



education
Istituto Europeo di Oncologia



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA

Biologia computazionale e nuove modalità di approccio terapeutico al trattamento del tumore mammario

1st conquer breast
Milano, 15/09/2017

Gabriele Zoppoli, MD, PhD
Department of Internal Medicine
Ospedale Policlinico San Martino
Genova, IT

14,15,16 Settembre 2017
Milano
IEO - ISTITUTO EUROPEO ONCOLOGICO
Via Giuseppe Ripamonti, 435



IEO education
European Institute of Oncology

Outline:

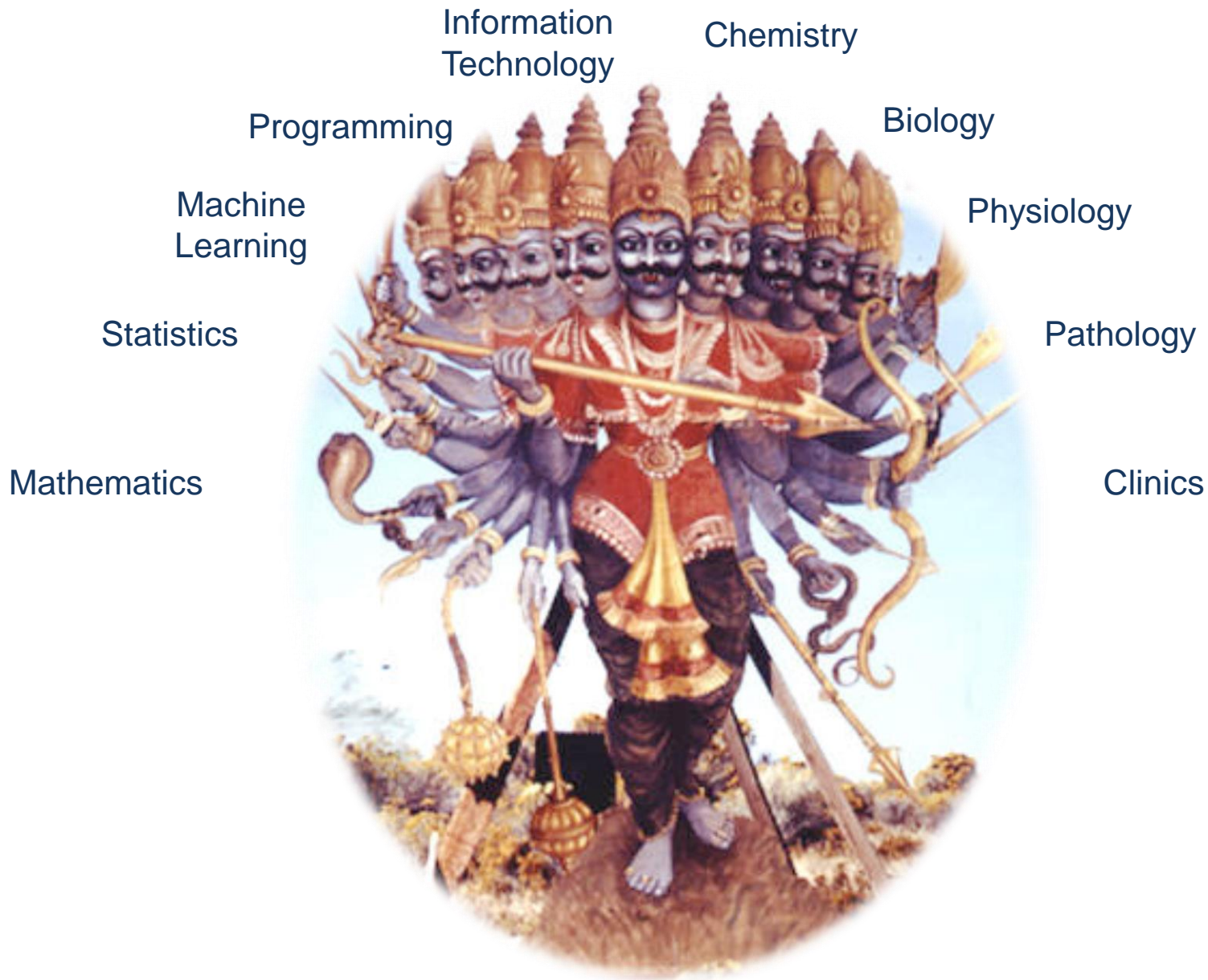
- Introduzione
- Dalla ricerca di base alla realtà clinica
- Futuri possibili: big data e intelligenze artificiali
- Conclusioni

Outline:

- Introduzione
- Dalla ricerca di base alla realtà clinica
- Futuri possibili: big data e intelligenze artificiali
- Conclusioni

Comp Bio ≠ Bioinformatics ≠ Biostats ≠ ...

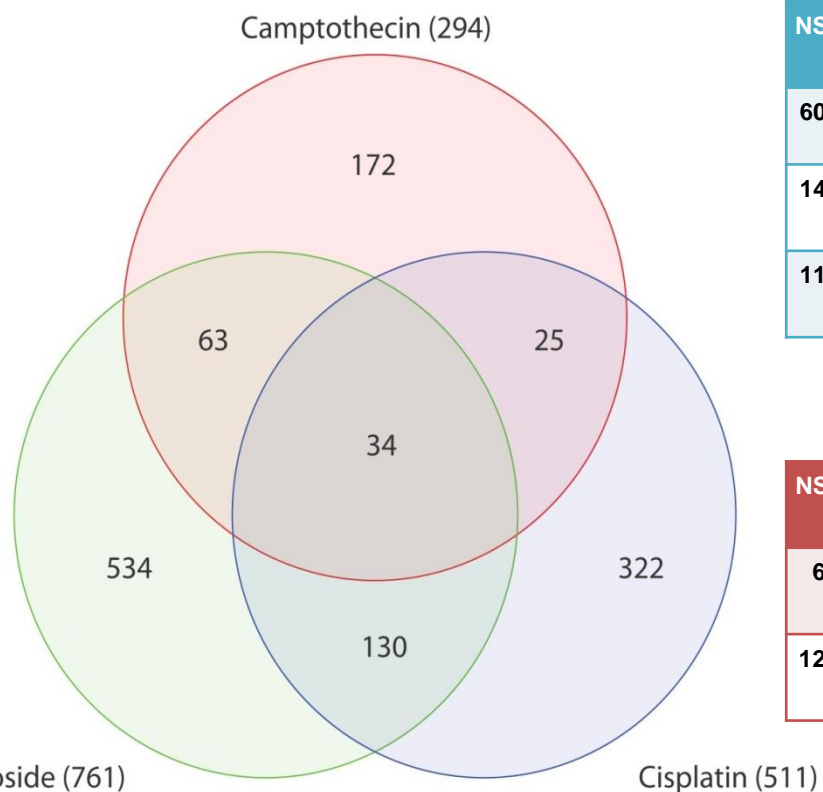
La biologia computazionale è:



Outline:

- Introduzione
- Dalla ricerca di base all'utilità clinica
- Futuri possibili: big data e intelligenze artificiali
- Conclusioni

