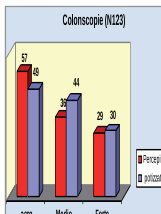


Matematica e biologia si incontrano per capire come funziona la macchina cellulare

A PAG. 2



Anche la paura del dolore si può vincere. È il risultato di un'indagine sulla Terapia Antalgica

A PAG. 3



Uno studio per modificare il microambiente intorno alla neoplasia del pancreas

A PAG. 4



Prevenzione diagnosi e cura nella Divisione di Ginecologia Oncologica a Candiolo

A PAG. 5



Le iniziative delle Delegazioni. Sgravi fiscali sui versamenti a favore delle ONLUS

A PAG. 6

■ Dal primo gennaio 2010 è operativa la Fondazione del Piemonte per l'Oncologia

Un anno importante

La Fondazione del Piemonte per l'Oncologia, creata dalla Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro - ONLUS e dalla Regione Piemonte per la gestione della parte clinica e della ricerca traslazionale dell'Istituto di Candiolo, dal primo gennaio è subentrata all'ASO Ordine Mauriziano di Torino.

Candiolo è quindi accreditato come presidio autonomo all'interno del sistema sanitario piemontese e continuerà a svolgere la sua funzione con risorse umane dedicate, un nuovo progetto gestionale innovativo e il sostegno che la Fondazione Piemontese per la

Ricerca sul Cancro, grazie a tutti voi, continuerà ad offrire per consentire che il Centro abbia a disposizione le migliori strumentazioni per la ricerca, la diagnosi e la cura. Rimane quindi immutato il ruolo della Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro: raccogliere fondi per la ricerca e per dotare l'Istituto di tutte le più avanzate risorse tecnologiche necessarie.

Nel corso di quest'anno sarà infatti acquisita una nuova piattaforma che permetterà lo sviluppo di tecnologie necessarie per l'analisi genetica dei pazienti e consentirà di mettere a punto metodologie non invasive per l'esame moleco-

lare del tumore. Complessivamente, per queste strumentazioni d'avanguardia, sarà investito oltre un milione e 300 mila euro.

Nuove strumentazioni avanzate anche per la Gastroenterologia, l'Anatomia Patologica, il Laboratorio Analisi, una nuova TAC e una TomoTherapy. Questa apparecchiatura è una delle più sofisticate e moderne macchine per la radioterapia oncologica e rappresenta una vera e propria rivoluzione della cura in quanto consente di indirizzare nel modo più preciso il fascio di radiazioni sulla regione colpita da carcinoma. La precisione del fascio è ottenuta confrontando una TAC di centratura eseguita prima della seduta con quella con cui è stato elaborato il piano di cura. La sovrapposizione delle due sequenze TAC consente

una localizzazione accurata e ripetibile del volume tumorale. Quest'ultimo riceve così, con precisione millimetrica, la distribuzione di dose pianificata, con un significativo risparmio degli organi sani posti nelle vicinanze del campo di trattamento. Rispetto ai sistemi radioterapici di tipo convenzionale, la Tomoterapia permette, quindi, un'irradiazione più selettiva del tumore, adattandosi alla sua evoluzione in corso di trattamento, oltre alla possibilità di trattare, contemporaneamente e durante la stessa seduta, una o più sedi anatomiche.

La radioterapia con Tomoterapia, inoltre, è molto efficace nelle piccole metastasi. Sarà l'unica apparecchiatura che verrà installata in Piemonte nel 2010. Tutti questi nuovi strumenti per la ricerca, la

diagnosi e la cura, che comporteranno una spesa di circa 18 milioni di euro, saranno tutti acquistati dalla Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro. Da voi abbiamo ricevuto queste risorse. A tutti i cittadini sono destinate. E poi, ancora, verranno apportati adeguamenti strutturali per la parte clinica del Centro: Day Surgery, nuovi spazi per la Medicina Nucleare (PET-CT e Gamma Camera).

Con la stessa trasparenza. Con il medesimo rigore. Entro l'anno i posti letto saliranno a 100, con più spazi quindi per la Chirurgia Ginecologica. È un impegno che ci siamo presi con tutti voi.

È un impegno che stiamo rispettando e che desideriamo sia conosciuto da voi tutti che continuate a sostenerci.



Il team di ricercatori di Candiolo nella foto realizzata per la campagna pubblicitaria

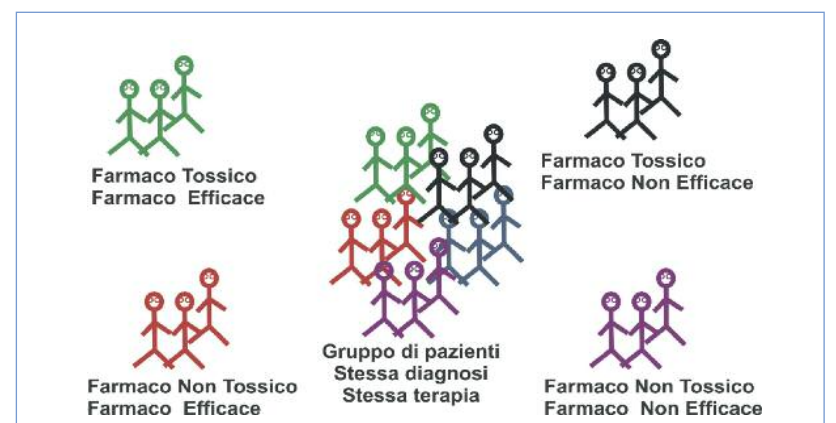
■ Le terapie di domani nascono dallo studio del genoma di ogni paziente

Tra molte speranze e alcune fatiche

Il 2001 rappresenta una data fondamentale nella storia della medicina perché il consorzio internazionale "Genoma umano" e la Celera Corporation hanno descritto la struttura molecolare del genoma umano. È stata una rivoluzione culturale sostenuta da una rivoluzione tecnologica che ora permette un'analisi più accurata e meno costosa del DNA e dei suoi danni in corso di malattie genetiche quali, ad esempio, il cancro.

La disponibilità della mappa del nostro genoma sta permettendo il passaggio da una medicina preventiva a quella predittiva, ovvero una medicina che, basandosi sulle conoscenze del genoma di ciascun individuo, permetta di anticipare la predisposizione a contrarre una malattia o a rispondere in modo appropriato ad un farmaco. Pertanto, la medicina predittiva contrariamente alla medicina preventiva - spesso globale come, per esempio, con le vaccinazioni - è individuale e personalizzata.

Il concetto di medicina personalizzata sta diventando uno slogan, ma



in realtà sottende all'idea che sta da sempre alla base del rapporto medico-paziente: la volontà e la capacità di trasferire le conoscenze mediche al singolo individuo per offrirgli la cura migliore.

Come si adattano il concetto di medicina personalizzata e le attuali potenzialità tecnologiche per lo studio del DNA con la terapia del cancro? Per rispondere a questa domanda occorre sottolineare due concetti. Il cancro è dovuto al danno di un piccolo numero di geni (circa 200-300 sui 25-30.000 presenti nel genoma umano). Per esempio il sequenziamento dell'intero genoma di una cellula di meta-

stasi di un tumore al polmone (il microcitoma) ha dimostrato la presenza di più di 22.000 mutazioni, di cui 134, in zone cruciali di particolari geni. Analoghi risultati sono stati ottenuti nel melanoma, nei tumori alla mammella, nelle leucemie. Nasce pertanto una domanda. Tutti i pazienti affetti da microcitoma hanno lo stesso danno del DNA? Sicuramente la risposta è negativa, perché gli eventi mutazionali sono rapidi e casuali e possono colpire indistintamente i tre miliardi di molecole che costituiscono il genoma umano. Dunque si prospetta una situazione caratterizzata da pazien-

segue a pag 3

Il 5x1000 anche nel 2010

Sicuramente è diventato per la Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro un pilastro su cui contare. Una speranza che si basa sulle oltre 141 mila preferenze ottenute nel 2007 (ultimo dato diramato dall'Agenzia delle Entrate) e che contiamo di far crescere ancora grazie a tutti coloro che hanno compreso il valore di quello che abbiamo costruito insieme e che vogliamo che continui a crescere.

Vi chiediamo di preferirci nuovamente con la vostra firma per il 5x1000.

NOVITÀ IN PILLOLE

■ **Il cancro in Europa** In Europa continua a diminuire la mortalità per tumore grazie alle campagne contro il fumo e l'alcol, i programmi di diagnosi precoce e i progressi terapeutici. Tra il 1990 e il 1994 e nel periodo 2000-2004, annuncia l'Organizzazione Mondiale della Sanità, c'è stato un calo del 9 per cento della mortalità tra gli uomini e dell'8 tra le donne. Sono diminuiti soprattutto i tumori legati al fumo. Ma la mortalità resta alta in alcuni paesi, in particolare tra le donne dell'Est.

■ **Le sigarette fonte di infezione?** Le sigarette contengono un elevato numero di batteri. Le analisi biochimiche, scrive l'*Environmental Health Perspectives*, hanno evidenziato un centinaio di specie diverse in quattro marche di sigarette. Sono soprattutto microorganismi del suolo. Altri, però, sono responsabili di infezioni delle vie respiratorie o del sangue, e anche di intossicazioni alimentari. Resta da capire se questi batteri sopravvivano alla combustione e se abbiano un ruolo favorente nei tumori legati al fumo.

■ **Linee cellulari contro campioni di tessuto tumorale** Per decenni, la coltivazione di cellule *in vitro* ha rappresentato il sistema più usato nella ricerca contro il cancro e negli screening per identificare nuovi farmaci anti-tumorali. Ma adesso che gli scienziati stanno esplorando il genoma di diversi tipi di tumore, in molti sostengono che sarebbe meglio sviluppare una strategia più costosa (e meno provata sperimentalmente): usare campioni prelevati direttamente dai tumori asportati ai pazienti. Il *Cancer Genome Atlas del National Institute of Health di Bethesda*, vicino a Washington, ha deciso di non lavorare più sulle linee. Il passo più importante da compiere, scrive *Nature*, è sensibilizzare l'opinione pubblica a consentire l'uso di routine dei tumori asportati chirurgicamente per scopi di ricerca.

