

## STUDI SPERIMENTALI

### IDENTIFICAZIONE E VALIDAZIONE DI NUOVI BERSAGLI TERAPEUTICI E BIOMARCATORI NEL CARCINOMA DELLA PROSTATA

*Con il contributo della Fondazione I. Monzino*

Il progetto intitolato “**Identificazione e validazione di nuovi bersagli terapeutici e biomarcatori nel carcinoma della prostata**” trova fondamento nei risultati più significativi emersi dalle ricerche condotte negli ultimi anni nell’ambito dello studio generosamente finanziato dalla Fondazione Monzino e trae vantaggio dai modelli preclinici (in vitro e in vivo) sviluppati in questo ambito, così come dalle casistiche di materiale biologico (tessuto prostatico sano/neoplastico e sangue) collezionate e completamente annotate per quanto concerne le caratteristiche clinico-patologiche e il follow-up dei pazienti.

In particolare, il progetto include:

- 3 studi preclinici mirati alla definizione *i)* del ruolo di specifici microRNA nel controllo del processo metastatico del carcinoma prostatico. In particolare, sono studiati e funzionalmente validati microRNA coinvolti nell’acquisizione del fenotipo invasivo e/o nella transizione epitelio-mesenchimale indotta dai fibroblasti-associati al tumore in cellule di carcinoma prostatico, *ii)* dell’effetto esercitato da mastociti e proteine della matrice extracellulare sulle cellule staminali prostatiche e la loro trasformazione neoplastica. In particolare, lo studio è focalizzato alla comprensione dei meccanismi attraverso i quali i mastociti contrastano l’insorgenza dei tumori neuroendocrini e alla valutazione delle potenzialità dell’interferenza con tali cellule quale nuova strategia terapeutica, *iii)* identificazione di nuove strategie terapeutiche basate sull’utilizzo di farmaci a bersaglio molecolare. Sono presi in considerazione inibitori delle istone deacetilasi, stabilizzatori dei quartetti di guanina presenti nei promotori di proto-oncogeni e inibitori di proteine predisposte al controllo del trasporto fuori dal nucleo (i.e., CRM1) di fattori rilevanti per la proliferazione e la sopravvivenza cellulare tumorale, somministrati singolarmente o nell’ambito di nuove combinazioni terapeutiche.
- uno studio traslazionale indirizzato all’identificazione di nuovi biomarcatori, presenti nelle urine e nei loro vapori, da utilizzarsi per la messa a punto di metodiche non invasive per la diagnosi precoce del carcinoma prostatico.
- uno studio maggiormente orientato alla clinica e mirato ad una migliore comprensione dei meccanismi di tossicità rettale indotta da radioterapia in pazienti con carcinoma prostatico attraverso la valutazione dei livelli plasmatici di marcatori di infiammazione e alla creazione di modelli predittivi di tossicità genito-urinaria e di disfunzione erettile dopo radioterapia esterna ad alta dose.

