


2004

Nuovi Approcci Terapeutici contro il Cancro del Colon

Giovanni Mario Pitari
Thomas Jefferson University

Follow this and additional works at: <https://jdc.jefferson.edu/petfp>

 Part of the [Medical Pharmacology Commons](#), and the [Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Commons](#)

[Let us know how access to this document benefits you](#)

Recommended Citation

Pitari, Giovanni Mario, "Nuovi Approcci Terapeutici contro il Cancro del Colon" (2004). *Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics Faculty Papers*. Paper 20.
<https://jdc.jefferson.edu/petfp/20>

This Article is brought to you for free and open access by the Jefferson Digital Commons. The Jefferson Digital Commons is a service of Thomas Jefferson University's [Center for Teaching and Learning \(CTL\)](#). The Commons is a showcase for Jefferson books and journals, peer-reviewed scholarly publications, unique historical collections from the University archives, and teaching tools. The Jefferson Digital Commons allows researchers and interested readers anywhere in the world to learn about and keep up to date with Jefferson scholarship. This article has been accepted for inclusion in Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics Faculty Papers by an authorized administrator of the Jefferson Digital Commons. For more information, please contact: JeffersonDigitalCommons@jefferson.edu.

Nuovi Approcci Terapeutici Contro il Cancro del Colon

GianMario Pitari, M.D., Ph.D.

Division of Clinical Pharmacology

Thomas Jefferson University

Philadelphia, PA 19107

Thomas Jefferson University (TJU)



College Building

- **Missione**: *Servire la società' contribuendo al mantenimento e miglioramento della salute e del benessere della persona*
- **Tre 'Colleges'**: *Medical College, College of Graduate Studies, College of Health Professions*
- *Jefferson Medical College e' stato fondato nel 1824, ha laureato piu' di 27.000 medici e rappresenta l'Universita' degli Stati Uniti con il maggior numero di laureati in medicina attualmente viventi*
- *Ogni anno, piu' di 900 studenti provenienti da tutte le parti degli States si immatricolano in uno dei numerosi corsi di bio-medicina offerti dalla TJU*
- *La TJU e' considerata tra i leader della ricerca medica negli Stati Uniti, in particolare nella ricerca sul cancro.*
- *Ogni anno la TJU riceve circa \$100 milioni di contributi di ricerca da enti pubblici e privati, e possiede piu' di 200 brevetti di ricerca*

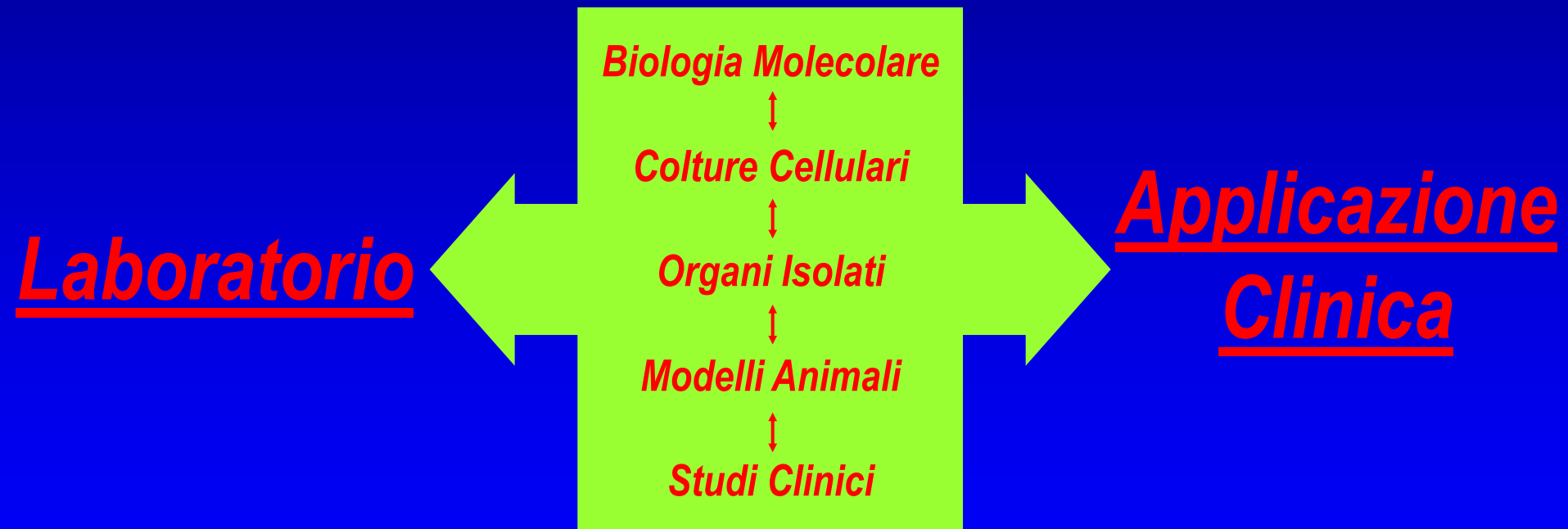
I Ricercatori della Divisione di Farmacologia Clinica del TJU





"A scientist at Woman's Medical College studies the chemical reactions of strontium, in advance of its trial on humans for the relief of some of the pains of childbirth."

