto che gli spiegassimo cosa facciamo. Il suo coraggio non è stato vano».

Lo studio del gruppo del prof. Zollo è stato fatto proprio su un campione di Leo. Da allora Zollo e i suoi non hanno smesso un attimo di studiare, di provare, di verificare. «C'è voluta tanta tenacia, fatica e determinazione per portare avanti questo studio e tutte le forze

messe in campo, parlo di tutte le collaborazioni nazionali ed internazionali che abbiano avuto, hanno avuto un ruolo importante. E non nascondo che Leo è stato ed è sempre nei nostri cuori, la nostra guida».

Leo se ne è andato nell'ottobre del 2015. Nessuno ha dimenticato quel coraggioso bambino, il suo sorriso, la sua forza. La scuola che frequentava, insieme alla famiglia, agli insegnanti e agli alunni, sostiene con una serie di iniziative la ricerca scientifica, che si svolge a Napoli.

Forse proprio grazie a Leonardo oggi Massimo Zollo può finalmente dare la “buona notizia”: il medulloblastoma di tipo 3 si potrà sconfiggere.

«Basta andare sulla pagina Facebook della scuola di Leonardo, leggere quello che fanno i suoi compagni di scuola, vedere tutto l'amore e la solidarietà che esiste, per capire perché lavoriamo senza sosta», ha detto Massimo Zollo, il ricercatore napoletano che lo stesso Leo ha voluto conoscere e al quale ha lasciato in eredità una parte di se stesso.

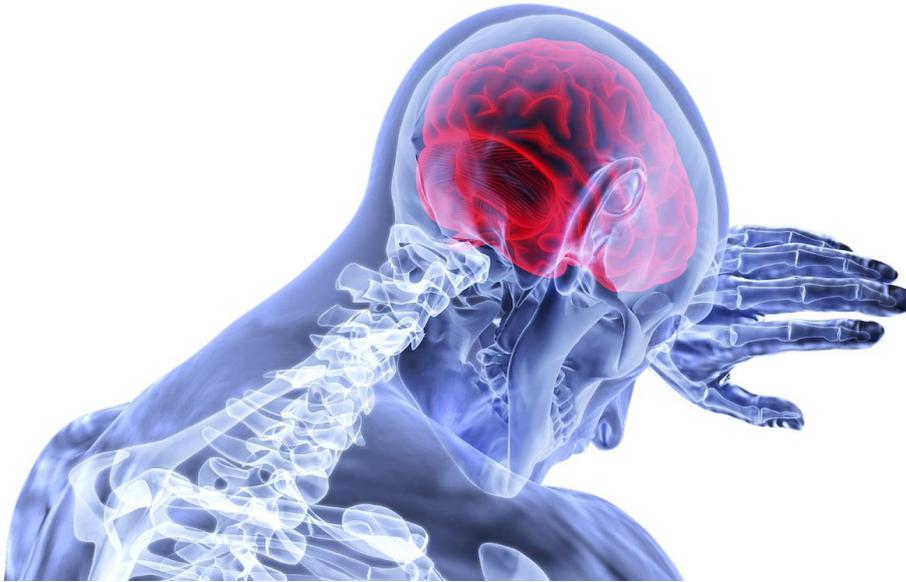
Il medulloblastoma gruppo 3: il più aggressivo e infausto dei tumori del cervelletto nel bambino

Il medulloblastoma del gruppo 3 è un tumore tipicamente metastatico, colpisce il cervelletto e il IV ventricolo e produce man mano metastasi nella colonna spinale. La diagnosi avviene mediante risonanza magnetica e non sempre è possibile intervenire chirurgicamente. I bambini colpiti da medulloblastoma del gruppo 3, infatti, possono essere sottoposti ad intervento neurochirurgico solo in alcuni casi, quando cioè il tumore è circoscritto e raggiungibile, e l'unica terapia attuabile consiste in cicli di chemio e radioterapia che generano effetti collaterali sul sistema nervoso centrale. Circa il 50% dei casi dopo circa 2 anni ha una prognosi infausta. I sintomi sono a carico dell'apparato motorio: i bambini cominciano ad avere difficoltà di movimento, a volte crisi epilettiche. Il tumore può insorgere nei primi due anni di vita del bambino, durante lo sviluppo del cervelletto, o successivamente, quando il cervelletto si è formato.

27-02-2018

<https://theworldnews.net/it-news/medulloblastoma-gruppo-3-il-ceinge-di-napoli-svela-la-regia-delle-metastasi>

Medulloblastoma gruppo 3, il Ceinge di Napoli svela la “regia” delle metastasi



Nei laboratori del Ceinge, il Centro di Ingegneria Genetica e Biotecnologie Avanzate di Napoli, è nata una nuova speranza per la diagnosi e cura del tumore pediatrico del cervelletto, il medulloblastoma-gruppo 3: i ricercatori hanno svelato la “regia” delle metastasi ed hanno sperimentato in vivo un nuovo farmaco in grado non solo di fermare la proliferazione metastatica, ma di invertire il processo da maligno in benigno. La molecola è stata testata su modelli murini ed è risultata pienamente efficace e senza controindicazioni. Ora dovrà ora essere sottoposta agli studi di tossicità e farmacodinamica nell’uomo, perché possa essere utilizzata a scopo terapeutico nei bambini. Si tratta di un traguardo importante per la diagnosi e la cura di un tipo tumore pediatrico per il quale oggi esiste solo la possibilità di attuare un protocollo cosiddetto “ad alto rischio”. In pratica non esiste terapia. Lo studio, pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica internazionale “Brain” (Oxford, Journal of Neurology), è stato realizzato dall’equipe di ricercatori coordinata da Massimo Zollo, docente di Genetica presso l’Università Federico II di Napoli Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche e “Principal Investigator” del Ceinge, responsabile di Unità e della “Banca dei Gruppi Rari” presso il Dipartimento Assistenziale di Medicina Trasfusionale della Azienda Ospedaliera Federico II. Gran parte degli esperimenti, avviati da Pasquale de Antonellis, sono stati eseguiti da una giovane dottoranda della Semm (Scuola Europea di Medicina Molecolare con sede al Ceinge). Veronica Ferrucci ha identificato il meccanismo di azione del processo metastatico che parte da medullosfere “cellule staminali tumorali” presenti nel cervelletto e genera metastasi nella colonna spinale del bambino affetto. Questa azione è stata replicata in modelli murini, che hanno subito xenotrapianto delle cellule di gruppo 3 ed è stato dimostrato che è possibile inibire il processo di proliferazione e di migrazione di queste cellule nel cervelletto dei topi le quali non sono più in grado di attivare il processo metastatico grazie all’uso di un nuovo farmaco messo a punto dal gruppo di ricerca e testato per la sua efficacia e tossicità nel modello murino. Un altro dato presente nel lavoro dimostra che la combinazione tra le radiazioni alle cellule metastatiche di MB gruppo 3 e la presenza del farmaco raggiunge un effetto superiore rispetto al singolo utilizzo delle due componenti terapeutiche e che è quindi applicabile nell’ambito di protocolli di terapia “convenzionale” per i tumori definiti “ad alto rischio” nel bambino. Inoltre, grazie agli studi di Next-Generation-Sequencing svolti nella facility del Ceinge e coordinati da Francesco Salvatore e da Valeria d’Argenio, sono state identificate le mutazioni occorrenti durante la progressione tumorale con il sequenziamento dell’intero genoma delle cellule metastatiche del bambino affetto da medulloblastoma del gruppo 3. In questo modo sono stati identificati altri nuovi “geni targets” – spiega Massimo Zollo – le cui mutazioni erano sconosciute per la terapia nell’uomo. Questo studio definisce per prima volta che i tumori nel cervelletto del bambino presentano geni mutati che influenzano negativamente l’azione del sistema immunitario attivo nel cervello. Quindi l’approccio immunoterapeutico che agisce attraverso una sua specifica attivazione delle cellule immunitarie stesse per combattere il tumore deve essere usato con cautela proprio per la presenza di meccanismi genetici di evasione dall’azione del sistema immunitario nel combattere il Medulloblastoma. Si tratta del primo lavoro che dimostra una efficacia di terapia nei tumori di gruppo 3 di Medulloblastoma – sottolinea Zollo -, al momento lo studio dimostra efficacia in modelli murini e mostra assenza di tossicità nel topo, ma apre la strada all’utilizzo nell’uomo, che potrà essere attuato appena saranno completati gli studi di tossicità e farmacodinamica nell’uomo.