- **Ruolo di RNA non codificanti nel carcinoma prostatico**

**(PI: Dr. Nadia Zaffaroni, S.C. Farmacologia Molecolare)**

Chiarire i meccanismi che stanno alla base della progressione tumorale del carcinoma prostatico (CaP) può fornire informazioni utili per l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici e lo sviluppo di terapie efficaci contro la malattia metastatica. I microRNA (miRNA) sono piccole molecole di RNA non codificante con un ruolo chiave nella regolazione dell'espressione genica. I miRNA agiscono legandosi mediante un meccanismo di complementarietà imperfetta a sequenze presenti per lo più nella regione 3'-non tradotta degli mRNA bersaglio, determinandone il taglio, la degradazione o la repressione traduzionale. I miRNA sono coinvolti in numerosi processi biologici e per tale motivo la loro espressione aberrante sembra contribuire alla patogenesi del cancro. Da numerosi studi funzionali effettuati su modelli sperimentali è emerso che i miRNA sono in grado di agire sia come oncogeni che come oncosoppressori. Tale evidenza ha generato particolare interesse nei confronti del loro possibile ruolo come strumenti o bersagli di nuove terapie antitumorali. Con questo studio ci proponiamo di identificare miRNA coinvolti nel controllo del processo metastatico del CaP. A tale scopo, abbiamo inizialmente analizzato mediante microarray i profili di espressione dei miRNA in un'ampia casistica di CaP e rispettivi tessuti non-neoplastici. Sugli stessi campioni abbiamo valutato, mediante RT-PCR quantitativa, l'espressione dell'E-caderina e successivamente identificato i miRNA la cui espressione correlasse in maniera significativa, direttamente o indirettamente, con quella dell'E-caderina, con l'obiettivo di identificare potenziali candidati in grado di intervenire nella regolazione del processo di transizione epitelio-mesenchimale (EMT). Nostre precedenti evidenze mostravano infatti che l'espressione di miR-205, per cui un ruolo nel contrastare l'EMT è stato validato funzionalmente, correlava direttamente con quella dell'E-caderina in una casistica di campioni tissutali. Il ruolo di tali miRNA verrà validato funzionalmente con lo scopo di **identificare miRNA realmente coinvolti nell'acquisizione di un fenotipo invasivo da parte di cellule di CaP (obiettivo 1)**. E' ormai noto che il microambiente tumorale è in grado di influenzare attivamente la capacità di una cellula neoplastica di acquisire o meno potenziale metastatico. Effettivamente, i fibroblasti cancro-associati (CAF), che vengono attivati da fattori non ancora completamente identificati rilasciati dalle cellule tumorali, sono impegnati in un continuo cross-talk molecolare con le stesse e secernono una grande varietà di fattori in grado di influenzarne le capacità di invasione e metastatizzazione. In questo studio, ci proponiamo di **identificare i miRNA coinvolti nell'attivazione dei fibroblasti prostatici umani e nell'EMT indotta dai CAF in cellule di CaP (obiettivo 2)**. Oltre ai miRNA, altri RNA non codificanti più lunghi, chiamati *long noncoding RNA* (lncRNA) sono in grado di regolare l'espressione genica principalmente reclutando complessi proteici rimodellanti la cromatina a livello di sequenze di DNA bersaglio. Poiché l'espressione dei lncRNA è alterata in diversi tumori umani si ritiene che essi possano svolgere un ruolo fondamentale nella trasformazione tumorale. L'analisi dell'espressione dei lncRNA nei tumori umani sembra fornire, infatti, informazioni rilevanti circa l'andamento clinico della malattia, nonché un nuovo strumento per la diagnosi del cancro. In questo studio ci proponiamo di **chiarire se il gene ospite del miR-205 (MIR205HG), gene per cui non è stata identificata ad oggi alcuna funzione, possa agire come lncRNA (obiettivo 3)**.

### **Pubblicazioni prodotte nell'ambito della ricerca**

1. Doldi V, Pennati M, Forte B, Gandellini P, Zaffaroni N. Dissecting the role of microRNAs in prostate cancer metastasis: implications for the design of novel therapeutic approaches. *Cell Mol Life Sci.* 2016 Jul;73(13):2531-42.
2. Pennati M, Folini M, Gandellini P, Zaffaroni N. MicroRNAs and the Response of Prostate Cancer to Anti-Cancer Drugs. *Curr Drug Targets.* 2016;17(3):257-65.
3. Doldi V, Callari M, Giannoni E, D'Aiuto F, Maffezzini M, Valdagni R, Chiarugi P, Gandellini P, Zaffaroni N. Integrated gene and miRNA expression analysis of prostate cancer associated fibroblasts supports a prominent role for interleukin-6 in fibroblast activation. *Oncotarget.* 2015 Oct 13;6(31):31441-60.
4. Profumo V, Doldi V, Gandellini P, Zaffaroni N. Targeting microRNAs to withstand cancer metastasis. *Methods Mol Biol.* 2015;1218:415-37.
5. Gandellini P, Rancati T, Valdagni R, Zaffaroni N. miRNAs in tumor radiation response: bystanders or participants? *Trends Mol Med.* 2014 Sep;20(9):529-39.