Translational Medicine

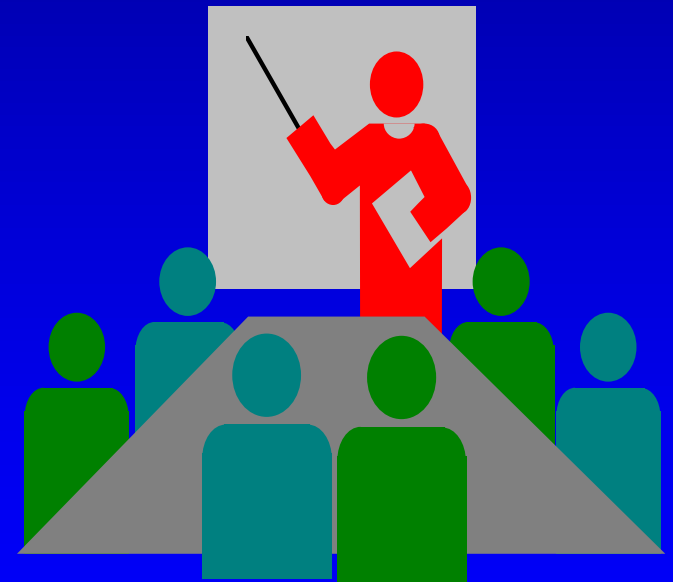


Guanylyl Cyclase C (GC-C): Nuovo Bersaglio Terapeutico nel Cancro del Colon

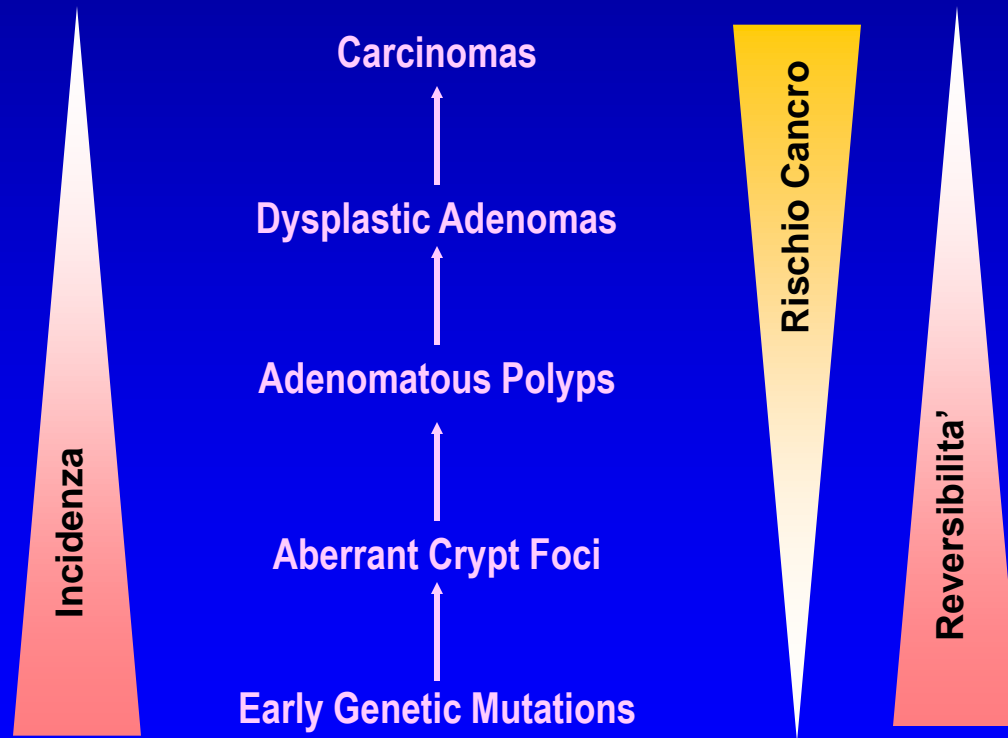


Cancro del Colon-Retto: Statistiche

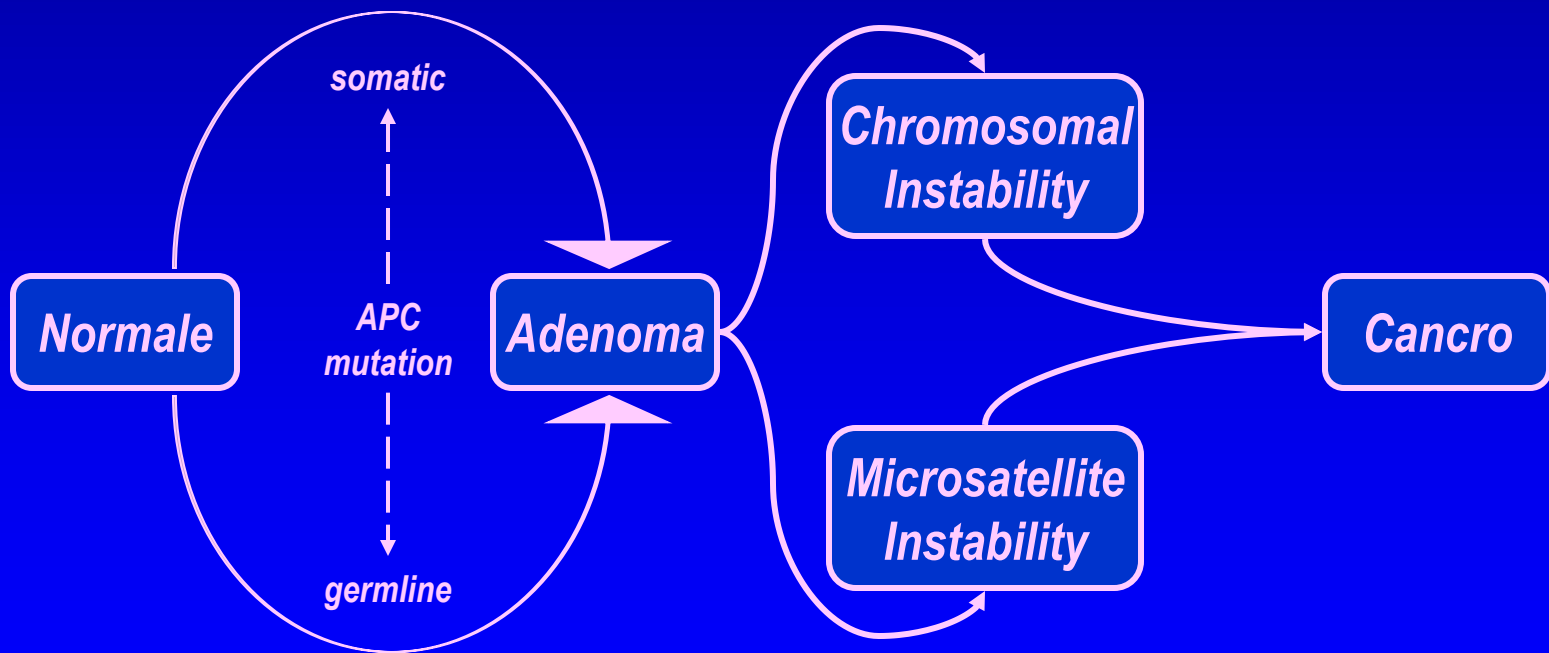
- *La terza piu' comune neoplasia maligna nei paesi sviluppati*
- *La quarta causa di morte per cancro nel mondo*
- *Incidenza mondiale (W-ASR) stimata di 16,8 nel 2000*
- *In Italia, incidenza nel 1996 (EUCAN) di 55,5, con circa 31.700 nuove diagnosi*
- *Stime per U.S. nel 2003: 147.500 nuove diagnosi e 57.100 decessi*
- *Sopravvivenza a 5 anni: 61% per U.S., 41% per l' Europa, 32% per la China*



La Sequenza Istologica del Cancro del Colon-Retto



Eziopatogenesi del Cancro Colorettale

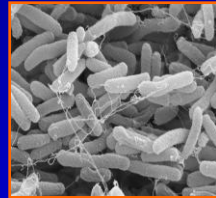
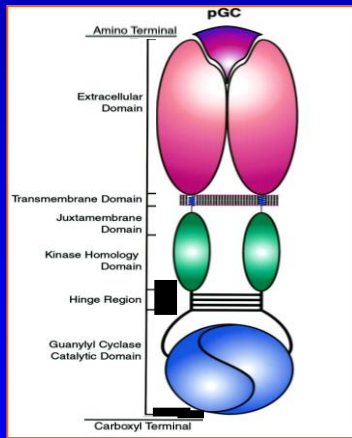


Diagnosi e Terapia del Cancro del Colon-Retto

	<u>Stadio I</u> Invasione non oltre la <i>muscularis propria</i>	<u>Stadio II</u> Invasione di sierosa e periretto	<u>Stadio III</u> Invasione dei linfonodi regionali	<u>Stadio IV</u> Metastasi a distanza
	↓ Chirurgia	↓ Chirurgia ↓ Chemioterapia +/- Radioterapia +	↓ Chirurgia ↓ Chemioterapia +/- Radioterapia ++	↓ Chirurgia ↓ Chemioterapia +/- Radioterapia
5-anni (survival)	~ 100%	~ 80%	~ 65%	~ 9%

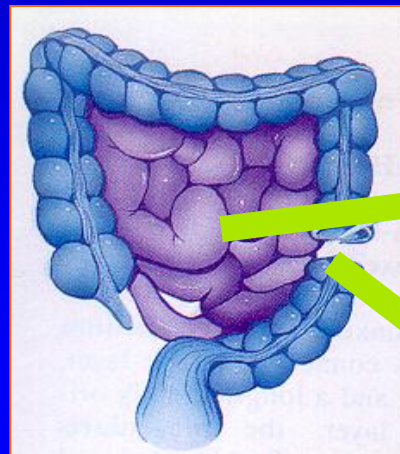
+ = aumento del 7% nella sopravvivenza a 5 anni vs sola chirurgia
++ = aumento del 33% nella sopravvivenza a 5 anni vs sola chirurgia

