



UNIVERSITÀ DI PISA

**WORKSHOP "Ricerca e Innovazione Clinica"**  
**4 Luglio 2014**  
**DIPINT UNIVERSITA' DI PISA**

48th Annual Pancreas Club Meeting  
May 2-3, 2014 (Chicago), Illinois

**Bioluminescent orthotopic pancreatic-ductal-adenocarcinoma (PDAC) mouse models derived from primary PDAC cells as a platform for therapeutic discovery**

Niccola Funel, PhD



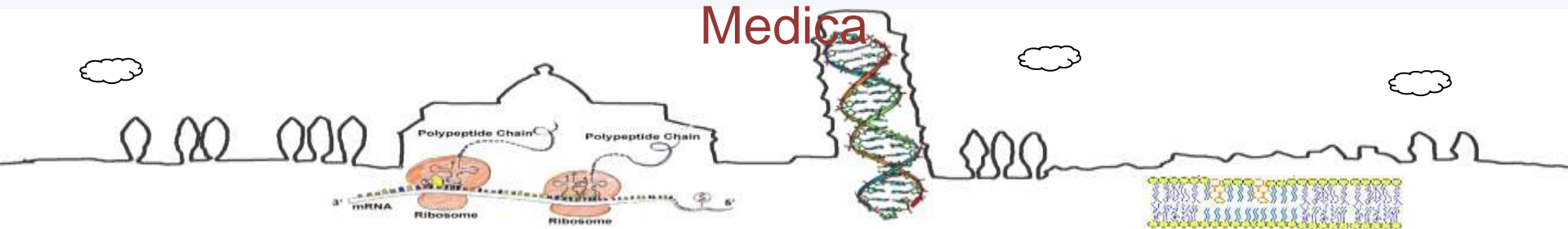
# Pancreas Unit

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana – U.O. Chirurgia  
Generale e Trapianti nell' Uremico e nel Diabetico

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana – U.O. Radiologia

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana – U.O Anatomia  
Pathologica

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana – U.O. di Oncologia  
Medica



# Pancreas Unit

## TIME LINE

2003

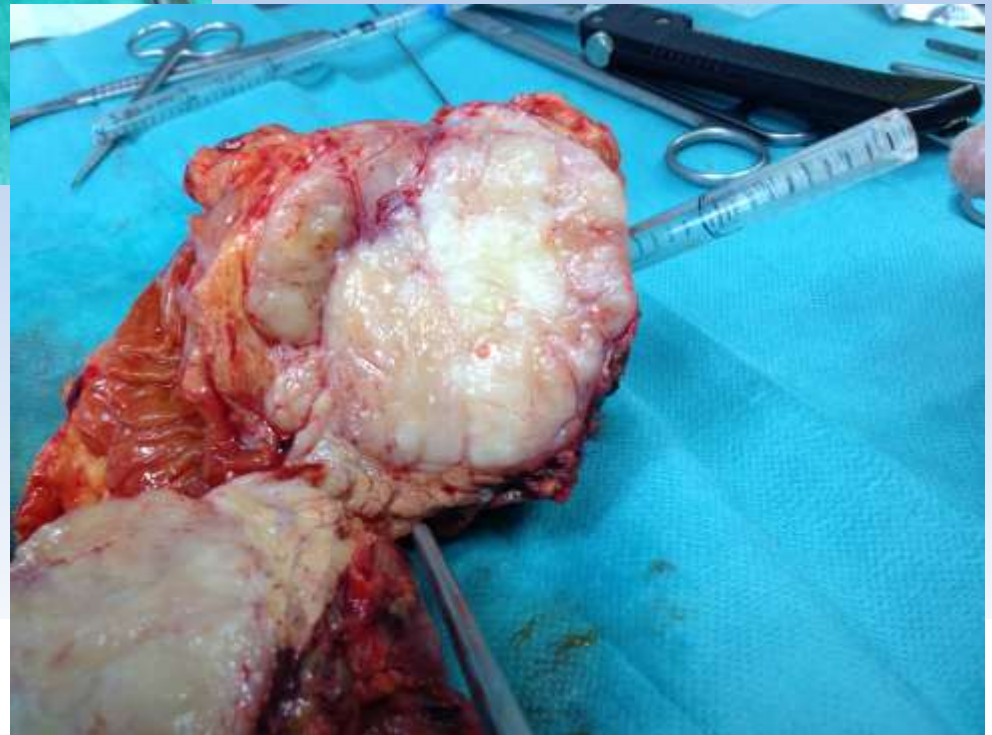
2013

10 Years





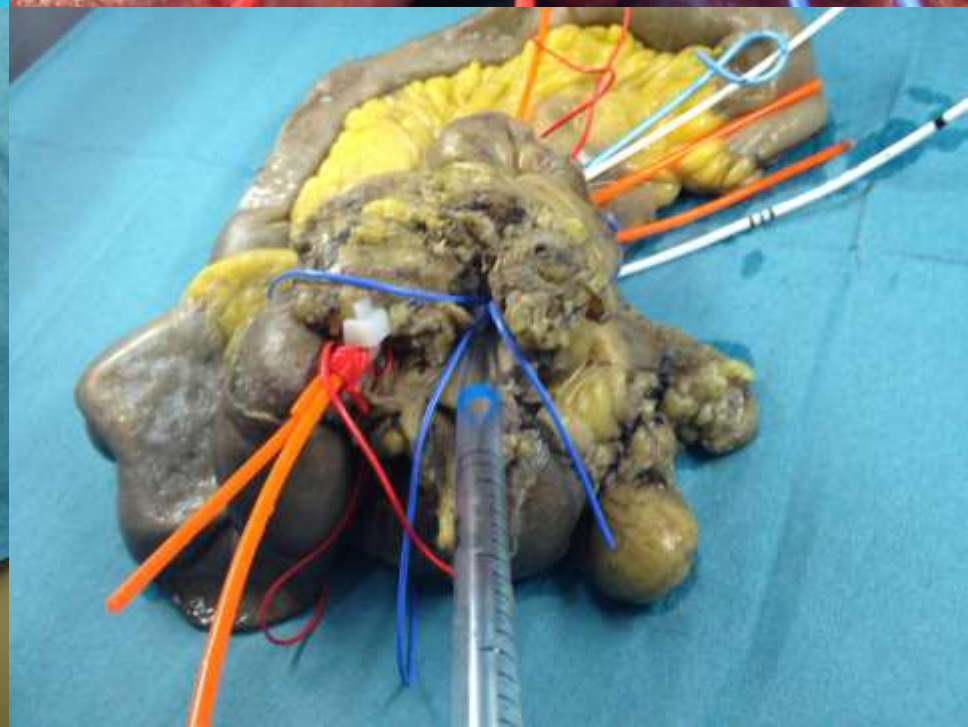
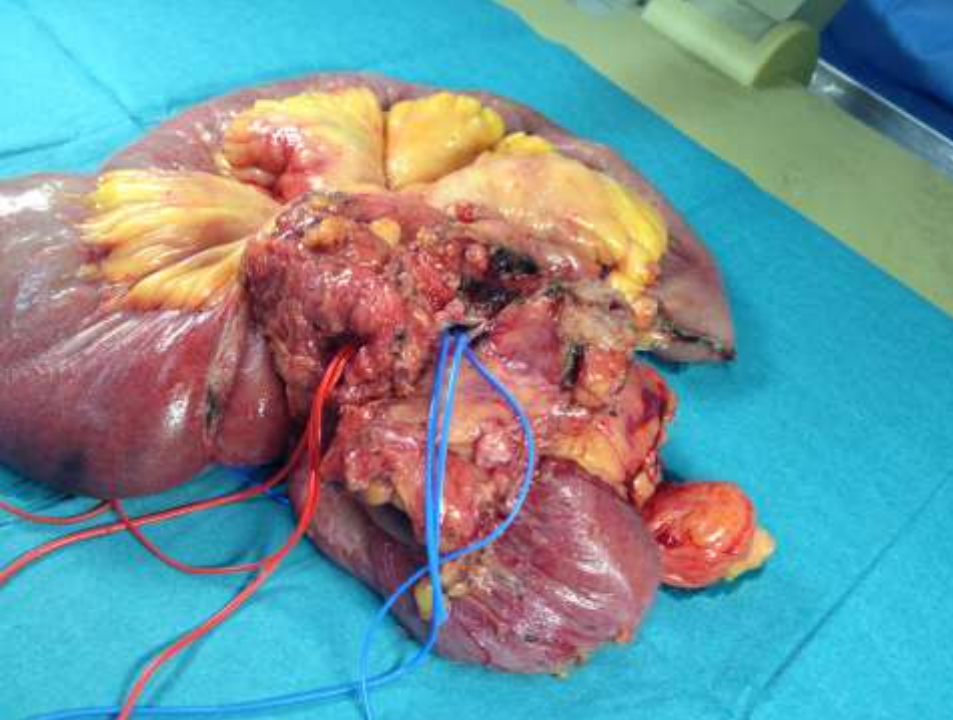
PPPD