- **Effetto dei mastociti sulle proteine della matrice extracellulare sulle cellule staminali prostatiche e loro trasformazione neoplastica**

***(PI: Dr. Mario Paolo Colombo – S.C. Immunologia Molecolare)***

L'evoluzione del tumore alla prostata è influenzata dalle cellule dello stroma e dalle proteine della matrice extracellulare. I nostri dati nel modello murino TRAMP indicavano che i mastociti favoriscono la crescita dell'adenocarcinoma ma proteggono dall'insorgenza di tumori con differenziamento neuroendocrino (NE). Infatti, topi TRAMP geneticamente difettivi per i mastociti, o in cui i mastociti vengono inibiti farmacologicamente, mostrano una ridotta frequenza di adenocarcinomi in contrasto all' aumentata frequenza dei tumori NE. Similmente, la frequenza dei tumori NE aumenta anche nei topi TRAMP privi delle proteine della matrice extracellulare OPN e SPARC. E' stato suggerito che i tumori NE originano dal differenziamento delle cellule staminali prostatiche (PSC). Abbiamo quindi ipotizzato che i mastociti, OPN e SPARC influenzino l'omeostasi delle PSC, inibendo di conseguenza lo sviluppo dei tumori NE, e indagato i meccanismi alla base di questi fenomeni per la possibile identificazione di nuovi approcci terapeutici.

### **Pubblicazioni 2016**

1. Mauri G, Jachetti E, Comuzzi B, Dugo M, Arioli I, Miotti S, Sangaletti S, Di Carlo E, Tripodo C, Colombo MP: Genetic deletion of osteopontin in TRAMP mice skews prostate carcinogenesis from adenocarcinoma to aggressive human-like neuroendocrine cancers. *Oncotarget* 2016, 7(4):3905-3920. (Impact Factor: 6.359)
2. Jachetti E, Rigoni A, Bongiovanni L, Arioli I, Botti L, Parenza M, Cancila V, Chiodoni C, Festinese F, Bellone M, Tardanico R, Tripodo C and Colombo MP: Imatinib spares cKit expressing prostate neuroendocrine tumors, whereas kills seminal vesicle epithelial-stromal tumors by targeting PDGFR- $\beta$ . Manuscript under second revision at Molecular Cancer Therapeutics. (Impact Factor: 5.579)

- **Identificazione di nuove strategie farmacologiche per il carcinoma prostatico**

**(PI: Dr. Paola Perego, Dr. Marco Folini - S.C. Farmacologia Molecolare)**

Nel carcinoma della prostata avanzato, l'acquisizione del fenotipo ormono-indipendente appare associato ad una ridotta sensibilità al trattamento farmacologico. Sebbene sia stata documentata una parziale efficacia di agenti citotossici convenzionali nel trattamento degli stadi avanzati della malattia, appare necessario sviluppare nuove strategie terapeutiche [Sartor O, et al., *Oncologist*. 2011].

- **Modelli predittivi di tossicità genito-urinaria e di disfunzione erettile dopo radioterapia esterna ad alta dose per carcinoma della prostata**

**(PI: Prof. Riccardo Valdagni – Programma Prostata)**

#### Background

Nonostante i notevoli avanzamenti delle tecnologie utilizzate nell'ambito della radioterapia (RT) per il carcinoma della prostata, l'incidenza delle tossicità genito-urinarie (GU) e della disfunzione erettile (DE) non si è ridotta in modo sostanziale. Mentre la tossicità rettale è stata sostanzialmente ridotta, la tossicità GU è divenuta la morbilità più comune sia come tossicità acuta che come disturbo tardivo, anche per il sempre più diffuso utilizzo di protocolli di escalation della dose, che garantiscono un aumentato controllo del tumore, soprattutto per i pazienti in classe di rischio intermedia e alta.

Il numero crescente di pazienti in controllo locale che sopravvivono molti anni dopo la RT pone in primo piano la necessità di ridurre l'incidenza e la severità dei sintomi GU e DE, che condizionano in modo negativo la qualità di vita di una parte consistente di pazienti.

E' evidente che la strada per chiarificare questo argomento risiede in nuovi trial che siano focalizzati sullo studio dell'influenza di variabili cliniche, genetiche, biologiche e dosimetriche sull'insorgenza di DE e tossicità GU acuta e tardiva.

Va sottolineato che i determinanti genetici e i meccanismi molecolari che stanno alla base della radiosensibilità individuale sono fenomeni biologici complessi ancora poco conosciuti. Fino ad ora nessuno dei test predittivi di correlazione tra variabili genetiche/biomolecolari e insorgenza di tossicità è entrato nella pratica clinica: l'eterogeneità delle ricerche condotte (per selezione di pazienti, tipologia dei trattamenti e metodologia) ha prodotto risultati difficili da confrontare e spesso non riproducibili.