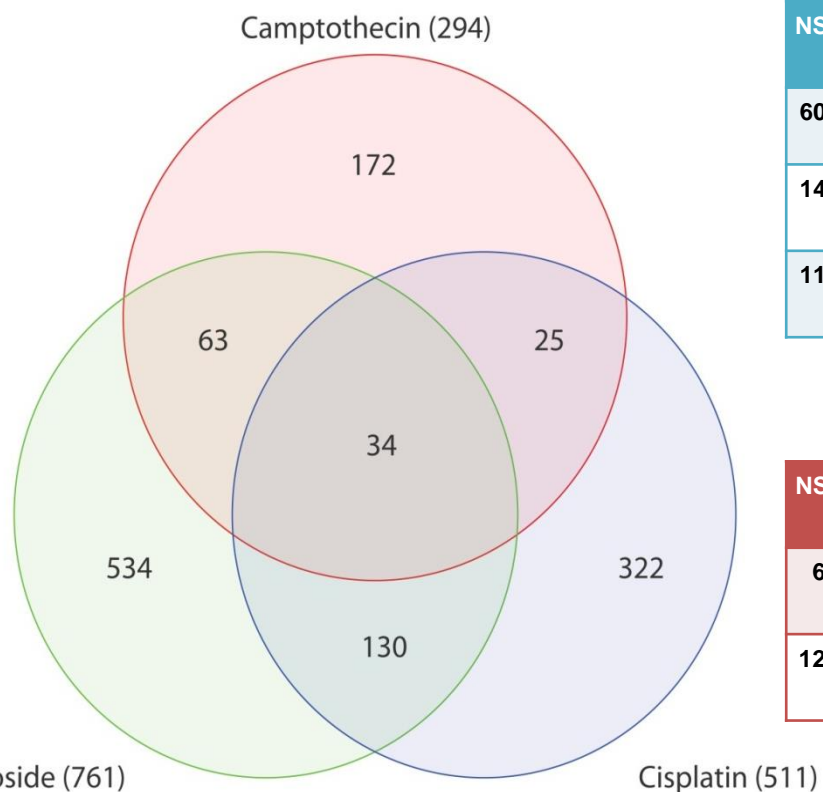
Dalla ricerca di base... SLFN11 e DDAs



NSC	Chemical Name	Category	r	P value	FDR ¹
609699	Topotecan	Topoisomerase I inhibitor	0.714	2.2x10 ⁻¹⁰	1.9x10 ⁻⁹
141540	Etoposide	Topoisomerase II inhibitor	0.533	1.4 x10 ⁻⁵	2.2x10 ⁻¹⁰
119875	Cisplatin	Alkylating agents at N7 guanine	0.619	1.7 x10 ⁻⁷	5.4x10 ⁻⁶

NSC	Chemical Name	Category	r	P value	FDR
67574	Vincristine	Tubulin active antimitotic agent	0.067	n.s.	n.s.
125973	Taxol	Tubulin active antimitotic agent	-0.100	n.s.	n.s.

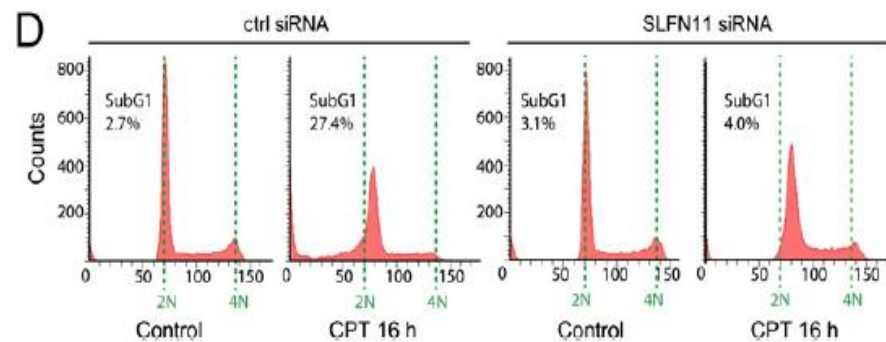
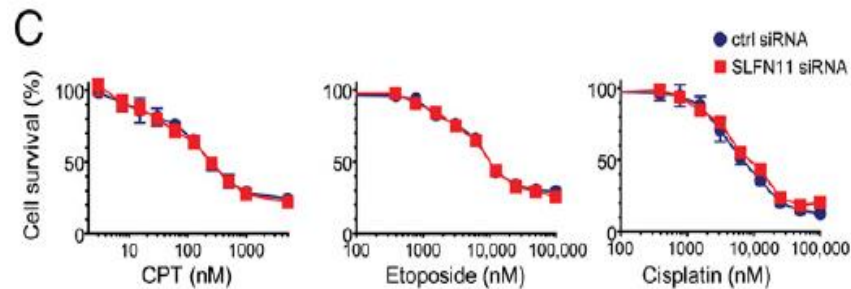
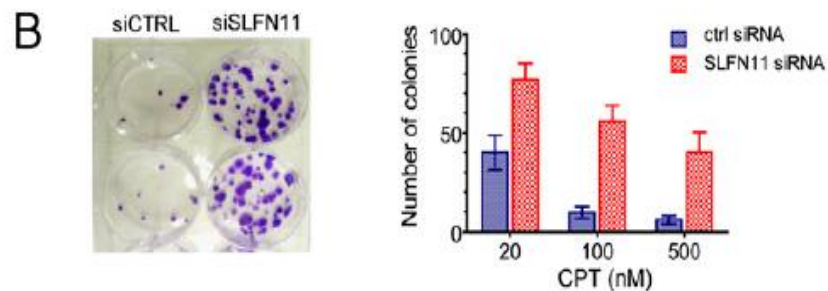
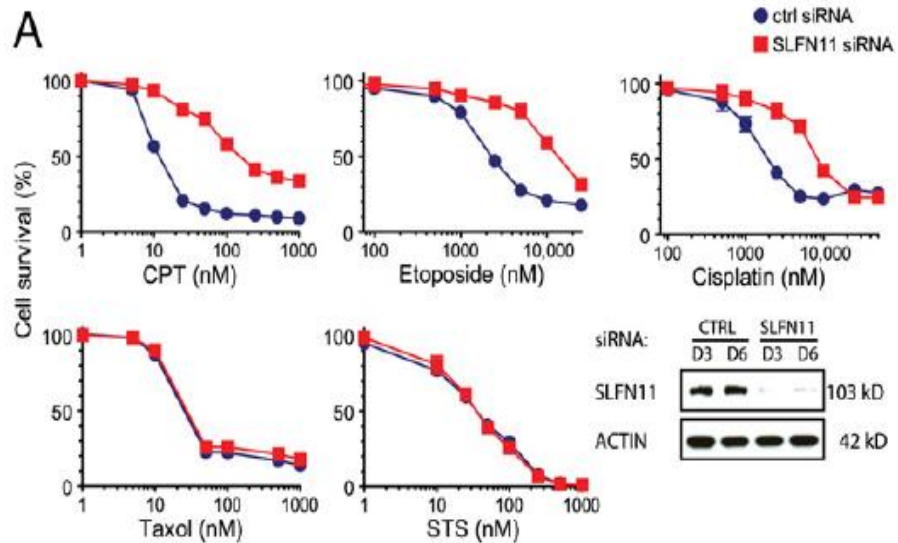
Dalla ricerca di base... SLFN11 e DDAs



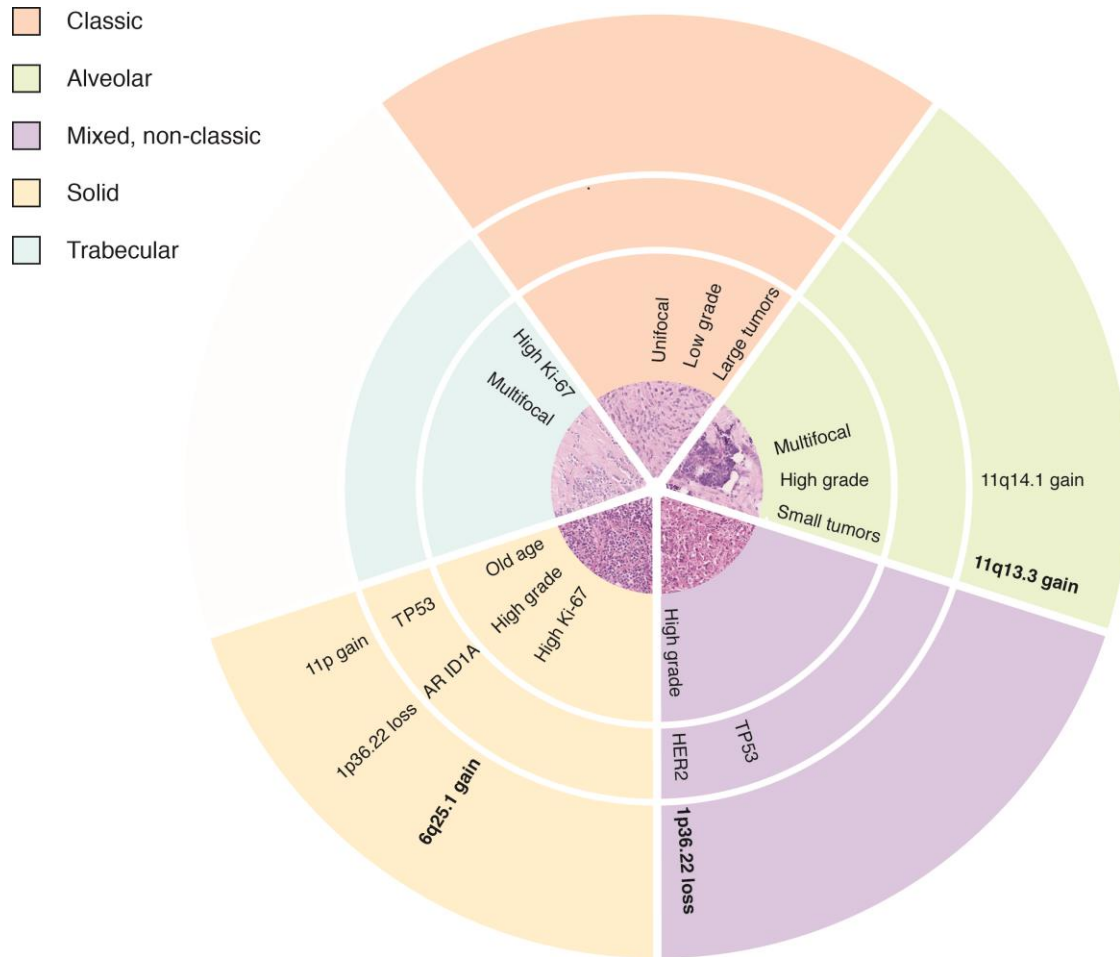
NSC	Chemical Name	Category	r	P value	FDR ¹
609699	Topotecan	Topoisomerase I inhibitor	0.714	2.2x10 ⁻¹⁰	1.9x10 ⁻⁹
141540	Etoposide	Topoisomerase II inhibitor	0.533	1.4 x10 ⁻⁵	2.2x10 ⁻¹⁰
119875	Cisplatin	Alkylating agents at N7 guanine	0.619	1.7 x10 ⁻⁷	5.4x10 ⁻⁶