GC-C: Farmaci Agonisti



NTFYCCELCCNPACAGCY

STa



Piccolo e grande intestino

NDDCELCVNVACTGCL

uroguanylin

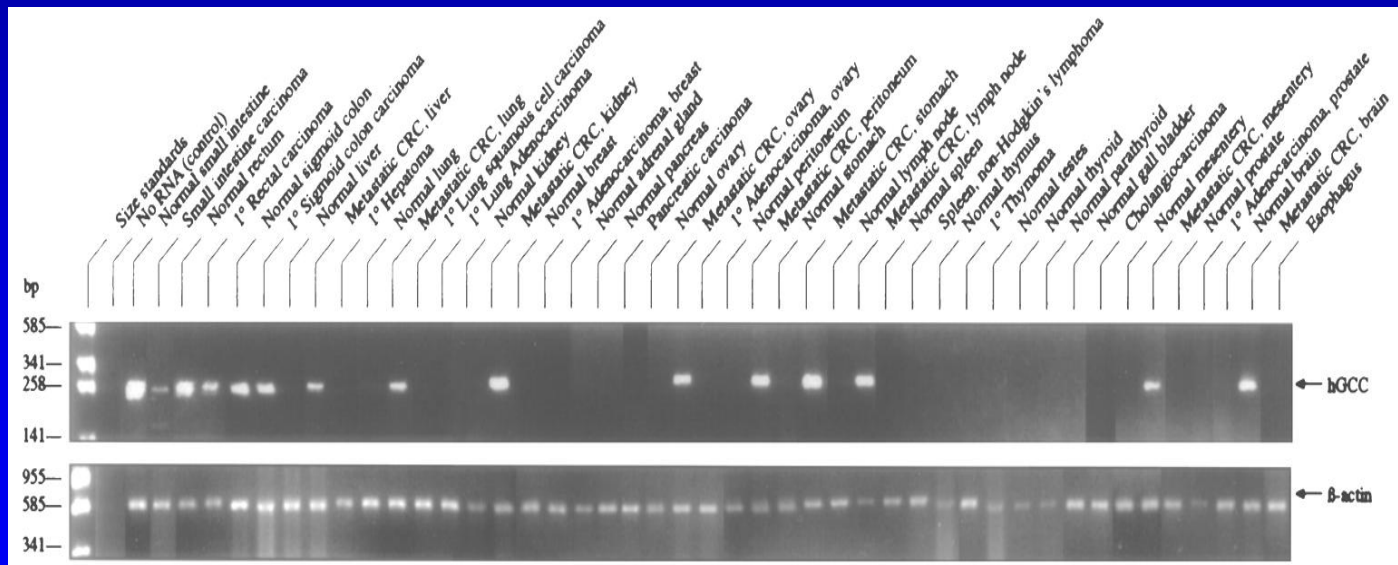
PGTCEICAYAACTGC

guanylin

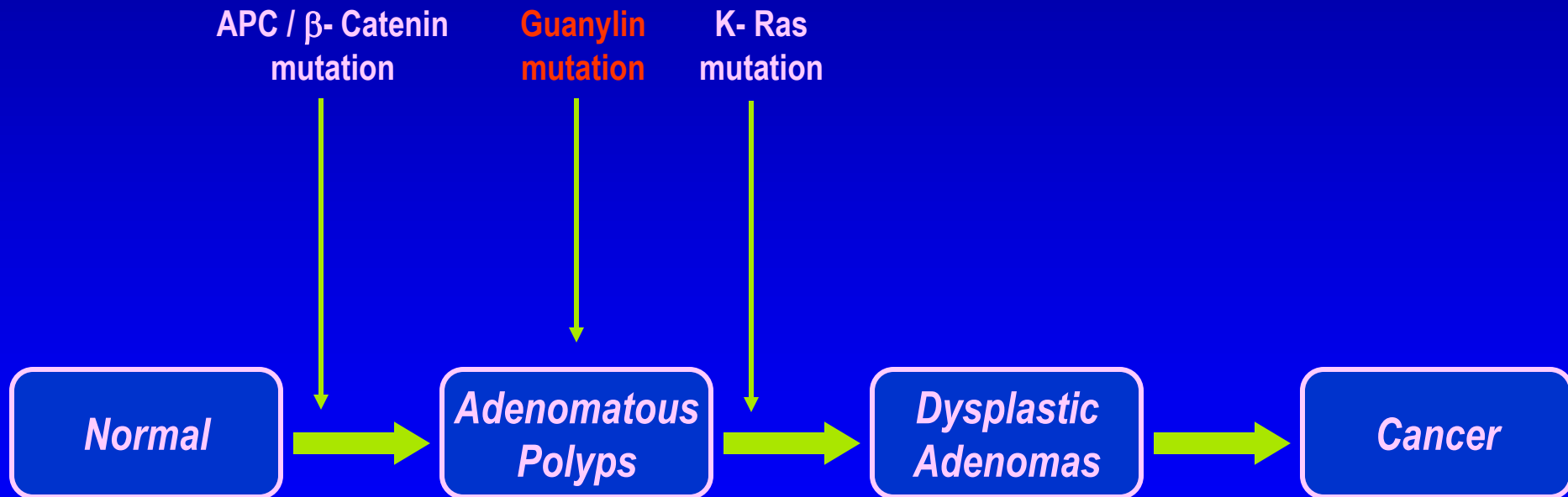
Un Nuovo Ruolo Fisiologico per GC-C nell' Intestino

- GC-C presenta un gradiente funzionale lungo l'asse *crypt-villus* dell'intestino
- Questo gradiente e' parallelo a quello anti-proliferativo e pro-maturativo dello stesso asse
- Quindi, GC-C puo' partecipare ai meccanismi omeostatici responsabili del costante rinnovo della mucosa intestinale

L' Espressione di GC-C e' Conservata nel Cancro Primario e Metastatico del Colon-Retto



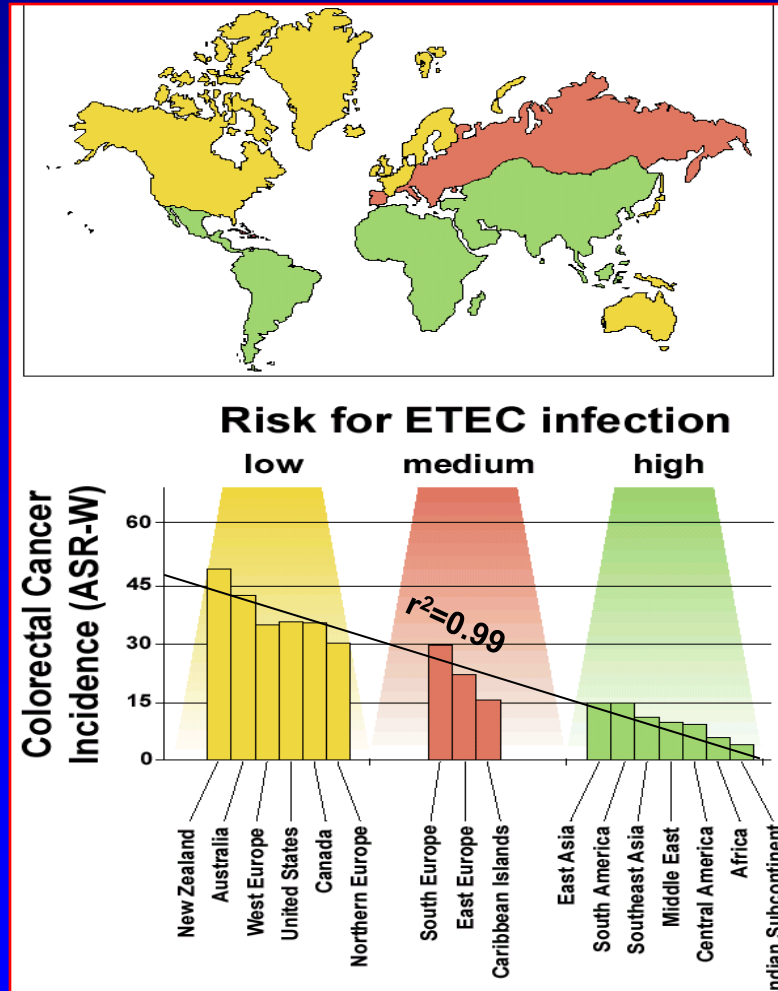
Ligandi Endogeni di GC-C e Cancro del Colon-Retto