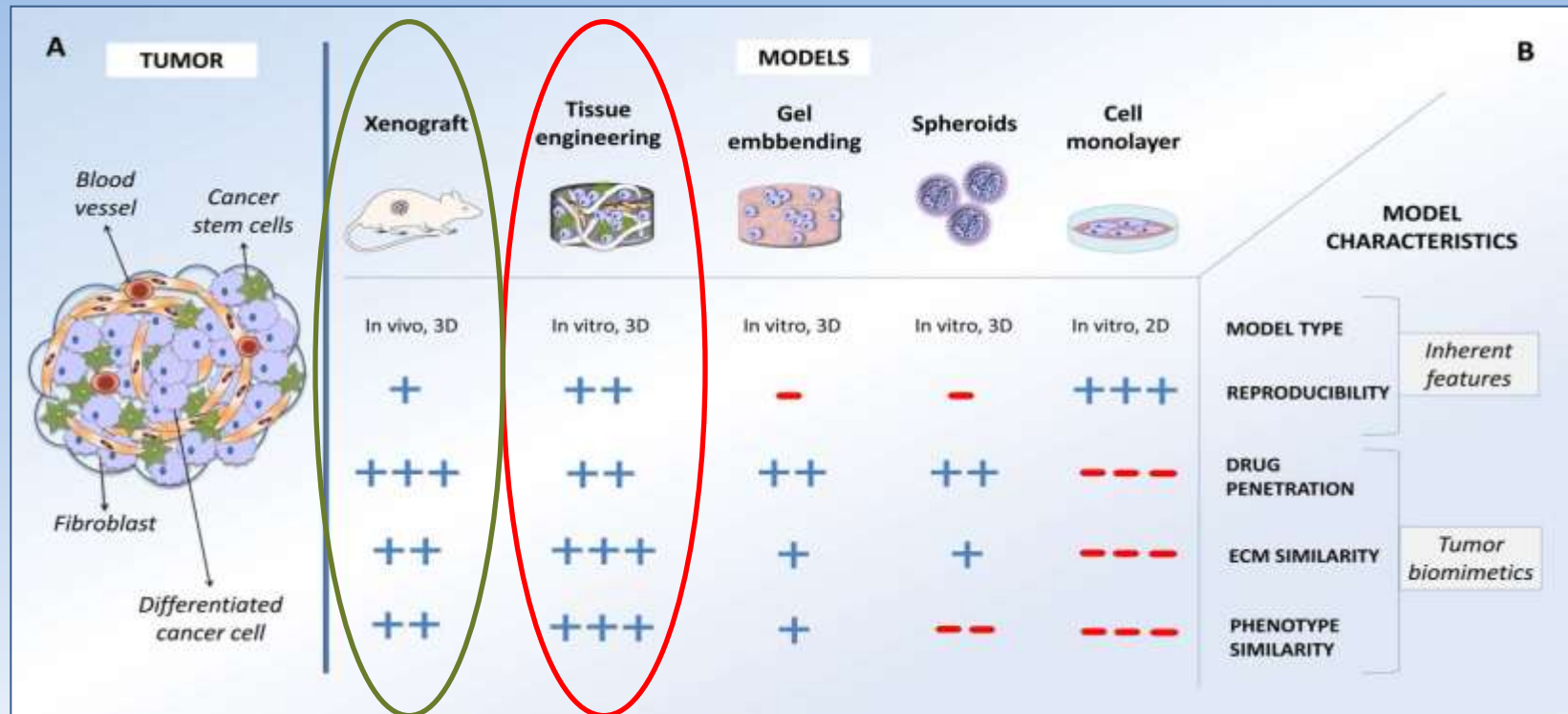
PDAC



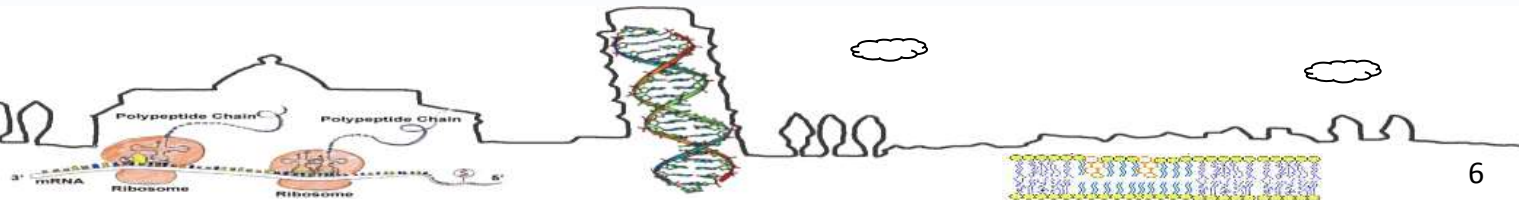




# Cancer Models

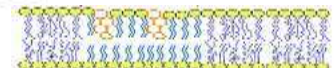
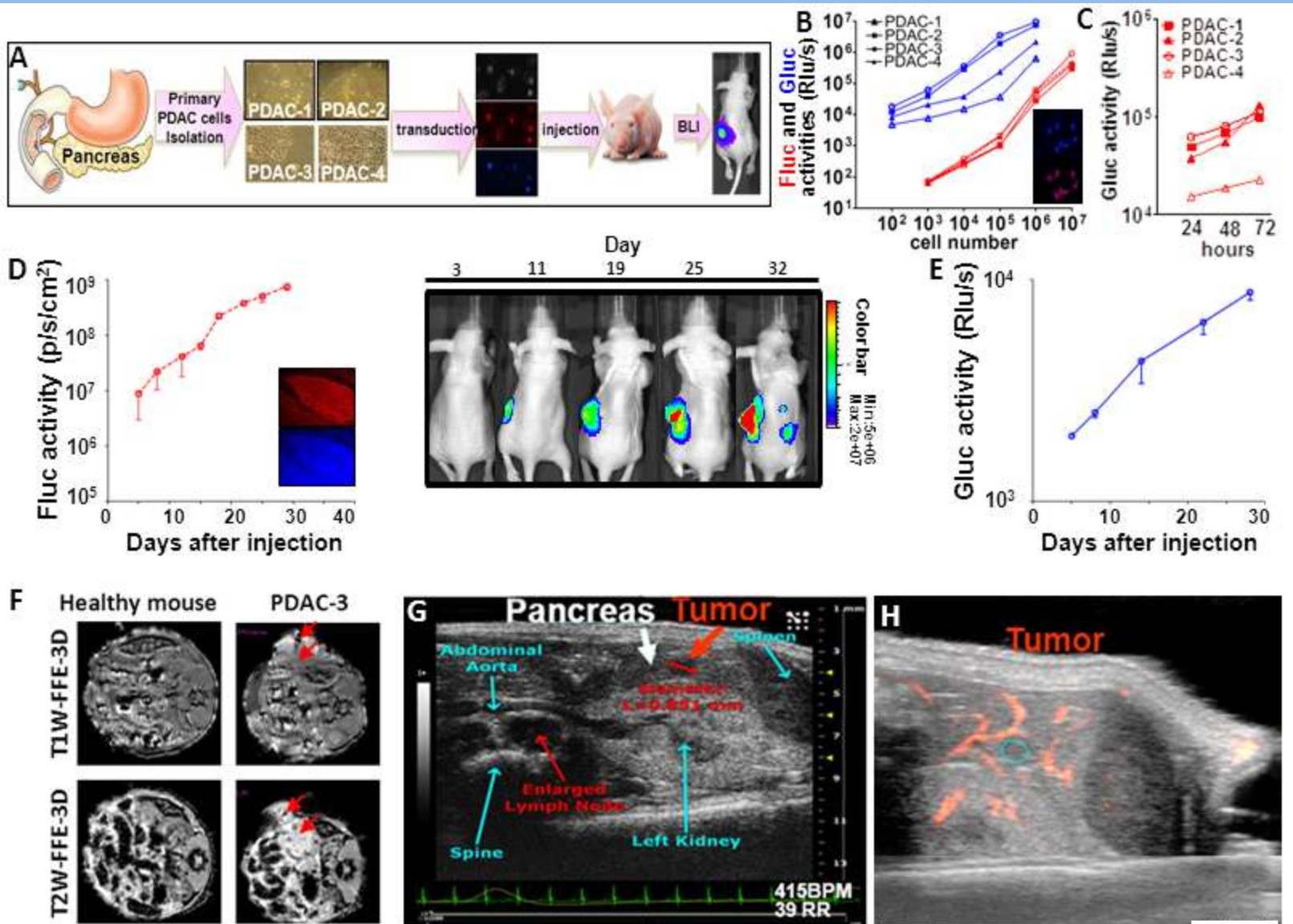


Ricci C., et al. 2013