■ **I media e la divulgazione scientifica: ci vorrebbe un po' di sano scetticismo** È quello che sostiene un editoriale del *Journal of the National Cancer Institute*. Gli autori discutono la tendenza della carta stampata e della televisione ad esagerare timori o speranze che possono derivare da nuove scoperte scientifiche. È il caso, ad esempio, del nuovo farmaco Olaparib, salutato come "la rivoluzione del decennio". È vero che l'Olaparib ha dimostrato efficacia nella riduzione delle masse di tumori ovarici metastatici, ma va anche detto che lo studio (pubblicato sul *New England Journal of Medicine*) è preliminare e non si hanno informazioni sul miglioramento eventuale dell'aspettativa di vita. Un esempio contrario si riferisce ad una ricerca sul consumo di alcol e il rischio di cancro nella popolazione femminile: "Un drink al giorno aumenta il rischio di cancro nelle donne", hanno titolato diversi giornali americani. Il dato reale è che il rischio assoluto di sviluppare tumori della mammella è del 2 per cento in donne che bevono un superalcolico alla settimana per sette anni e del 2,6 per cento in donne che 'alzano il gomito' per più di quindici volte alla settimana. L'aumento del rischio c'è, ma è modesto e si riferisce a soggetti che fanno intenso uso di alcol.

Livio Trusolino
Direttore Laboratorio Molecolare
Pharmacology Istituto di Candiolo

■ Matematica e biologia si incontrano nello studio del cancro

Capire la macchina cellulare

La vita esiste sulla Terra da quasi quattro miliardi di anni. I progenitori delle grandi colonie di cellule viventi che chiamiamo animali e piante sono comparsi solo circa 500 milioni di anni fa, quando singole cellule hanno appreso l'arte di vivere in società. La cellula sociale contribuisce alle funzioni dell'organismo, svolge diligentemente il compito al quale è destinata e muore quando il suo compito è esaurito. La cellula è una macchina meravigliosa selezionata dall'evoluzione, capace di riprodurre sé stessa sotto la guida di un programma chimico che stabilisce quali parti aggiungere, quali smontare, quali sostituire sotto l'influenza delle più svariate condizioni ambientali. Quando il programma si guasta può succedere che la cellula inizi a comportarsi come un parassita e a proliferare senza controllo. Il tumore è una colonia di cellule in cui poche righe fondamentali del programma genetico sono state trascritte male, impedendo alle cellule di



Simulazione al computer della "bussola" chimica che permette alla cellula di orientarsi.

comportarsi nella maniera sociale che è utile all'organismo. La biologia ha studiato per secoli i componenti fondamentali del computer cellulare: lipidi, zuccheri, proteine, nucleotidi. In tempi recenti lo sviluppo della biologia molecolare, delle tecniche di microscopia e dell'ingegneria genetica hanno portato a visualizzare le più minuscole componenti del computer cellulare con un livello di risoluzione che sarebbe stato impensabile solo vent'anni fa. Tuttavia, per capire il funzionamento della macchina cellulare non basta conoscerne i singoli componenti ma

è necessario capire come questi si organizzano nello spazio e nel tempo, come interagiscano tra di loro e, come dalla complessa rete delle loro interazioni nasca il comportamento "intelligente" del tutto. Per fare questo, nuove tecniche si rendono necessarie, prese a prestito da discipline diverse dalla biologia, come la matematica, la fisica, l'informatica. Questa nuova sfida scientifica sta attraendo verso la biologia molti ricercatori formati nei contesti apparentemente lontani delle scienze "esatte". La nuova disciplina che sta nascendo alla frontiera di biologia e scienze esatte ha preso il nome di "biologia dei sistemi". Una delle abilità "intelligenti" che permettono alla cellula di vivere utilmente come membro di una comunità e che sono mal regolate in molti tipi di cancro, è la capacità di muoversi nella direzione di segnali esterni facendo uso di una sofisticata "bussola" chimica. Grazie alla collaborazione fra matematici, fisici e

biologi abbiamo potuto mostrare che la bussola della cellula è costituita da un sistema fisico-chimico di polarizzazione spontanea della membrana cellulare, il cui comportamento può essere utilmente simulato su un computer in modo da comprendere il ruolo delle singole componenti, alcune delle quali risultano mutate nel cancro.

I risultati del nostro studio sono stati pubblicati sulle autorevoli riviste americane *Proceedings of the National Academy of Science* e *Physical Review Letters* e sono alla base del nostro sforzo attuale di comprendere in termini meccanicistici il funzionamento del processo di creazione dei vasi sanguigni e della migrazione cellulare, in che modo le mutazioni patologiche influenzino questi processi, e in che modo sia possibile riportarli alla normalità quando sono alterati.

Andrea Gamba, Direttore del
Laboratorio di Biologia dei Sistemi
Istituto di Candiolo

■ Messe a punto dal professor Alberto Bardelli nel Laboratorio di Genetica Molecolare

Cure più efficaci con il test del KRAS

Negli ultimi anni, è diventato sempre più evidente che il genoma dei tumori presenta, rispetto a quello normale, specifiche alterazioni molecolari. Oggi sappiamo infatti che le principali neoplasie come il tumore al colon retto, alla prostata, al polmone e alla mammella sono causate dalle alterazioni di una serie limitata di geni-chiave (APC, BRCA, p53, PTEN, KRAS, BRAF, EGFR, PIK3CA... solo per citarne alcuni).

Per comprendere meglio il collegamento tra alterazioni genetiche e neoplasia, supponiamo che il nostro genoma sia come un'enciclopedia composta da 46 volumi (i cromosomi). Supponiamo che questi 46 libri contengano circa 30.000 pagine (i geni). Supponiamo che ognuna delle pagine contenga circa 1500 caratteri. Il genoma di un tumore è quindi paragonabile a una grande enciclopedia piena di errori (circa 50.000), una decina dei quali sono in grado di stravolgerne il senso letterario. Gli errori di stampa possono essere di vario tipo: sostituzioni di caratteri (mutazioni somatiche), ripetizioni di intere pagine (amplificazioni geniche) o pagine mancanti (delezioni).

Attualmente, la diagnosi e la terapia si basano sulla localizzazione del tumore e sul suo aspetto morfologico. Tuttavia tumori che risultano identici a un'analisi morfo-istologica possono nascondere grandi differenze da un punto di vista genetico. Perciò la conoscenza degli errori genetici presenti in ogni singolo tumore sta completamente trasfor-

mando diagnosi e cura delle neoplasie, indirizzando il paziente verso terapie più mirate. Infatti le cosiddette *targeted therapies* o terapie a bersaglio molecolare presentano una maggiore specificità e ciò le rende potenzialmente più efficaci e meno tossiche. Infatti, diversamente dalla chemioterapia tradizionale, questa nuova classe di farmaci mira a colpire proprio quei geni che sono mutati nel tumore ma non nel tessuto sano. In questi ultimi anni le terapie "bersaglio" hanno avuto un crescente successo ed hanno evidenziato risultati estremamente importanti e significativi nel trattamento di specifiche patologie. Ad esempio, il trattamento standard del tumore del colon è di tipo chirurgico e chemioterapico ma quando la malattia è a uno stadio avanzato (metastatico), le "nuove frontiere" della terapia sono farmaci bersaglio che integrano l'azione della chemioterapia agendo direttamente sui meccanismi che regolano la crescita del tumore.

In particolare, nella cura del tumore al colon si sono imposti due tipi di farmaci a bersaglio molecolare, Cetuximab e Panitumumab, entrambi mirati al recettore del fattore di crescita epidermico, noto come EGFR.

In questo filone di ricerca si inseriscono gli studi del Laboratorio di Genetica Molecolare del professor Bardelli, all'Istituto di Candiolo. Nel 2007, i ricercatori del gruppo di Bardelli iniziarono ad accorgersi che pazienti, i cui tumori del colon erano identici all'analisi istologica,

rispondevano diversamente alle cure: alcuni beneficiavano della terapia, altri no. Venne subito formulata l'ipotesi che questi tumori fossero diversi fra loro dal punto di vista genetico. Dall'analisi iniziale emerse infatti che i pazienti affetti da tumore al colon, che non avevano risposto al trattamento, presentavano delle mutazioni (errori) nei geni chiamati KRAS e BRAF, la cui deregolazione era la causa di proliferazione tumorale in modo indipendente dal recettore EGFR.

Gli studi dei ricercatori del gruppo del Prof. Bardelli sono stati pubblicati sulle riviste *Lancet Oncology*, *Cancer Research*, *Journal of Clinical Oncology* e *Journal National Cancer Institute* e sono stati confermati da moltissimi lavori pubblicati da gruppi statunitensi, europei e canadesi.

Sulla base di queste pubblicazioni, è stato accertato in modo inequivocabile che quando il gene KRAS è mutato i pazienti affetti da tumori del colon non traggono alcun beneficio dai farmaci anti EGFR e devono quindi essere indirizzati verso altri percorsi terapeutici più efficaci. Gli stessi ricercatori hanno recentemente messo a punto un nuovo test genetico, detto "test del KRAS", che consente di verificare se lo stato del gene è normale o mutato. Il test è un esame preciso e non invasivo perché, nella maggior parte dei casi, può essere facilmente eseguito su tessuti tumorali già disponibili, per esempio quelli derivati dalla biopsia tumorale. Poiché il gene KRAS è mutato in

circa il 40% dei pazienti affetti da tumore al colon, si intuisce immediatamente che il test permette sia di predire la risposta a certi tipi di farmaci mirati sia di indirizzare i pazienti verso la terapia più appropriata.