GC-C come Onco-Suppressore

- L'espressione di GC-C e' conservata nel cancro coloretale primario e metastatico
- Al contrario, l'espressione di guanylin e uroguanylin e' spesso silenziata nei tumori coloretali
- Quindi, GC-C puo' servire da onco-suppressore la cui inibizione funzionale puo' contribuire alla genesi dei tumori intestinali

Enterotossine Batteriche Conferiscono Refrattarieta' al Cancro del Colon-Retto



Protocollo di Ricerca

Cell Lines

T84, Caco-2, SW480

Pro-Proliferative Agents

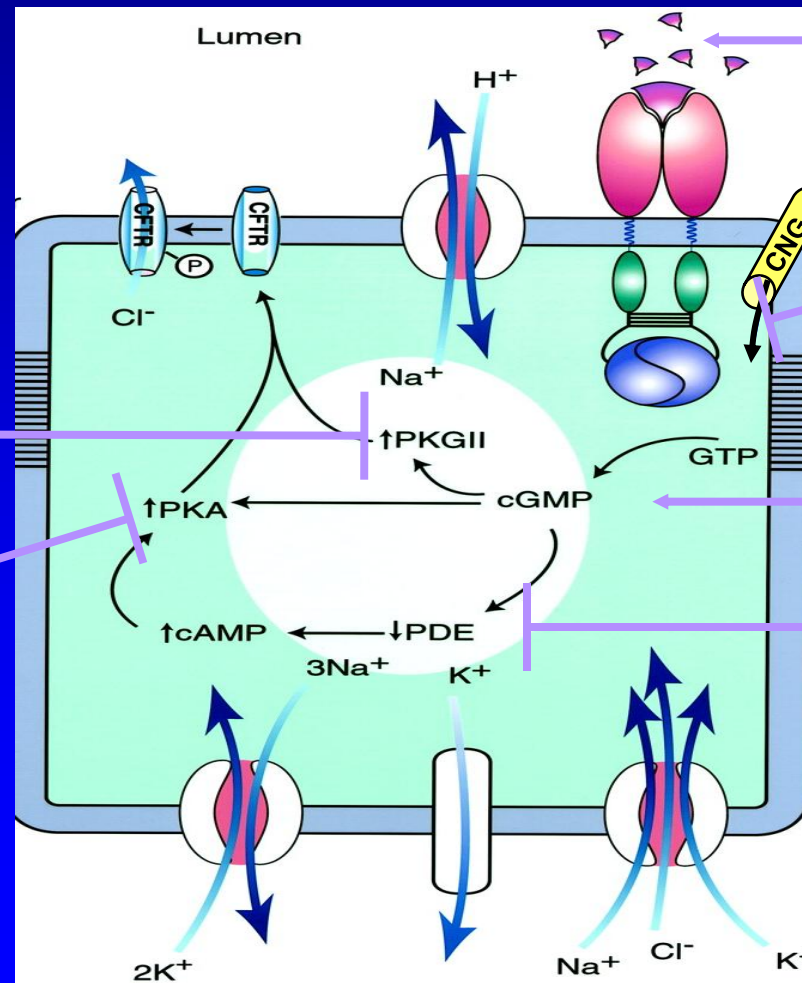
FBS, L-Glutamine

KT5823

RP8pCPT-cGMP

KT5720

Rp-cAMPS



ST

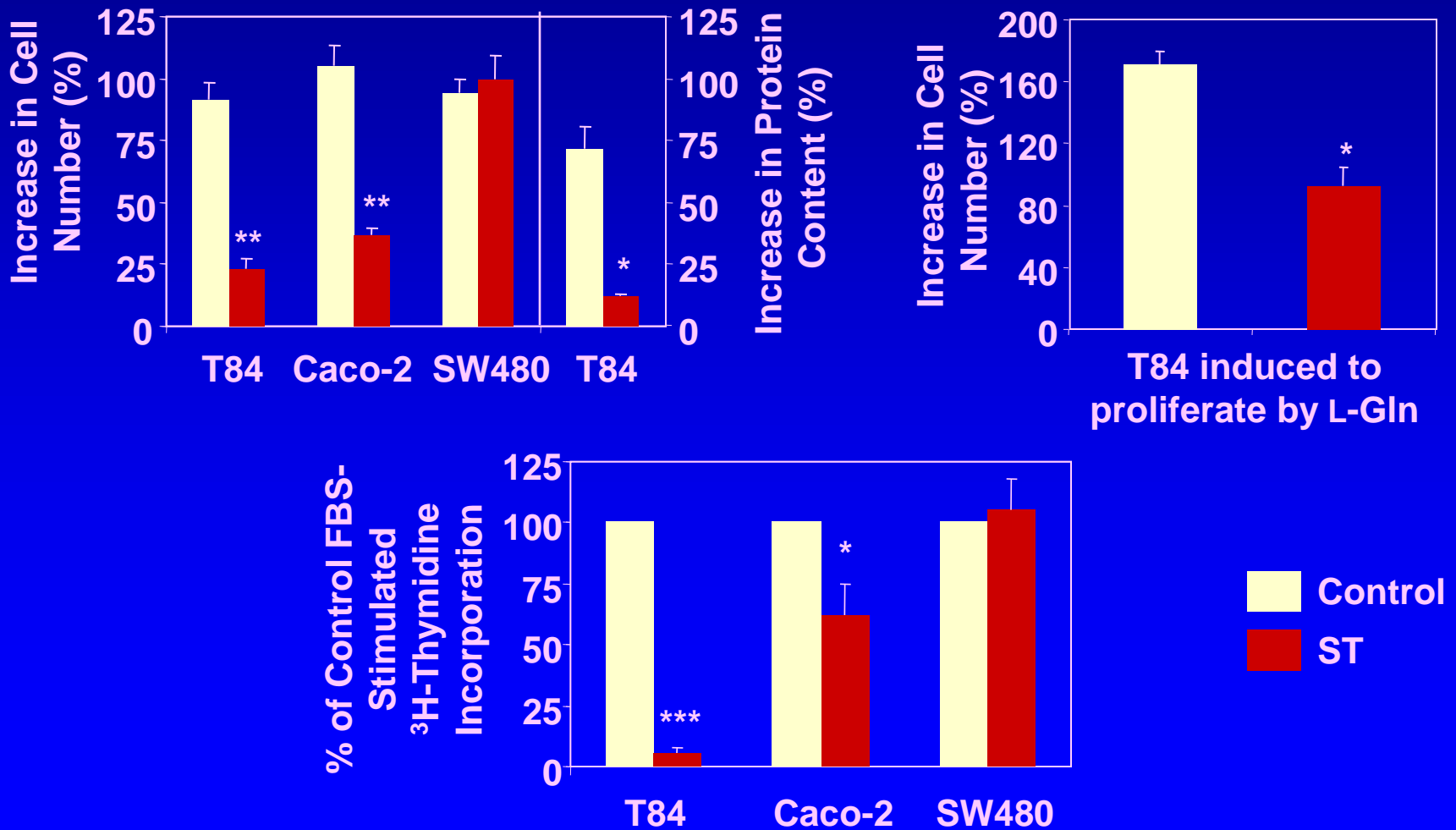
Uroguanylin

L-cis-Diltiazem

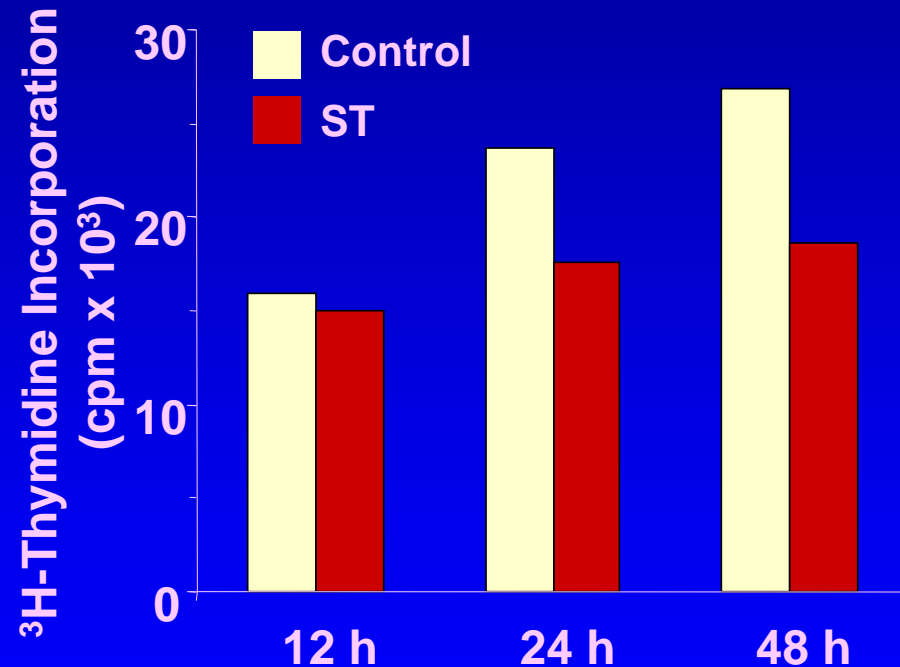
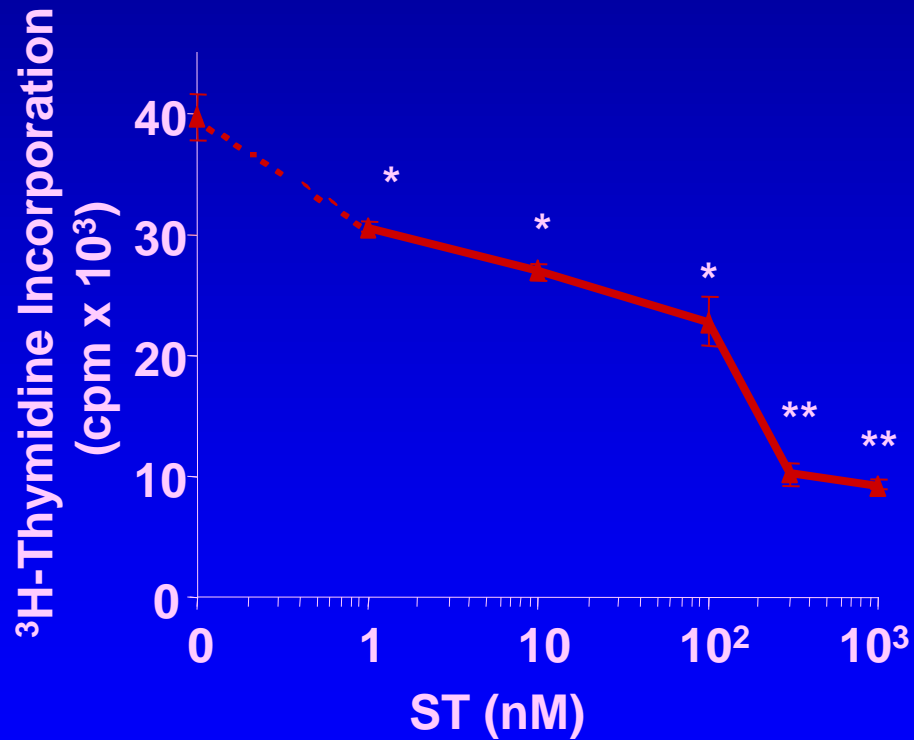
8-Br-cGMP

Milrinone

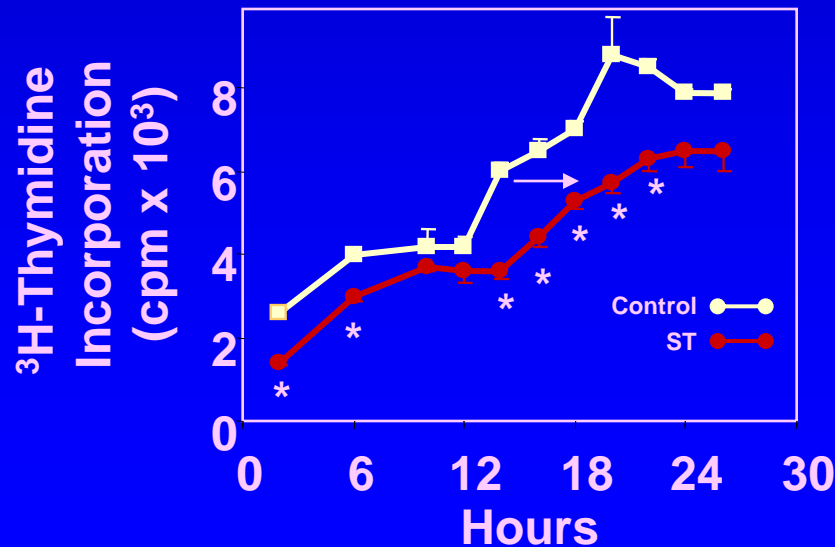
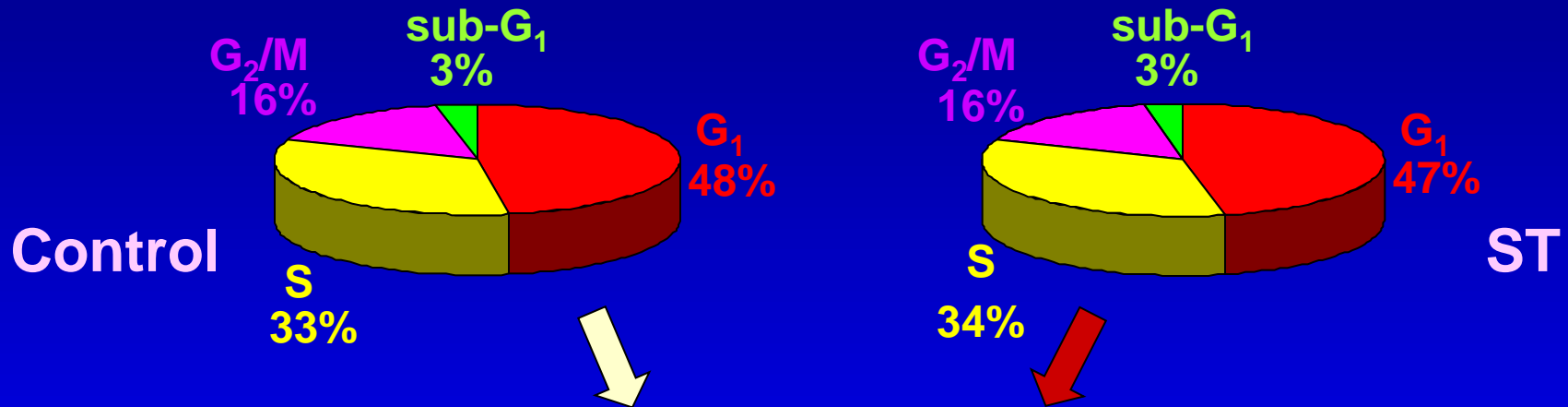
ST Riduce la Crescita del Tumore del Colon