SALUTE

Tumore pediatrico al cervelletto, al Ceinge di Napoli svelata la «regia» delle metastasi

Nuove speranze: è stata individuata una molecola in grado non solo di fermare la proliferazione del cancro ma anche di invertire il processo da maligno in benigno

di [Redazione online](#)



Dai laboratori del CEINGE di Napoli, il Centro di Ingegneria Genetica e Biotecnologie Avanzate, arrivano nuove speranze per la diagnosi e la cura del tumore pediatrico del cervelletto, il medulloblastoma-gruppo 3. I ricercatori hanno infatti svelato la «regia» delle metastasi ed hanno sperimentato in vivo un nuovo farmaco in grado non solo di fermare la proliferazione metastatica, ma di invertire il processo da maligno in benigno. La molecola è stata testata su modelli murini ed è risultata pienamente efficace e senza controindicazioni. Ora dovrà essere sottoposta agli studi di tossicità e farmacodinamica nell'uomo, perché possa essere utilizzata a scopo terapeutico nei bambini. Si tratta di un traguardo importante per la diagnosi e la cura di un tipo di tumore pediatrico per il quale oggi esiste solo la possibilità di attuare un protocollo cosiddetto «ad alto rischio»: in pratica non esiste terapia.

Sulla rivista «Brain»



Massimo Zollo

Lo studio, pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica internazionale «Brain» (Oxford, Journal of Neurology), è stato realizzato dall'equipe di ricercatori coordinata da Massimo Zollo, docente di Genetica presso l'Università Federico II di Napoli Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche e «Principal Investigator» del CEINGE, responsabile di Unità e della «Banca dei Gruppi Rari» presso il Dipartimento Assistenziale di Medicina Trasfusionale della Azienda Ospedaliera Federico II. Gran parte degli esperimenti, avviati da Pasquale de Antonellis, sono stati eseguiti da una giovane dottoranda della SEMM (Scuola Europea di Medicina Molecolare con sede al CEINGE). Veronica Ferrucci ha identificato il meccanismo di azione del processo metastatico che parte da medullosfere «cellule staminali tumorali» presenti nel cervelletto e genera metastasi nella colonna spinale del bambino affetto. Questa azione è stata replicata in modelli murini, che hanno subito xenotrapianto delle cellule di gruppo 3 ed è stato dimostrato che è possibile inibire il processo di proliferazione e di migrazione di queste cellule nel cervelletto dei topi

le quali non sono più in grado di attivare il processo metastatico grazie all'uso di un nuovo farmaco messo a punto dal gruppo di ricerca e testato per la sua efficacia e tossicità nel modello murino. Un altro dato presente nel lavoro dimostra che la combinazione tra le radiazioni alle cellule metastatiche di MB gruppo 3 e la presenza del farmaco raggiunge un effetto superiore rispetto al singolo utilizzo delle due componenti terapeutiche e che è quindi applicabile nell'ambito di protocolli di terapia «convenzionale» per i tumori definiti «ad alto rischio» nel bambino. Inoltre, grazie agli studi di Next-Generation-Sequencing svolti nella facility del CEINGE e coordinati dal prof. Francesco Salvatore e dalla dott.ssa Valeria d'Argenio, sono state identificate le mutazioni occorrenti durante la progressione tumorale con il sequenziamento dell'intero genoma delle cellule metastatiche del bambino affetto da medulloblastoma del gruppo 3.

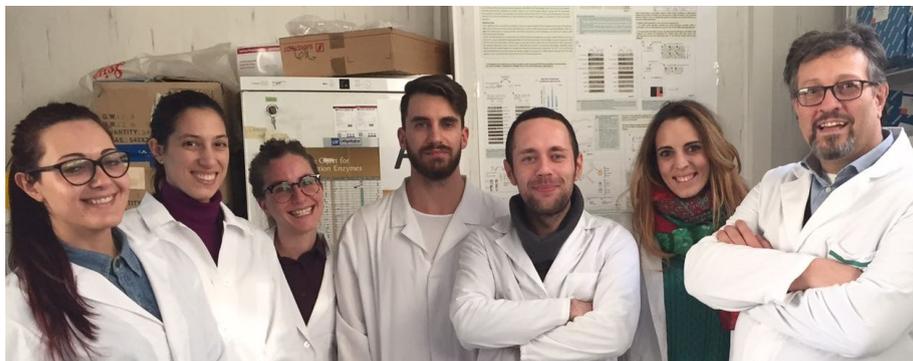
Sperimentati sui topi

In questo modo sono stati identificati altri nuovi «geni targets» - spiega Massimo Zollo - le cui mutazioni erano sconosciute per la terapia nell'uomo. Questo studio definisce per prima volta che i tumori nel cervelletto del bambino presentano geni mutati che influenzano negativamente l'azione del sistema immunitario attivo nel cervello. Quindi l'approccio immunoterapeutico che agisce attraverso una sua specifica attivazione delle cellule immunitarie stesse per combattere il tumore deve essere usato con cautela proprio per la presenza di meccanismi genetici di evasione dall'azione del sistema immunitario nel combattere il Medulloblastoma. Si tratta del primo lavoro che dimostra una efficacia di terapia nei tumori di gruppo 3 di Medulloblastoma - sottolinea Zollo -, al momento lo studio dimostra efficacia in modelli murini e mostra assenza di tossicità nel topo, ma apre la strada all'utilizzo nell'uomo, che potrà essere attuato appena saranno completati gli studi di tossicità e farmacodinamica nell'uomo.

28 febbraio 2018 | 08:47

Nuova speranza per la diagnosi e cura del tumore pediatrico del cervelletto

Nei laboratori del CEINGE, il Centro di Ingegneria Genetica e Biotecnologie Avanzate di Napoli, è nata una nuova speranza per la diagnosi e cura del tumore pediatrico del cervelletto (il medulloblastoma-gruppo 3): i ricercatori hanno svelato la "regia" delle metastasi ed hanno



sperimentato in vivo un nuovo farmaco in grado non solo di fermare la proliferazione metastatica, ma di invertire il processo da maligno in benigno. La molecola è stata testata su modelli murini ed è risultata pienamente efficace e senza controindicazioni. Ora dovrà essere sottoposta agli studi di tossicità e farmacodinamica nell'uomo, perché possa essere utilizzata a scopo terapeutico nei bambini.

Si tratta di un traguardo importante per la diagnosi e la cura di un tipo tumore pediatrico per il quale oggi esiste solo la possibilità di attuare un protocollo cosiddetto "ad alto rischio". In pratica non esiste terapia.