La validità del test è già stata riconosciuta dall'Emea (l'Agenzia Europea per i Medicinali) e dall'Associazione dei Medici Oncologi Americani nelle linee guida sull'uso dei farmaci Cetuximab e Panitumumab per la cura del tumore al colon-retto.

I ricercatori del gruppo di Candiolo, in stretta collaborazione con gli oncologi dell'Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano coordinati dal Professor Siena, stanno proseguendo i loro studi con l'obiettivo di utilizzare gli "errori" nei geni tumorali PIK3CA e PTEN per selezionare ancora più precisamente i pazienti che possono trarre benefici dai farmaci anti-EGFR.

È stato necessario circa un secolo per comprendere il ruolo di biomarcatori oncologici, eppure in soli tre anni è stato possibile trasformare i risultati di un studio traslazionale in un test clinico, secondo la filosofia *from bench to bed* (dal bancone di laboratorio al letto del paziente) che all'Istituto di Candiolo cerca una più concreta attuazione.

I progressi nel campo dell'oncologia porteranno nei prossimi anni a prospettive terapeutiche basate sul profilo genetico di ogni singolo paziente e a cure sempre più efficaci per ottenere il maggior beneficio terapeutico possibile.

■ Un'indagine compiuta nel reparto di Terapia Antalgica di Candiolo

Anche la paura del dolore si può vincere

L'Istituto di Candiolo, nato come istituto di ricerca e cura del cancro, è da sempre sensibile alle problematiche del dolore che gestisce con il coordinamento del Servizio di Terapia Antalgica. Abbiamo chiesto al dottor Felicino Debernardi – Direttore di Terapia Antalgica e Riabilitazione – di informarci sull'attività di questo servizio.

Nel nostro Centro affluiscono pazienti affetti da patologia tumorale in cui il dolore è presente mediamente nel 70% dei soggetti fin dall'esordio e nel 90% accompagna la malattia metastatica. L'adesione al progetto "Ospedale senza dolore" (HDS) promosso dall'OMS e adottato in Italia dal Ministero della Sanità Italiana nel 2003 ha visto la realizzazione nel nostro Centro di una Commissione formata da più figure professionali (medici, psicologi, farmacisti, infermieri) che si occupa della valutazione del raggiungimento degli obiettivi formativi del personale medico-infermieristico e che realizza, a partire dal 2004, indagini relative alla prevalenza del dolore dei pazienti afferenti all'Istituto. Nel 2004 infatti, si è realizzata una prima indagine di prevalenza sul dolore dei pazienti ricoverati in Istituto e un'inchiesta sulle necessità formative degli operatori, a cui sono seguiti corsi e proposte operative di monitoraggio del sintomo "dolore" attraverso scale validate di valutazione inserite in modo standardizzato nelle cartelle cliniche. La Commissione nell'anno 2005, ha rivolto la propria attenzione alle procedure diagnostiche, invasive e non, analizzando in che misura durante la loro esecuzione il dolore sia presente, riferito, taciuto o subito come male necessario da parte dei pazienti, ed in che misura sia considerato o trascurato da parte degli operatori.

Nel 2006 è nato quindi il progetto

di una seconda indagine di prevalenza, monocentrica, prospettica e spontanea, il cui **primo obiettivo** è stata la rilevazione della presenza e dell'intensità del dolore nei soggetti sottoposti a procedure diagnostiche invasive, e segnatamente: ago-biopsie ossee e di altri organi (fegato, polmoni, etc) mono e bilaterali eco e tac guidate, procedure endoscopiche (colon-rettoscopie, gastroscopie), interventi di dermochirurgia (asportazioni radicali lesioni della cute), mammografie, mammotome; il **secondo obiettivo** è stato:

- descrivere le aspettative rispetto al dolore prima dell'esame (rapportate con l'informazione ricevuta dagli operatori e/o con le esperienze precedenti);
- evidenziare eventuali correlazioni con il sesso, l'età, la diagnosi tumorale già accertata;
- rilevare eventuali disagi (vergogna, paura, ansia, angoscia, irrequietezza), nelle procedure precedentemente elencate e in quelle non invasive di TAC e Risonanza Magnetica.

È stato, a tale scopo, elaborato un questionario volto a rilevare i seguenti dati: precedente diagnosi tumorale accertata; sesso; età; tipo di anestesia effettuata (anestesia topica, sedazione, narcosi in regime

ambulatoriale); conoscenza dell'esame per precedente esperienza; aspettative rispetto al dolore e intensità espressa con scala numerica da 0 a 10; presenza e intensità del dolore durante l'esame espressa con scala numerica da 0 a 10; indicazioni ricevute dagli operatori su come affrontare il dolore connesso con l'esame; disagi provati durante l'esame (vergogna, irrequietezza, ansia, angoscia, paura, altro). Il questionario è stato distribuito da infermieri adeguatamente formati, in giorni scelti a caso, in un periodo compreso fra ottobre 2005 e settembre 2006 ed è stato compilato in modo autonomo dopo l'effettuazione dell'esame e restituito in apposita urna chiusa; è stata sempre garantita la privacy nel momento della compilazione. È stato in fine creato un data-base per la raccolta e l'elaborazione dei dati.

Analizziamo un esempio di dati raccolti dal dottor Battistella dello staff di Terapia Antalgica riguardanti uno degli esami più frequentemente eseguiti in Istituto: **la Colonscopia**. In questo caso, come si può rilevare dal grafico, l'aspettativa di un dolore medio o forte non è fortunatamente confermata in sede di esame, forse una spiegazione si può trovare valu-

Totale delle schede distribuite e ritornate valide per l'analisi

Intervento diagnostico-terapeutico	Schede distribuite	Schede valide
Ago-biopsie (ossee mono e bilaterali)	25	25 (100%)
Ago-biopsie eco e tac guidate	77	70 (90,9%)
Procedure endoscopiche colon-rettoscopie	130	123 (96,4%)
Procedure endoscopiche gastroscopie	95	80 (84,2%)
Interventi di dermochirurgia (asportazioni radicali lesioni della cute)	81	74 (91,4%)
Mammografie	372	356 (95,7%)
Mammotome	14	13 (92,9%)
TAC	273	241 (91,4%)
Risonanza Magnetica	146	127 (87%)
TOT	1213	1109 (91,4%)

(continua da pag. 1)

ti che hanno lo stesso tipo istologico di tumore (per esempio il microcitoma polmonare), ma indotto da molteplici e diversi eventi mutazionali a carico di quel piccolo pool di geni del cancro. Il secondo concetto da sottolineare è quello delle terapie bersaglio che direttamente si collega alla precedente osservazione. Negli ultimi 10 anni sono stati messi a punto farmaci che intendono bersagliare in modo specifico alterazioni genetiche della cellula tumorale, differenziandosi dalle terapie standard (radioterapia e chemioterapia) che possono colpire anche le cellule normali. Tuttavia

proprio l'Istituto di Candiolo ha dimostrato nei tumori del colon retto che farmaci capaci di intervenire su uno specifico gene mutato (EGFR) non funzionano in tutti i pazienti con tumori indistinguibili dal punto di vista istologico. Il motivo di questa mancata risposta è la presenza di una seconda mutazione a carico di un altro gene: KRAS. In altre parole la terapia bersaglio contro EGFR funziona solo nel 10% dei pazienti con questo tumore e la mancata risposta è dovuta alla presenza di altri geni mutati.

Lo studio delle mutazioni del DNA permette di costruire farmaci intelligenti, ma che purtroppo funzionano

solo in un determinato contesto. Pertanto non tutti i pazienti con un certo tipo di tumore possono essere trattati nello stesso modo, ma occorre personalizzare la terapia. È sicuramente una sfida che porterà significativi successi a medio termine (10-15 anni). Occorre però evitare un importante rischio. Infatti, mentre da un lato la terapia personalizzata riduce l'impiego di un farmaco bersaglio ad un particolare gruppo di pazienti, limitando il numero di potenziali beneficiari e quindi il ritorno economico da parte di chi ha investito centinaia di milioni di euro, dall'altro lato occorre investire in conoscenza per meglio stratificare molecolarmente

i pazienti con uno stesso tumore e disegnare nuovi farmaci per evitare quanto descritto per il tumore del colon retto.

Questo quadro rischia di rallentare la sfida volta a rendere il cancro una malattia assolutamente curabile per tutti. Occorre un nuovo patto tra ricerca accademica e industria farmaceutica, tra privato e pubblico che permetta di veicolare in modo più efficace ed efficiente le conoscenze generate nei laboratori di ricerca a chi progetta farmaci intelligenti. La base dell'accordo deve essere la disponibilità dell'accademia a condividere le proprie conoscenze specifiche, quello dell'industria a rivedere il modo di sviluppare

i farmaci. Infatti la strategia impiegata negli ultimi 20 anni si basa sulla capacità di valutare la presenza, tra milioni di composti chimici, della molecola giusta per bersagliare il gene mutato. È come trovare un ago nel pagliaio. I successi di tale approccio sono stati importanti e significativi per la cura delle malattie ma, ora, la rivoluzione genomica comporta l'utilizzo delle specifiche conoscenze per ridurre gli sforzi degli approcci su larga scala, troppo gravosi sia dal punto di vista economico che del tempo.

Federico Bussolino
Direttore Scientifico
Fondazione Piemontese
Ricerca Cancro ONLUS

Il vostro sostegno è la nostra forza



Come potete leggere nella prima pagina di "Fondazione", da alcuni mesi è operativa a Candiolo la Fondazione del Piemonte per l'Oncologia che la nostra Fondazione ha creato insieme con la Regione e il cui impegno è gestire la parte clinico – assistenziale dell'Istituto. Si tratta di un momento importante nella storia della nostra lotta contro la malattia.

Abbiamo unito le forze. Più energia per studiare, curare e continuare la sfida per arrivare al traguardo che tutti inseguiamo.

La Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro, la nostra Fondazione, è sempre in primo piano per raccogliere fondi da destinare al Centro. Grazie infatti alla vostra generosità, già nel corso di quest'anno, potremo investire circa 18 milioni di euro in nuovi strumenti di ricerca, diagnosi e cura.

Una nuova TomoTherapy, unica in Piemonte, e poi, entro l'anno, cominceranno i lavori per la realizzazione della seconda torre della ricerca: in prospettiva raddoppieranno le attività scientifiche e, quindi, l'intensità della lotta contro il cancro.

Iniziativa importante resa possibile solo dalla vostra vicinanza e dal sostegno che ci avete dato e continuate a dimostrarci anche in momenti come questi in cui l'economia ristagna e le famiglie sono chiamate a fare sacrifici. Generosità che ci è arrivata anche grazie al 5 per 1000 che ha posto nel 2007 la Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro al quinto posto fra tutte le Onlus italiane. A tutti voi va il mio grazie per il contributo insostituibile ad una battaglia che insieme combattiamo e insieme vogliamo vincere.

Allegra Agnelli

tando il secondo grafico, dove appare evidente come l'Ansia sia il disagio più frequentemente lamentato dagli stessi pazienti esaminati ed il terzo grafico dal quale traspare come ci sia ancora da lavorare sul versante della comunicazione fra paziente e personale. Gli studi epidemiologici, in Italia come nel resto del mondo, non lasciano il minimo spazio a dubbi: il dolore, indipendentemente o in concomitanza di iter diagnostico-terapeutici, esiste ma è quasi sempre sottostimato o sottovalutato. In linea con il trend riportato dalla letteratura, emerge chiaramente che dolore ipotizzato e dolore realmente percepito subiscono una sfasatura. L'aspettativa e la reale percezione di quello che sarebbe un sintomo prevalentemente confinato alla sfera fisica sonopeggiorate marcatamente da ansia,

paura, irrequietezza e vergogna. La carenza maggiore, l'"anello di congiunzione rotto", sarebbe da ricercare nella persistenza di un'informazione spesso insufficiente e nella scarsa propensione alla spiegazione e al sostegno fisico e psicologico da parte del personale ospedaliero.

Da anni lo sforzo congiunto del nostro personale è volto ad ottimizzare le procedure diagnostico-invasive ricorrendo sempre più frequentemente a misure pre-anestesiologiche, anestesiologiche, antalgiche e a un supporto psicologico e di informazione adeguato.

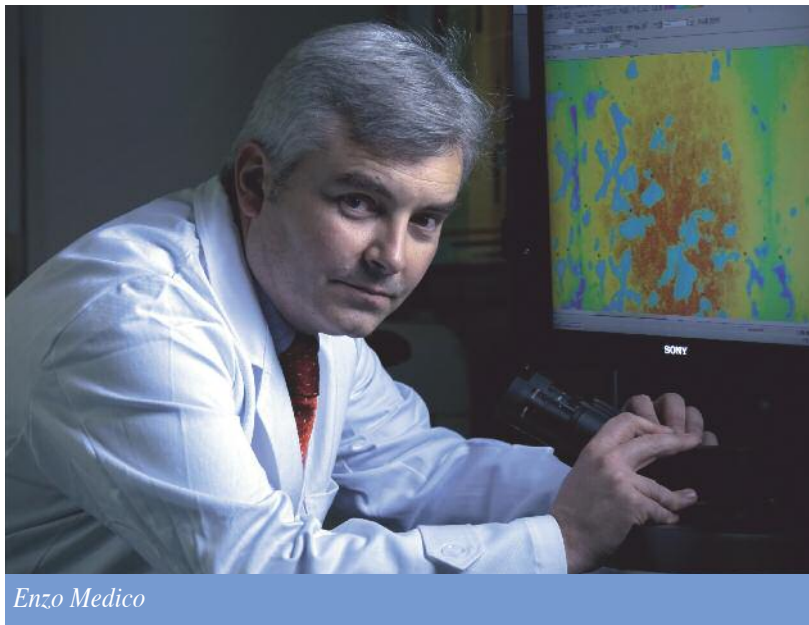
Farmacologia e tecnologia medica alleate godono di una totale affidabilità nell'apportare un netto sollievo dalla sofferenza, a patto che anche la mentalità e l'atteggiamento del personale ospedaliero stesso siano di supporto.

■ Candiolo all'avanguardia nell'esplorazione del DNA per arrivare alla personalizzazione delle cure

Dalla Genomica una nuova speranza

La personalizzazione della terapia antineoplastica è la nuova frontiera della ricerca sul cancro. Attualmente due individui che presentano lo stesso tipo di tumore, diagnosticato al meglio delle nostre attuali conoscenze, possono presentare un'evoluzione più o meno aggressiva e una migliore o peggiore risposta alla terapia. È quindi necessario migliorare la nostra capacità di discriminare tumori apparentemente simili in base alle lesioni genetiche che li hanno causati e che ne influenzano il decorso e la risposta alla terapia. Per raggiungere questo obiettivo andranno sviluppate nuove conoscenze sia in campo diagnostico sia terapeutico. Dal punto di vista diagnostico, sarà necessario individuare i tumori più "cattivi" in anticipo, evitando trattamenti troppo drastici nei tumori che non li richiedono e quindi risparmiando ai pazienti sofferenze non strettamente necessarie.

Dal punto di vista terapeutico vi sono due tipi di prospettive: migliorare e personalizzare l'uso di terapie esistenti, prevedendo in anticipo quale sia la cura più efficace fra quelle già disponibili, e sviluppare nuove terapie mirate a colpire tumori con precise lesioni genetiche e molecolari. In questa prospettiva, l'enorme balzo in avanti consentito all'inizio del nuovo millennio dal Progetto Genoma Umano è di poter catalogare tutti i pezzi che costituiscono la macchina-uomo, cioè i geni. Quindi per capire cosa si è "guastato" nelle cellule tumorali non abbiamo più bisogno di conoscere o ipotizzare l'origine del guasto,



Enzo Medico

possiamo controllare tutti i geni e identificare quelli danneggiati o alterati. Ovviamente, "controllare tutti i geni" non è impresa semplice, ma a dieci anni dal primo sequenziamento del genoma umano da parte di un consorzio internazionale, grazie all'incredibile sviluppo delle biotecnologie e della bioinformatica, una scansione di questo tipo è fattibile anche in singoli centri di ricerca. È nato così un nuovo filone di indagine, l'oncogenomica, che ci consentirà di affrontare con armi nuove e diverse i problemi cruciali dell'oncologia: la progressione tumorale, la capacità delle cellule neoplastiche di dar luogo a metastasi e la resistenza ai trattamenti.

In questo filone, l'Istituto di Candiolo è all'avanguardia da anni, avendo per esempio coordinato un progetto europeo di oncogenomica che ha visto la partecipazione di diciotto isti-

tuti scientifici di primaria grandezza. Per condurre ricerche di questo tipo l'Istituto si è dotato, a partire dal 2005, di una "Piattaforma Genomica", cioè di un insieme di attrezzature sofisticate, di sistemi di calcolo e di conoscenze scientifiche e tecniche per generare ed elaborare dati genomici a partire da tessuti tumorali e modelli sperimentali come cellule coltivate in laboratorio. Questa piattaforma è in continuo aggiornamento e nel corso del 2010 nuove importanti implementazioni consentiranno al Centro di Candiolo di essere uno fra i pochi istituti oncologici italiani in grado di sequenziare, cioè leggere e controllare, l'intero genoma di un tumore, per effettuare quei "controlli a tappeto" prima menzionati e capire che cosa è alterato nel singolo tumore e come è possibile intervenire in maniera mirata sulle lesioni di quello specifico tumore.

Un'altra tecnica, meno dispendiosa e applicabile su un ampio numero di casi per avere informazioni sul genoma neoplastico, è una specie di macchina fotografica molecolare, chiamata "DNA-Microarray", che permette di evidenziare, all'interno di un campione di tessuto tumorale, lo stato di attivazione o inattivazione (in termini tecnici: espressione) di tutti i 25.000 geni. Possiamo così rilevare geni che in un tessuto normale sono spenti e che nel tessuto tumorale risultano invece accesi (e viceversa), oppure geni che sono spenti in un tumore che risponderà al trattamento e che sono invece particolarmente attivi in un tumore resistente, e così via. Da queste ricerche è già emersa una serie di geni indiziati, il cui stato di attività è associato al grado di aggressività metastatica dei tumori o alla loro risposta al trattamento. Gli studi attualmente in corso puntano a capire se questi geni possono essere utilizzati nella diagnosi. Per esempio, grazie a una "firma genomica", è possibile identificare quei casi in cui il cancro non è aggressivo e non tende a recidivare. In questi casi, il beneficio della chemioterapia post-operatoria è limitato, in quanto il rischio di effetti collaterali non è bilanciato da un beneficio terapeutico, dato che il tumore non recidiverebbe comunque. Nel caso del tumore al seno o al colon in fase precoce, una diagnosi più precisa consentirebbe di evitare quindi la chemioterapia a una buona parte di pazienti che, avendo un tumore poco aggressivo, non ne trarrebbero un reale vantaggio.

Un secondo filone di studi parte dai risultati del primo, cioè dall'elenco di geni indiziati, che vanno ulteriormente studiati per capire come funzionino e quale sia il loro ruolo nell'ambito del complesso processo che porta allo sviluppo di un tumore prima, e della sua espansione metastatica poi. In questa direzione, sono state sviluppate tecnologie che ci permettono di studiare questi geni in cellule, tumorali o meno, coltivate in laboratorio. Cellule in cui possiamo accendere o spegnere i geni indiziati e stare a vedere cosa succede, in particolare per quanto riguarda la capacità di queste cellule di riprodursi in maniera tumultuosa, di muoversi e superare barriere fisiologiche per spostarsi da un organo all'altro, tutte abilità indispensabili ai fini di una metastasi. Per fare ciò sono stati generati tutti i reagenti necessari per accendere e spegnere i geni indiziati, nonché sistemi analitici e microscopici automatizzati che permettono di analizzare su larga scala un gran numero di parametri biologici nelle cellule in cui questi geni vengono accesi o spenti. La speranza è di definire quali siano i geni essenziali nella progressione del tumore, trasformandoli così in bersagli terapeutici contro cui sia possibile approntare farmaci "intelligenti" e mirati, capaci cioè di interferire specificamente sull'espressione o attività di questi geni.