NSC	Chemical Name	Category	r	P value	FDR
67574	Vincristine	Tubulin active antimitotic agent	0.067	n.s.	n.s.
125973	Taxol	Tubulin active antimitotic agent	-0.100	n.s.	n.s.

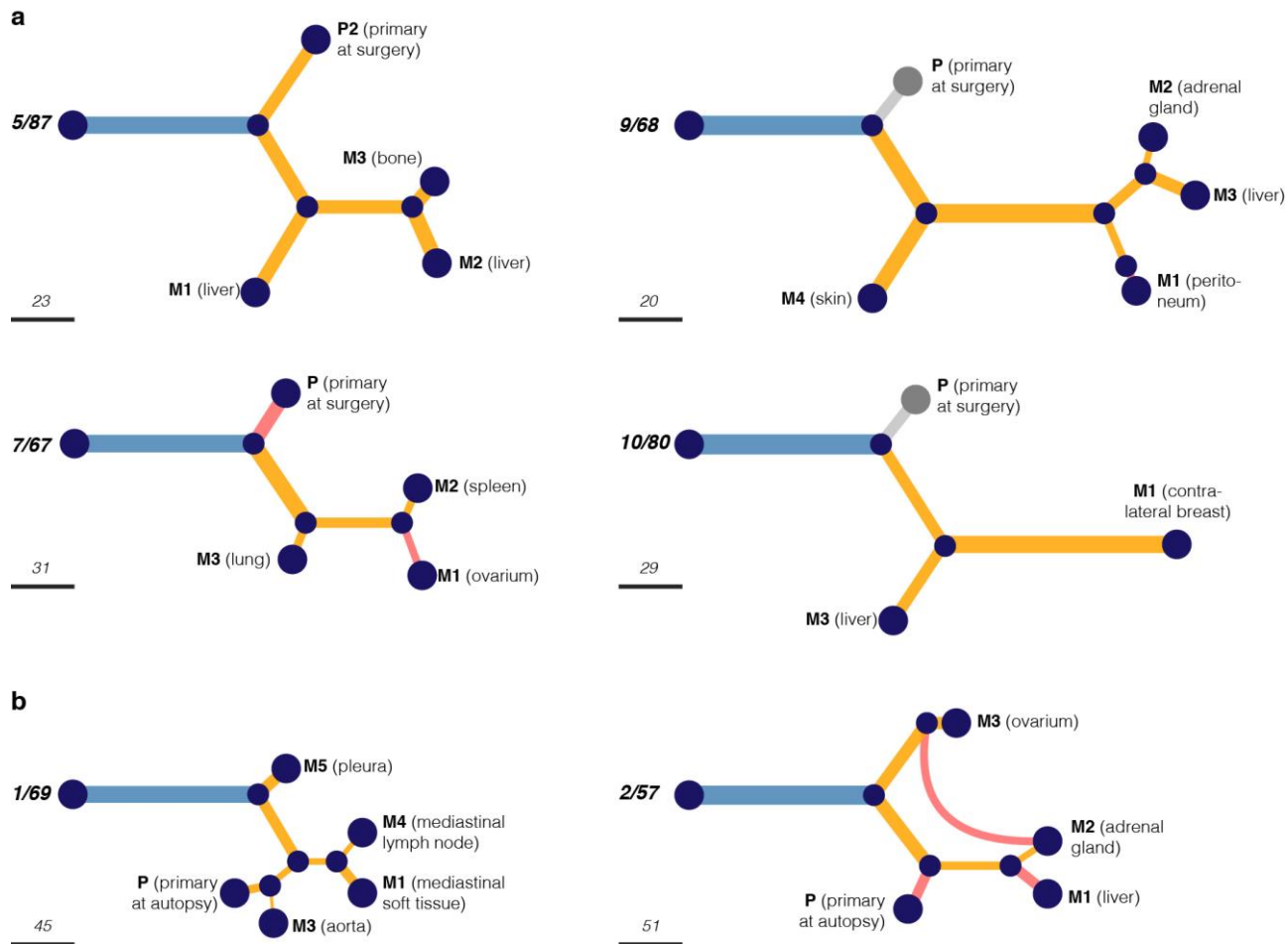
SLFN11 e DDAs (2)



All'analisi di neoplasie primarie ("the snapshot era")...



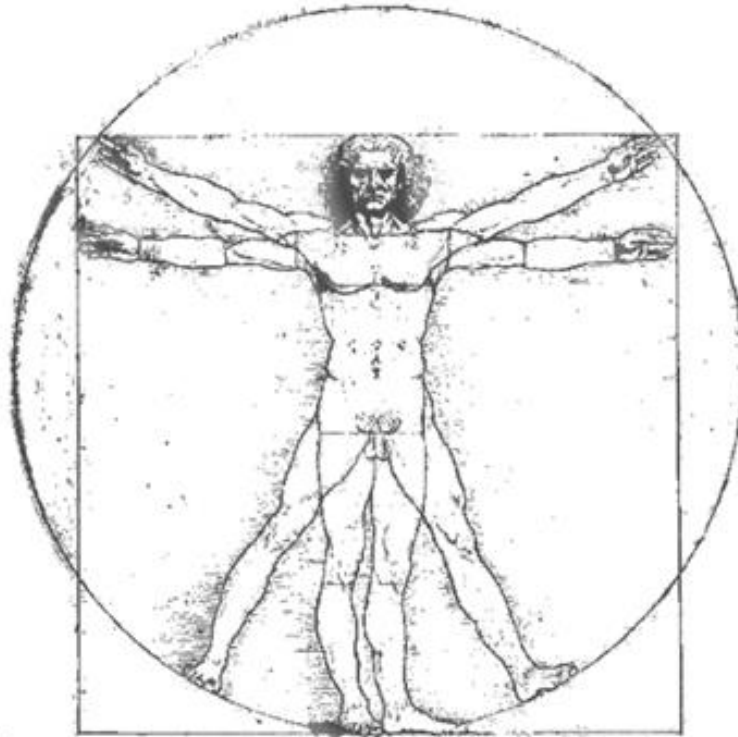
AI multisampling spazio-temporale (the “panoramic era”)



Ad analisi dinamiche, non invasive (“interception era”):

Tumor-derived:

- CTC
- ctDNA
- Exosomes
- miRNA
- Metabolites
- Soluble factors



Tumor-influenced:

- White blood cells
- Platelets
- Chemokines
- Microbiota
- Metabolites
- Soluble factors