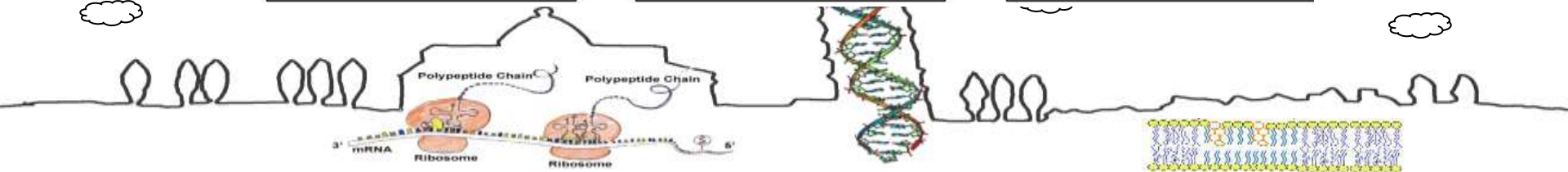
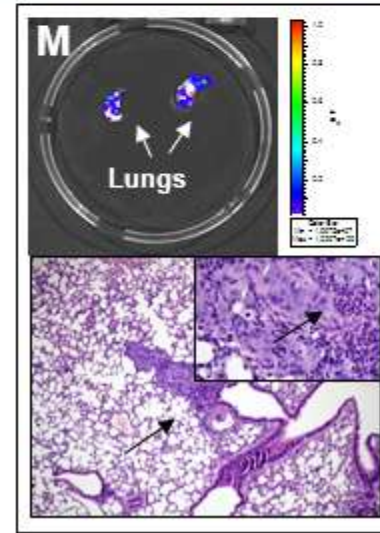
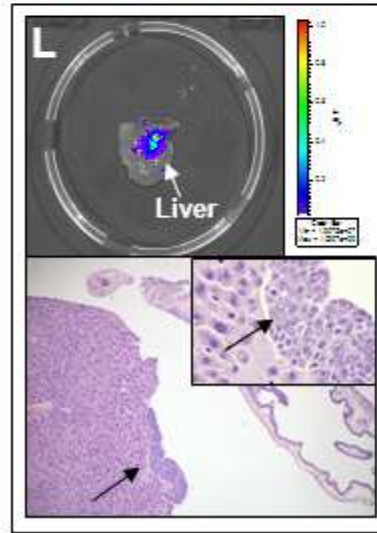
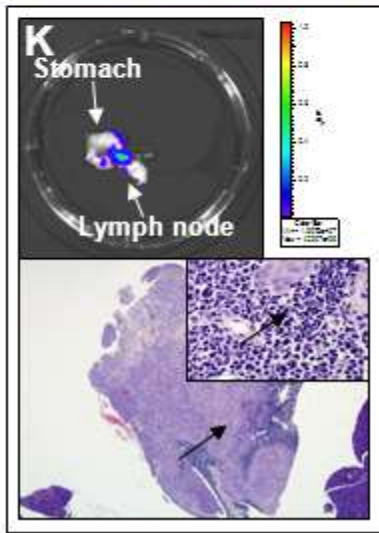
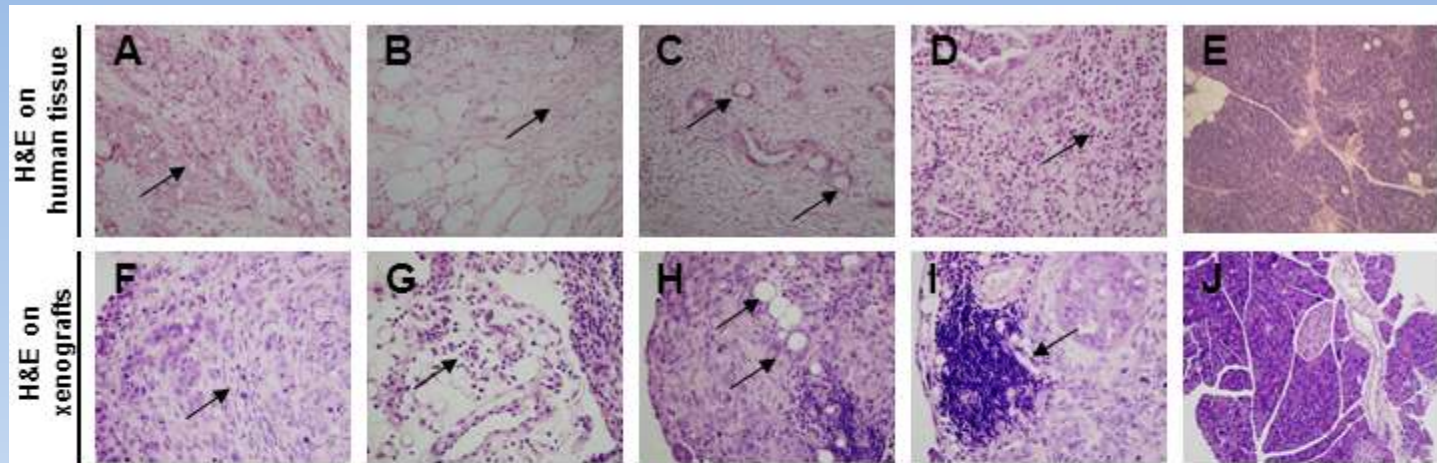