Enzo Medico
Direttore Laboratorio
Oncogenomica
Istituto di Candiolo

■ Un gruppo di ricerca italo-canadese lavora per modificare il microambiente intorno alla neoplasia

Tumori del pancreas, una sfida difficile

Le neoplasie del pancreas rappresentano una delle principali sfide per l'oncologia in quanto sono frequenti, in lento e continuo aumento e gravate da una cattiva prognosi. I ricercatori dell'Istituto di Candiolo, assieme a quelli di tutto il mondo, si stanno adoperando per modificare la storia naturale di questa malattia che si può manifestare clinicamente come malattia localizzata, malattia localmente avanzata e malattia metastatica. Nella *malattia localizzata* la chirurgia rappresenta il trattamento d'elezione e può consentire la guarigione. Resta tuttavia alto il rischio di ricaduta e fino a poco tempo fa non vi era nessuna terapia che potesse incidere sul rischio di ricaduta. Solo recentemente un gruppo di ricercatori clinici tedeschi ha dimostrato l'efficacia di un trattamento adiuvante post-chirurgico chemioterapico con gemcitabina: questo protocollo è stato adottato in tutto il mondo.

Nella *malattia localmente avanzata*, determinata dall'infiltrazione di vasi e di altre strutture adiacenti al tumo-

re, è invece necessario l'intervento dell'oncologo medico e del radioterapista per ridurre le dimensioni della neoplasia e cercare di renderla operabile. Uno studio condotto alcuni anni fa nel nostro Istituto ha dimostrato che era possibile, associando basse dosi di gemcitabina e radioterapia, rendere operabili oltre il 20% di questi tumori. Questo risultato assieme a quelli di studi analoghi, condotti in altri centri europei ed americani ha rap-

presentato la base di un protocollo successivo che comprende tre fasi: una fase di sola chemioterapia con 2 farmaci (gemcitabina ed oxaliplatino), una fase di chemio-radioterapia ed una fase chirurgica nei pazienti che

beneficiano dei trattamenti precedenti. I risultati sono in fase di analisi, ma sembrano promettenti ed indicano ancora una volta come reali progressi in questo campo siano ottenibili con sforzi costanti in cui tutte le competenze disponibili lavorino in sinergia.

La *malattia metastatica* ha una prognosi severa. Decine di agenti chemioterapici sono stati testati senza successo fino alla fine del secolo scorso quando si dimostrò che la già citata gemcitabina è in grado di rallentare la progressione della malattia e migliorare la qualità di vita dei pazienti. I risultati globali della chemioterapia sono, tuttavia, ancora insoddisfacenti e molte speranze sono



Massimo Aglietta

derivate dalla identificazione delle molteplici alterazioni molecolari che sono alla base della trasformazione della cellula normale in neoplastica. Le terapie a bersaglio molecolare hanno dato risultati insoddisfacenti a differenza di quanto è avvenuto in altre neoplasie come i tumori stromali gastrointestinali, i carcinomi mammari ed i linfomi. Ovviamente lo sforzo continua, ma è implicita la necessità di perseguire strade completamente nuove. Una di queste è quella di modificare il microambiente, cioè il tessuto che circonda il tumore, allo scopo di bloccare la crescita neoplastica. Gli sforzi principali sono rivolti alla modulazione della vascolarizzazione tumorale e delle cellule immunocompetenti. Su questo lavorano i ricercatori dei laboratori dell'Istituto di Candiolo ed in questa direzione è rivolto un protocollo clinico fortemente innovativo. Si tratta di uno studio di fase Ib, coordinato dal nostro gruppo ed a cui partecipano un altro centro italiano e due centri ca-

nadesi. In questa fase dello studio viene in primo luogo valutata la tossicità dell'associazione della gemcitabina con un anticorpo monoclonale anti-CTLA4 potenzialmente in grado di indirizzare la risposta del sistema immunitario verso le cellule tumorali. È prevista la conclusione dell'arruolamento dei pazienti entro il primo semestre del 2010. Se verranno confermati i primi dati che indicano la buona tolleranza del trattamento e se vi saranno indicazioni di un possibile effetto antitumorale, la ricerca proseguirà con studi di fase II e III per capire il reale beneficio di questa combinazione.

Al di là dei risultati dei singoli studi lo sforzo coordinato delle varie Unità Operative dell'Istituto di Candiolo consente di garantire ai pazienti con neoplasia del pancreas il trattamento ottimale per ogni singolo stadio di malattia e di usufruire immediatamente dei progressi derivati dalla ricerca clinica e traslazionale.

Massimo Aglietta
Direttore Divisione di Oncologia
Medica - Istituto di Candiolo

■ Prevenzione, diagnosi e cura in prima fila nella Ginecologia Oncologica a Candiolo

L'attività della Ginecologia Oncologica

L'attività della Divisione è finalizzata ad offrire un'assistenza completa per quanto concerne prevenzione, diagnosi e cura delle neoplasie femminili ed a condurre ricerche cliniche sull'introduzione di nuove strategie terapeutiche, con particolare attenzione per le temati-

che relative all'integrità psico-fisica delle pazienti trattate.

Il ruolo del ginecologo nell'assistenza delle donne è centrale perché, oltre ad essere lo specialista più frequentemente consultato, ha una competenza specifica sui tumori della mammella, della pelvi e del

collo dell'utero per cui esistono efficaci metodi di diagnosi precoce e prevenzione. Inoltre, il coinvolgimento del ginecologo è particolarmente importante per l'esistenza di forme di predisposizione genetica allo sviluppo dei tumori della mammella e dell'ovaio, e di disturbi da

carezza ormonale e problemi di fertilità associati alle terapie post-operatorie.

La Divisione dispone di letti per ricoveri ordinari e in day surgery e di una sala operatoria dedicata, attrezzata anche per la chirurgia isteroscopica e laparoscopica. L'attività ambulatoriale prevede la presa in carico di donne con patologie senologiche, pelviche e del basso tratto genitale, il follow up delle pazienti operate, la sorveglianza delle donne con una predisposizione genetica ai tumori della mammella e dell'ovaio, un servizio di ecografia pelvica trans-vaginale ed anche l'esecuzione di piccoli interventi chirurgici. Dal gennaio 2010 è stata attivata la consulenza di un chirurgo plastico, con esperienza specifica nel campo della chirurgia ricostruttiva della mammella, per offrire alle pazienti il miglior esito

estetico possibile nel rispetto della radicalità oncologica.

L'attività della Ginecologia Oncologica è strettamente integrata con quella delle altre divisioni dell'Istituto per una gestione realmente multidisciplinare dei percorsi diagnostico-terapeutici e dei progetti di ricerca. Tra gli obiettivi futuri della Divisione vi sono l'incremento delle prestazioni erogate, il consolidamento del suo ruolo nella conduzione di studi clinici controllati multicentrici nazionali ed internazionali ed una maggiore collaborazione con le divisioni di ricerca di base dell'Istituto al fine di trasferire le scoperte più promettenti nella pratica clinica corrente.

Riccardo Ponzone
Divisione di Ginecologia
Oncologica
Istituto di Candiolo



Riccardo Ponzone (il secondo da destra) e lo Staff.

■ Come il tumore lo manipola a proprio vantaggio, l'esempio del mieloma multiplo

Il microambiente che è in noi

I miei studi nel corso degli ultimi 20 anni hanno riguardato sia l'aspetto immunologico sia quello neovascolare nei pazienti con mieloma multiplo, tumore ematologico che si sviluppa nel midollo osseo a partire da una cellula del sistema immunitario, denominata "plasmacellula". Quando un tumore, come il mieloma, si forma nell'organismo umano, stabilisce molteplici interazioni con il tessuto sano del soggetto ospite. Nella fase iniziale di malattia, che per molti tumori può durare diversi anni e che coincide con il cosiddetto "periodo di latenza" o "periodo asintomatico", il tumore rimane allo stato quiescente per effetto di una serie di meccanismi di difesa messi in atto dall'organismo. Uno di questi è rappresentato dal sistema di sorveglianza immunitaria svolto da cellule specializzate, quali le *natural killer*, veri e propri "guardiani" con funzione di controllo sulle cellule tumorali. Tuttavia, nel corso della loro evoluzione, le cellule tumorali cambiano habitus e producono diverse sostanze, le cosiddette "citochine", che svolgono azione immunosoppressiva. Insieme ai miei collaboratori ho dimostrato che le plasmacellule tumorali disattivano le cellule *natural killer* attraverso la secrezione di una citochina, nota con il termine di "fattore di crescita endoteliale" o VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Quando il paziente passa dalla fase iniziale di malattia o MGUS (fase pre-mielomato-

sa) alla fase del mieloma multiplo, le plasmacellule iniziano a produrre il VEGF che esercita una forte inibizione sulle funzioni delle cellule *natural killer* del midollo osseo. Questi fenomeni si traducono in notevoli possibilità di crescita e di diffusione a distanza delle plasmacellule e rappresentano un tipico esempio di come il tumore sia capace di manipolare il microambiente dell'individuo a proprio vantaggio.

