



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica

Presidente AIRO

Enza Barbieri

Coordinatore Commissione Scientifica

Umberto Ricardi

Presidente del Congresso

Renzo Corvò

La sperimentazione radiobiologica in ITALIA

Luigi Pirtoli, con la collaborazione di Paolo Tini
Università di Siena



Società Italiana di Radiobiologia

www.airb-radiobiologia.it

XXI° CONGRESSO NAZIONALE AIRO

Genova, 19-22 novembre 2011

**Magazzini del Cotone
Porto Antico**

Settori di Ricerca attuali della RB Italiana

CLINICI:

- **Individuazione di marker genetici e molecolari predittivi di risposta al trattamento**
- **Individuazione di marker genetici e molecolari predittivi di tossicità**
- **RB degli adroni**
- **Dosimetria in vivo**
- **Stima della carcinogenesi radioindotta**

Settori di Ricerca attuali della RB Italiana

PRECLINICI

(in vivo : modelli animali)

(in vitro : linee cellulari)

- **Individuazione/modulazione di target biomolecolari di regolazione della risposta al trattamento con RI**
- **Sperimentazione di farmaci (radiosensibilizzanti & radioprotettori)**

Settori di Ricerca attuali della RB Italiana

MODELLISTICA

**Sviluppo di modelli matematici evoluti
per l'ottimizzazione del piano di
trattamento**

Settori di Ricerca attuali della RB Italiana

In occasione di questo XXI Congresso Nazionale AIRO 2011 sono stati presentati:

19 abstract, da parte di

12 diversi primi Autori, facenti parte di

11 diversi gruppi di ricerca

Esiste un'attività italiana di notevole livello nei vari settori di ricerca radiobiologica :

Clinici (titolo, primo autore):

- **Single Nucleotide Polimorphisms and Radiation-induced late toxicity in prostate cancer (*Cipressi-Firenze*)**
- **Prospective study on in vivo dosimetry of pelvic skin and intrauterine dose in the patient undergoing intraoperative radiotherapy for breast cancer (*Orecchia- IEO Milano*)**
- **Second cancer following breast cancer treatment: pilot study. Case-control study on a database including the data of 19,000 early breast cancer patients treated between 1996 and 2007 (*Orecchia- IEO Milano*)**
- **Impact of dietary anthocyanins on side-effects of radiotherapy for breast cancer: ATHENA project (*Caravatta-Campobasso*)**
- **Predictive value of FDG PET uptake and biological markers in anal cancer treated with chemo-radiotherapy (*Milia – Novara*)**

Preclinici (*titolo, primo autore*):

- **Adroterapia: radiobiologia e clinica (*Orecchia – IEO Milano*)**
- **Proteomic study of cellular response to fractionated ionizing radiation in MCF-7 and MCF10A cell lines (*Di Muzio – Milano*)**
- **Radiation and hypoxia induced bystander effect in normoxic and hypoxic conditions in human lung cancer cells (*Valeriani – Roma "La Sapienza"*)**
- **Ras/MEK/ERK-c-Myc axis orchestrates a regulatory network required for maintenance of radioresistance in 22rv1 prostate cancer cell line (*Marampon-L'Aquila*)**
- **MEK/ERK inhibitor U0126 increases the radiosensitivity of rhabdomyosarcoma cells in vitro and in vivo by downregulating growth and DNA repair signals (*Marampon-L'Aquila*)**
- **Histone Deacetylase inhibitor, MS275, increases radiation responses of preclinical prostate cancer models (*Gravina-L'Aquila*)**
- **Cyclic nucleotide Response Element Binding protein (CREB) activation promotes survival signal in human K562 erytroleukemia cells exposed to ionising radiation/etoposide combined treatment (*Vinciguerra-Chieti*)**
- **Rosiglitazone attenuates pulmonary fibrosis (*Mangoni-Firenze*)**
- **Rosiglitazone attenuates radiation-induced intestinal damage (*Mangoni-Firenze*)**
- **The protein Abeta (1-42) stimulated T cells that express high levels of P-PKC-delta and P-PKC-zeta in Alzheimer disease (*Vinciguerra- Chieti*)**

Modellistica

(titolo, primo autore):

- **The effect of modified dose fractionation in non small cell lung cancer (*Pedicini-Rionero in Vulture*)**
- **Combining Radiation and biological drugs (*Pedicini- Rionero in Vulture*)**
- **Integration of geometrical, dosimetrical and radiobiological parameters in a predictive model of radiation induced cardiac toxicity for the postoperative 3D-conformal radiotherapy (3DCRT) of left breast clinical volumes (*Bianchi-Varese*)**
- **Complication probability model for subcutaneous fibrosis based on published data of partial and whole breast irradiation (*Avanzo-Aviano*)**

Produzione scientifica recente dei gruppi di ricerca italiani in RB, che hanno sviluppato tematiche coerenti.