# Materials and Methods



# Results: Histological Behaviour





# Results: ImmunoPhenotyping

## Positive Staining

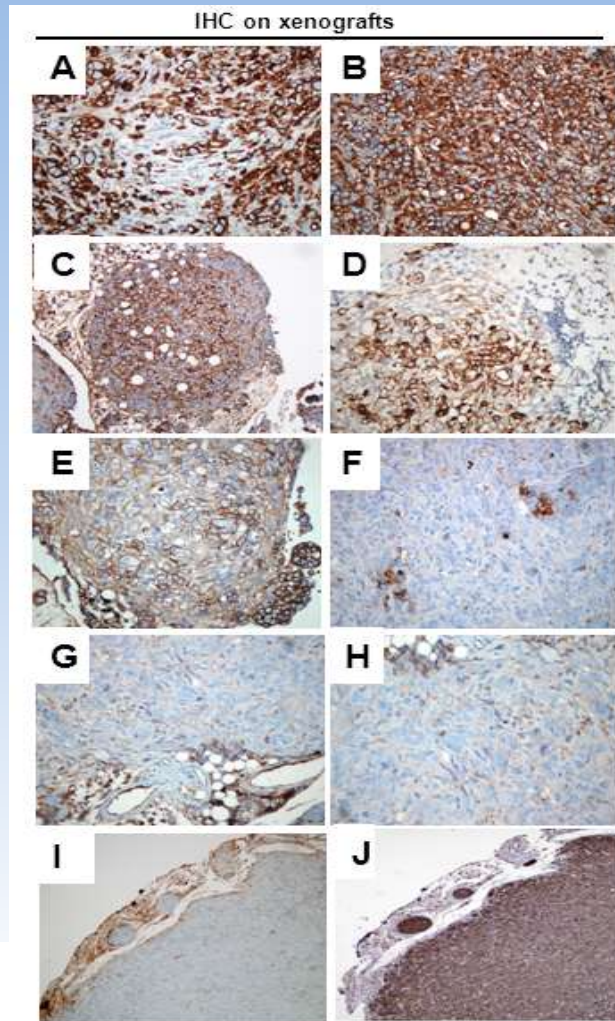
- (A) CK8/18
- (B) CK7
- (C) CK19
- (D) Ca19.9
- (E) EGFR
- (F) CEA

## Negative staining

- (G) Vimentin
- (H) Chromogranin

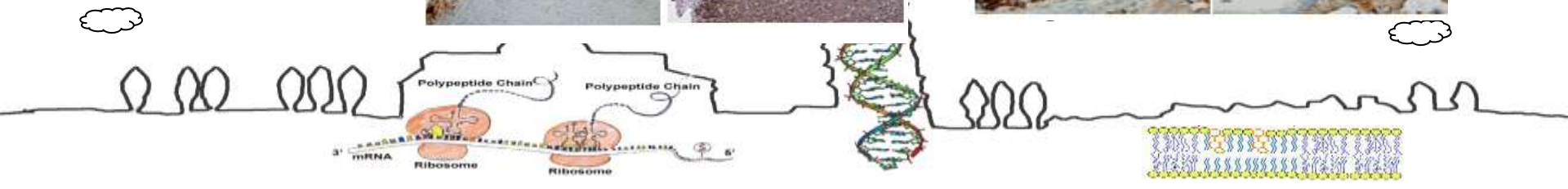
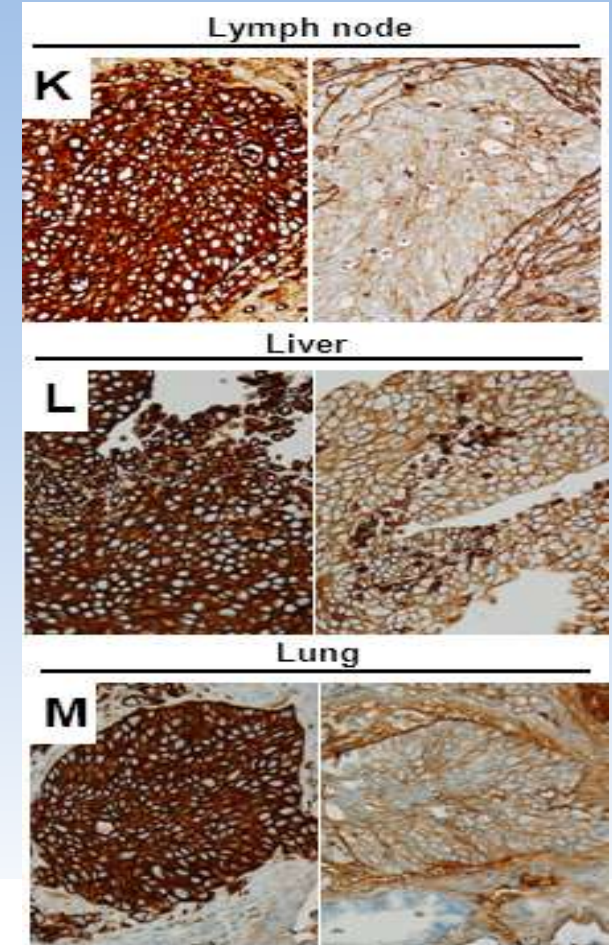
## Vascular Aspects