Studi clinici “genomically informed”: 1° generazione

TRIAL	Tecnologia	N screenati	N matched th.	Outcome
SAFIR-01	Sanger + aCGH	423	55 (13%)	ORR = 9% (4/55)
SHIVA	NGS + aCGH + IHC	741	96 (13%)	HR = 0.88 (vs SOC)
PM IMPACT	Targeted NGS	1893	84(4%)	ORR = 19%
MOSCATO-01	NGS + aCGH	1100	199 (18%)	ORR = 11%
MDACC	NGS	2000	83 (4%)	NR

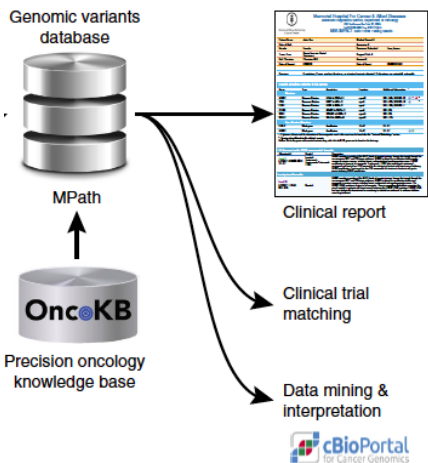
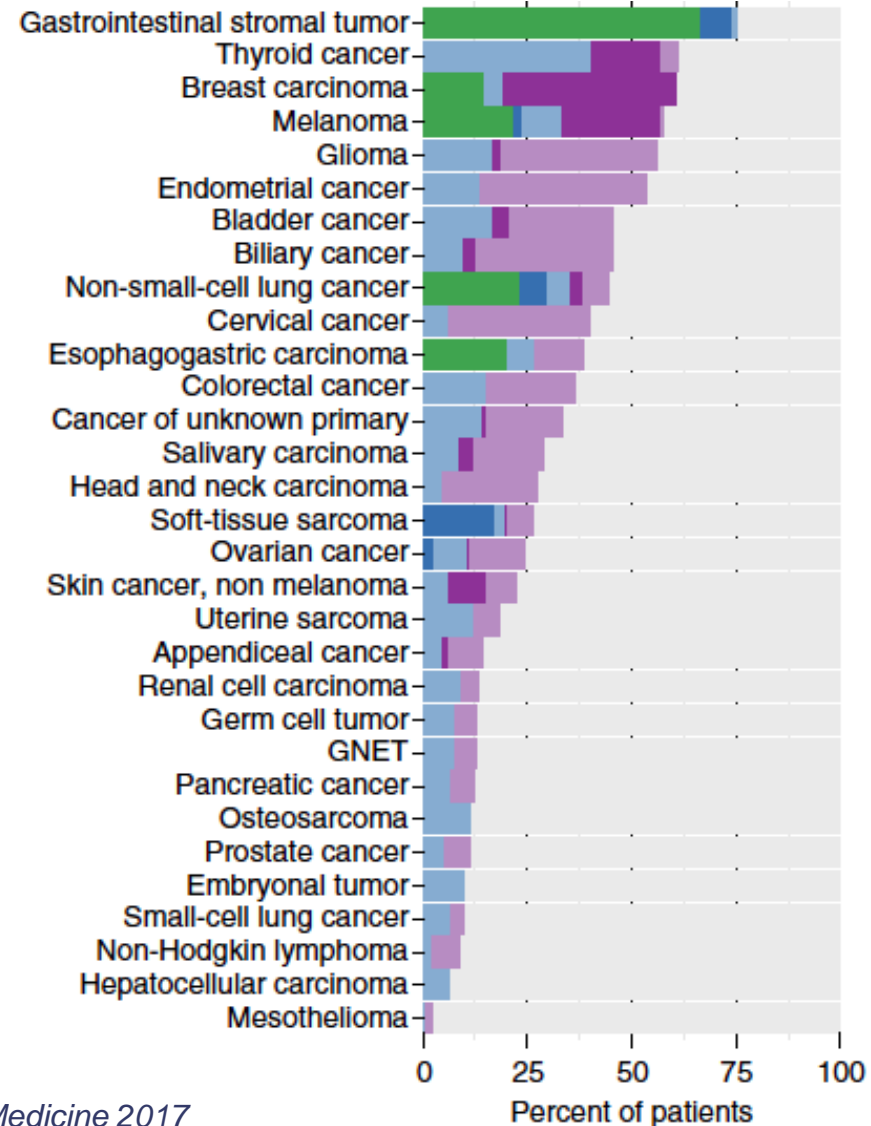
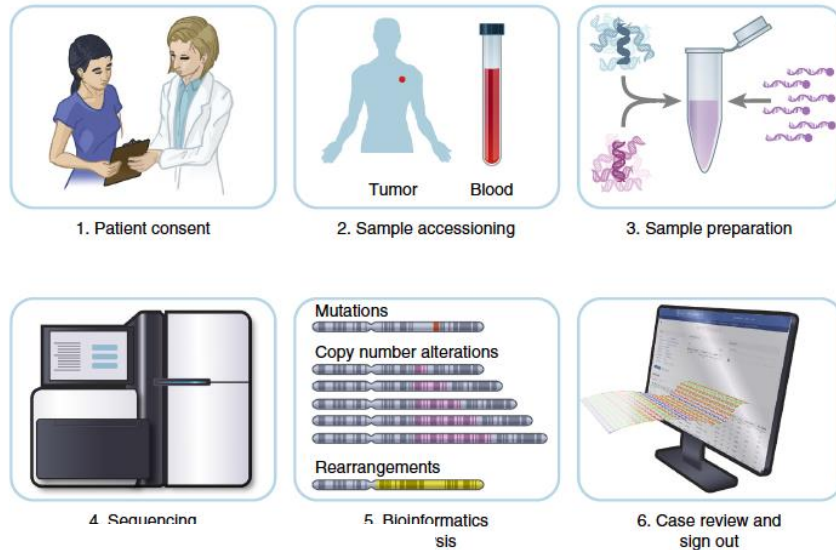
MAP consensus: “There is no evidence that the use of a large panel of genes improves outcome in patients with metastatic cancer, when compared with standard panels”