Lo studio, pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica internazionale "Brain" (Oxford, Journal of Neurology), è stato realizzato dall'equipe di ricercatori coordinata da Massimo Zollo, docente di Genetica presso l'Università Federico II di Napoli Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche e "Principal Investigator" del CEINGE, responsabile di Unità e della "Banca dei Gruppi Rari" presso il Dipartimento Assistenziale di Medicina Trasfusionale della Azienda Ospedaliera Federico II.

LA RICERCA: come sono stati definiti i meccanismi molecolari che coordinano le metastasi nel medulloblastoma di gruppo 3

Gran parte degli esperimenti, avviati da Pasquale de Antonellis, sono stati eseguiti da una giovane dottoranda della SEMM (Scuola Europea di Medicina Molecolare con sede al CEINGE). Veronica Ferrucci ha identificato il meccanismo di azione del processo metastatico che parte da medullosfere "cellule staminali tumorali" presenti nel cervelletto e genera metastasi nella colonna spinale del bambino affetto. Questa azione è stata replicata in modelli murini, che hanno subito xenotrapianto delle cellule di gruppo 3 ed è stato dimostrato che è possibile inibire il processo di proliferazione e di migrazione di queste cellule nel cervelletto dei topi le quali non sono più in grado di attivare il processo metastatico grazie all'uso di un nuovo farmaco messo a punto dal gruppo di ricerca e testato per la sua efficacia e tossicità nel modello murino. Un altro dato presente nel lavoro dimostra che la combinazione tra le radiazioni alle cellule metastatiche di MB gruppo 3 e la presenza del farmaco raggiunge un effetto superiore rispetto al singolo utilizzo delle due componenti terapeutiche e che è quindi applicabile nell'ambito di protocolli di terapia "convenzionale" per i tumori definiti "ad alto rischio" nel bambino. Inoltre, grazie agli studi di Next-Generation-Sequencing svolti nella facility del CEINGE, sono state identificate le mutazioni occorrenti durante la progressione tumorale con il sequenziamento dell'intero genoma delle cellule metastatiche del bambino affetto da medulloblastoma del gruppo 3.

«In questo modo sono stati identificati altri nuovi "geni targets" - spiega Massimo Zollo - le cui mutazioni erano sconosciute

per la terapia nell'uomo. Questo studio definisce per prima volta che i tumori nel cervelletto del bambino presentano geni mutati che influenzano negativamente l'azione del sistema immunitario attivo nel cervello. Quindi l'approccio immunoterapeutico che agisce attraverso una sua specifica attivazione delle cellule immunitarie stesse per combattere il tumore deve essere usato con cautela proprio per la presenza di meccanismi genetici di evasione dall'azione del sistema immunitario nel combattere il Medulloblastoma».

«Si tratta del primo lavoro che dimostra una efficacia di terapia nei tumori di gruppo 3 di Medulloblastoma – sottolinea Zollo –, al momento lo studio dimostra efficacia in modelli murini e mostra assenza di tossicità nel topo, ma apre la strada all'utilizzo nell'uomo, che potrà essere attuato appena saranno completati gli studi di tossicità e farmacodinamica nell'uomo».

Un risultato eccezionale ottenuto grazie alla collaborazione tra ricercatori internazionali, a metà strada tra la clinica e la ricerca scientifica

Un lavoro di squadra quello che ha portato a tale risultato, a metà strada tra sala operatoria e laboratori, tra clinica e ricerca scientifica. In tanti e con diversi know how hanno contribuito alla scoperta: genetisti, chimici, biochimici, farmacologi, structural biologist, chirurghi, patologi. Da Napoli a Londra, passando per Dusseldorf, Parigi e Uppsala, fino a Toronto e San Francisco.

Il lavoro coordinato dal Prof. Zollo ha collaboratori italiani. In particolare, il team di neurochirurgia dell'Ospedale Santobono (Prof. Giuseppe Cinalli, Dott.ssa Lucia Quaglietta ed il Dr. Antonio Verrico). La Prof. Vittoria Donofrio (Santobono) ha curato l'aspetto patologico e clinico insieme al Prof. Felice Giangaspero dell'Università la Sapienza di Roma e alla Dr. Angela Mastronuzzi dell'Ospedale Bambin Gesù di Roma. Gli studi molecolari legati alla sintesi e alla definizione attraverso studi dinamici di interazione del farmaco con la proteina Prune-1 sono stati condotti dal Prof. Aldo Galeone (Federico II di Napoli, dipartimento di Farmacia) e dal Prof. Roberto Fattorusso (Università L. Vanvitelli).

Hanno partecipato allo studio anche laboratori di ricerca internazionali. In particolare, in Inghilterra il Cancer Research Institute (Prof. Louis Chesler), col quale sono stati condivisi modelli murini del modello di medulloblastoma del gruppo 3, l'Istituto Curie di Parigi (Prof. Olivier Delattre), l'Università di Dusseldorf in Germania (Prof. Mark Remke ed Dr. Pickard), l'Università di Uppsala in Svezia (Prof. Frederick Swartling), l'Università di San Francisco, California USA (Prof. William Weiss).

Infine, di enorme importanza è stata la collaborazione con il Sick-Kids Hospital di Toronto in Canada, coordinato dal Prof. Michael Taylor, soprattutto con i suoi collaboratori, due scienziati italiani il Dr. Pasqualino De Antonellis e Dr.ssa Livia Garzia, ex studenti del Prof. Zollo.

L'importanza della scoperta e l'appello di Zollo per il futuro delle terapie

I risultati della ricerca hanno implicazioni nel campo medico diagnostico e terapeutico. Sarà possibile effettuare diagnosi precoci della patologia per identificare l'asse di azione molecolare di questo gruppo di tumori, ma soprattutto sarà possibile curare i bambini grazie all'identificazione della molecola che è in grado di bloccare il processo metastatico indotto da Prune-1, al momento testata nei modelli murini di gruppi 3 di medulloblastoma.

«Ora siamo in grado di fare diagnosi dei medulloblastoma del gruppo 3 - chiarisce Zollo - che purtroppo hanno attualmente una prognosi infausta. Adesso finalmente abbiamo un arma, una piccola molecola che può essere usata per sviluppi clinici. Purtroppo, per avviare questa attività per studi nell'uomo occorrono investimenti, siamo pronti ad accogliere azioni di aziende farmaceutiche che vogliano investire in questo sviluppo e portare questa molecola a diventare farmaco. Siamo in grado di passare subito agli studi di fase 1, in Italia e all'estero».

Leo, il bambino che ha donato una parte di sé alla ricerca

Sono passati 28 mesi da quando Leo è volato in cielo. Così dicono i suoi compagni di classe, che portano il conto di una

mancanza incolmabile, di una distanza crudele dall'amico eroe che combatteva contro un male allora incurabile. Leonardo Andrini era affetto da un medulloblastoma di tipo 3, che non gli ha lasciato scampo. Aveva 5 anni quando gli è stato diagnosticato.

«Un giorno è venuto qui al CEINGE con i suoi genitori – racconta Zollo – Al suo papà aveva chiesto di trovare il migliore studioso del suo male. Leo è stato con noi, è entrato nei laboratori, ha conosciuto i nostri ricercatori. Ha voluto che gli spiegassimo cosa facciamo. Il suo coraggio non è stato vano».

Lo studio del gruppo del prof. Zollo è stato fatto proprio su un campione prelevato nel corso di un intervento di neurochirurgia al Santobono, eseguito dal prof. Cinalli. Da allora Zollo e i suoi non hanno smesso un attimo di studiare, di provare, di verificare. «C'è voluta tanta tenacia, fatica e determinazione per portare avanti questo studio e tutte le forze messe in campo, parlo di tutte le collaborazioni nazionali ed internazionali che abbiano avuto, hanno avuto un ruolo importante. E non nascondo che Leo è stato ed è sempre nei nostri cuori, la nostra guida».

