

ONCOLOGIA COMPARATA: UOMINI E ANIMALI ALLEATI NELLA RICERCA CONTRO IL CANCRO



Ivana Purificato¹ e Angelo Ferrari²

¹Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, ISS

²CEROVEC, Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte Liguria e Valle d'Aosta, Genova

RIASSUNTO - L'oncologia comparata studia le neoplasie spontanee feline e canine, considerate attualmente un innovativo modello di studio per la patologia umana. Ruolo importante nella rete scientifica dell'oncologia comparata è svolto dal Centro di Riferenza per l'Oncologia Veterinaria e Comparata (CEROVEC) di Genova, che in collaborazione con il Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare dell'Istituto Superiore di Sanità ha predisposto un Gruppo di lavoro su "Biotecnologie per il benessere animale e l'oncologia comparata", dalle cui coordinate attività sono emersi interessanti risultati, recentemente riportati nel corso di numerosi convegni nazionali e internazionali, derivati da uno studio sul possibile coinvolgimento del recettore CXCR4 in tumori mammari (33 felini e 11 canini).

Parole chiave: oncologia comparata; carcinomi mammari; CXCR4

SUMMARY (*Comparative oncology: humans and animals allied in the research against cancer*) - Comparative Oncology studies are focused on spontaneous feline and canine neoplasias that represent an innovative model to the human counterpart. The National Reference Center for Veterinary and Comparative Oncology (CEROVEC) of Genova plays a crucial role in the scientific network of comparative oncology. CEROVEC in collaboration with the Department of Food Safety and Veterinary Public Health of the Italian National Institute of Health has created a working group on "Biotechnologies for animal health and comparative oncology", that has obtained interesting results, also recently reported during several national and international conferences, derived from a study on 33 feline and 11 canine mammary carcinomas aimed to investigate the possible involvement of CXCR4 receptor.

Key words: comparative oncology; mammary carcinomas; CXCR4

ivana.purificato@iss.it

L'oncologia comparata è una disciplina innovativa, focalizzata sullo studio di neoplasie spontanee degli animali domestici e costituisce il *trade union* tra medicina umana e veterinaria in ambito oncologico, poichè i tumori sviluppati naturalmente da cani e gatti rappresentano un valido modello per la comprensione della genesi della malattia, per l'identificazione delle possibili alterazioni genetiche, molecolari e metaboliche alla base della patologia oncologica e la ricerca di nuove misure di prevenzione e strategie terapeutiche. Le molteplici similitudini istologiche, molecolari e cliniche che li rendono paragonabili ai tumori dell'uomo rappresentano il punto di forza per gli studi nel campo dell'oncologia comparata: tra le più

rilevanti neoplasie maligne confrontabili con quelle umane si annoverano i carcinomi mammario, prostatico, polmonare, l'osteosarcoma, il melanoma, il sarcoma dei tessuti molli e il linfoma non-Hodgkin.

Cani e gatti amici dell'uomo, sempre

L'interesse per gli animali da compagnia è associato, inoltre, anche al ruolo "sentinella" a essi riconosciuto e attribuito nei confronti di alcune patologie, tra cui quelle oncologiche, in quanto esposti ai medesimi fattori ambientali cui è sottoposto l'uomo, con il quale condividono lo stesso ambiente di vita, risultando pertanto sensibili all'azione esercitata da ►



vari agenti esogeni talvolta potenzialmente lesivi per la salute umana. Inoltre, non trascurabile, l'utilizzo degli animali domestici per questi studi offre la possibilità di superare le problematiche etiche correlate alla sperimentazione sugli animali da laboratorio.

La ricerca scientifica per l'oncologia comparata

Sulla base di queste premesse, le ricerche in oncologia comparata mirano a identificare e mettere a punto strategie farmacologiche innovative, da poter veicolare con successo verso la medicina umana. Presso la sede di Genova dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale Piemonte Liguria e Valle d'Aosta è attivo, dal 1991, il Centro di Referenza di Oncologia Veterinaria e Comparata (CEROVEC), responsabile della gestione del Registro Tumori Animali (RTA) a seguito dell'incarico ricevuto dal Ministero della Salute.

Il Centro è una struttura specialistica impegnata nel settore della diagnostica neoplastica animale, focus di un vero e proprio network cui aderiscono centri di ricerca nazionali e che coinvolge molti Istituti Zooprofilattici Sperimentali, tra i quali quelli di Torino, Brescia, Foggia, Napoli, Perugia, Roma, Sassari, Palermo, Teramo e Venezia, numerose Facoltà di Medicina Umana e Veterinaria, tra le quali quelle di Bari, Camerino, Catania, Genova, Messina, Milano, Napoli, Padova, Perugia, Pisa, Roma, Sassari e Torino.

Il network CEROVEC comprende oggi anche importanti collaborazioni internazionali, tra le quali spiccano quella con il National Cancer Institute della Bethesda University di Washington e con le Università di Bucarest, Cordoba e Oslo.