E' importante notare che, in genere, i lavori pubblicati non presentano una selezione accurata dei pazienti da includere negli studi genetici e non prendono in considerazione in modo sistematico le informazioni che riguardano la distribuzione di dose agli organi a rischio e i possibili fattori di

rischio clinici di cui i pazienti sono portatori, e che rimangono importanti fattori predittivi di complicanze radioindotte.

L'ipotesi di lavoro del presente studio è che i profili di espressione genica e i profili di microRNA possano contribuire a dare spiegazione sia delle tossicità radio-indotte che insorgono in pazienti con assenza di fattori di rischio clinici/dosimetrici (pazienti radio-sensibili), sia dell'assenza di tossicità in pazienti che sono portatrici di tali fattori di rischio (pazienti radio-resistenti).

*Tenendo in considerazione quanto detto, il presente studio si propone di studiare le complicazioni tardive di tipo genito-urinario e la disfunzione erettile conseguenti RT ad alta dose per tumore della prostata, con l'intento finale di sviluppare modelli predittivi di tossicità (nomogrammi, reti neurali artificiale, support vector machines) che siano in grado di includere tutte le variabili cliniche/dosimetriche/morfologiche/genetiche importanti.*

Lo scopo finale di questo studio è fornire al personale clinico uno strumento di tipo quantitativo e "user-friendly" che sia di aiuto nella personalizzazione del trattamento radioterapico e che possa coadiuvare medico e paziente nella fase di scelta tra le diverse opzioni di trattamento radicale che sono possibili per pazienti con tumore della prostata non metastatico.

#### Pubblicazioni da marzo 2015 ad ottobre 2016

1. Improta I, Palorini F, Cozzarini C, Rancati T, Avuzzi B, Franco P, Degli Esposti C, Del Mastro E, Girelli G, Iotti C, Vavassori V, Valdagni R, Fiorino C. Bladder spatial-dose descriptors correlate with acute urinary toxicity after radiation therapy for prostate cancer. *Phys Med*. 2016, in press.
2. Cozzarini C, Rancati T, Badenchini F, Palorini F, Avuzzi B, Degli Esposti C, Girelli G, Improta I, Vavassori V, Valdagni R, Fiorino C. Baseline status and dose to the penile bulb predict impotence 1 year after radiotherapy for prostate cancer. *Strahlenther Onkol*. 2016 May;192(5):297-304
3. Palorini F, Botti A, Carillo V, Gianolini S, Improta I, Iotti C, Rancati T, Cozzarini C, Fiorino C. Bladder dose-surface maps and urinary toxicity: Robustness with respect to motion in assessing local dose effects. *Phys Med*. 2016 Mar;32(3):506-11.
4. Palorini F, Cozzarini C, Gianolini S, Botti A, Carillo V, Iotti C, Rancati T, Valdagni R, Fiorino C. First application of a pixel-wise analysis on bladder dose-surface maps in prostate cancer radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2016 Apr;119(1):123-8.
5. Palorini F, Rancati T, Cozzarini C, Improta I, Carillo V, Avuzzi B, Casanova Borca V, Botti A, Degli Esposti C, Franco P, Garibaldi E, Girelli G, Iotti C, Maggio A, Palombarini M, Pierelli A, Pignoli E, Vavassori V, Valdagni R, Fiorino C. Multi-variable models of large International Prostate Symptom Score worsening at the end of therapy in prostate cancer radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2016 Jan;118(1):92-8.
6. Cozzarini C, Rancati T, Carillo V, Civardi F, Garibaldi E, Franco P, Avuzzi B, Esposti CD, Girelli G, Iotti C, Palorini F, Vavassori V, Valdagni R, Fiorino C. Multi-variable models predicting specific patient-reported acute urinary symptoms after radiotherapy for prostate cancer: Results of a cohort study. *Radiother Oncol*. 2015 Aug;116(2):185-91.