ST Sopprime la Proliferazione Tumorale in maniera Dipendente dalla Dose e dal Tempo

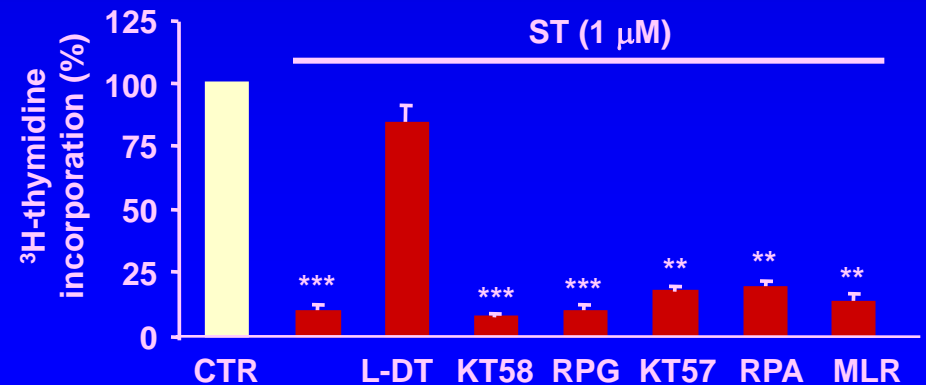
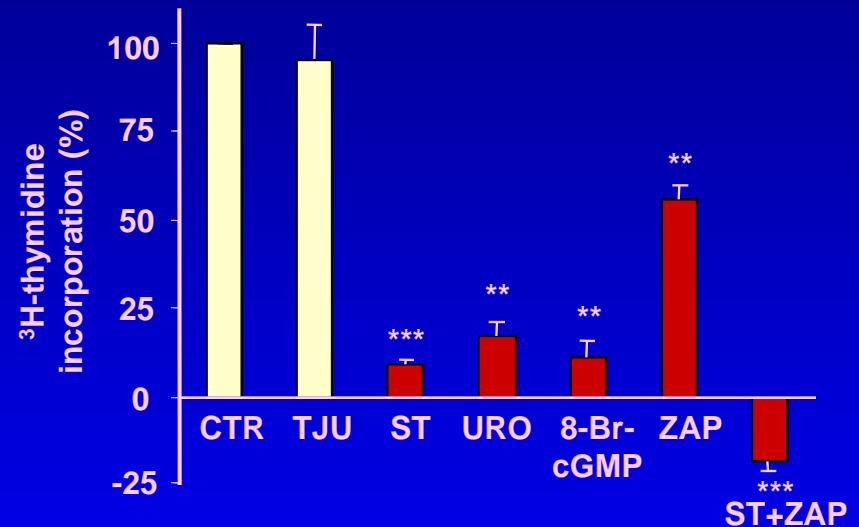
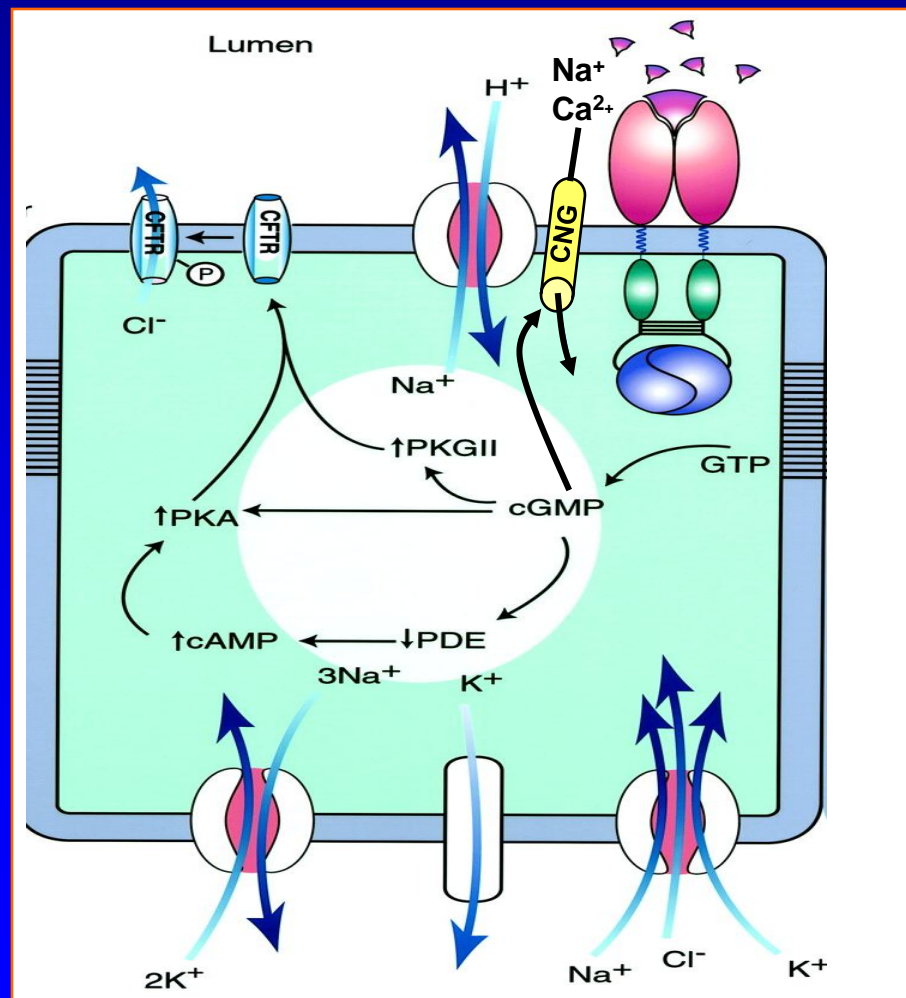