Abbiamo approfondito l'analisi di questa attività con una ricerca basata sui contributi ai Congressi AIRO (2011-2010) e AIRB (2010-2008) e sulle pubblicazioni su riviste (2011-2010-2009) di risultati ad essi coerenti per tematiche.

- 5 Gruppi di ricerca con produzione tematica costante:

1. L'Aquila
2. Firenze
3. Milano (IEO)
4. Torino
5. Siena

Produzione scientifica recente dei gruppi di ricerca italiani in RB, che hanno sviluppato tematiche coerenti.

GRUPPO DE L'AQUILA:

Studi pre-clinici biomolecolari di individuazione e modulazione di target regolatori della risposta a IR su modelli animali e linee cellulari di rhabdomyosarcoma:

DOI:10.1158/1535-7163.MCT-10-0631

Molecular cancer therapeutics 2011 Jan 1; 10(1):159-68

Preclinical Development

**Molecular
Cancer
Therapeutics**

MEK/ERK Inhibitor U0126 Increases the Radiosensitivity of Rhabdomyosarcoma Cells *In vitro* and *In vivo* by Downregulating Growth and DNA Repair Signals

Francesco Marampon^{1,2,3}, Giovanni Luca Gravina^{1,2}, Agnese Di Rocco¹, Pierluigi Bonfili^{1,2}, Mario Di Staso^{1,2}, Caterina Fardella^{1,2}, Lorella Polidoro⁴, Carmela Ciccarelli¹, Claudio Festuccia^{1,2}, Vladimir M. Popov³, Richard G. Pestell³, Vincenzo Tombolini^{1,2}, and Bianca Maria Zani¹

GRUPPO DE L'AQUILA: *work-in-progress*

- Individuazione dei miRNA coinvolti nei processi di radioresistenza con identificazioni di mediatori controllati dagli stessi miRNA
- Valutazione di inibitori HDAC e DNMT come radiosensibilizzanti:
 - Hormonal Therapy Promotes Hormone-Resistant Phenotype by Increasing DNMT Activity and Expression in Prostate Cancer Models.*** Gravina GL, Marampon F, Piccolella M, Motta M, Ventura L, Pomante R, Popov VM, Zani BM, Pestell RG, Tombolini V, Jannini EA, Festuccia C. *Endocrinology*. 2011 Oct 11. [Epub ahead of print]
 - The TORC1/TORC2 inhibitor, Palomid 529, reduces tumor growth and sensitizes to docetaxel and cisplatin in aggressive and hormone-refractory prostate cancer cells.*** Gravina GL, Marampon F, Petini F, Biordi L, Sherris D, Jannini EA, Tombolini V, Festuccia C. *Endocr Relat Cancer*. 2011 Jul 1;18(4):385-400. doi: 10.1530/ERC-11-0045. Print 2011
 - MEK/ERK inhibitor U0126 increases the radiosensitivity of rhabdomyosarcoma cells in vitro and in vivo by downregulating growth and DNA repair signals (contributo AIRO 2011)***
 - Histone Deacetylase inhibitor, MS275, increases radiation responses of preclinical prostate cancer models (contributo AIRO 2011)***
- Messa a punto metodologica di sistemi di imaging molecolare mediante RM in modelli animali

Produzione scientifica recente dei gruppi di ricerca italiani in RB, che hanno sviluppato tematiche coerenti.

GRUPPO DI FIRENZE

Studi sulla correlazione tra polimorfismi genetici e radiosensibilità:



Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 81, No. 1, pp. 52-58, 2011
Copyright © 2011 Elsevier Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/\$-see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2010.04.023

CLINICAL INVESTIGATION

Breast

ASSOCIATION BETWEEN GENETIC POLYMORPHISMS IN THE XRCC1, XRCC3, XPD, GSTM1, GSTT1, MSH2, MLH1, MSH3, AND MGMT GENES AND RADIOSENSITIVITY IN BREAST CANCER PATIENTS