- (I) Hypovascular Areas (CD31)
- (J) and hypoxic Areas (CA IX)

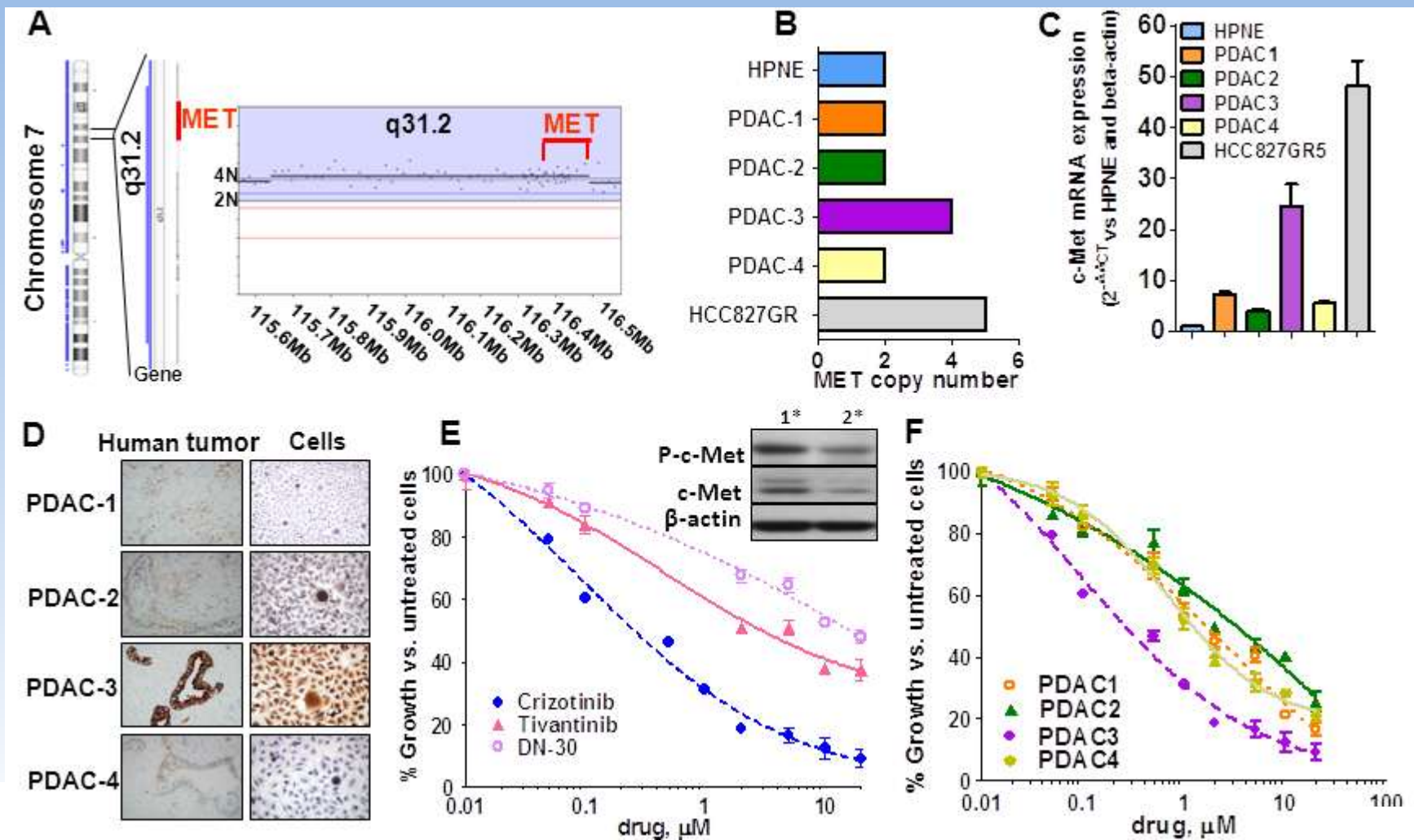


## CK 7

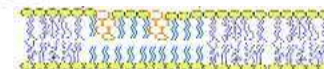
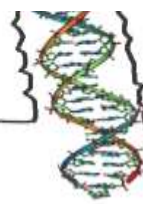
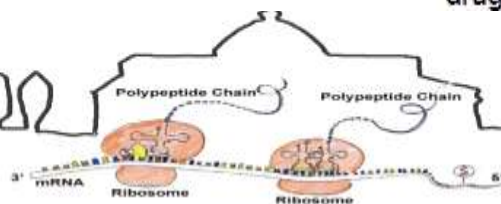
## EGFR