ST Ritarda, Ma Non Arresta, il Ciclo Cellulare

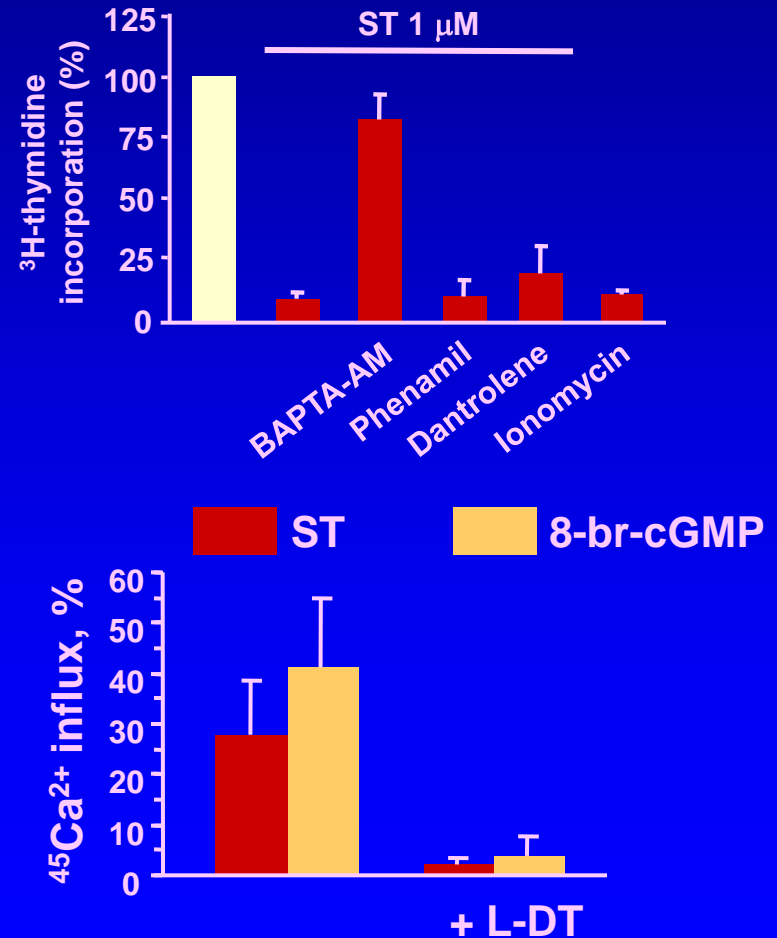
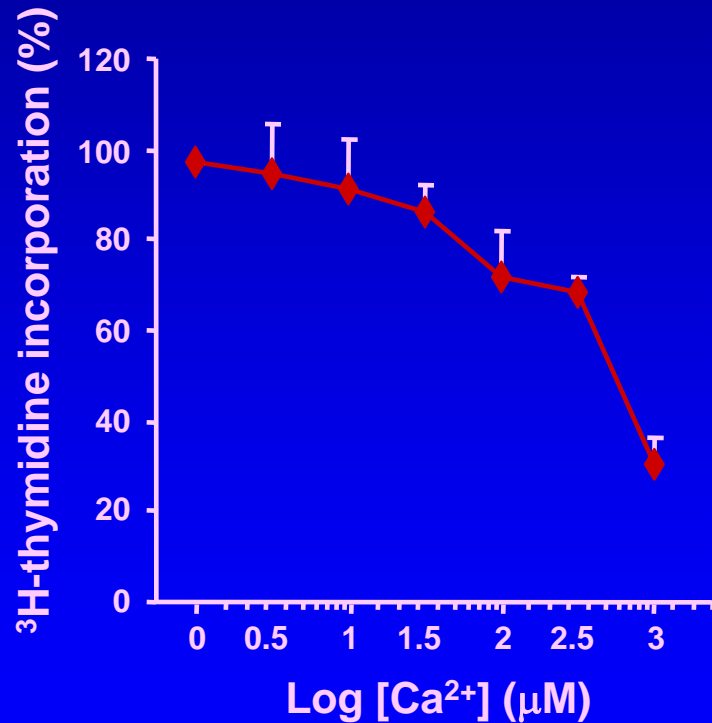


ST Riduce il Tumore del Colon

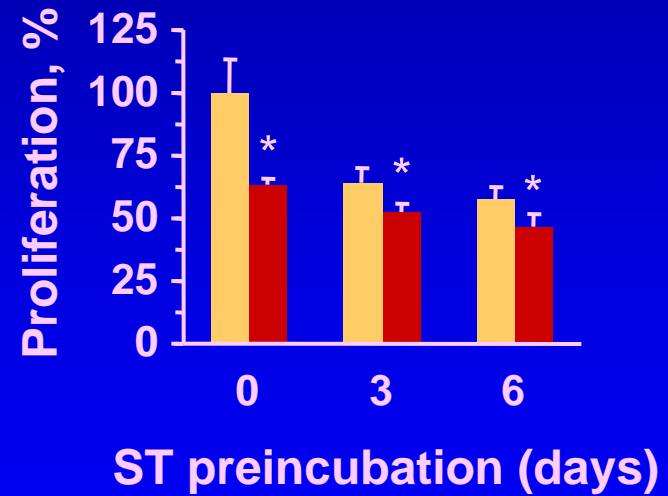
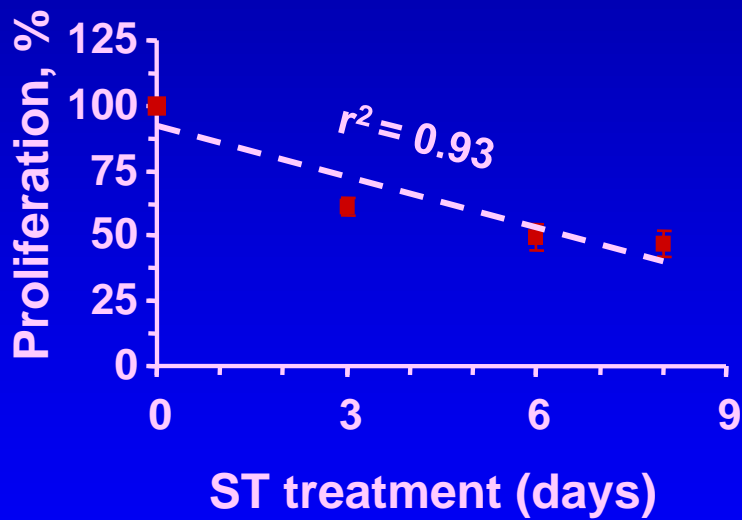
Aprenedo una Porta Ionica Dipendente dal cGMP (CNG Channel)