MONICA MANGONI, M.D., PH.D.,* SIMONETTA BISANZI, M.Sc.,† FRANCESCA CAROZZI, PH.D.,†

CRISTINA SANI, M.Sc.,† GIAMPAOLO BITI, M.D.,* LORENZO LIVI, M.D.,*

EMANUELA BARLETTA, M.D., PH.D.,‡ ADELE SENIORI COSTANTINI, M.D.,§ AND GIUSEPPE GORINI, M.D.§

Radiotherapy and Oncology 99 (2011) 356-361



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Clinical radiobiology

Association between single nucleotide polymorphisms in the XRCC1 and RAD51 genes and clinical radiosensitivity in head and neck cancer

Nicola Pratesi^a, Monica Mangoni^{b,*}, Irene Mancini^a, Fabiola Paiar^b, Lisa Simi^a, Lorenzo Livi^b, Sara Cassani^b, Michela Buglione^c, Salvatore Grisanti^d, Camillo Almici^e, Caterina Polli^f, Calogero Saieva^g, Stefano Maria Magrini^c, Giampaolo Biti^b, Mario Pazzagli^a, Claudio Orlando^a

GRUPPO DI FIRENZE

work-in-progress

- **Gli agonisti del PPAR gamma (rosiglitazone) attenuano la fibrosi polmonare e il danno intestinale radioindotto in modelli murini**



- **Basi genetiche della risposta dei tessuti sani e dei tumori alle radiazioni ionizzanti:**
 - Carcinoma della prostata (*AIRO 2011, Cipressi et al.*)
 - Head and Neck: outcome
 - Carcinoma del polmone
 - SNC

Produzione scientifica recente dei gruppi di ricerca italiani in RB, che hanno sviluppato tematiche coerenti.

GRUPPO IEO (Milano)

Studi clinici su pazienti affette da tumore al seno (ipofrazionamento, dosimetria in vivo, carcinogenesi radioindotta):

Leonardi MCL, et al. Long-term side effects and cosmetic outcome in a pool of breast cancer patients treated with intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT) as sole treatment. Tumori, in press.

Orecchia R, et al. Trial IEO fase II S324/506: Studio di fase II per valutare la tollerabilità di uno schema di RT accelerata ipofrazionata rispetto ad uno schema convenzionale nel trattamento adiuvante della mammella dopo chirurgia conservativa (in stesura)

Leonardi MC, et al. Toxicity profile and preliminary results of a hypofractionated adjuvant radiotherapy regimen of whole breast irradiation with concomitant tumor bed boost in patients with early breast cancer (in stesura)

Leonardi MC, et al. Pattern di recidiva locoregionale nelle pazienti affette da carcinoma mammario in fase iniziale con immunofenotipo 'triple negative' versus pazienti non 'triple negative' sottoposte a chirurgia conservativa e radioterapia intraoperatoria (in stesura)

Orecchia R, et al. Prospective study on in vivo dosimetry of pelvic skin and intrauterine dose in the patient undergoing intraoperative radiotherapy for breast cancer (AIRO2011)

Orecchia R, et al. Second cancer following breast cancer treatment: pilot study. Case-control study on a database including the data of 19,000 early breast cancer patients treated between 1996 and 2007 (AIRO2011)

GRUPPO IEO (Milano)

- Studi Clinici di ipofrazionamento nel trattamento del carcinoma prostatico:

Jereczek-Fossa BA, et al. Image guided hypofractionated radiotherapy and quality of life in localized prostate cancer. Prospective longitudinal study om 337 patients. (submitted)

- Radioterapia con ioni carbonio (con **CNAO - Pavia**):

Fossati P. et al. Dose prescription in carbon ion radiotherapy: a planning study to compare the NIRS and LEM approaches with a clinically-oriented approach (submitted)

- Relazione tra profili genetici e radioterapia:

Barbara Vischioni, Nils H. Nicolay, Ricky A. Sharma and Thomas Helleday. Inhibitors of DNA Repair and Response to Ionizing Radiation. In: Molecular Determinants of Radiation Response. Series: Current Cancer Research. DeWeese, Theodore L.; Laiho, Marikki (Eds.) 1st Edition., 2011, XIV, 276 .

Gottipati P, Vischioni B, Schultz N, Solomons J, Bryant HE, Djureinovic T, Issaeva N, Sleeth K, Sharma RA, Helleday T. Poly(ADP-ribose) polymerase is hyperactivated in homologous recombination-defective cells. Cancer Res. 2010 Jul 1;70(13):5389-98. Epub 2010 Jun 15

GRUPPO IEO (Milano)

work-in-progress

- **Studi di ipofrazionamento nel trattamento del Ca. mammario e altre neoplasie:**

MIRASOLE trial (Multi-centric RAndomized Study of cOnventional and hypofractionated RT in adjuvant breast cancer setting).