Leo se ne è andato nell'ottobre del 2015. Nessuno ha dimenticato quel coraggioso bambino, il suo sorriso, la sua forza. La scuola che frequentava, insieme alla famiglia, agli insegnanti e agli alunni, sostiene con una serie di iniziative la ricerca scientifica, che si svolge a Napoli.

Forse proprio grazie a Leonardo oggi Massimo Zollo può finalmente dare la "buona notizia": il medulloblastoma di tipo 3 si potrà sconfiggere.

«Basta andare sulla pagina Facebook della scuola di Leonardo, leggere quello che fanno i suoi compagni di scuola, vedere tutto l'amore e la solidarietà che esiste, per capire perché lavoriamo senza sosta», ha detto Massimo Zollo, il ricercatore napoletano che lo stesso Leo ha voluto conoscere e al quale ha lasciato in eredità una parte di se stesso.

Il medulloblastoma gruppo 3: il più aggressivo e infausto dei tumori del cervelletto nel bambino

Il medulloblastoma del gruppo 3 è un tumore tipicamente metastatico, colpisce il cervelletto e il IV ventricolo e produce man mano metastasi nella colonna spinale. La diagnosi avviene mediante risonanza magnetica e non sempre è possibile intervenire chirurgicamente. I bambini colpiti da medulloblastoma del gruppo 3, infatti, possono essere sottoposti ad intervento neurochirurgico solo in alcuni casi, quando cioè il tumore è circoscritto e raggiungibile, e l'unica terapia attuabile consiste in cicli di chemio e radioterapia che generano effetti collaterali sul sistema nervoso centrale. Circa il 50% dei casi dopo circa 2 anni ha una prognosi infausta. I sintomi sono a carico dell'apparato motorio: i bambini cominciano ad avere difficoltà di movimento, a volte crisi epilettiche. Il tumore può insorgere nei primi due anni di vita del bambino, durante lo sviluppo del cervelletto, o successivamente, quando il cervelletto si è formato.



PRIMO PIANO/SANITA'

La buona Sanità, quando Napoli diventa eccellenza

Nuove speranze per la diagnosi e la cura del tumore pediatrico del cervelletto

<http://www.scrivonapoli.it/la-buona-sanita-quando-napoli-diventa-eccellenza/>



28 febbraio 2018

Medulloblastoma gruppo 3, svelata la “regia” delle metastasi

Nei laboratori del CEINGE, il Centro di Ingegneria Genetica e Biotecnologie Avanzate di Napoli, è nata una nuova speranza per la diagnosi e cura del tumore pediatrico del cervelletto, il medulloblastoma-gruppo 3: i ricercatori hanno svelato la “regia” delle metastasi ed hanno sperimentato in vivo un nuovo farmaco in grado non solo di fermare la proliferazione metastatica, ma di invertire il processo da maligno in benigno. La molecola è stata testata su modelli murini ed è risultata pienamente efficace e senza controindicazioni. Ora dovrà essere sottoposta agli studi di tossicità e farmacodinamica nell’uomo, perché possa essere utilizzata a scopo terapeutico nei bambini.

Si tratta di un traguardo importante per la diagnosi e la cura di un tipo tumore pediatrico per il quale oggi esiste solo la possibilità di attuare un protocollo cosiddetto “ad alto rischio”. In pratica non esiste terapia.

Lo studio, pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica internazionale “Brain” (Oxford, Journal of Neurology), è stato realizzato dall’equipe di ricercatori coordinata da Massimo Zollo, docente di Genetica presso l’Università Federico II di Napoli Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche e “Principal Investigator” del CEINGE, responsabile di Unità e della “Banca dei Gruppi Rari” presso il Dipartimento Assistenziale di Medicina Trasfusionale della Azienda Ospedaliera Federico II.

Ricerca: come sono stati definiti i meccanismi molecolari che coordinano le metastasi nel medulloblastoma di Gruppo 3

Gran parte degli esperimenti, avviati da Pasquale de Antonellis, sono stati eseguiti da una giovane dottoranda della SEMM (Scuola Europea di Medicina Molecolare con sede al CEINGE). Veronica Ferrucci ha identificato il meccanismo di azione del processo metastatico che parte da medullosfere “cellule staminali tumorali” presenti nel cervelletto e genera metastasi nella colonna spinale del bambino affetto. Questa azione è stata replicata in modelli murini, che hanno subito xenotrapianto delle cellule di gruppo 3 ed è stato dimostrato che è possibile inibire il processo di proliferazione e di migrazione di queste cellule nel cervelletto dei topi le quali non sono più in grado di attivare il processo metastatico grazie all’uso di un nuovo farmaco messo a punto dal gruppo di ricerca e testato per la sua efficacia e tossicità nel modello murino. Un altro dato presente nel lavoro dimostra che la combinazione tra le radiazioni alle cellule metastatiche di MB gruppo 3 e la presenza del farmaco raggiunge un effetto superiore rispetto al singolo utilizzo delle due componenti terapeutiche e che è quindi applicabile nell’ambito di protocolli di terapia “convenzionale” per i tumori definiti “ad alto rischio” nel bambino. Inoltre, grazie agli studi di Next-Generation-Sequencing svolti nella facility del CEINGE e coordinati dal prof. Francesco Salvatore e dalla dott.ssa Valeria d’Argenio, sono state identificate le mutazioni occorrenti durante la progressione tumorale con il sequenziamento dell’intero genoma delle cellule metastatiche del bambino affetto da medulloblastoma del gruppo 3.

«In questo modo sono stati identificati altri nuovi “geni targets” – spiega Massimo Zollo – le cui mutazioni erano sconosciute per la terapia nell’uomo. Questo studio definisce per prima volta che i tumori nel cervelletto del bambino presentano geni mutati che influenzano negativamente l’azione del sistema immunitario attivo nel cervello. Quindi l’approccio immunoterapeutico che agisce attraverso una sua specifica attivazione delle cellule immunitarie stesse per combattere il tumore deve essere usato con cautela proprio per la presenza di meccanismi genetici di evasione dall’azione del sistema immunitario nel combattere il Medulloblastoma».

«Si tratta del primo lavoro che dimostra una efficacia di terapia nei tumori di gruppo 3 di Medulloblastoma – sottolinea Zollo –, al momento lo studio dimostra efficacia in modelli murini e mostra assenza di tossicità nel topo, ma apre la strada all’utilizzo nell’uomo, che potrà essere attuato appena saranno completati gli studi di tossicità e farmacodinamica nell’uomo».

Un risultato eccezionale ottenuto grazie alla collaborazione tra ricercatori internazionali, a metà strada tra la clinica e la ricerca scientifica.

Un lavoro di squadra quello che ha portato a tale risultato, a metà strada tra sala operatoria e laboratori, tra clinica e ricerca scientifica. In tanti e con diversi know how hanno contribuito alla scoperta: genetisti, chimici, biochimici, farmacologi, structural biologist, chirurghi, patologi. Da Napoli a Londra, passando per Dusseldorf, Parigi e Uppsala, fino a Toronto e San Francisco. Il lavoro coordinato dal Prof. Zollo ha collaboratori italiani. In particolare, il team di neurochirurgia dell'Ospedale Santobono (Prof. Giuseppe Cinalli, Dott.ssa Lucia Quaglietta). La Prof. Vittoria Donofrio (Santobono) ha curato l'aspetto patologico e clinico insieme al Prof. Felice Giangaspero dell'Università la Sapienza di Roma e alla Dr. Angela Mastronuzzi dell'Ospedale Bambin Gesù di Roma. Gli studi molecolari legati alla sintesi e alla definizione attraverso studi dinamici di interazione del farmaco con la proteina Prune-1 sono stati condotti dal Prof. Aldo Galeone (Federico II di Napoli, dipartimento di Farmacia) e dal Prof. Roberto Fattorusso (Università L. Vanvitelli).