Un altro meccanismo che determina l'accrescimento del tumore è legato alla formazione di un proprio sistema vascolare. I tumori in fase iniziale, cosiddetti tumori *in situ*, sono quiescenti e si nutrono per semplice diffusione. Tuttavia, per il proprio sviluppo, essi devono conquistare l'accesso alla vascolarizzazione del soggetto ospite e crearne una propria, da cui trarre nutrienti ed ossigeno. Per raggiungere questo obiettivo, i tumori mettono in atto un processo denominato "switch angiogenico". Esso consiste nella produzione di citochine da parte del tumore che stimolano la formazione di nuovi vasi da parte dell'ospite. Lo "switch" determina il passaggio da tumore *in situ* a tumore invasivo e metastatico.

Abbiamo dimostrato che le plasmacellule producono, oltre al VEGF, altre citochine angiogeniche, come il "fattore di crescita per i fibroblasti" o FGF (*fibroblast growth factor*) ed il "fattore di crescita per gli epatociti" o HGF (*hepatocyte growth factor*). Le plasmacellule si provvedono quindi di un ampio sistema vascolare attraverso il quale esse si alimentano, si accrescono e disseminano sia nel midollo osseo sia a distanza,

negli organi extramidollari. Inoltre, le stesse cellule che formano i neovasi, denominate "cellule endoteliali", producono molte citochine, fra le quali VEGF, FGF ed HGF, ed enzimi litici per le proteine del midollo

osseo che fungono tutti da fattori di crescita e di diffusione per le plasmacellule. Le cellule endoteliali sono poi dotate di particolari molecole, denominate "molecole di adesione", capaci di far aderire le plasmacellule tumorali al neovascolo e di promuoverne il passaggio in circolo con diffusione a distanza.

Ma, quando ed in che modo le plasmacellule si provvedono di una propria rete vascolare? Ossia, quando ed in che modo avviene lo "switch angiogenico" nel mielo-

ma? Abbiamo dimostrato che questo ha luogo quando nelle plasmacellule della MGUS si attivano alcuni "oncogeni", che a loro volta attivano i geni che producono i fattori angiogenici VEGF, FGF ed HGF. Questi fattori, una volta secreti, inducono le cellule endoteliali della MGUS, sino ad allora quiescenti, a formare la rete neovascolare del mieloma. Lo switch angiogenico caratterizza proprio la fase di passaggio dalla MGUS al mieloma, ossia l'acquisizione di caratteristiche di malignità da parte delle plasmacellule e la loro trasformazione in cellule decisamente tumorali.

Con i miei collaboratori ho osservato che i fattori angiogenici delle plasmacellule manipolano ulteriormente il microambiente midollare del paziente a proprio vantaggio, stimolando altre cellule, quali i macrofagi, e le cellule progenitrici dei vasi, a differenziarsi in vasi. Se, infatti, queste cellule sono poste a contatto con i fattori angiogenici delle plasmacellule su di un supporto di proteine che simula il midollo osseo del paziente, esse iniziano ad esprimere sulla loro membrana proteine endoteliali e si dispongono sul supporto a formare una rete capillare funzionante. D'altra parte, queste stesse cellule, nelle varie fasi della trasformazione endoteliale, sono state ritrovate nella parete dei neovasi midollari dei pazienti con mieloma. Sia i macrofagi che i progenitori endoteliali, nel trasformarsi in cellule

endoteliali, seguono un iter di variazioni morfologiche, antigeniche e funzionali denominato "vasculogenesi".

Quindi, le plasmacellule del mieloma inducono le cellule del microambiente midollare a dar luogo a vasi sanguigni sia a partenza dalle cellule endoteliali, mediante angiogenesi, sia dai macrofagi e dai progenitori endoteliali, mediante vasculogenesi. Sia l'angiogenesi che la vasculogenesi sono meccanismi patologici indotti dalle plasmacellule tumorali che fungono quindi da "architetti" del proprio progetto di progressione tumorale.

Attualmente stiamo puntando ad identificare nuovi farmaci che distruggano i vasi formati dalle plasmacellule, in modo da bloccare la loro crescita e la loro diffusione. Abbiamo dimostrato l'efficacia anti-angiogenica di molte molecole, oggi annoverate nell'armamentario terapeutico dei pazienti con mieloma. Fra questi nuovi farmaci, si pongono il bortezomib, la talidomide, la lenalidomide, il dasatinib, ed altri ancora di nuova identificazione, attraverso i quali intendiamo individuare terapie sempre più efficaci nel mieloma.

Angelo Vacca
Direttore del Dipartimento
di Scienze Biomediche
e Oncologia Umana
Università degli Studi di Bari



Angelo Vacca

Le Delegazioni della Fondazione

Il 23 gennaio si è tenuta presso l'Aula Cappa dell'Istituto di Candiolo l'annuale riunione delle Delegazioni della Fondazione. L'incontro, che ha avuto anche quest'anno una grande partecipazione, una settantina i volontari presenti, è un importante momento di coinvolgimento con chi si spende in modo sentito e costante per promuovere la nostra Fondazione su tutto il territorio del Piemonte. A tutti i Delegati, colonne portanti di questa Fondazione, diciamo ancora una volta grazie per il lavoro svolto e per il cuore che utilizzano nello svolgerlo, ottenendo grandi risultati.



Bomboniere di solidarietà

Negli ultimi anni sempre più persone hanno scelto di trasformare alcune delle principali ricorrenze e ce-

lebrazioni private come matrimoni, battesimi, lauree o anniversari in un gesto di solidarietà sostenendo la ri-

cerca sul cancro con una donazione. La Fondazione ha ricevuto la preziosa collaborazione dell'artista Ugo Nespolo e di Giugiaro Design per realizzare questa grande iniziativa. Sono nati dunque i biglietti di auguri di Ugo Nespolo: otto piccole opere d'arte e di allegria per i momenti più lieti e le bomboniere di Giugiaro Design: due esclusive sculture in carta, in diversi decori e colori.

Per avere altre informazioni collegarsi al sito della Fondazione www.fprconlus.it o telefonare al numero 011.9933375



■ Appuntamenti sportivi

STRACANDIOLO

Domenica 13 giugno, con partenza alle ore 8,30, si terrà la **11° Stracandiolo**. La corsa unisce da oltre dieci anni sport e solidarietà. È nata, infatti, nel 1999 come gara podistica non competitiva a favore della Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro.

La manifestazione ha avuto nel corso degli anni una crescita importante, diventando una delle più attese dai podisti piemontesi. Anche per quest'anno, l'iniziativa non sarà rivolta solo agli atleti, ma a tutti coloro che vogliono contribuire alla Ricerca sul Cancro.

La gara non competitiva prevede premi di partecipazione e premi ad estrazione per gli iscritti. Gli oltre 1300 iscritti della scorsa edizione, fra podisti, amatori e semplici appassionati, anche quest'anno non vorranno perdere l'occasione per aiutare la Fondazione. La vera gara da vincere è quella della solidarietà.

"PRO-AM DELLA SPERANZA"

Nel prossimo mese di ottobre al Circolo di Golf Margara di Fubine (AL) la "Pro-Am della Speranza" festeggerà i suoi 11 anni. Uno straordinario successo di sport e di generosità, l'offerta dell'edizione passata è stata di 147 mila euro destinati alla crescita dell'Istituto di Candiolo.

Borsa di Studio a Stefania Graziano

L'Associazione "Dottore A NOI", nata nell'ambito della Delegazione di Asti della Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro, per ricordare il giovane Emanuele Curto, da cinque anni promuove attivamente la raccolta di fondi ed organizza numerose iniziative.

Grazie a questa serie di eventi l'Associazione è riuscita a raccogliere 20 mila euro ed ha deciso di istituire una Borsa di Studio per una ricercatrice impegnata nei laboratori dell'Istituto di Candiolo.

La cerimonia di consegna della Borsa di Studio, assegnata alla dottoressa Stefania Graziano, è avvenuta il 20 febbraio a Montechiaro d'Asti. Nel corso della serata Stefania Graziano ha illustrato il suo progetto di ricerca.

Sgravi fiscali sui versamenti a favore delle ONLUS

Le erogazioni liberali a favore delle ONLUS fatte da persone fisiche o da società possono essere dedotte, dal soggetto erogatore, nel limite del 10% del reddito complessivo dichiarato, nella misura massima di 70.000,00 euro annui (per maggiori dettagli si veda art. 14 Legge 80/2005).

In alternativa rimane comunque valido quanto disposto dal T.U.I.R. ovvero: per le persone fisiche le erogazioni liberali, fino ad un importo massimo di euro 2.065,83, danno diritto ad una detrazione dall'imposta lorda (attualmente del 19%); per le persone giuridiche le erogazioni liberali sono deducibili, se in denaro, per un importo non superiore a euro 2.065,83 o al 2% dal reddito d'impresa dichiarato o nel limite del 5% delle spese per lavoro dipendente nel caso di impiego di proprio personale a favore di una Onlus (per maggiori dettagli si veda art. 100 del T.U.I.R.).

Per beneficiare degli sgravi fiscali, in ogni caso, il versamento dovrà essere fatto tramite bonifico bancario, conto corrente postale, assegno o carta di credito.

DUE STANZIAMENTI PER LA RICERCA

I Lions ed i Leo Clubs del Pinerolese con la Delegazione di Pinerolo, guidata dal dottor Giorgio Gosso, hanno organizzato un concerto nella chiesa di San Michele e l'importo raccolto è stato finalizzato ad un premio per un ricercatore dell'Istituto di Candiolo. Nella serata degli auguri di Natale è stato consegnato il premio alla dottoressa Alessia Bottos.

Grazie alle intese intercorse con la Delegazione di Alba, sempre molto attiva nella zona di competenza, la Banca d'Alba ha deliberato un importante donazione per un progetto di ricerca coordinato dalla dottoressa Serena Marchiò presso il Centro di Candiolo.

Questo Natale il nostro dono è per la vita.

SERENA MARCHIÒ, Ricercatrice dell'Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro di Candiolo, Socia Banca d'Alba.