# Results: Pharmacology

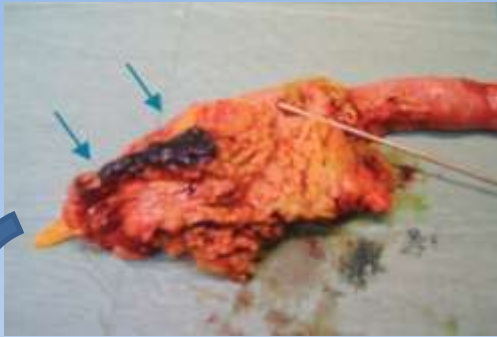


ε

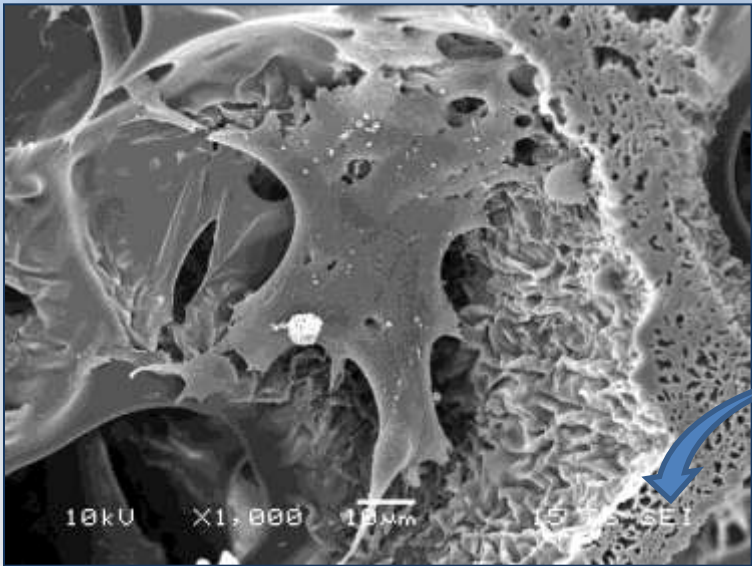
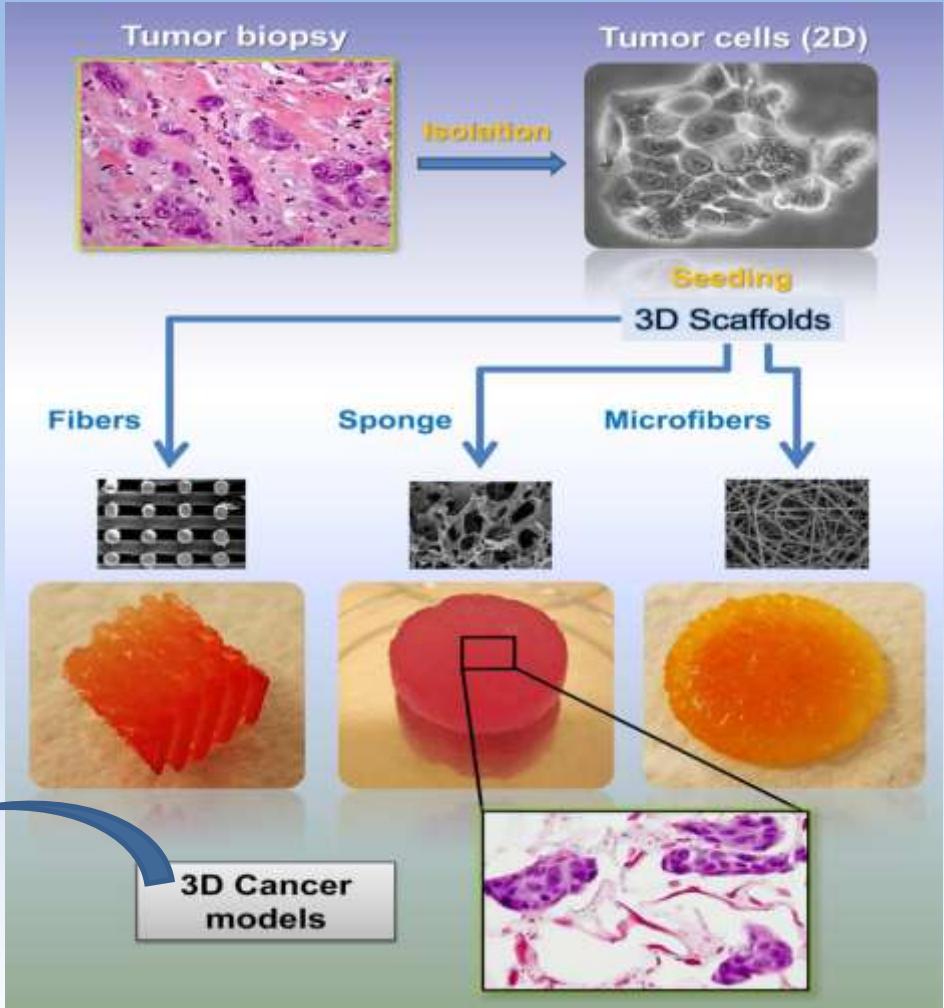




# Cancer Tissue Engineering: 3D Models

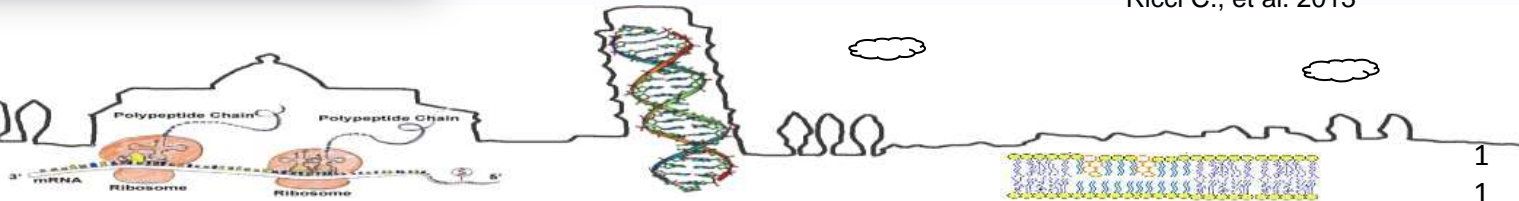


Surgical Resection



3D Cancer models

Ricci C., et al. 2013





# Conclusions

Our *orthotopic PDAC models* displayed *genetic, histopathologic, and metastatic features similar to their human tumors of origin*. Moreover, their use pointed to *c-Met* as a candidate therapeutic target in PDAC and highlighted *crizotinib and gemcitabine* as a synergistic combination of drugs warranting clinical evaluation for PDAC treatment.



# Thanks

Nicola Funel<sup>1,2</sup>

Elisa Giovannetti<sup>3</sup>

Tonny Lagerweij<sup>4</sup>

Amir Avan<sup>3</sup>

Daniela Campani<sup>2</sup>

Dieter Fuchs<sup>5</sup>

Henk M. Verheul<sup>3</sup>

Gerrit-Jan Schuurhuis<sup>4</sup>

Godefridus J. Peters<sup>3</sup>

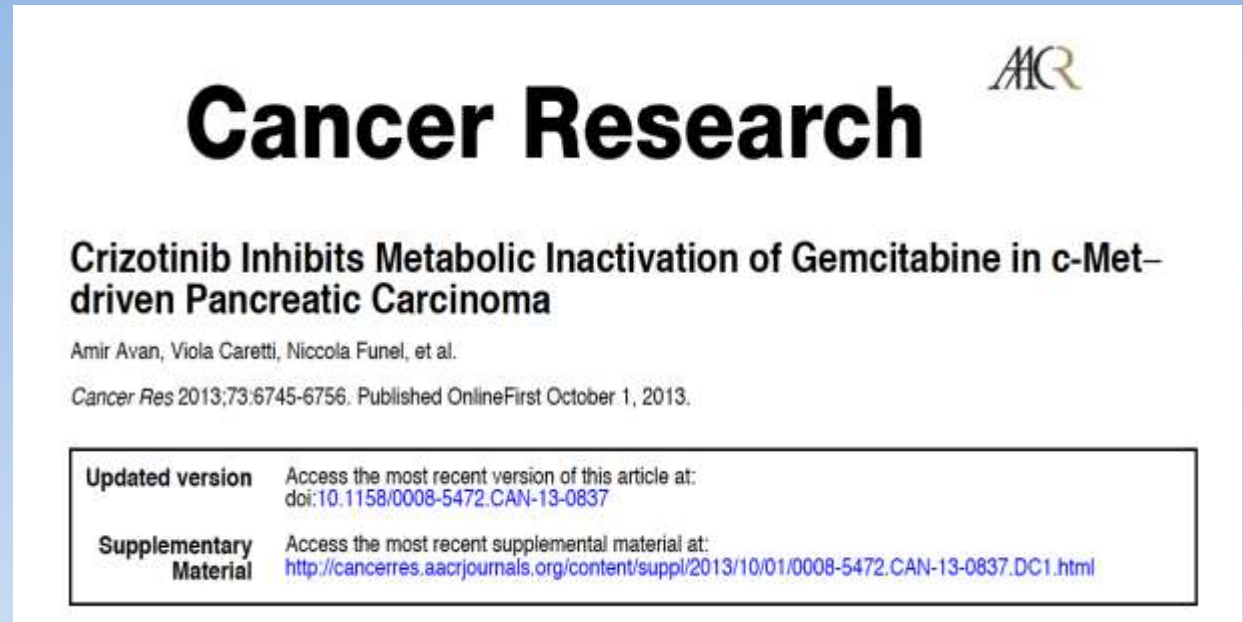
Thomas Wurdinger<sup>4</sup>

Ugo Boggi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of General and Transplant Surgery