7. Cozzarini C, Badenchini F, Rancati T, Girelli G, Gabriele P, Degli Esposti C, Franco P, Vavassori V, Galeandro M, Bianconi C, Improta I, Palorini F, Valdagni R, Fiorino C. How patient-reported urinary symptoms predict impairment of urinary QoL from RT for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2016; 119(S1):S253
8. Badenchini F, Cozzarini C, Avuzzi B, Sini C, Fodor A, Rancati T, Valdagni R, Di Muzio N, Fiorino C. Prospective evaluation of urinary function in patients with prostate cancer treated with RT. *Radiother Oncol* 2016; 119(S1):S352
9. Palorini F, Rancati T, Cicchetti A, Improta I, Cozzarini C, Casanova Borca V, Degli Esposti C, Franco P, Garibaldi E, Girelli G, Maggio A, Micera R, Palombarini M, Pierelli A, Pignoli E, Simoni N, Vavassori V, Villa S, Valdagni R, Fiorino C. Multivariable models for urinary symptoms at 6-24 months after radical RT of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2016; 119(S1):S419
10. Cicchetti A, Rancati T, Ebert M, Fiorino C, Palorini F, Kennedy A, Joseph DJ, Denham JW, Vavassori V, Fellin G, Avuzzi B, Stucchi C, Valdagni R. Modelling late stool frequency and rectal pain after radical radiotherapy in prostate cancer patients: Results from a large pooled population. *Phys Med*. 2016, in press.
11. van der Schaaf A, Langendijk JA, Fiorino C, Rancati T. Embracing phenomenological approaches to normal tissue complication probability modeling: a question of method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Mar 1;91(3):468-71.
12. Landoni V, Fiorino C, Cozzarini C, Sanguineti G, Valdagni R, Rancati T. Predicting toxicity in radiotherapy for prostate cancer. *Phys Med*. 2016 Mar;32(3):521-32.
13. Moriconi S, Scalco E, Broggi S, Avuzzi B, Valdagni R, Rizzo G. High quality surface reconstruction in radiotherapy: Cross-sectional contours to 3D mesh using wavelets. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015;2015:4222-5.
14. Volonghi P, Scalco E, Rancati T, Messina A, Pignoli E, Cicchetti A, Avuzzi B, Bosetti D, Valdagni R, Rizzo G. Variation of apparent diffusion coefficient in penile bulb after radiotherapy. *Radiother Oncol* 2016; 119(S1):S875
15. Rancati T, Growing importance of data-mining methods to select dosimetric/clinical variables in predictive models of toxicity. *Radiother Oncol* 2016; 119(S1):S144

- **Diagnosi non invasiva del carcinoma della prostata sulle urine**

**(PI: Dr.ssa Cristina Marengi – Programma Prostata)**

L'ipotesi di lavoro del presente studio parte da alcune segnalazioni in letteratura che riportano la capacità dei cani di distinguere, con il solo fiuto, le urine dei soggetti affetti da patologie oncologiche. I cani riconoscono verosimilmente le sostanze volatili derivate da processi metabolici correlati al tumore ed emesse con le urine. Quali siano sostanze non è noto ma è possibile dosarle ed analizzarle in laboratorio con metodologie che sono già parte integrante di ricerche d'avanguardia nei campi della biologia e della diagnostica medica.

Lo studio è finalizzato a mettere a punto le metodiche di misurazione e sondare la possibilità di identificare le differenze tra le urine di soggetti sani e soggetti con tumore della prostata attraverso valutazioni preliminari.

La fase di fattibilità dello studio si è conclusa a luglio 2016, con l'analisi statistica dei risultati delle misurazioni. Obiettivo dello studio era la messa a punto delle metodiche di raccolta, processazione e misurazione delle sostanze volatili emesse dalle urine di soggetti sani e di soggetti affetti da adenocarcinoma della prostata.

*Con il contributo di AIRC*

### **TUMOR MICROENVIRONMENT RELATED CHANGES AS NEW TOOLS FOR EARLY DETECTION AND ASSESSMENT OF HIGH RISK DISEASE**

***(PI: Dr.ssa Gabriella Sozzi, S.C. Genomica Tumorale)***

**AIRC IG 16087 - Modelling toxicity after high dose RT for prostate cancer: validating clinical, dosimetric and molecular factors**

***(PI: Prof. Riccardo Valdagni – Programma Prostata)***

Il tumore della prostata è un tumore molto diffuso, spesso trattato con radioterapia esclusiva o in combinazione con altre terapie (chirurgia, ormonoterapia, chemioterapia). La ricerca clinica si è tradizionalmente focalizzata sulla sopravvivenza globale o causa specifica, come endpoint unico o primario.

