

Rete Nazionale Solidale e Collaborazioni  
Internazionali del Programma Straordinario Oncologia 2006 (ISS per ACC).

**Convegno di presentazione delle attività  
iniziate nell'ambito dei Programmi 1, 2, 3, 4**

Roma, 21 aprile 2008

***Terapie biologiche combinate e  
personalizzate nei tumori solidi:  
Sudi di fase I-II***

Giorgio Parmiani,  
Istituto Scientifico Fondazione San  
Raffaele, Milano

# Istituzioni partecipanti al progetto

- Istituto San Raffaele, Milano  
([Coordinatore](#))
- Istituto Oncologico Veneto, Padova
- Istituto Scientifico Tumori, Genova
- Istituto Nazionale Tumori, Milano
- Ospedale Universitario, Siena
- Istituto Humanitas, Milano
- Istituto Superiore di Sanità, Roma

# Tipo di studi previsti (1)

- **Pre-clinici associati alla clinica:**
- Epitopi di antigeni universali (IOV, HSR)
- De-metilazione ed espressione di antigeni tumorali (AOUS);
- Analisi cellule immuno-soppressive nei pazienti trattati e non (INT);
- Monitoraggio di marcatori infiammatori e attivazione macrofagica in corso di trattamento (Humanitas).
- Polimorfismi del DNA dei pazienti (ISS).

# Tipo di studi previsti (2)

- **Clinici:**
- Vaccinazione con cellule tumorali e BCG/IFN- $\alpha$  nel melanoma metastatico (IST, HSR);
- IFN- $\alpha$  alte dosi e vaccinazione multi-peptidica nel melanoma (HSR, IOV, IST, multicentrico);
- NGR/TNF (anti-angiogenesi) e vaccino peptidico nel carcinoma del colon (HSR).

# Fase organizzativa

- E' stata convocata una riunione di avvio del *Progetto 3* (formalmente iniziato il 5/10/2007 con scadenza 31/10/2009).
- La riunione si è tenuta a Milano (HSR) il 21/01/2008 e vi hanno partecipato tutte le Unità di ricerca coinvolte nel progetto.
- Nella riunione si sono programmate le diverse attività fino all'ottobre del 2008 (*Primo anno di attività*).
- **Prossimo incontro**: fine giugno 2008.

# Stato della ricerca (1)

- Epitopi di survivina (*P. Dellabona, HSR*).
- Survivina è un antigene che fa parte del vaccino; si vuole identificare epitopi nuovi da usarsi nella clinica.
- *Risultati preliminari*: Ottenimento della proteina ricombinante e prima analisi per via bioinformatica degli epitopi riconoscibili da linfociti T ristretti in HLA di classe II.

# Stato della ricerca (2)

- Epitopi hTERT (*P. Zanovello, IOV*).
- Antigene parte del vaccino.
- Modello murino (tg HLA-A2) per valutare le condizioni migliori per ottenere una risposta T citotossica contro peptidi hTERT.
- *Risultati preliminari*: La manipolazione farmacologica (geldanamicina) delle cellule tumorali ha indotto un aumento dell'espressione di hTERT e della risposta T citotossica indotta.

# Stato della ricerca (3)

- De-metilazione di geni codificanti per antigeni del melanoma (*M. Maio, AOUS*).
- Valutare se la de-metilazione può attivare l'espressione di geni codificanti per antigeni noti (es. MAGE) non espressi dalle cellule di melanoma in studio.
- *Risultati preliminari*: Il trattamento farmacologico di alcune linee di melanoma MAGE-negativo causa l'espressione e immunogenicità di MAGE.

# Stato della ricerca (4)

- Analisi cellule immuno-soppressive nei pazienti vaccinati e non (*L. Rivoltini, INT*).
- Verificare se IFN- $\alpha$  e vaccinazione influenzano la produzione di cellule soppressive (*Tregs, mieloidi*) nei pazienti trattati.
- *Risultati preliminari*: In pazienti con melanoma non trattati si è misurato un aumento di cellule soppressive che si annullava dopo vaccinazione.

# Stato della ricerca (5)

- Polimorfismo del paziente (*E. Aricò, ISS*).
- Si valuteranno le differenze dei polimorfismi (SNPs) in geni la cui espressione è modificata dal trattamento con IFN- $\alpha$ +/-vaccino nei linfociti dei pazienti con melanoma metastatico.
- E' stato validato il test su campioni di sangue di altri pazienti trattati con IFN- $\alpha$  e di donatori.

# Stato della ricerca. Studi clinici

- 1. Protocollo IST : Immunoterapia attiva con cellule di melanoma autologo in pazienti con malattia avanzata sottoposto a trattamento con IFN- $\alpha$  ricombinante (*PI:P. Queirolo, P. Bruzzi, S. Ferrini*).
- *Scrittura completata, attesa di autorizzazione finale per GMP, inviato al Comitato Etico (?). Inizio reclutamento autunno 2008.*

# Stato della ricerca. Studi clinici

- **2. Protocollo HSR:** IFN- $\alpha$ 2b ad alte dosi e.v. (IntronA) o s.c. (PEG-Intron) in combinazione con vaccino multipeptidico in pazienti con melanoma metastatico (M1a, M1b). Protocollo di fase II randomizzato. (PI: G. Parmiani; P. Queirolo, V. Chiarion).
- *Scrittura completata, ottenuta approvazione dei centri partecipanti, accordo con Schering-Plough in corso; verrà inviato a Comitati Etici in maggio. Ma.....*

# Stato della ricerca. Studi clinici

- 3. Protocollo HSR: Trattamento combinato di NGR/TNF e vaccinazione in pazienti con carcinoma del colon pre-trattati (PI: G. Parmiani; A. Corti; M. Ronzoni).
- *Protocollo in fase finale di stesura; verrà inviato al Comitato Etico in maggio. Ma....*

# Ma.....

- Problema di produzione dei vaccini peptidici a livello europeo.
- Tre possibili alternative in fase di valutazione (*Bachem, Università di Leiden, Università di Tubingen, US company*) per costi, tempi, affidabilità.



# Stato del finanziamento

- Convenzione **ISS/HSR** spedita da ISS il 17/10/07, approvata 07/11/07.
- Prima tranche arrivata a HSR in febbraio.
- Convenzioni preparate in febbraio, inviate fine febbraio a tutti. Al 07/03 AOUS e IOV non avevano ancora comunicato il nome del responsabile amministrativo.
- Convenzione firmata con **IST (data), IOV (data), IST (data), AOUS (data), Humanitas (data), INT (data)**.