Studi clinici “genomically informed”: 1° generazione

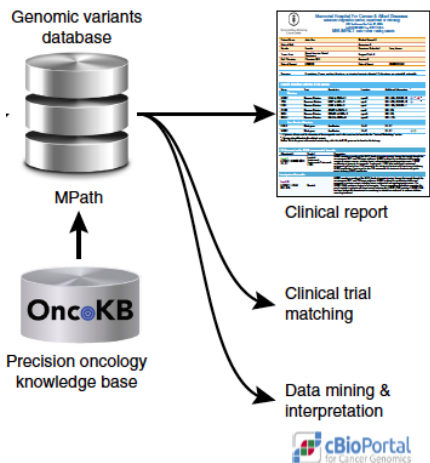
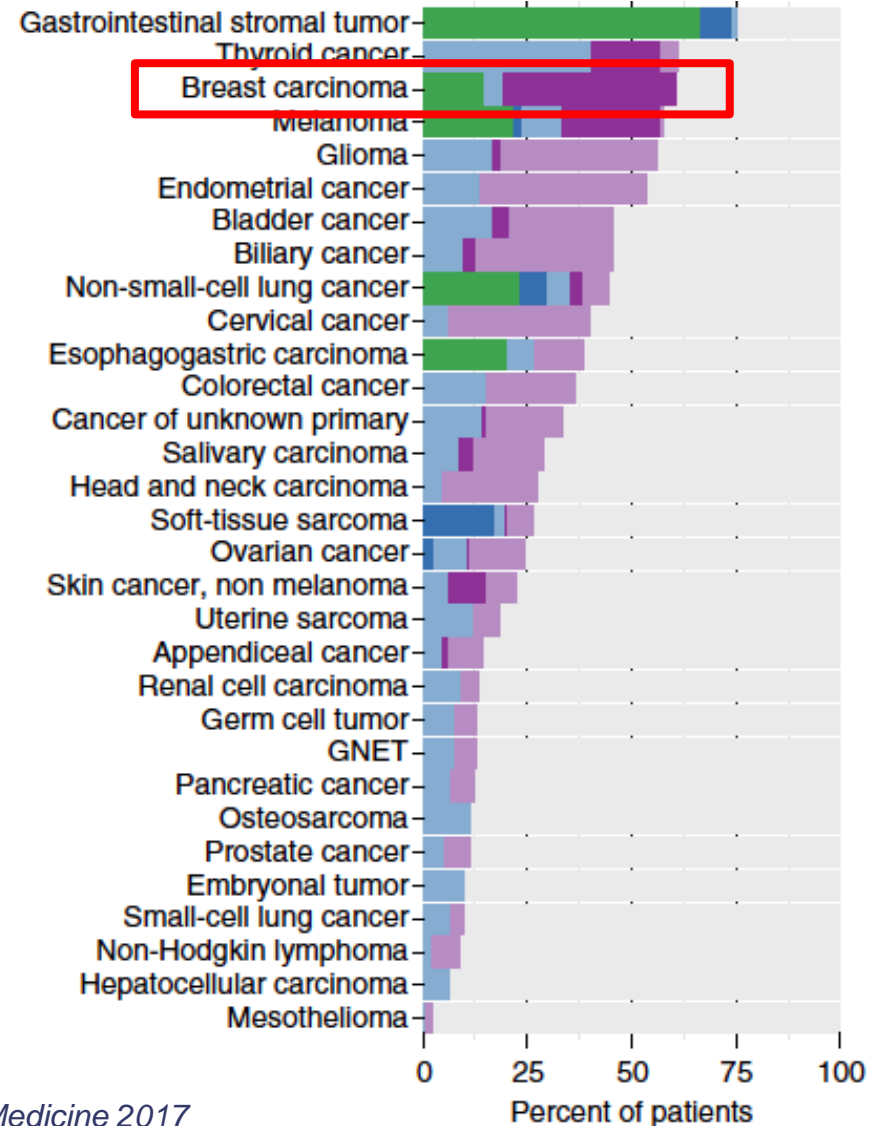
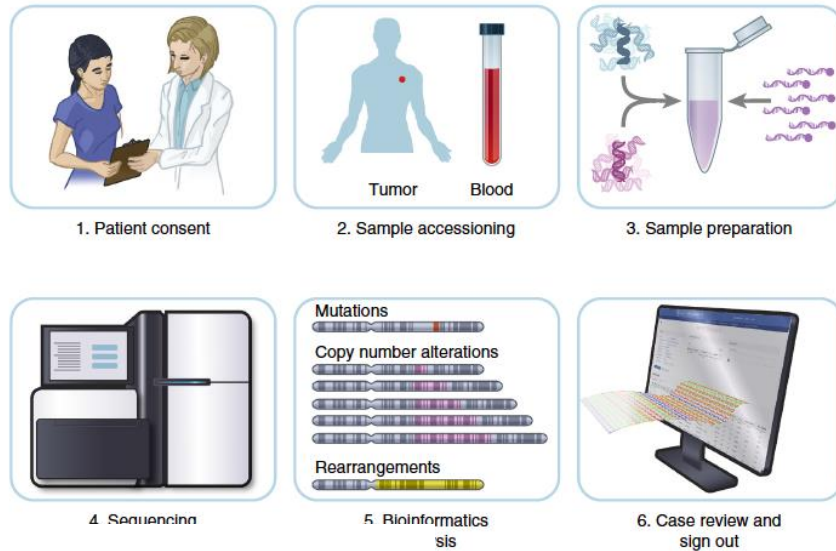
TRIAL	Tecnologia	N screenati	N matched th.	Outcome
SAFIR-01	Sanger + aCGH	423	55 (13%)	ORR = 9% (4/55)
SHIVA	NGS + aCGH + IHC	741	96 (13%)	HR = 0.88 (vs SOC)
PM IMPACT	Targeted NGS	1893	84(4%)	ORR = 19%
MOSCATO-01	NGS + aCGH	1100	199 (18%)	ORR = 11%
MDACC	NGS	2000	83 (4%)	NR

MAP consensus: “There is no evidence that the use of a large panel of genes improves outcome in patients with metastatic cancer, when compared with standard panels”

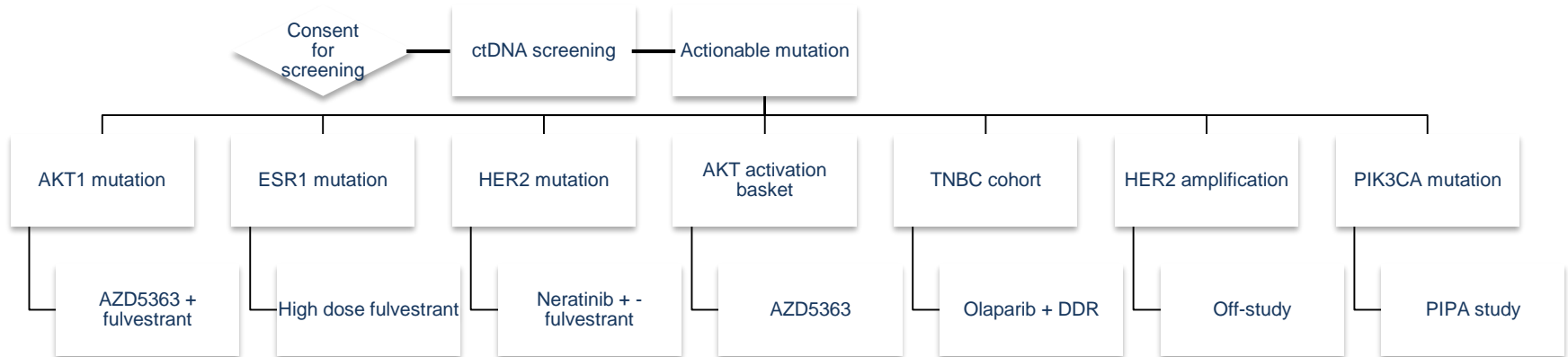
Studi clinici “genomically informed”: 2° generazione



Studi clinici “genomically informed”: 2° generazione



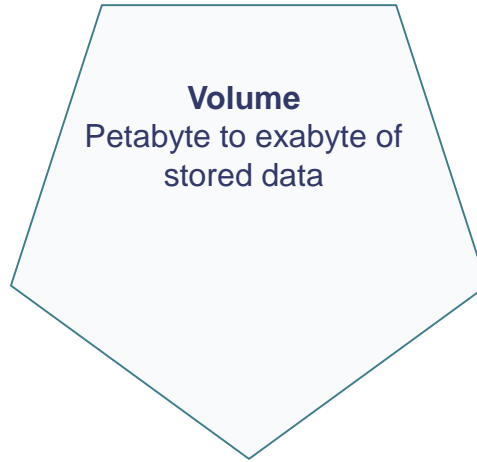
Verso l'utilità clinica, un esempio *ongoing*: UK Plasma Match



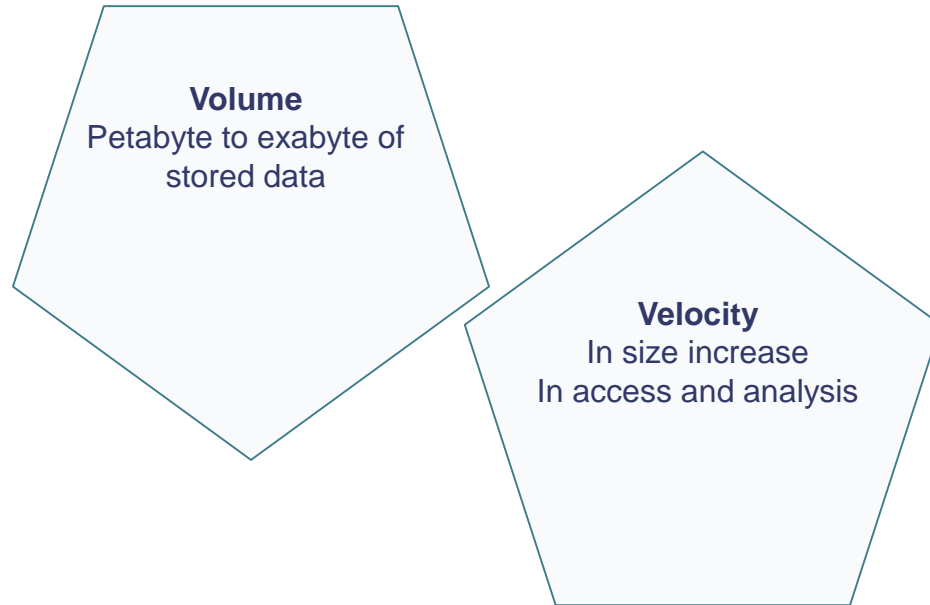
Outline:

- Introduzione
- Dalla ricerca di base alla realtà clinica
- **Futuri possibili: big data e intelligenze artificiali**
- Conclusioni

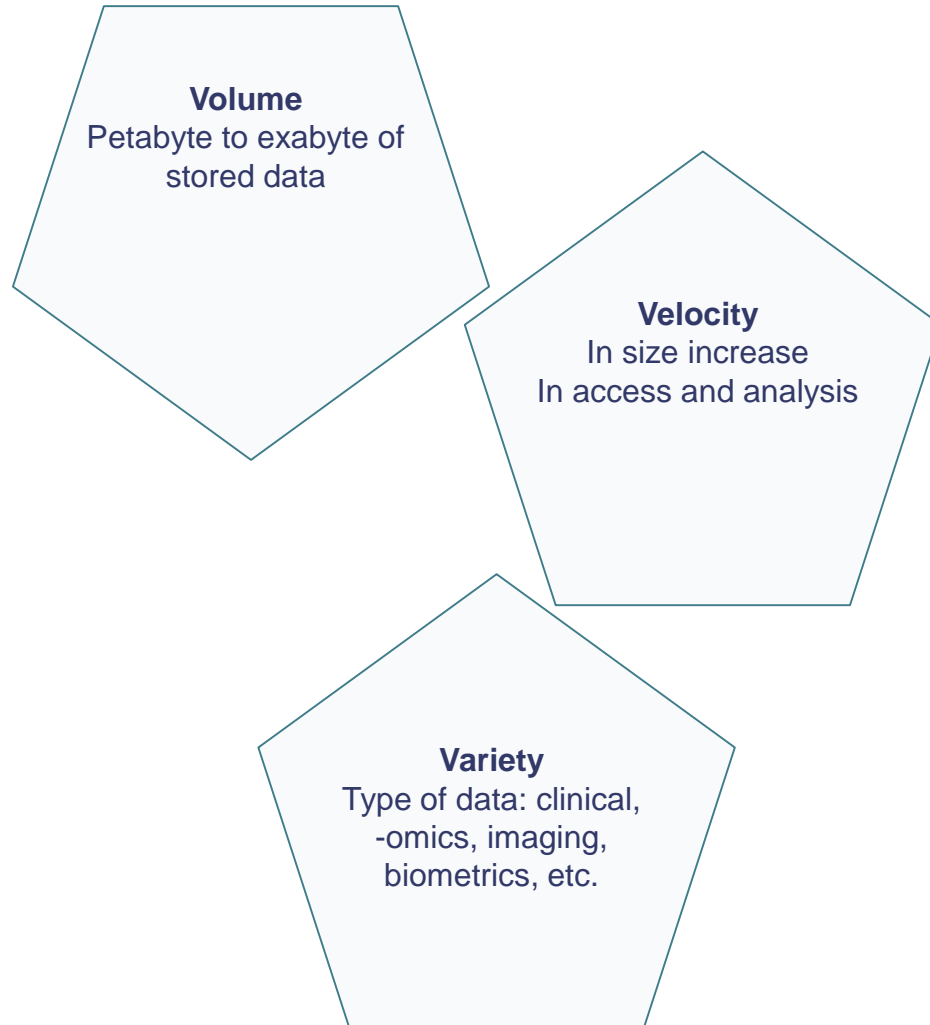
Le 5 “V” dei BHD:



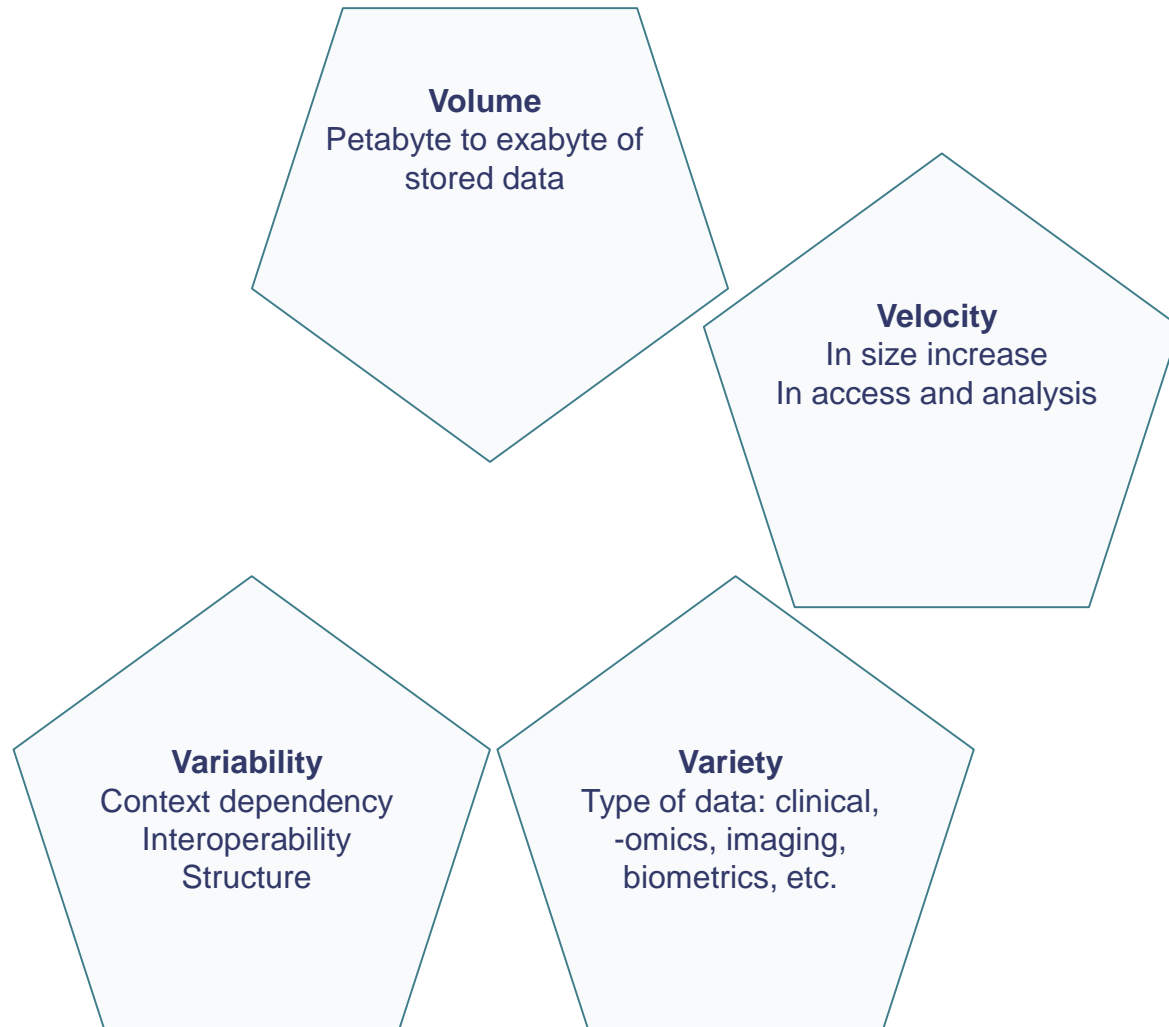
Le 5 “V” dei BHD:



Le 5 “V” dei BHD:

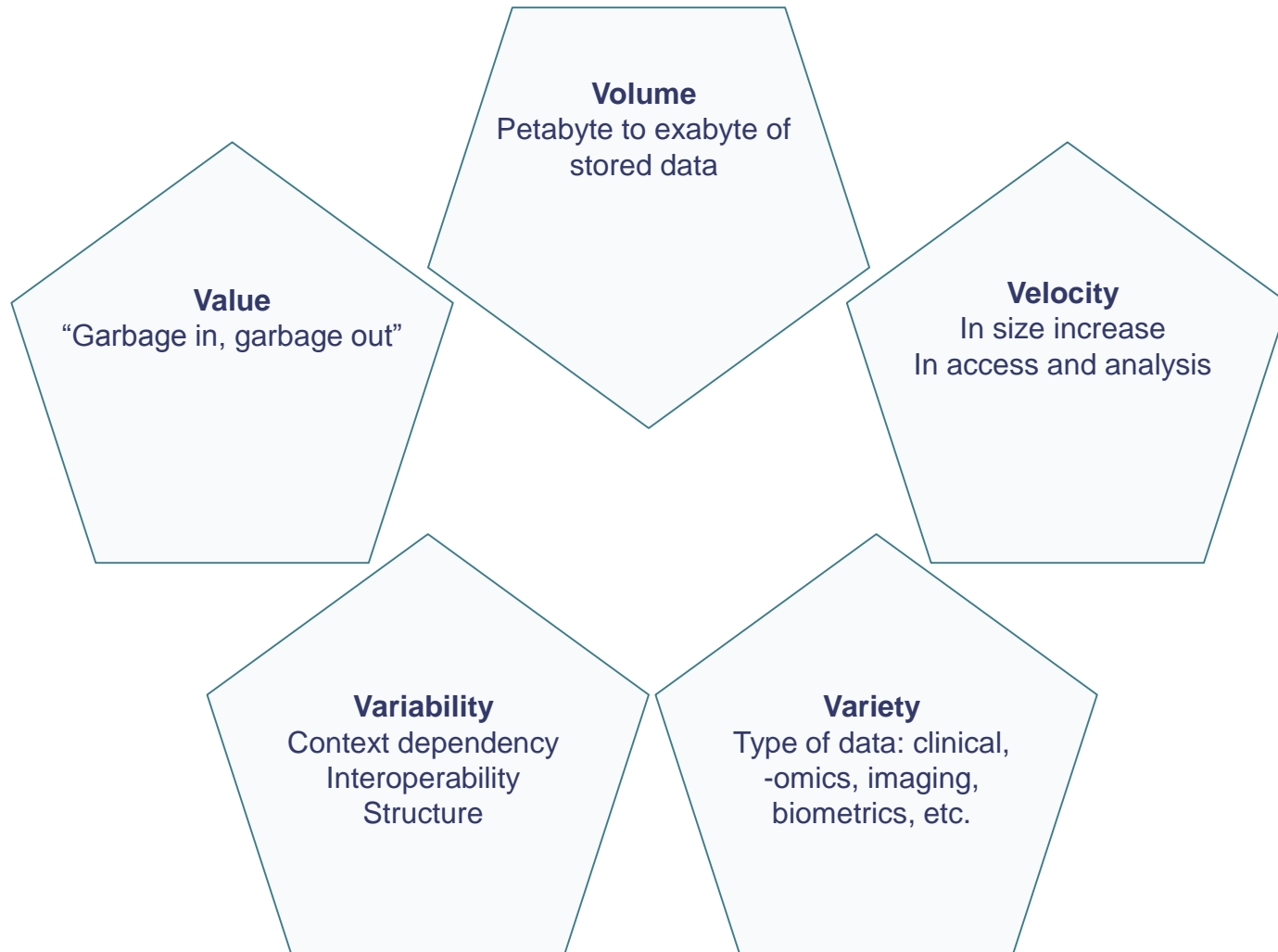


Le 5 “V” dei BHD:



From an interview with Anil Jain, Chief Medical Officer at IBM Watson Health

Le 5 “V” dei BHD:



From an interview with Anil Jain, Chief Medical Officer at IBM Watson Health

BHD: proiezioni per il 2025

Data phase	Astronomy	Twitter	YouTube	Genomics
Acquisition	25 zettabytes/year	0.5-1.5 billion tweets/year	500-900 million hours/year	1 zettabytes/year
Storage	1 EB/year	1-17 PB/year	1-2 EB/year	2-40 EB/year
Analysis	In situ data reduction	Topic and sentiment mining	Limited requirements	Heterogeneous data and analysis
	Real-time processing	Metadata analysis		Variant calling, ~ 2 trillion CPU hours
	Massive volumes			Genome alignment, ~ 10.000 trillion CPU hours
Distribution	Dedicated lines from antennae to server (600 TB/s)	Small units of distribution	Major component of modern user bandwidth (10 MB/s)	Many small (10 Mb/s) and fewer massive (10 TB/s) data movements

BHD: proiezioni per il 2025

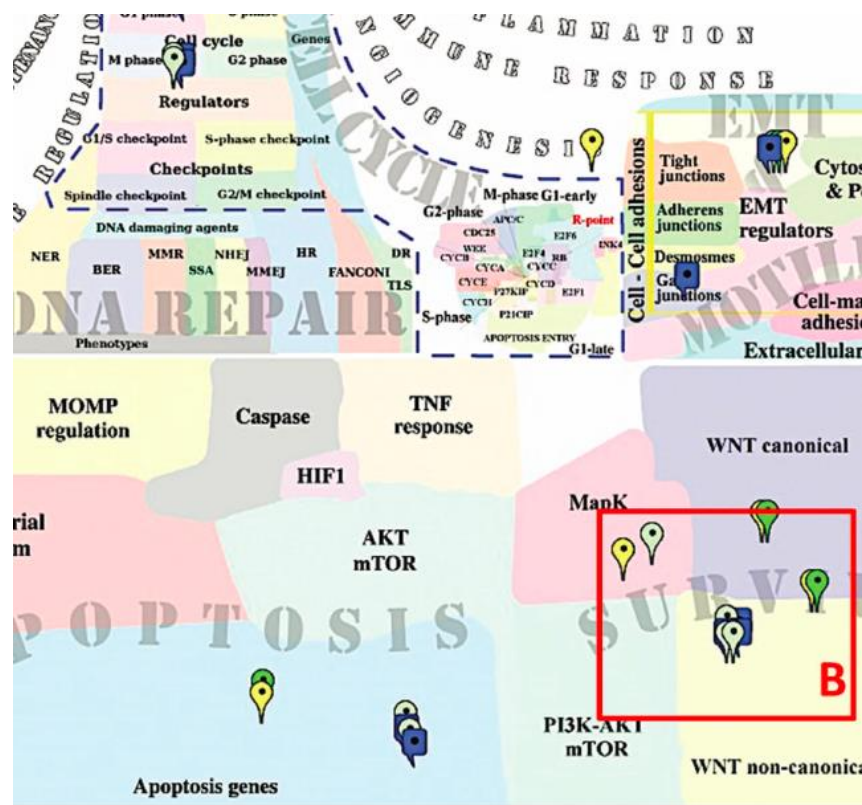
Data phase	Astronomy	Twitter	YouTube	Genomics
Acquisition	25 zettabytes/year	0.5-1.5 billion tweets/year	500-900 million hours/year	1 zettabytes/year
Storage	1 EB/year	1-17 PB/year	1-2 EB/year	2-40 EB/year
Analysis	In situ data reduction	Topic and sentiment mining	Limited requirements	Heterogeneous data and analysis
	Real-time processing	Metadata analysis		Variant calling, ~ 2 trillion CPU hours
	Massive volumes			Genome alignment, ~ 10.000 trillion CPU hours
Distribution	Dedicated lines from antennae to server (600 TB/s)	Small units of distribution	Major component of modern user bandwidth (10 MB/s)	Many small (10 Mb/s) and fewer massive (10 TB/s) data movements

Creazione di database integrati interrogabili...