Progetto FAST: Frazionamento Accelerato dello Schema Terapeutico nelle varie neoplasie (carcinoma prostatico, mammario, pazienti oligometastatici etc.)

- **Imaging metabolico e markers molecolari nel planning RT e il loro ruolo predittivo di risposta alla terapia:**

Approcci innovativi di terapia chirurgica e radiante. Marker molecolari e di imaging metabolico predittivi della risposta alla radioterapia postoperatoria (adiuvante) nei carcinomi mammari e nei tumori del distretto cervico-facciale

Imaging metabolico (FDG-PET) nei pazienti affetti dalle neoplasie del distretto cervico-facciale, del retto, ginecologiche, pazienti oligometastatici etc. Protocolli di dose escalation e utilizzo della PET nella definizione del bersaglio

Imaging metabolico (PET con colina) nei pazienti affetti dalla recidiva di neoplasie prostatiche. Ruolo della PET nella definizione del bersaglio

- **Adroterapia (CNAO Pavia):**

Orecchia R. Adroterapia: radiobiologia e clinica (AIRO 2011)

Fossati P. et al. Dose prescription in carbon ion radiotherapy: a planning study to compare the NIRS and LEM approaches with a clinically-oriented approach

Böhlen TT, Brons S, Dosanjh M., Fossati P, Mairani A, Patera V. Investigating the robustness of ion RT treatment plans to uncertainties in biological treatment parameters. Progetto Plasmafocus: AIRC 2010 Analysis of characteristics of Plasma Focus beams: its future oncological applications

Akiko Uzawa, Barbara Vischioni, Sachiko Koike, Ryoichi Hirayama, Yoshitaka Matsumoto, Chizuru Tsuruoka, and Yoshiya Furusawa. Pilot Study for Standardization of RBE Intercomparison of Hadron Therapy Beams in vitro. Presentato 14th International Congress of Radiation Research Warsaw, Poland, August 28 - September 1, 2011

Produzione scientifica recente dei gruppi di ricerca italiani in RB, che hanno sviluppato tematiche coerenti.


Gruppo di TORINO

- **Markers predittivi di radioresistenza :**

YKL-40 expression in anal carcinoma predicts shorter overall and disease-free survival.

Castellano I, Mistrangelo M, Crudo V, Chiusa L, Lupo R, Ricardi U, Morino M, Mussa A, Cassoni P.
Histopathology. 2009 Aug;55(2):238-40

- **Studio dei meccanismi di riparazione del danno al DNA da radiazioni attraverso fosforilazione H2AX :**



Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com

Radiation sensitivity

Two-tier analysis of histone H2AX phosphorylation allows the identification of Ataxia Telangiectasia heterozygotes

Paola Porcedda ^{a*}, Valentina Turinetti ^a, Luca Orlando ^a, Erica Lantelme ^a, Alfredo Brusco ^b, Mario De Marchi ^a, Antonio Amoroso ^b, Umberto Ricardi ^c, Dario Gregori ^d, Claudia Giachino ^a

^aDepartment of Clinical and Biological Sciences, University of Turin, Italy
^bDepartment of Genetic Biology and Biotechnology, University of Turin, Italy
^cDepartment of Medical and Surgical Sciences, University of Turin, Italy
^dDepartment of Public Health and Microbiology, University of Turin, Italy

Gruppo di TORINO

work-in-progress

- Progetti in corso su Single-Nucleotide-Polymorphisms (SNPs) nella mammella
- Nuovi aspetti radiobiologici relativi al capitolo SBRT del ca polmone

Produzione scientifica recente dei gruppi di ricerca italiani in RB, che hanno sviluppato tematiche coerenti.

SIENA-PAVIA:

- **Studi clinici sull'individuazione di markers biomolecolari (autofagia) predittivi di risposta al trattamento radio-chemioterapico negli HGG:**

RESEARCH PAPER

Cancer Biology & Therapy 11:8, 1-9; April 15, 2011; © 2011 Landes Bioscience

β -catenin and Gli1 are prognostic markers in glioblastoma

Marco Rossi,^{1,*} Letizia Magnoni,¹ Clelia Miracco,² Elisa Mori,¹ Piero Tosi,² Luigi Pirtoli,³ Paolo Tini,³ Giuseppe Oliveri,⁴ Elena Cosci² and Annette Bakker¹

¹Siena Biotech S.p.A.; ²Section of Pathologic Anatomy and ³Radiological Sciences; Department of Human Pathology and Oncology; ⁴Section of Neurosurgery; Azienda Ospedaliera Universitaria Senese; Siena, Italy