<sup>2</sup>Division of Surgical Pathology, University of Pisa

Departments of <sup>3</sup>Medical Oncology, and <sup>4</sup>Neurosurgery & Pediatric Oncology/Hematology, VU University Medical Center; <sup>5</sup>VisualSonics, Amsterdam, the Netherlands;



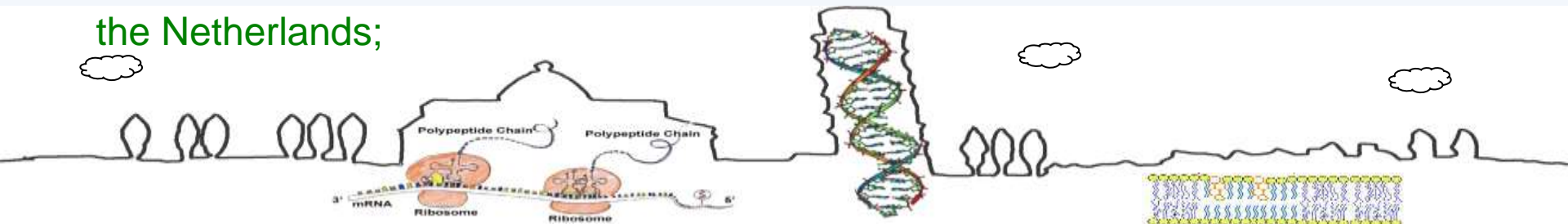
**Cancer Research**

**Crizotinib Inhibits Metabolic Inactivation of Gemcitabine in c-Met-driven Pancreatic Carcinoma**

Amir Avan, Viola Caretti, Nicola Funel, et al.

Cancer Res 2013;73:6745-6756. Published OnlineFirst October 1, 2013.

<b>Updated version</b>	Access the most recent version of this article at: <a href="https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-0837">doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-0837</a>
<b>Supplementary Material</b>	Access the most recent supplemental material at: <a href="http://cancerres.aacrjournals.org/content/suppl/2013/10/01/0008-5472.CAN-13-0837.DC1.html">http://cancerres.aacrjournals.org/content/suppl/2013/10/01/0008-5472.CAN-13-0837.DC1.html</a>



Results: 1 to 20 of 46

Page 1 of 3

1. [miR-211 Modulates Gemcitabine Activity Through Downregulation of Ribonucleotide Reductase and Inhibits the Invasive Behavior of Pancreatic Cancer Cells.](#)

Maftouh M, Avan A, Funel N, Frampton AE, Fuji H, Pelliccioni S, Castellano L, Galla V, Peters GJ, Giovannetti E.

Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2014 Apr 4;33(4-6):384-93. doi: 10.1080/15257770.2014.891741.

PMID: 24940896 [PubMed - in process]

[Related citations](#)

2. [Italian consensus guidelines for the neoplasms.](#)

Italian Association of Hospital Gastric for the Study of the Pancreas, AISP, Morana G, Zamboni G, Aroldiacono G, Canzonieri V, Casadei R, Crippa Pasquali C, Rocca R, Ventrucci M, V Neoplasm Study Group.

Dig Liver Dis. 2014 Jun;46(6):479-93. doi: PMID: 24809235 [PubMed - in process]

[Related citations](#)

3. [A polymorphism in the promoter is a advanced pancreatic cancer patient](#)

Maftouh M, Avan A, Funel N, Paolo Caponi S, Mambriani A, Boggi U, Can Pharmacogenomics. 2014 Apr;15(5):609-1

PMID: 24798718 [PubMed - in process]

[Related citations](#)

4. [Anti-diabetic properties of a non-con extendin-4, in streptozotocin-nicotina](#)

Novelli M, Canistro D, Martano M, Fi Vecoli C, Campani D, De Siena R, S Eur J Pharmacol. 2014 Apr 15;729:37-44.

PMID: 24530456 [PubMed - in process]

[Related citations](#)

5. [Role of CYB5A in pancreatic cancer prognosis and autophagy modulation.](#)

Giovannetti E, Wang Q, Avan A, Funel N, Lagerweij T, Lee JH, Caretti V, van der Velde A, Bo Wang Y, Vasile E, Peters GJ, Wurdinger T, Giaccone G.

J Natl Cancer Inst. 2014 Jan;106(1):djt346. doi: 10.1093/jnci/djt346. Epub 2013 Dec 3.

PMID: 24301457 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

6. [Synergistic interaction of novel lactate dehydrogenase inhibitors with gemcitabine against pancreatic cancer cells in hypoxia.](#)

Maftouh M, Avan A, Sciarillo R, Granchi C, Leon LG, Rani R, Funel N, Smid K, Honeywell R, U, Minutolo F, Peters GJ, Giovannetti E.

Br J Cancer. 2014 Jan 7;110(1):172-82. doi: 10.1038/bjc.2013.681. Epub 2013 Oct 31.

PMID: 24178759 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

7. [MicroRNAs cooperatively inhibit a network of tumor suppressor genes to promote pancreatic growth and progression.](#)

Frampton AE, Castellano L, Colombo T, Giovannetti E, Krell J, Jacob J, Pellegrino L, Roca-A Funel N, Gall TM, De Giorgio A, Pinho FG, Fulci V, Britton DJ, Ahmad R, Habib NA, Coombe Harding V, Knösel T, Stebbing J, Jiao LR.

Gastroenterology. 2014 Jan;146(1):268-77.e18. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.010. Epub 2013 Oct 9.