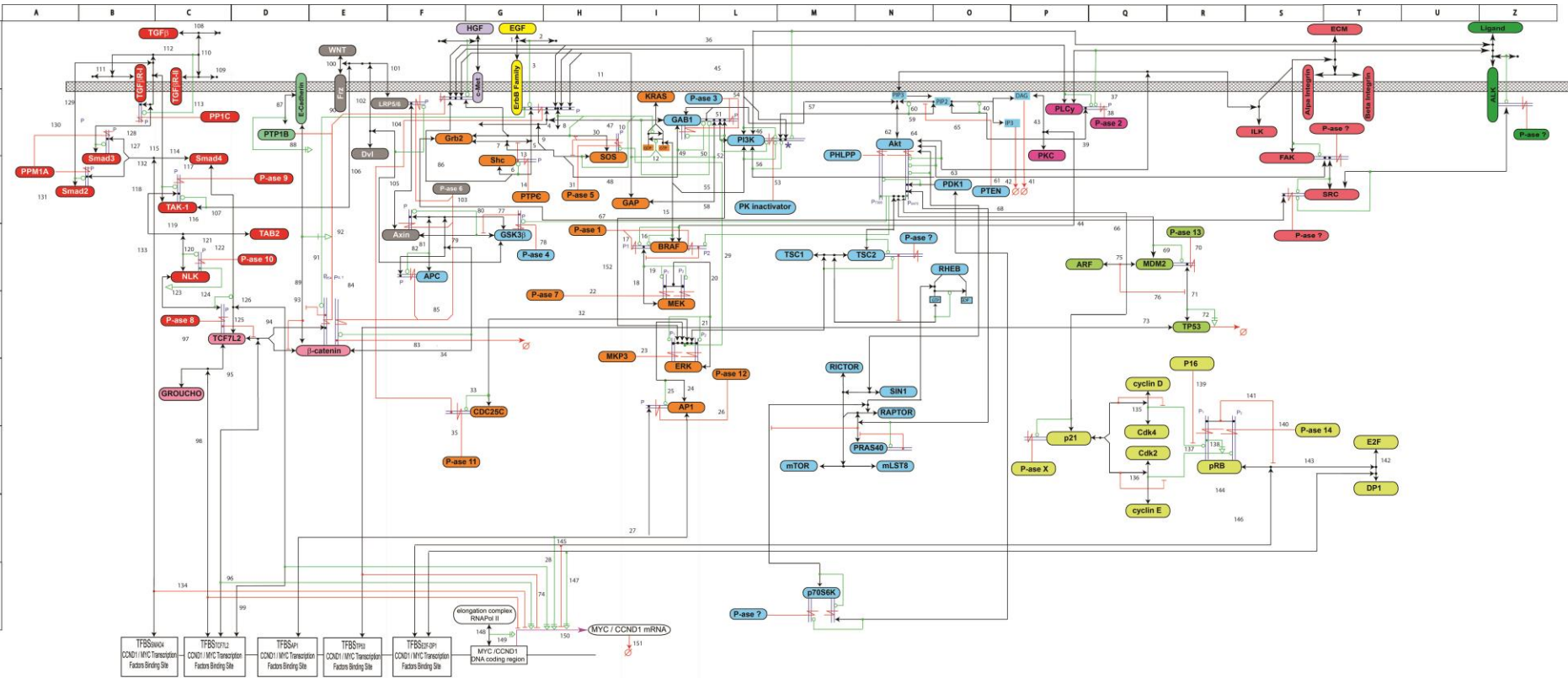
AACR GENIE Consortium



ACSN



Simulazione di sistemi cellulari *in silico*...

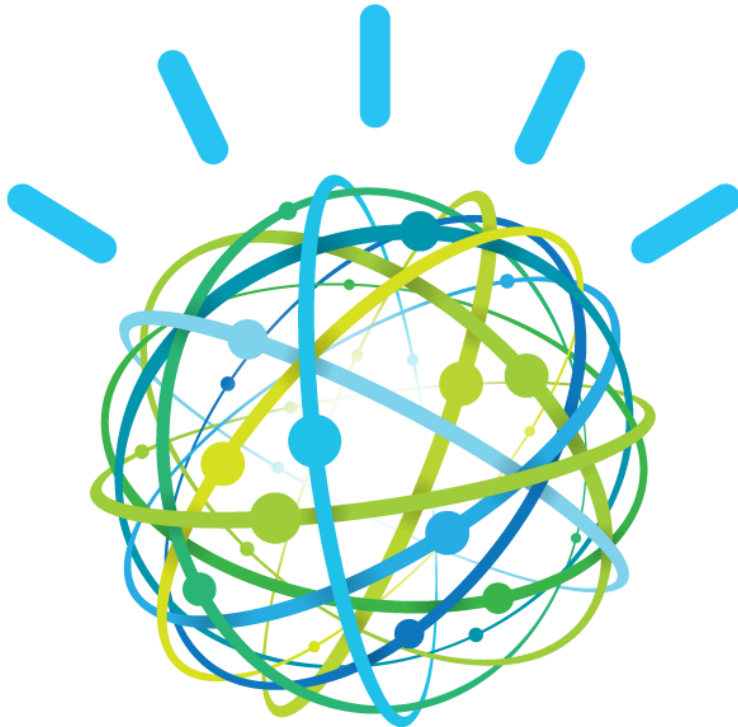


Le intelligenze artificiali:

Weak AI: “Non-sentient artificial intelligence focused on narrow tasks”

Strong AI: “Exhibits behavior as skillful and flexible as humans do”

IBM Watson for Health (WAI)



Google DeepMind (long-term SAI)



DeepMind

SWOT analysis: il futuro della computational biology

Analisi simultanea di
molteplici varianti rapida e
relativamente economica

Integrazione genoma-fenoma
per indirizzare verso terapie
personalizzate

Migliore comprensione
fisiopatologica delle patologie

S

SWOT analysis: analisi genetiche e BHD

Analisi simultanea di molteplici varianti rapida e relativamente economica

Integrazione genoma-fenoma per indirizzare verso terapie personalizzate

Migliore comprensione fisiopatologica delle patologie

S

Al momento non chiaro rapporto costo/beneficio fuori dai trial clinici

Limitate alla disponibilità di farmaci (utilità medica?)

Tecnologie in rapida evoluzione, con breve emivita degli investimenti

W

SWOT analysis: analisi genetiche e BHD

Analisi simultanea di molteplici varianti rapida e relativamente economica

Integrazione genoma-fenoma per indirizzare verso terapie personalizzate

Migliore comprensione fisiopatologica delle patologie

S

Al momento non chiaro rapporto costo/beneficio fuori dai trial clinici

Limitate alla disponibilità di farmaci (utilità medica?)

Tecnologie in rapida evoluzione, con breve emivita degli investimenti

W

O

Enorme potenzialità a livello di ricerca traslazionale

Colloquio tra realtà diverse per stabilire standard e database comuni

Creazione di reti per studi clinici innovativi e personalizzati

SWOT analysis: analisi genetiche e BHD

Analisi simultanea di molteplici varianti rapida e relativamente economica

Integrazione genoma-fenoma per indirizzare verso terapie personalizzate

Migliore comprensione fisiopatologica delle patologie

S

Al momento non chiaro rapporto costo/beneficio fuori dai trial clinici

Limitate alla disponibilità di farmaci (utilità medica?)

Tecnologie in rapida evoluzione, con breve emivita degli investimenti

W

Utilizzo improprio di dati personali

T

Creazione di ansia nei pazienti e nelle famiglie

Sfruttamento commerciale difficilmente controllabile da parte del mondo accademico

Rischio di “hype” mediatico a scapito degli effettivi benefici

O

Enorme potenzialità a livello di ricerca traslazionale

Colloquio tra realtà diverse per stabilire standard e database comuni

Creazione di reti per studi clinici innovativi e personalizzati

Outline:

- Introduzione
- Dalla ricerca di base alla realtà clinica
- Futuri possibili: big data e intelligenze artificiali
- Conclusioni

Conclusioni:

- Grande potenziale della biologia computazionale
- Necessità di integrazione delle competenze
- I nuovi *curricula* medici dovranno integrare:
 - Maggiore conoscenza della biologia molecolare;
 - Miglior comprensione delle *hard sciences*;
 - Competenze nel campo delle tecnologie dell'informazione

Conclusioni:

- Grande potenziale della biologia computazionale
- Necessità di integrazione delle competenze
- I nuovi *curricula* medici dovranno integrare:
 - Maggiore conoscenza della biologia molecolare;
 - Miglior comprensione delle *hard sciences*;
 - Competenze nel campo delle tecnologie dell'informazione

Conclusioni:

- Enorme potenziale della biologia computazionale
- Necessità di integrazione delle competenze
- I nuovi *curricula* medici dovranno integrare:
 - Maggiore conoscenza della biologia molecolare;
 - Miglior comprensione delle *hard sciences*;
 - Competenze nel campo delle tecnologie dell'informazione

“The advance of technology is based on making it fit in so that you don't really even notice it, so it's part of everyday life”

[Bill Gates]