[Autophagy 5:7, 930-936; 1 October 2009]; ©2009 Landes Bioscience

The prognostic role of Beclin 1 protein expression in high-grade gliomas

Luigi Pirtoli,¹ Gabriele Cevenini,² Paolo Tini,¹ Marta Vannini,¹ Giuseppe Oliveri,³ Stefania Marsili,⁴ Vasileios Mourmouras,⁵ Giovanni Rubino¹ and Clelia Miracco^{5,*}

¹Department of Human Pathology and Oncology; Section of Radiological Sciences; University of Siena; Italy; ²Department of Surgery and Bioengineering; Section of Biomedical Engineering; University of Siena; ³Units of Neurosurgery; and ⁴Unit of Medical Oncology; Azienda Ospedaliera Universitaria Senese; ⁵Department of Human Pathology; Section of Pathological Anatomy; University of Siena; Italy

Key words: Beclin 1, high-grade gliomas, immunohistochemistry, prognostic factors, survival

GRUPPO DI SIENA-PAVIA: *work-in-progress*

- Studi pre-clinici biomolecolari di modulazione del processo autofagico in risposta al trattamento radio-chemioterapico in linee cellulari di GB:

Autophagy 7:8, 840-853; August 2011; © 2011 Landes Bioscience

Silencing of cellular prion protein (PrP^C) expression by DNA-antisense oligonucleotides induces autophagy-dependent cell death in glioma cells

Giulia Barbieri,^{1,†} Silvia Palumbo,^{1,†} Konrad Gabrusiewicz,^{2,†} Alberto Azzalin,^{4,5} Nicoletta Marchesi,¹ Alessandro Spedito,³ Marco Biggiogera,³ Elena Sbalchiero,¹ Giuliano Mazzini,⁵ Clelia Miracco,⁶ Luigi Pirtoli,⁶ Bozena Kaminska² and Sergio Comincini^{1,*}

¹Dipartimento di Genetica e Microbiologia; ²Dipartimento di Biologia Animale; Università di Pavia; Pavia, Italy; ³Nencki Institute of Experimental Biology; Warsaw, Poland; ⁴IRCCS Policlinico San Matteo; ⁵IGM-CNR; Pavia, Italy; ⁶Dipartimento di Patologia Umana e Oncologia; Università di Siena; Siena, Italy

- **PALUMBO S, PIRTOLI L, TINI P, CEVENINI G, CALDERARO F, TOSCANO M, MIRACCO C, COMINCINI S (2011-2012) (in stesura). *Autophagy is involved in low-dose radiation sensitivity of human malignant glioma cell lines undergoing irradiation combined or not with Temozolomide***

Conclusioni

- **Effettuare questa revisione è stato gratificante, nel constatare l'elevato interesse e livello scientifico della produzione radiobiologica in Italia.**
- **Gran parte degli autori è costituita da giovani, il che è certamente di buon auspicio.**
- **La pubblicazione di lavori radiobiologici da parte di Oncologi Radioterapisti, anche nella ricerca di laboratorio, spesso su riviste biologiche, dimostra la vitalità della Comunità Scientifica Radioterapica anche nel settore biologico della Disciplina.**

Scuse e Ringraziamenti

- Devo delle scuse a tutti coloro che non sono stati inclusi in questa rassegna, che è lungi dall'essere completa a causa dell'impostazione metodologica adottata e che ha condotto ad un risultato sicuramente parziale.
- Dobbiamo tutti un ringraziamento particolare a Vincenzo Tombolini: nel suo scorso mandato presidenziale, l'AIRB ha vissuto il momento di transizione alla moderna radiobiologia "meccanicistica". Credo che questo sia stato di stimolo per tutti noi.
- Dobbiamo essere grati ai Giovani delle nostre Scuole, per l'entusiasmo, la preparazione e l'attitudine alla ricerca che dimostrano.

La Radiobiologia è giovane!

PROPOSITI PER IL FUTURO

- Un vero e proprio censimento sistematico della ricerca italiana in RB.
- Sviluppo del Sito AIRB : www.airb-radiobiologia.it
- Concertazione con le altre Società dell'Area Radiologica per finanziare la ricerca in RB.
- ... e sviluppare linee di ricerca, e fare proseliti!

La Radiobiologia è importante, in una fase “storica” in cui l’evoluzione tecnologica dell’hardware radioterapico pone le nostre Discipline, agli occhi degli altri, prevalentemente come una “questione di macchine”.