Tra le diverse attività del CEROVEC con i centri di ricerca nazionali è stata attivata di recente una collaborazione con la Segreteria Scientifica del Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (SPVSA) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Le attività di collaborazione e aggiornamento tra la Segreteria Scientifica del Dipartimento SPVSA e il CEROVEC, unitamente al crescente livello di attenzione del mondo medico e veterinario nei confronti di questa tematica, hanno portato alla costituzione, all'interno del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV) della Presidenza del Consiglio dei Ministri, del Gruppo di lavoro "Biotecnologie per la salute animale e l'oncologia comparata", che ha visto il coinvolgimento di esperti nel settore appartenenti a importanti realtà istituzionali e scientifiche: dal Ministero della Salute all'ISS, dagli Istituti Zooprofilattici alle Aziende ospedaliere e alle Università.

Obiettivo del Gruppo di lavoro è stato quello di promuovere una corretta informazione e comunicazione sull'importanza delle diagnosi dei tumori degli animali da compagnia anche attraverso l'organizzazione di attività di formazione e monitoraggio sul territorio al fine di razionalizzare iniziative già presenti e stimolarne di nuove in linea con direttive nazionali e internazionali.

I risultati ottenuti

Frutto delle attività coordinate da SPVSA-ISS e CEROVEC è un recente studio (1, 2) condotto su 33 carcinomi mammari felini e 11 tumori maligni canini, nei quali è stato investigato il ruolo del recettore CXCR4 mediante analisi di espressione con metodiche immunoistochimiche. I dati preliminari indicano che questa molecola risulta comunemente espressa nei carcinomi mammari di gatti e cani. Inoltre, in 4 metastasi (di cui 3 feline e 1 canina) i livelli di espressione di CXCR4 sono risultati più elevati rispetto alla lesione primitiva, supportando in tal modo l'ipotesi di coinvolgimento di CXCR4 nei processi di migrazione e invasività cellulare, consentendo di valutare il

possibile utilizzo in futuro di CXCR4 come marcatore prognostico negativo nel carcinoma mammario. Da un punto di vista terapeutico CXCR4 potrebbe, inoltre, rappresentare un nuovo bersaglio delle terapie antitumorali poiché le molecole inibitrici della cascata del segnale attivata dall'interazione con il ligando SDF1, provocherebbero una riduzione dei meccanismi alla base dei processi di metastatizzazione, aprendo nuove speranze verso innovativi approcci terapeutici.

Risultato della collaborazione tra CEROVEC e SPVSA-ISS è anche una recente attività di ricerca (3) condotta su cellule staminali isolate da 3 neoplasie maligne ormono-dipendenti, un seminoma e 2 tumori mammari, con lo scopo di valutare l'efficacia farmacologica di una classe di farmaci inibitori dell'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), in particolare il gefitinib e l'erlotinib. Il trattamento farmacologico ha indotto un significativo effetto citotossico sulle colture di cellule staminali di entrambi i tipi neoplastici.

Questo studio permette di aprire nuove importanti prospettive nell'ambito della ricerca farmacologica antitumorale in quanto i risultati finora raggiunti confermano quanto riportato attualmente in letteratura riguardo al ruolo di target farmacologico delle cellule staminali tumorali, cui è attribuita la responsabilità di sviluppo della malattia e la comparsa di recidive.

Le ricerche citate, svolte anche grazie alla collaborazione tra CEROVEC e SPVSA-ISS, sono state presentate nel corso di recenti eventi scientifici



nazionali e internazionali: l'European Society of Veterinary Oncology Annual Congress (Glasgow, marzo 2011), il 2° Congresso Internazionale del Forum Mediterraneo di Oncologia Comparata (Romania, settembre 2011), il Convegno annuale della Società Italiana di Diagnostica di Laboratorio Veterinaria (Trani, ottobre 2011). La stessa ricerca è risultata lavoro scientifico selezionato nel corso della Conferenza annuale della Veterinary Cancer Society (Albuquerque-New Mexico, novembre 2011). ■

Riferimenti bibliografici

1. Vito G, Ratto A, Petterino C, *et al.* Study of CXCR4 receptor expression in canine mammary carcinoma by immunohistochemical tool. *Romanian Journal Comparative Oncology* 2011;20:1343.
2. Ferrari A, Petterino C, Florio T, *et al.* Valutazione del ruolo del sistema chemochinico CXCR4-SDF1 in carcinomi mammari canini e felini mediante analisi immunostochimica. In: *Volume degli Atti. XIII Congresso Nazionale SIDiLV*. Castello Svevo, Trani, 12-14 ottobre 2011. p. 210-1.
3. Ratto A, Florio T, Barbieri F, *et al.* Effects of EGFR Tyrosine-Kinase inhibitors on stem-like cells isolated from canine hormone-dependent tumors. In: *Proceedings. European Society of Veterinary Oncology (ESVONC). Annual Congress 2011*. University of Glasgow School of Veterinary Medicine. Glasgow, Scotland, March 24-26. p. 41.