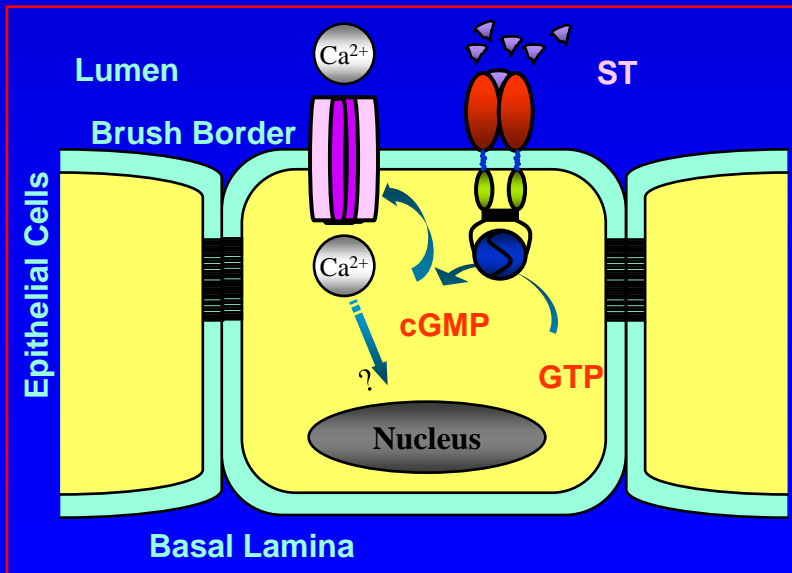
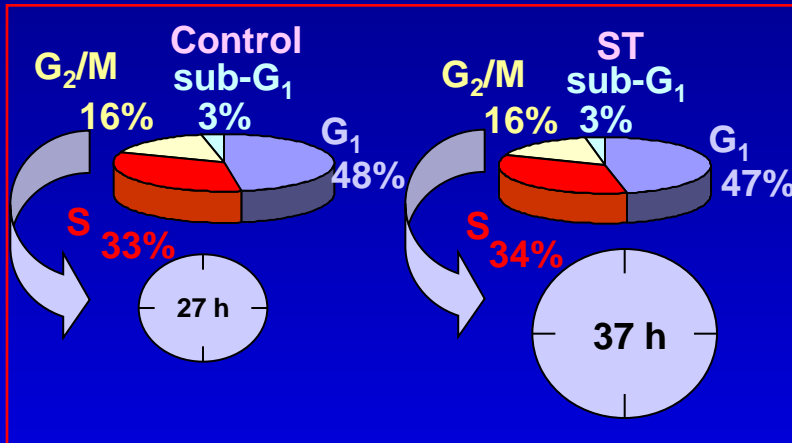
ST Inibisce il Cancro del Colon Mediante l'Apertura di una Porta al Ca^{2+}



Le Cellule del Cancro del Colon Non Diventano Resistenti all'Azione Antineoplastica di ST



Sommario: Terapia Farmacologica Mirata del Cancro Coloretale con Agonisti di GC-C



- GC-C sopprime il carcinoma del colon *in vitro*
- L'inibizione della proliferazione tumorale e' il risultato di un rallentamento del ciclo cellulare, e non di tossicita' cellulare
- L'effetto citostatico di ST e' mediato dal [cGMP]_i e dall'entrata del Ca²⁺ attraverso il CNG channel
- L'attivazione prolungata di GC-C induce una riduzione cronica della crescita tumorale

GC-C, un Regolatore della Proliferazione Cellulare: Implicazioni Fisiologiche

- *Ligandi endogeni di GC-C (guanylin and uroguanylin) possono fungere da ormoni regolatori del ciclo cellulare*
- *Lungo l'asse crypt-villus, GC-C puo' regolare il processo di transizione delle cellule epiteliali intestinali da proliferanti a differenziate*
- *Farmaci agonisti di GC-C possono mediare gli effetti modulanti del Ca^{2+} nella dieta sul rinnovo dell'epitelio intestinale*

GC-C, un Regolatore della Proliferazione Cellulare: Implicazioni Patologiche

- *La perdita della via metabolica di GC-C per mutazioni geniche dei suoi ligandi endogeni e' una lesione molecolare precancerosa nel tumore del colon*
- *L'effetto chemiopreventivo del Ca^{2+} nella dieta sul cancro del colon puo' dipendere dalla via biologica attivata da GC-C*
- *Farmaci agonisti di GC-C possono rappresentare dei nuovi agenti antineoplastici per la prevenzione e la cura del cancro coloretale e delle sue metastasi*

Prossime Tappe Sperimentali

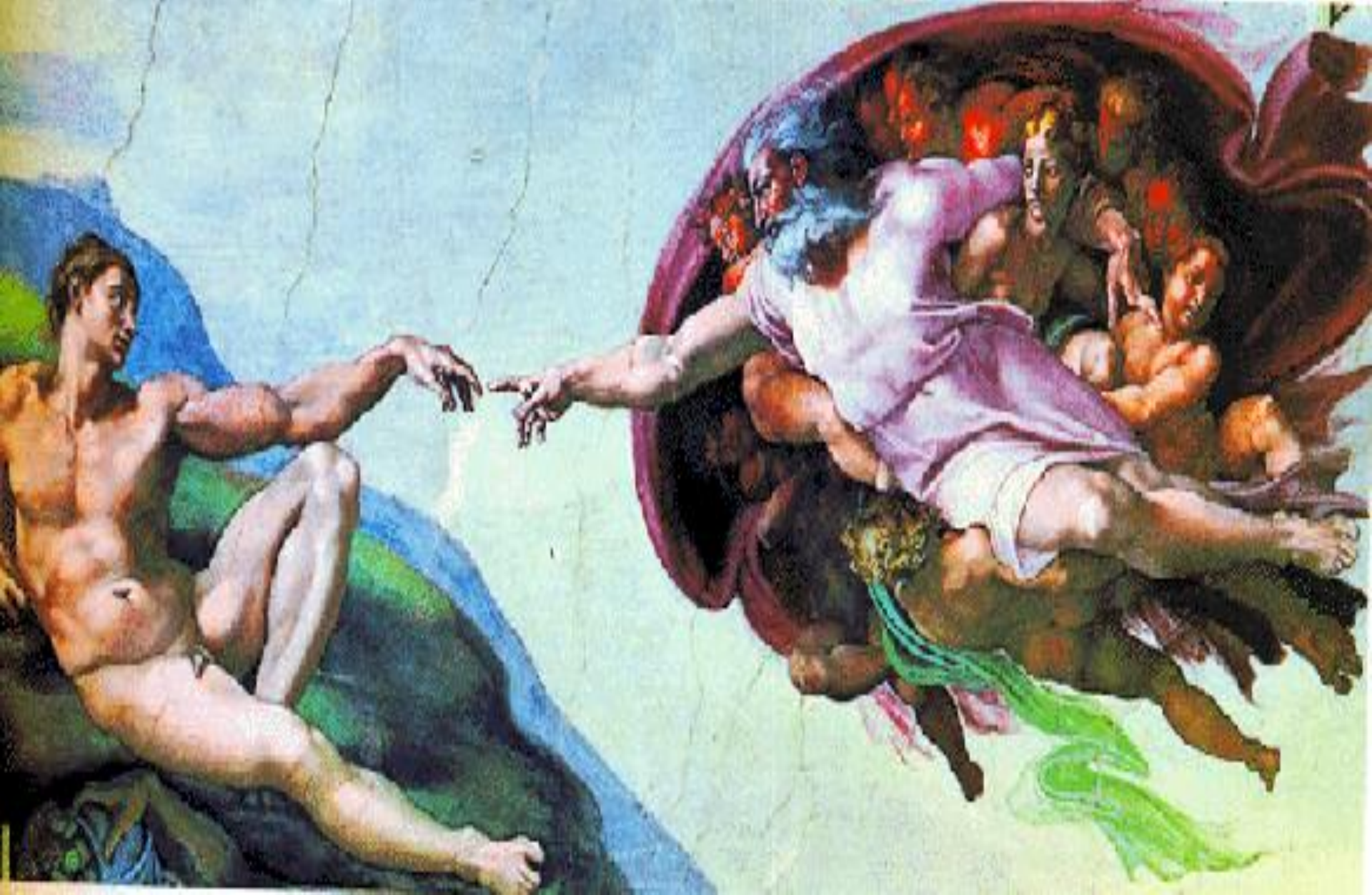


Ringrazio...



*Mia Moglie Rosa Maria e mio figlio Gianluigi S.J.
Mia mamma e mio papa'
I miei fratelli Giuseppe e Antonio e le loro famiglie*

*.. per il loro costante affetto e supporto in
tutti i momenti, belli e brutti, della mia vita.*



Michelangelo

La Creazione di Adamo, Porzione del Soffitto di Sistine. 1508-12