Questo Natale il nostro dono va alla ricerca contro il cancro. Finanziamo infatti un progetto scientifico triennale della Fondazione Piemontese per Ricerca sul Cancro di Candiolo finalizzato a sviluppare strumenti innovativi per una diagnosi precoce di tumori. Un dono per la vita. Per regalare un valore vero al Natale di noi tutti. Con i nostri più sinceri Auguri di Buone Feste.

BANCA DALBA
La differenza, per il bene di tutti.

DONA SUBITO

Vuoi effettuare una donazione direttamente da casa tua, senza andare in posta o in banca? Collegati al sito www.fprconlus.it e fai una donazione on-line tramite carta di credito. Un modo semplice, veloce e sicuro per partecipare concretamente al nostro progetto che è di grande valore.

Non solo numeri

Anche quest'anno stiamo provando alla stesura del Bilancio Sociale. Si tratta di uno strumento che intende comunicare gli esiti della nostra attività.

Non vogliamo limitarci agli aspetti finanziari e contabili ma evidenziare anche quelli strutturali, etici, nonché morali.

Il nostro modo di volere ancora una volta mettere a vostra disposizione, in modo trasparente, l'operato della Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro, affinché voi tutti possiate verificare la correttezza della nostra gestione.

Verrà presentato, come di consueto ai primi di luglio.

Un nuovo sito per comunicare meglio

Il 2010 è un anno ricco di novità. Nuovi strumenti di comunicazione, nuovi progetti, nuove forze ed investimenti per dare un servizio sempre migliore.

Tra queste innovazioni c'è in pro-

gramma anche il rifacimento del sito internet: per dare più informazioni sulla ricerca, sugli eventi e sulle iniziative organizzate in tutto il Piemonte, per offrire in generale più interazione al mondo degli internauti.

Diffidate delle raccolte fondi porta a porta!

La Fondazione riceve, purtroppo sovente, delle telefonate da parte di persone che vengono contattate da sedicenti emissari della ricerca oncologica, i quali propongono di raccogliere offerte per l'Istituto di Candiolo direttamente a casa. La Fondazione, però, non fa mai raccolte fondi porta a porta, né manda i propri Delegati a casa della gente a raccogliere le offerte. Per questo, se venite contattati a casa per offerte a favore della Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro rivolgetevi alle forze dell'ordine.

Come fare un'offerta

• c/c postale n. 410100

• c/c bancari: presso INTESA SANPAOLO

IBAN: IT 07 0 03069 01000 100000516980

e UNICREDIT PRIVATE BANKING - TORINO

IBAN: IT 95 A 03223 01003 000008780163

• Presso gli uffici della Fondazione Piemontese per la Ricerca

sul Cancro ONLUS - Candiolo (To) - Tel. 011/993.33.80

• Presso una delle Delegazioni (come da elenco)

• Tramite Carta di Credito collegandosi al sito

Un futuro in eredità

Anche una piccola parte del proprio patrimonio può fare moltissimo. Nel testamento la Fondazione può essere destinataria di una disposizione particolare (legato), scrivendo ad esempio: "... lascio alla Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro - ONLUS con sede a Candiolo (Torino) Strada Provinciale 142 km

3,95 la somma di euro... o l'immobile sito in..." la Fondazione in questo caso risulta legatario.

La Fondazione può essere nominata erede universale oppure di una quota della eredità: "... nomino mio erede la Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro - ONLUS con sede a Candiolo (Torino) Stra-

da Provinciale 142 km 3,95".

Il testamento deve essere scritto tutto di proprio pugno con data e firma, oppure deve essere dichiarato ad un notaio.

Un gesto non solo di generosità e altruismo, ma un investimento proiettato nel futuro per accendere nuove luci di speranza.



LA RICERCA
HA BISOGNO
DI GRANDI CAPITALI.
QUELLO UMANO
LO METTIAMO NOI.

A partire dalla fine di marzo una nuova campagna pubblicitaria della Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro è presente sulle principali testate giornalistiche per coinvolgere sempre più persone nel progetto dell'Istituto di Candiolo. La campagna è stata curata da Silvio Saffirio, Consigliere della Fondazione e dall'agenzia STV, ai quali la Fondazione rivolge il proprio grazie.

Sostienici con il tuo "5x1000"

Con la dichiarazione dei redditi del 2009 ogni contribuente potrà destinare, anche quest'anno, una quota pari al "5x1000" della propria imposta sul reddito delle persone fisiche (IRPEF) alla Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro - ONLUS. Questa scelta non costa nulla perché non è una tassa in più ed è un'opzione che si aggiunge alla destinazione dell'"8 per mille" (per lo Stato, la Chiesa Cattolica e altre confessioni religiose) senza sostituirla: si può scegliere di destinare contemporaneamente sia l'8 sia il 5x1000. Questa opportunità, effettuabile attraverso i modelli 730-1 e "Unico", è estesa anche a quanti non sono tenuti a presentare la dichiarazione dei redditi, ma

sono titolari di redditi certificati tramite modello CUD. Per esprimere la scelta

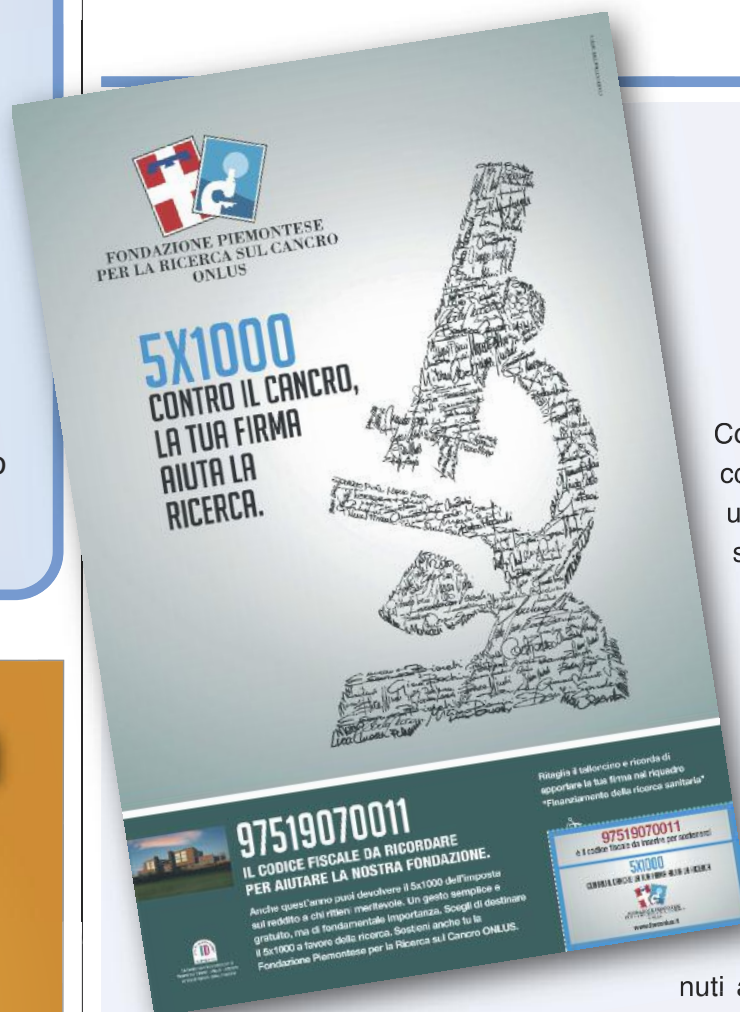
è sufficiente apporre la propria firma nel riquadro riservato al "Finanziamento della Ricerca Sanitaria" inserendo il codice fiscale della Fondazione: 97519070011. Il meccanismo del "5x1000" conta sulla partecipazione di tutti: tanto più numerose saranno le firme tanto maggiore sarà il contributo destinato alla Fondazione.

Per ulteriori informazioni è possibile contattare gli uffici della Fondazione:

telefono: 011-9933380;

e-mail: fprc@fprconlus.it;

Sito Internet: www.fprconlus.it.



Come raggiungere l'Istituto

L'Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro di Candiolo è raggiungibile nei seguenti modi:

...in autobus raddoppiate le corse

■ frequenti autocorse giornaliere organizzate con autopulman Novarese con partenza da Corso Massimo d'Azeglio Torino Esposizioni

È stato ampliato il numero di corse di pullman da e verso l'Istituto. In aggiunta al tradizionale servizio della Trasporti Novarese, ora vi sono le nuove corse programmate della SAPAV, con collegamenti verso e dalla Val Chisone, e della SEAG, con collegamenti da e verso Saluzzo/Pancalieri.

I biglietti sono acquistabili anche presso l'edicola dell'Istituto. Le fermate sono tutte di fronte all'ingresso dell'Istituto sulla Strada Provinciale 142.

Per informazioni ed orari telefonare a:

Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro - Candiolo (To)
Tel. 011/9933111
TRASPORTI NOVARESE
Tel. 011/9031003
SAPAV Tel. 0121/322032
SEAG Tel. 011/9800000

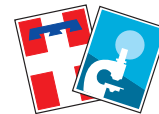
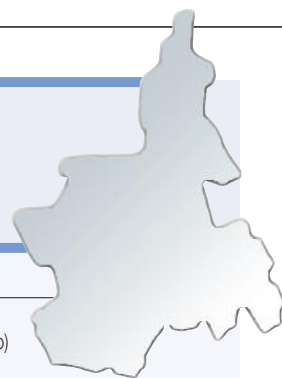
...con l'automobile

IRCC Candiolo

...in treno

Dalla stazione di Porta Nuova coincidenza con il treno per Pinerolo e fermata alla Stazione di Candiolo. Un autobus navetta collega la stazione ferroviaria di Candiolo all'Istituto e viceversa.