Hanno partecipato allo studio anche laboratori di ricerca internazionali. In particolare, in Inghilterra il Cancer Research Institute (Prof. Louis Chesler), col quale sono stati condivisi modelli murini del modello di medulloblastoma del gruppo 3, l'Istituto Curie di Parigi (Prof. Olivier Delattre), l'Università di Dusseldorf in Germania (Prof. Mark Remke ed Dr. Pickard), l'Università di Uppsala in Svezia (Prof. Frederick Swartling), l'Università di San Francisco, California USA (Prof. William Weiss).

Infine, di enorme importanza è stata la collaborazione con il Sick-Kids Hospital di Toronto in Canada, coordinato dal Prof. Michael Taylor, soprattutto con i suoi collaboratori, due scienziati italiani il Dr. Pasqualino De Antonellis e Dr.ssa Livia Garzia, ex studenti del Prof. Zollo.

L'importanza della scoperta e l'appello di Zollo per il futuro delle terapie

I risultati della ricerca hanno implicazioni nel campo medico diagnostico e terapeutico. Sarà possibile effettuare diagnosi precoci della patologia per identificare l'asse di azione molecolare di questo gruppo di tumori, ma soprattutto sarà possibile curare i bambini grazie all'identificazione della molecola che è in grado di bloccare il processo metastatico indotto da Prune-1, al momento testata nei modelli murini di gruppi 3 di medulloblastoma.

«Ora siamo in grado di fare diagnosi dei medulloblastoma del gruppo 3 – chiarisce Zollo – che purtroppo hanno attualmente una prognosi infausta. Adesso finalmente abbiamo un arma, una piccola molecola che può essere usata per sviluppi clinici. Purtroppo, per avviare questa attività per studi nell'uomo occorrono investimenti, siamo pronti ad accogliere azioni di aziende farmaceutiche che vogliano investire in questo sviluppo e portare questa molecola a diventare farmaco. Siamo in grado di passare subito agli studi di fase 1, in Italia e all'estero».

Leo, il bambino che ha donato una parte di sé alla ricerca

Sono passati 28 mesi da quando Leo è volato in cielo. Così dicono i suoi compagni di classe, che portano il conto di una mancanza incalcolabile, di una distanza crudele dall'amico eroe che combatteva contro un male allora incurabile. Leonardo era affetto da un medulloblastoma di tipo 3, che non gli ha lasciato scampo. Aveva 5 anni quando gli è stato diagnosticato.

«Un giorno è venuto qui al CEINGE con i suoi genitori – racconta Zollo – Al suo papà aveva chiesto di trovare il migliore studioso del suo male. Leo è stato con noi, è entrato nei laboratori, ha conosciuto i nostri ricercatori. Ha voluto che gli spiegassimo cosa facciamo. Il suo coraggio non è stato vano».

Lo studio del gruppo del prof. Zollo è stato fatto proprio su un campione di Leo. Da allora Zollo e i suoi non hanno smesso un attimo di studiare, di provare, di verificare. «C'è voluta tanta tenacia, fatica e determinazione per portare avanti questo studio e tutte le forze messe in campo, parlo di tutte le collaborazioni nazionali ed internazionali che abbiamo avuto, hanno avuto un ruolo importante. E non nascondo che Leo è stato ed è sempre nei nostri cuori, la nostra guida».

Leo se ne è andato nell'ottobre del 2015. Nessuno ha dimenticato quel coraggioso bambino, il suo sorriso, la sua forza. La scuola che frequentava, insieme alla famiglia, agli insegnanti e agli alunni, sostiene con una serie di iniziative la ricerca scientifica, che si svolge a Napoli.

Forse proprio grazie a Leonardo oggi Massimo Zollo può finalmente dare la "buona notizia": il medulloblastoma di tipo 3 si potrà sconfiggere.

«Basta andare sulla pagina Facebook della scuola di Leonardo, leggere quello che fanno i suoi compagni di scuola, vedere tutto l'amore e la solidarietà che esiste, per capire perché lavoriamo senza sosta», ha detto Massimo Zollo, il ricercatore napoletano che lo stesso Leo ha voluto conoscere e al quale ha lasciato in eredità una parte di se stesso.

Il medulloblastoma gruppo 3: il più aggressivo e infausto dei tumori del cervello nel bambino

Il medulloblastoma del gruppo 3 è un tumore tipicamente metastatico, colpisce il cervello e il IV ventricolo e produce man mano metastasi nella colonna spinale. La diagnosi avviene mediante risonanza magnetica e non sempre è possibile intervenire chirurgicamente. I bambini colpiti da medulloblastoma del gruppo 3, infatti, possono essere sottoposti ad intervento neurochirurgico solo in alcuni casi, quando cioè il tumore è circoscritto e raggiungibile, e l'unica terapia attuabile consiste in cicli di chemio e radioterapia che generano effetti collaterali sul sistema nervoso centrale. Circa il 50% dei casi dopo circa 2 anni ha una prognosi infausta. I sintomi sono a carico dell'apparato motorio: i bambini cominciano ad avere difficoltà di movimento, a volte crisi epilettiche. Il tumore può insorgere nei primi due anni di vita del bambino, durante lo sviluppo del cervello, o successivamente, quando il cervello si è formato.

<http://www.vesuviolive.it/ultime-notizie/240299-napoli-speranza-un-tumore-pediatico-scoperta-molecola-anti-metastasi/>

Da Napoli speranza per un tumore pediatrico: scoperta molecola anti-metastasi

28 febbraio 2018

Redazione

Notizie di Napoli, Ultime Notizie

Nuove speranze per la diagnosi e la cura del **tumore pediatrico** del cervelletto, il medulloblastoma-gruppo 3. La novità arriva dai laboratori del CEINGE di Napoli, il Centro di Ingegneria Genetica e Biotecnologie Avanzate. I ricercatori, infatti, hanno sperimentato un nuovo farmaco che avrebbe il potere di stoppare la diffusione delle metastasi, invertendo il processo da maligno in benigno.

La molecola, per ora, è stata testata su modelli murini ed è risultata efficace. Il prossimo passaggio sarà sottoporla agli studi di tossicità e farmacodinamica nell'uomo, affinché possa essere utilizzata a scopo terapeutico nei bambini.

Come riporta *Il Corriere del Mezzogiorno*, lo studio è stato pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica internazionale "Brain", e realizzato dall'equipe di ricercatori coordinata da Massimo Zollo, docente di Genetica presso l'Università Federico II di Napoli Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche e «Principal Investigator» del CEINGE, responsabile di Unità e della «Banca dei Gruppi Rari» presso il Dipartimento Assistenziale di Medicina TrASFusionale della Azienda Ospedaliera Federico II. Gran parte degli esperimenti, avviati da Pasquale de Antonellis, sono stati eseguiti da una giovane dottoranda della SEMM (Scuola Europea di Medicina Molecolare con sede al CEINGE).

E' un traguardo importante per la diagnosi e la cura di un tipo tumore pediatrico per cui oggi esiste soltanto la possibilità di attuare un protocollo "ad alto rischio", ma in pratica non esiste ancora terapia.