Solo negli ultimi anni gli aspetti che riguardano le tossicità conseguenti il trattamento e la qualità di vita hanno guadagnato una maggiore attenzione, soprattutto in relazione all'ampia e crescente frazione di pazienti che sopravvivono a lungo termine. Oggi si sente sempre più la necessità di ottimizzare il trattamento considerando sia la probabilità di controllo del tumore che la probabilità di tossicità acuta e tardiva e la conseguente qualità di vita.

Attualmente la predizione di tossicità radioindotta in seguito a radioterapia per tumore della prostata si limita a pochi modelli che includono descrittori dosimetrici e in modo sporadico alcuni fattori di rischio clinici. Una limitazione importante della quasi totalità di questi modelli è la mancanza di una loro validazione esterna. Lo sviluppo di modelli validati è essenziale per il disegno di studi di intervento che abbiano come scopo modifiche delle procedure di trattamento volte alla riduzione degli effetti collaterali nei pazienti in controllo del tumore. Inoltre è riconosciuta la necessità di includere nei modelli di tossicità informazioni sulla radiosensibilità individuale.

Obiettivi principali:

Scopo principale di questo studio è la validazione esterna indipendente di modelli predittivi di tossicità su popolazioni i cui dati sono stati raccolti in studi osservazionali prospettici volti allo studio della tossicità radioindotta dopo radioterapia per tumore della prostata.

Un secondo scopo è lo studio dei determinanti genetici della tossicità acuta, attraverso l'applicazione dello Score di Tossicità Media Totale Standardizzata (STAT). Questo metodo

permette l'identificazione dei pazienti con tossicità non spiegata dai modelli, per i quali si può ipotizzare una predisposizione ad una aumentata e anomala risposta alla RT di origine genetica.

Il passo finale sarà l'introduzione delle variabili genetiche identificate all'interno dei modelli statistici di predizione di tossicità.

## **RADIOLABELED INTERCEPTIN (ANTI-PSMA SCFV) FOR PROSTATE CANCER IMAGING**

### **Studio pilota: Utilizzo di un frammento anticorpale (scFv) radiomarcato per l'imaging del carcinoma della prostata**

***(PI: Dr.ssa Mariangela Figini, S.S.D. Terapie Molecolari)***

La diagnosi precoce del carcinoma della prostata (CaP) è di estrema importanza al fine di definirne i possibili trattamenti terapeutici e c'è tutt'ora la necessità di identificare metodi adeguati per la sua accurata diagnosi.

Gli anticorpi monoclonali, in virtù della loro capacità di riconoscimento di bersagli specifici, hanno trovato largo impiego in medicina da oltre 25 anni sia in campo diagnostico che terapeutico.

L'antigene di membrana specifico della prostata (PSMA), tra gli antigeni tumore associati al CaP, rappresenta un ottimo candidato come bersaglio tumorale. Il PSMA è infatti una glicoproteina di membrana prodotta nelle cellule epiteliali di soggetti sani la cui espressione viene notevolmente aumentata nei pazienti con CaP.

Negli USA è stato approvato dall'FDA l'utilizzo di Prostascint, un anticorpo monoclonale (7E11) diretto contro il PSMA e marcato con <sup>111</sup>I, utilizzato per la diagnosi del CaP. La sua applicabilità è però limitata da diversi fattori fra cui la dimensione dell'anticorpo e la sua specificità di riconoscimento specifica per una porzione intracellulare della molecola bersaglio.

Al fine di ottenere un reagente migliore, in collaborazione con l'Università di Verona, abbiamo isolato e caratterizzato un nuovo anticorpo monoclonale (D2B) in grado di riconoscere un epitopo extracellulare del PSMA e lo abbiamo convertito in un frammento anticorpale (scFvD2B) per ridurre la dimensione. Il scFvD2B, nonostante il legame monovalente, ha dimostrato di mantenere un'elevata affinità ed un'ottima stabilità dimostrandosi quindi un buon reagente per la produzione di radiofarmaci con migliori caratteristiche farmacocinetiche e di penetrabilità nelle masse neoplastiche rispetto all'anticorpo intero.

E' stata quindi messa a punto la marcatura del scFv con <sup>123</sup>I e, in modelli preclinici, abbiamo dimostrato la sua superiorità rispetto allo stesso scFv marcato con <sup>111</sup>In o <sup>131</sup>I. Il scFvD2B è stato prodotto in GMP per procedere con lo studio clinico di fase I il cui endpoint primario sarà la sensibilità di localizzazione tumorale.