LE NOSTRE DELEGAZIONI



FONDAZIONE PIEMONTESE PER LA RICERCA SUL CANCRO ONLUS

Strada Provinciale, 142 - Km 3,95 - 10060 Candiolo - Torino Telefono 011/993.33.80

codice fiscale: 97519070011
Riconoscimento Regione Piemonte: D.G.R. 22-07-1986, n. 3-6673
Iscrizione anagrafe Onlus prot. N. 9882440 del 19-06-1998

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente: Allegra Agnelli
Vice Presidenti: Carlo Acutis, Maria Vaccari Scassa
Consigliere Delegato: Giampiero Gabotto
Direttore Scientifico: Federico Bussolino
Consiglieri: Marco Boglione, Bruno Ceretto, Paolo Comoglio, Giuseppe Della Porta, Gianluigi Gabetti, Giuseppe Gilardi, Maria Elena Girauda Rayneri, Eugenio Lancellotta, Antonio Maria Marocco, Aldo Ottavio, Carlo Pacciani, Lodovico Passerin d'Entrèves, Patrizia Re Rebaudengo Sandretto, Silvio Saffirio, Piero Sierra

COLLEGIO DEI REVISORI DEI CONTI

Presidente: Giacomo Zunino
Componenti: Mario Boidi, Lionello Jona Celesia

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO

Presidente: Federico Bussolino
Componenti: Giovanni Bussolati, Paolo Maria Comoglio, Giuseppe Della Porta, Alessandro Massimo Gianni, Lorenzo Moretta, Roberto Orecchia, Piergiuseppe Pelicci, Alessandro Pileri

COMITATO ETICO

Presidente: Carlo Luda di Cortemiglia
Vice Presidente: Paolo Cavallo Perin
Componenti: Gian Luca Bruno, Federico Bussolino, Paolo Calderini, Paolo Comoglio, Felicino Debernardi, Piero Fenu, Gianluca Gaidano, Franca Goffredo, Giorgio Lombardi, Giacomo Milillo, Don Luca Salomone, Silvana Storto, Alessandro Valle, Paolo Vineis

Membri di diritto Allegra Agnelli e Giampiero Gabotto

ALBA (CN)

ROBERTA CERETTO
LA PIOLA - Piazza Risorgimento, 4 - 12051 Alba (Cn)
Cell. 335 6422.655
GIOVANNI PORTA
Strada Serre, 7 - 12051 Alba (Cn) - Tel. 0173 364263

ALESSANDRIA

GIUSEPPE CODRINO
15028 Quattordio (AL)
MAURA CACCIABUE
Strada Antica Alessandria, 3 - 15023 Felizzano (AL)
Tel. 0131 791.572

ASTI

GIACINTO E PINUCCIA CURTO
C.so Torino 177 - 14100 Asti
Tel. 0141 219670
info@autovar.com

BEINASCO (TO)

ENRICO SCARAFIA E GIUSEPPE BUSSINO
Via Rivalta, 26 - 10092 Beinasco (TO)
Tel. 011 781989 - Tel. 011 3497818

BRA (CN)

MARIA CRISTINA ASCHERI
Via Piumati, 23 - 12042 Bra (CN)
Tel. 0172 412.394
ascherivini@tin.it

CANELLI (AT)

OSCAR BIELLI
Via Asti, 25 - 14053 Canelli (AT)
Cell. 349 6105413

CASALE M.TO (AL)

OLGA BONZANO
Villa Mandoletta 51/A - 15040 San Germano (AL)
ROSINA ROTA GALLO
Via Montebello, 1 - 15033 Casale M.to (AL)
Tel. 0142 724.23
rotacd@docnet.it

CASTELLAMONTE (TO)

FIorenzo GOGGIO
Via Goglio, 54 - 10081 Castellamonte (To)
Cell. 340 4850545 - Tel. 0124 519195

CHIVASSO (TO)

ANGELA BACCELLI TORIONE
Via Calandra, 2 - 10034 Chivasso (TO)
Tel. 011 9111069

CIRIÉ (TO)

VALERIA ASTEGIANO FERRERO
Via Robassomero, 91 - 10073 Cirié (TO)
Tel. 011 9209701
valeria.astegiano@tele2.it

CUNEO

BRUNO GALLO
P.zza Europa, 26 - 12100 Cuneo - Tel. 0171 67479

CUORGNÉ (TO)

LISA BONO
Via Galileo Galilei, 6 - 10082 Cuornè (To)
Tel. 0124 666761

FOSSANO (CN)

PIERA BERNOCCO VIGNA
Piazza Vittorio Veneto, 8 - 12045 Fossano (CN)
Cell. 329 7208072

IVREA (TO)

GIUSEPPE E ANTONELLA GARINO
Via S. Andrea, 2 - 10014 Caluso (TO)
Tel. 011 9833005

MONDOVÌ (CN)

EGLE GAZZERA GAZZOLA
Via Nino Carboneri, 25 - 12084 Mondovì (CN)
Cell. 335 6785428 - Tel. 0174 670163

NIZZA M.TO (AT)

ALFREDO ROGGERO FOSSATI E LIVIO MANERA
Via Nino Costa, 8 - 14049 Nizza M.to (AT)
Tel. 0141 701611 - Tel. 0141 793076

PIANEZZA (TO)

PIER GIANNI E LILIANA ODDENINO
Via Mascagni, 12 - 10049 Pianezza (TO)
Tel. 011 9671369 ab. - Tel. 011 9676783 uff.

PINEROLO (TO)

GIORGIO GOSSO
Via Lequio, 2 - 10064 - Pinerolo (TO)
Tel. 0121 323312 ab. - Tel. 0121 322.624 uff.

RIVOLI (TO)

ARGO GARBELLINI E MARIAGRAZIA CLARETTO
Via Salvemini, 21A - 10098 Rivoli (TO)
Tel. 011 9531481 - Cell. 347 4408796

SALUZZO (CN)

SILVIA GERBOTTO E GIANMARIA ALIBERTI GERBOTTO
c/o uff. SIAE - Via Galimberti, 27 - 12038 Savigliano (CN)
Tel. 0171 944848 - Cell. 333 7879056

CLAUDIO COERO BORGA

Via Bagnolo, 72/A - 12032 Barge (CN)
Tel. 0175 346061

SAN SALVATORE M.TO (AL)

GIANNI GERMONIO, LUIGI LUNGHI E VITTORIA ANASTASIO
Fraz. Fossetto 132 - Piazzolo - 15046 S. Salvatore M.to (AL)
Cell. 339 7731254

SANTHÌA (VC)

GIORGIO NOVARIO
Via Vecchia di Biella, 16 - 13048 Santhìa (VC)
Tel. 0161 923691

VINOVO (TO)

RENATO ED ELISABETTA BEUCCI
Via Novaroli, 1/1 - 10068 Villafranca P.te (TO)
Tel. 011 9623824

Attività Assistenziali e Ricerca

Attività di degenza (ordinaria, Day Hospital e Day Surgery) - Attività ambulatoriale (visite, trattamenti ambulatoriali, diagnostica endoscopica, trattamenti radioterapici) - Attività diagnostiche e Interventistiche - Servizi

ATTIVITÀ DI DEGENZA

ONCOLOGIA MEDICA
(Prof. M. Aglietta)
DERMOCHIRURGIA
(Dott. F. Picciotto)
GINECOLOGIA ONCOLOGICA
CHIRURGIA ONCOLOGICA
TERAPIA ANTALGICA RIANIMAZIONE
(Dott. F. Debernardi)

ATTIVITÀ DIAGNOSTICHE

Anatomia Patologica
(Dott. M. Risio)
Radiologia
(Dott. D. Regge)
Laboratorio Analisi
(Dott. A. Sottile)

ATTIVITÀ AMBULATORIALI

CARDIOLOGIA
CHIRURGIA ONCOLOGICA
DERMOCHIRURGIA
GASTROENTEROLOGIA
(DIETOLOGIA E ENDOSCOPIA DIGESTIVA)
GINECOLOGIA ONCOLOGICA
MEDICINA NUCLEARE - CENTRO PET
ODONTOSTOMATOLOGIA
ONCOLOGIA MEDICA
OTORINOLARINGOIATRIA
PNEUMOLOGIA
PSICOLOGIA
RADIOTERAPIA
TERAPIA ANTALGICA

SERVIZI

FARMACIA OSPEDALIERA
FISICA SANITARIA

DIVISIONI E LABORATORI DI RICERCA

BIOLOGIA DEI TUMORI
BIOLOGIA VASCOLARE
GENETICA E ONCOGENOMICA
RICERCA ESPLORATIVA
TERAPIE A BERSAGLIO MOLECOLARE
ONCOEMATOLOGIA SPERIMENTALE
ONCOLOGIA COMPARATA
ONCOLOGIA MOLECOLARE

SONO PRONTI

3 NUOVI PIANI PER LE DEGENZE
REPARTO STERILE

IN COSTRUZIONE

SECONDA TORRE PER LA RICERCA
SALE OPERATORIE
CUCINA CENTRALIZZATA

Per prenotazioni prestazioni: • CENTRO UNICO PRENOTAZIONI (C.U.P.) tel. 011.9933245 / 246
Per informazioni sull'accessibilità dei servizi • CENTRO ACCOGLIENZA E SERVIZI tel. 011.9933069
- DIREZIONE SANITARIA tel. 011.9933618 / 619

FONDAZIONE - Periodico Semestrale della Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro - Onlus - Reg. del Tribunale di Torino N. 5014 del 19/3/1997. **Stampa** Cemit Interactive Media, San Mauro Torinese (To) - **Direttore Responsabile:** Francesco Novo - **Comitato di Direzione:** Allegra Agnelli, Federico Bussolino, Franco Caiano, Giampiero Gabotto, Maria Vaccari Scassa. - **Segreteria di Redazione:** Beatrice Reyneri di Lagnasco - **Fotografie** di Enzo Isaia, Carlotta Crua e Nino Ferraro - **Realizzazione e impaginazione** Satiz s.r.l. - Moncalieri



La Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro Onlus anche su Internet

www.fprconlus.it