Dal test a tavola al mesotelioma quattro ricerche «made in Sud»

I risultati delle sperimentazioni
per migliorare l'assistenza
e alzare la qualità della vita



Pagina a cura di
Maria Pirro



**Giordano
e Pentimalli**

Docente
dell'Università
di Siena
e ricercatrice
del Crom

Amianto killer, la cura non c'è una proteina fa ben sperare

Sarà pubblicato il 2 aprile sulla rivista *Oncogene*, di Springer Nature, uno studio che fa da apripista a nuove terapie per il cancro del polmone e del mesotelioma, quest'ultimo causato dall'esposizione all'amianto, un tumore per cui al momento non esiste una cura. La ricerca preclinica è stata condotta dal gruppo di Antonio Giordano, ordinario di Anatomia patologica all'Università di Siena, in collaborazione con ricercatori del Crom, Istituto tumori Pascale di Napoli. Oggetto: la proteina RBL2/p130, identificata da Giordano per la prima volta negli anni 90 come bersaglio di virus oncogeni: la sua alterazione favorisce, cioè, sviluppo e progressione del tumore. «La novità è che la stessa proteina è anche bersaglio della chinasi AKT, che determina la proliferazione cellulare e ostacola la morte cellulare programmata», dice Francesca Pentimalli, primo autore dello studio. Inibendo l'azione di AKT, nel tumore del polmone e nel mesotelioma, l'RBL2/p130 può quindi avere la sua funzione di oncosoppressore e determinare l'efficacia della terapia anticancro mirata.



**Massimo
Zollo**

Docente
di genetica
e coordinatore
della ricerca
al Ceinge

Tumore pediatrico nel cervelletto farmaco allo studio nel nome di Leo

È uno studio con tre risultati. Il primo: «Abbiamo dimostrato che è possibile predire il destino dei tumori del medulloblastoma attraverso un'analisi diagnostica». Secondo: «Abbiamo individuato una piccola molecola per sviluppare nuove cure, in particolare contro il medulloblastoma gruppo 3». Terzo successo: «Abbiamo dimostrato che i tumori nel cervelletto, sempre del gruppo 3, nel bimbo presentano geni mutati che influenzano negativamente l'azione del sistema immunitario, quindi l'approccio immuno-terapeutico potrebbe non funzionare». Lo dice con orgoglio Massimo Zollo, docente di genetica Federico II, che ha coordinato la ricerca nei laboratori del Ceinge di Napoli e, individuati i meccanismi della malattia, ha sperimentato in vivo un farmaco in grado di inibire la formazione di metastasi. La ricerca è stata pubblicata su «Brain»; esperimenti avviati da Pasquale de Antonellis e realizzati da Veronica Ferrucci. Next generation sequencing seguita da Francesco Salvatore e Valeria d'Argenio. A contribuire anche Leo, il bimbo che ha donato parte di sé alla ricerca: aveva 5 anni quando si è ammalato, è morto nel 2015, nessuno lo ha dimenticato.

Mercoledì 07 MARZO 2018

Al Ceinge di Napoli scoperto un interruttore molecolare che blocca le metastasi del medulloblastoma

I ricercatori hanno svelato la “regia” delle metastasi ed hanno sperimentato in vivo un nuovo farmaco in grado non solo di fermare la proliferazione metastatica, ma di invertire il processo da maligno in benigno. La molecola, frutto di una collaborazione internazionale, è stata testata su modelli murini ed è risultata pienamente efficace e senza controindicazioni.

La ricerca campana segna un traguardo importante per la diagnosi e la cura di un tipo tumore pediatrico per il quale oggi esiste solo la possibilità di attuare un protocollo cosiddetto “ad alto rischio”. In pratica non esiste terapia. Lo studio, pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica internazionale “Brain” (Oxford, Journal of Neurology), è stato realizzato dall’equipe di ricercatori coordinata da Massimo Zollo, docente di Genetica presso l’Università Federico II di Napoli Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche e “Principal Investigator” del Ceinge, responsabile di Unità e della “Banca dei gruppi rari” presso il Dipartimento assistenziale di Medicina trasfusionale della Azienda Ospedaliera Federico II.

Gran parte degli esperimenti, avviati da Pasquale de Antonellis, sono stati eseguiti da una giovane dottoranda della Semm (Scuola europea di medicina molecolare con sede al Ceinge). **Veronica Ferrucci** ha identificato il meccanismo di azione del processo metastatico che parte da medullosfere “cellule staminali tumorali” presenti nel cervelletto e genera metastasi nella colonna spinale del bambino affetto. Questa azione è stata replicata in modelli murini, che hanno subito xenotrapianto delle cellule di gruppo 3 ed è stato dimostrato che è possibile inibire il processo di proliferazione e di migrazione di queste cellule nel cervelletto dei topi le quali non sono più in grado di attivare il processo metastatico grazie all’uso di un nuovo farmaco messo a punto dal gruppo di ricerca e testato per la sua efficacia e tossicità nel modello murino.

Un altro dato presente nel lavoro dimostra che la combinazione tra le radiazioni alle cellule metastatiche di MB gruppo 3 e la presenza del farmaco raggiunge un effetto superiore rispetto al singolo utilizzo delle due componenti terapeutiche e che è quindi applicabile nell’ambito di protocolli di terapia “convenzionale” per i tumori definiti “ad alto rischio” nel bambino.

Inoltre, grazie agli studi di Next-Generation-Sequencing svolti nella facility del Ceinge e coordinati da Francesco Salvatore e da Valeria d’Argenio, sono state identificate le mutazioni occorrenti durante la progressione tumorale con il sequenziamento dell’intero genoma delle cellule metastatiche del bambino affetto da medulloblastoma del gruppo 3.

“In questo modo sono stati identificati altri nuovi geni targets” – spiega Massimo Zollo – le cui mutazioni erano sconosciute per la terapia nell’uomo. Questo studio definisce per prima volta che i tumori nel cervelletto del bambino presentano geni mutati che influenzano negativamente l’azione del sistema immunitario attivo nel cervello. Quindi l’approccio immunoterapeutico che agisce attraverso una sua specifica attivazione delle cellule immunitarie stesse per combattere il tumore deve essere usato con cautela proprio per la presenza di meccanismi genetici di evasione dall’azione del sistema

immunitario nel combattere il Medulloblastoma. Si tratta del primo lavoro che dimostra una efficacia di terapia nei tumori di gruppo 3 di Medulloblastoma – sottolinea Zollo -, al momento lo studio dimostra efficacia in modelli murini e mostra assenza di tossicità nel topo, ma apre la strada all'utilizzo nell'uomo, che potrà essere attuato appena saranno completati gli studi di tossicità e farmacodinamica nell'uomo”.

Collaborazione tra ricercatori internazionali. Un lavoro di squadra quello che ha portato a tale risultato, a metà strada tra sala operatoria e laboratori, tra clinica e ricerca scientifica. In tanti e con diversi know how hanno contribuito alla scoperta: genetisti, chimici, biochimici, farmacologi, structural biologist, chirurghi, patologi. Da Napoli a Londra, passando per Dusseldorf, Parigi e Uppsala, fino a Toronto e San Francisco.