PMID: 24120476 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

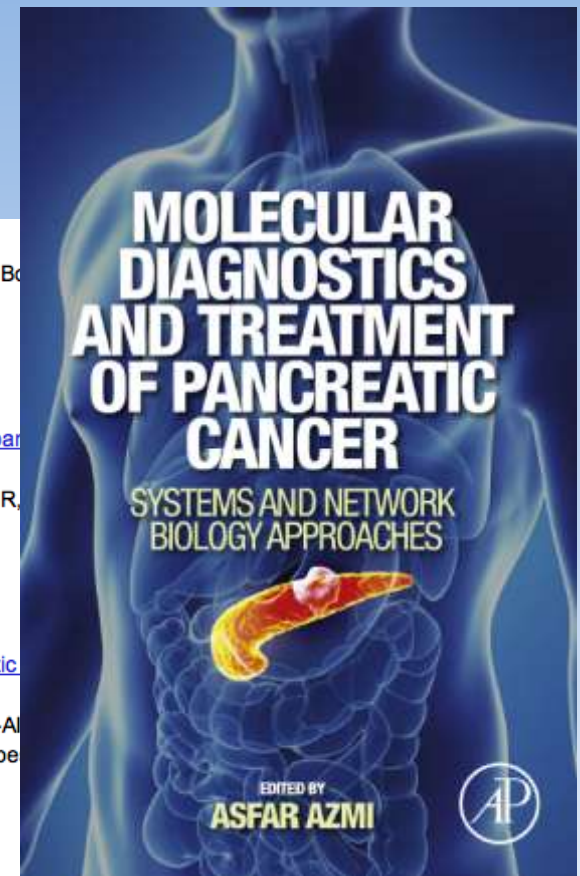
8. [Does thyroid peroxidase provide an antigenic link between thyroid autoimmu](#)

Muller I, Giani C, Zhang L, Grennan-Jones FA, Fiore E, Belardi V, Rosellini V Giustarini E, Lewis MD, Bakhsh AD, Roncella M, Ghilli M, Vitti P, Dayan CM, Int J Cancer. 2014 Apr 1;134(7):1706-14. doi: 10.1002/ijc.28493. Epub 2013 Oct 15.

PMID: 24114667 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

# UP TO DATE 2014

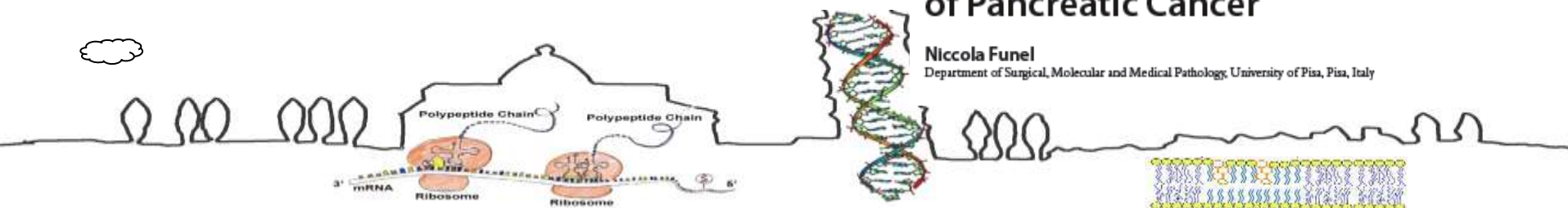


## CHAPTER 2

### Advances in Primary Cell Culture of Pancreatic Cancer

Nicola Funel

Department of Surgical, Molecular and Medical Pathology, University of Pisa, Pisa, Italy





## Workshop Aoup-Unipi su ricerca clinica e innovazione: la presentazione in Rettorato



Saranno più di quaranta i progetti di ricerca e di sperimentazione clinica nel campo delle scienze della vita che l'Università di Pisa e l'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana illustreranno al pubblico nel primo workshop su "Clinical Research and Innovation" (vedi programma e locandina allegati). L'incontro, che si terrà venerdì 4 luglio nell'Aula Magna del Polo Fibonacci dalle ore 9 alle 19, è rivolto in modo specifico ai rappresentanti delle aziende, dei distretti, dei poli di innovazione e agli investitori, ed è aperto alla partecipazione di tutti i cittadini interessati. Organizzata dal Dipartimento Integrato Interistituzionale-Dipint, nuova struttura dell'Università di Pisa e dell'AOUP, e inquadrata tra le attività del programma regionale per la promozione e lo sviluppo dell'innovazione clinica in Toscana, l'iniziativa è stata presentata a Palazzo alla Giornata (nella foto) dal rettore Massimo Augello, dal direttore generale dell'AOUP, Carlo Tomassini, dal prorettore per la Ricerca Clinica e Innovazione, Paolo Tomassini, dal Rettore dell'Università di Pisa, Francesco Di Girolamo, dal Direttore del Dipartimento Integrato Interistituzionale-Dipint, Elena Perini, e dal responsabile dell'Ufficio Valorizzazione della Ricerca-Dipint, Cristiana Barghini.

Il format dell'incontro sarà basato su presentazioni sintetiche, che permetteranno di conoscere da vicino lo stato dell'arte e le ricadute cliniche e socio-economiche delle numerose attività di ricerca e di sperimentazione clinica portate avanti con successo ed inoltre, spin-off nate all'Università di Pisa negli ultimi anni illustreranno i risultati medici, farma-biotech e ICT. Oltre a tutti i settori e i dipartimenti dell'area medica, anche settori correlati.

efficacia da parte dei due enti nel settore delle scienze della vita. Durante la giornata delle loro attività, con particolare riferimento ad applicazioni terapeutiche, dispositivi sono coinvolti il dipartimento di Farmacia e alcuni Centri di Ateneo impegnati su temi di workshop sarà arricchito dagli interventi di due prestigiosi ospiti internazionali: Serena Smerzi, co-direttore del "MIT-Italy Program", il programma che coordina le collaborazioni scientifiche tra il Massachusetts Institute of Technology e gli atenei italiani, a cui l'Università di Pisa è stata l'unica finora ad aderire; e Mark Cotocchia, vice presidente e capo dell'Ufficio per l'Innovazione della Henry Ford Health System, l'istituto che potrebbe presto intraprendere un analogo percorso di collaborazione con l'Ateneo pisano. I due ospiti ripeteranno la loro esperienza sul grande potenziale di regolatori.

"L'evento - ha commentato il rettore Massimo Augello - rappresenta un'occasione per le aziende di confrontarsi con i migliori ricercatori di eccellenza e per progettare con loro collaborazioni scientifiche, progetti di ricerca, attività di sperimentazione e valorizzazione clinica, opportunità di investimento. Con questa iniziativa nel campo del trasferimento tecnologico, contiamo inoltre di identificare delle buone idee, che potranno poi essere accompagnate in un percorso di brevettazione, così come di creazione di start-up innovative in un settore che dimostra ampi spazi di sviluppo e di crescita".

Ricerca Clinica e Innovazione tecnologica - ha concluso il direttore generale dell'AOUP Carlo Tomassini - sono infatti un binomio inscindibile per la salute del futuro e

Con questa iniziativa nel campo del trasferimento tecnologico, contiamo inoltre di identificare delle buone idee, **che potranno poi essere accompagnate** in un percorso di brevettazione, **così come di creazione di start-up innovative** in un settore che dimostra ampi spazi di sviluppo e di crescita".

# Start-Up AIRC 2014

P.I Dr Elisa Giovannetti  
Dr. Niccola Funel

5 Years 2014-2018

€ 750.000,00