Il lavoro coordinato da Zollo ha collaboratori italiani. In particolare, il team di neurochirurgia dell'Ospedale Santobono (**Giuseppe Cinalli, Lucia Quaglietta**). **Vittoria Donofrio** (Santobono) ha curato l'aspetto patologico e clinico insieme a **Felice Giangaspero** dell'Università la Sapienza di Roma e ad **Angela Mastronuzzi** dell'Ospedale Bambin Gesù di Roma. Gli studi molecolari legati alla sintesi e alla definizione attraverso studi dinamici di interazione del farmaco con la proteina Prune-1 sono stati condotti da **Aldo Galeone** (Federico II di Napoli, dipartimento di Farmacia) e da **Roberto Fattorusso** (Università L. Vanvitelli). Hanno partecipato allo studio anche laboratori di ricerca internazionali. In particolare, in Inghilterra il Cancer Research Institute (Louis Chesler), col quale sono stati condivisi modelli murini del modello di medulloblastoma del gruppo 3, l'Istituto Curie di Parigi (Olivier Delattre), l'Università di Dusseldorf in Germania (Mark Remke e Pickard), l'Università di Uppsala in Svezia (Frederick Swartling), l'Università di San Francisco, California USA (William Weiss).

Infine, di enorme importanza è stata la collaborazione con il Sick-Kids Hospital di Toronto in Canada, coordinato dal professor **Michael Taylor**, soprattutto con i suoi collaboratori, due scienziati italiani, **Pasqualino De Antonellis** e **Livia Garzia**, ex studenti di Zollo.

Leo, il bambino che ha donato una parte di sé alla ricerca. Sono passati 28 mesi da quando Leo è volato in cielo. Così dicono i suoi compagni di classe, che portano il conto di una mancanza incolmabile, di una distanza crudele dall'amico eroe che combatteva contro un male allora incurabile. Leonardo era affetto da un medulloblastoma di tipo 3, che non gli ha lasciato scampo. Aveva 5 anni quando gli è stato diagnosticato.

«**Un giorno è venuto qui al Ceinge con i suoi genitori – racconta Zollo –** al suo papà aveva chiesto di trovare il migliore studioso del suo male. Leo è stato con noi, è entrato nei laboratori, ha conosciuto i nostri ricercatori. Ha voluto che gli spiegassimo cosa facciamo. Il suo coraggio non è stato vano».

Lo studio del gruppo di Zollo è stato fatto proprio su un campione di Leo. Da allora Zollo e i suoi non hanno smesso un attimo di studiare, di provare, di verificare. «C'è voluta tanta tenacia, fatica e determinazione per portare avanti questo studio e tutte le forze messe in campo, parlo di tutte le collaborazioni nazionali ed internazionali che abbiamo avuto, hanno avuto un ruolo importante. E non nascondo che Leo è stato ed è sempre nei nostri cuori, la nostra guida».

Leo se ne è andato nell'ottobre del 2015. Nessuno ha dimenticato quel coraggioso bambino, il suo sorriso, la sua forza. La scuola che frequentava, insieme alla famiglia, agli insegnanti e agli alunni, sostiene con una serie di iniziative la ricerca scientifica, che si svolge a Napoli.

Forse proprio grazie a Leonardo oggi Massimo Zollo può finalmente dare la “buona notizia”: il medulloblastoma di tipo 3 si potrà sconfiggere. «Basta andare sulla pagina Facebook della scuola di Leonardo, leggere quello che fanno i suoi compagni di scuola, vedere tutto l'amore e la solidarietà che esiste, per capire perché lavoriamo senza sosta», ha detto Massimo Zollo, il ricercatore napoletano che lo stesso Leo ha voluto conoscere e al quale ha lasciato in eredità una parte di se stesso.

Il futuro delle terapie. I risultati della ricerca hanno implicazioni nel campo medico diagnostico e terapeutico. Sarà possibile effettuare diagnosi precoci della patologia per identificare l'asse di azione molecolare di questo gruppo di tumori, ma soprattutto sarà possibile curare i bambini grazie

all'identificazione della molecola che è in grado di bloccare il processo metastatico indotto da Prune-1, al momento testata nei modelli murini di gruppi 3 di medulloblastoma.

«Ora siamo in grado di fare diagnosi dei medulloblastoma del gruppo 3 - chiarisce Zollo – che purtroppo hanno attualmente una prognosi infausta. Adesso finalmente abbiamo un arma, una piccola molecola che può essere usata per sviluppi clinici. Purtroppo, per avviare questa attività per studi nell'uomo occorrono investimenti, siamo pronti ad accogliere azioni di aziende farmaceutiche che vogliano investire in questo sviluppo e portare questa molecola a diventare farmaco. Siamo in grado di passare subito agli studi di fase 1, in Italia e all'estero».

Ettore Mautone



(/)

Il coraggio di Leonardo Passo contro i tumori

Valeria Chianese

venerdì 9 marzo 2018

Nasce una nuova speranza per la diagnosi e la cura di un male che affligge i bambini. «Il tumore pediatrico del cervelletto, il medulloblastoma-gruppo 3, si potrà sconfiggere», afferma Massimo Zollo, docente di Genetica presso l'Università Federico II di Napoli e Principal Investigator del Ceinge che ha coordinato l'équipe di ricercatori che dopo anni di lavoro annunciano l'interessante scoperta. I ricercatori hanno svelato come nascono e proliferano le metastasi ed hanno sperimentato in vivo un nuovo farmaco in grado non solo di fermarne la crescita, ma di invertire il processo da maligno in benigno. Per il momento la molecola è stata testata sui topi da laboratorio ed è risultata efficace e senza controindicazioni. Ora dovrà essere sottoposta agli studi di tossicità e farmacodinamica nell'uomo, perché possa essere utilizzata a scopo terapeutico nei bambini.

La ricerca è nata dall'incontro con Leonardo. Aveva 5 anni quando gli è stato diagnosticato il tumore. «Un giorno è venuto qui al Ceinge con i suoi genitori – racconta Zollo –. Leo è stato con noi, è entrato nei laboratori, ha conosciuto i nostri ricercatori. Ha voluto che gli spiegassimo cosa facciamo. Il suo coraggio non è stato vano". Infatti, lo studio è stato fatto su un campione di Leo. Leo se ne è andato nell'ottobre del 2015. Nessuno ha dimenticato quel coraggioso

bambino, il suo sorriso, la sua forza. «C'è voluta tanta tenacia, fatica e determinazione per portare avanti questo studio. E Leo è sempre nei nostri cuori, la nostra guida».

© RIPRODUZIONE RISERVATA



dulcis in fundo

di Valeria Chianese

Il coraggio di Leonardo Passo contro i tumori

Nasce una nuova speranza per la diagnosi e la cura di un male che affligge i bambini. «Il tumore pediatrico del cervelletto, il medulloblastoma-gruppo 3, si potrà sconfiggere», afferma Massimo Zollo, docente di Genetica presso l'Università Federico II di Napoli e Principal Investigator del Ceinge che ha coordinato l'équipe di ricercatori che dopo anni di lavoro annunciano l'interessante scoperta. I ricercatori hanno svelato come nascono e proliferano le metastasi ed hanno sperimentato in vivo un nuovo farmaco in grado non solo di fermarne la crescita, ma di invertire il processo da maligno in benigno. Per il momento la molecola è stata testata sui topi da laboratorio ed è risultata efficace e senza controindicazioni. Ora dovrà essere sottoposta agli studi di tossicità e farmacodinamica nell'uomo, perché possa essere utilizzata a scopo terapeutico nei bambini.

La ricerca è nata dall'incontro con Leonardo. Aveva 5 anni quando gli è stato diagnosticato il tumore. «Un giorno è venuto qui al Ceinge con i suoi genitori - racconta Zollo - Leo è stato con noi, è entrato nei laboratori, ha conosciuto i nostri ricercatori. Ha voluto che gli spiegassimo cosa facciamo. Il suo coraggio non è stato vano". Infatti, lo studio è stato fatto su un campione di Leo. Leo se ne è andato nell'ottobre del 2015. Nessuno ha dimenticato quel coraggioso bambino, il suo sorriso, la sua forza. «C'è voluta tanta tenacia, fatica e determinazione per portare avanti questo studio. E Leo è sempre nei nostri cuori, la nostra guida».

© RIPRODUZIONE RISERVATA



Medulloblastoma, svelata la ‘regia’ delle metastasi. Straordinaria scoperta del CEINGE

DI INSALUTENEWS.IT · 2 MARZO 2018



Un risultato eccezionale ottenuto grazie alla collaborazione tra ricercatori internazionali, a metà strada tra la clinica e la ricerca scientifica. Nuove speranze per la diagnosi e la cura del tumore pediatrico del cervelletto



Napoli, 2 marzo 2018 – Nei laboratori del CEINGE, il Centro di Ingegneria Genetica e Biotecnologie Avanzate di Napoli, è nata una nuova speranza per la diagnosi e cura del tumore pediatrico del cervelletto, il medulloblastoma-gruppo 3: i ricercatori hanno svelato la ‘regia’ delle metastasi e hanno sperimentato in vivo un nuovo farmaco in grado non solo di fermare la proliferazione metastatica, ma di invertire il processo da maligno in benigno. La molecola è stata testata su modelli murini ed è risultata pienamente efficace e senza controindicazioni. Ora dovrà essere sottoposta agli studi di tossicità e farmacodinamica nell’uomo, perché possa essere utilizzata a scopo terapeutico nei bambini.

Si tratta di un traguardo importante per la diagnosi e la cura di un tipo tumore pediatrico per il quale oggi esiste solo la possibilità di attuare un protocollo cosiddetto ‘ad alto rischio’. In pratica non esiste terapia.

Lo studio, pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica internazionale *Brain* (Oxford, Journal of Neurology), è stato realizzato dall’equipe di ricercatori coordinata da Massimo Zollo, docente di Genetica presso l’Università Federico II di Napoli Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie

Mediche e *Principal Investigator* del CEINGE, responsabile di Unità e della “Banca dei Gruppi Rari” presso il Dipartimento Assistenziale di Medicina Trasfusionale della Azienda Ospedaliera Federico II.



La ricerca: come sono stati definiti i meccanismi molecolari che coordinano le metastasi nel medulloblastoma di Gruppo 3

Gran parte degli esperimenti, avviati da Pasquale de Antonellis, sono stati eseguiti da una giovane dottoranda della SEMM (Scuola Europea di Medicina Molecolare con sede al CEINGE). Veronica Ferrucci ha identificato il meccanismo di azione del processo metastatico che parte da medullosfere ‘cellule staminali tumorali’ presenti nel cervelletto e genera metastasi nella colonna spinale del bambino affetto.

Questa azione è stata replicata in modelli murini, che hanno subito xenotrapianto delle cellule di gruppo 3 ed è stato dimostrato che è possibile inibire il processo di proliferazione e di migrazione di queste cellule nel cervelletto dei topi le quali non sono più in grado di attivare il processo metastatico grazie all’uso di un nuovo farmaco messo a punto dal gruppo di ricerca e testato per la sua efficacia e tossicità nel modello murino.

Un altro dato presente nel lavoro dimostra che la combinazione tra le radiazioni alle cellule metastatiche di MB gruppo 3 e la presenza del farmaco raggiunge un effetto superiore rispetto al singolo utilizzo delle due componenti terapeutiche e che è quindi applicabile nell’ambito di protocolli di terapia ‘convenzionale’ per i tumori definiti ‘ad alto rischio’ nel bambino.

Inoltre, grazie agli studi di Next-Generation-Sequencing svolti nella facility del CEINGE e coordinati dal prof. Francesco Salvatore e dalla dott.ssa Valeria d’Argenio, sono state identificate le mutazioni occorrenti durante la progressione tumorale con il sequenziamento dell’intero genoma delle cellule metastatiche del bambino affetto da medulloblastoma del gruppo 3.

“In questo modo sono stati identificati altri nuovi *geni targets* – spiega Massimo Zollo – le cui mutazioni erano sconosciute per la terapia nell’uomo. Questo studio definisce per la prima volta che i tumori nel cervelletto del bambino presentano geni mutati che influenzano negativamente l’azione del sistema immunitario attivo nel cervello. Quindi l’approccio immunoterapeutico che agisce attraverso una sua specifica attivazione delle cellule immunitarie stesse per combattere il tumore deve essere usato con cautela proprio per la presenza di meccanismi genetici di evasione dall’azione del sistema immunitario nel combattere il Medulloblastoma”.

“Si tratta del primo lavoro che dimostra una efficacia di terapia nei tumori di gruppo 3 di Medulloblastoma – sottolinea Zollo – al momento lo studio dimostra efficacia in modelli murini e mostra assenza di tossicità nel topo, ma apre la strada all’utilizzo nell’uomo, che potrà essere attuato appena saranno completati gli studi di tossicità e farmacodinamica nell’uomo”.

Un risultato eccezionale ottenuto grazie alla collaborazione tra ricercatori internazionali, a metà strada tra la clinica e la ricerca scientifica

Un lavoro di squadra quello che ha portato a tale risultato, a metà strada tra sala operatoria e laboratori, tra clinica e ricerca scientifica. In tanti e con diversi know how hanno contribuito alla scoperta: genetisti, chimici, biochimici, farmacologi, structural biologist, chirurghi, patologi. Da Napoli a Londra, passando per Dusseldorf, Parigi e Uppsala, fino a Toronto e San Francisco.

Il lavoro coordinato dal prof. Zollo ha collaboratori italiani. In particolare, il team di neurochirurgia dell’Ospedale Santobono (prof. Giuseppe Cinalli, Dott.ssa Lucia Quaglietta). La prof.ssa Vittoria Donofrio (Santobono) ha curato l’aspetto patologico e clinico insieme al prof. Felice Giangaspero dell’Università la Sapienza di Roma e alla dott.ssa Angela Mastronuzzi dell’Ospedale Bambino Gesù di Roma. Gli studi molecolari legati alla sintesi e alla definizione attraverso studi dinamici di interazione del farmaco con la proteina Prune-1 sono stati condotti dal prof. Aldo Galeone (Federico II di Napoli, dipartimento di Farmacia) e dal prof. Roberto Fattorusso (Università L. Vanvitelli).

Hanno partecipato allo studio anche laboratori di ricerca internazionali. In particolare, in Inghilterra il Cancer Research Institute (prof. Louis Chesler), col quale sono stati condivisi modelli murini del modello di medulloblastoma del gruppo 3, l’Istituto Curie di Parigi (prof. Olivier Delattre), l’Università di Dusseldorf in Germania (prof. Mark Remke ed dott. Pickard), l’Università di Uppsala in Svezia (prof. Frederick Swartling), l’Università di San Francisco, California USA (prof. William Weiss).

Infine, di enorme importanza è stata la collaborazione con il Sick-Kids Hospital di Toronto in Canada, coordinato dal prof. Michael Taylor, soprattutto con i suoi collaboratori, due scienziati italiani il dott. Pasqualino De Antonellis e dott.ssa Livia Garzia, ex studenti del prof. Zollo.

<https://www.insalutenews.it/in-salute/medulloblastoma-svelata-la-regia-delle-metastasi-straordinaria-scoperta-del-ceinge/>