

MEDICINA

Tumori a cervello e pancreas La speranza di cura è italiana

VITO SALINARO

La positiva conclusione sull'uomo della sperimentazione di fase 1 di un innovativo farmaco biologico, e la scoperta di un nuovo bersaglio terapeutico, riaprono i giochi contro due big killer dell'oncologia. I tumori maligni di cervello e pancreas sono subdoli, quasi sempre asintomatici, non si possono prevenire e ancora molto letali. Ecco perché la notizia di due studi, entrambi italiani, che svelano inediti meccanismi di azione di queste malattie e aprono la strada a terapie innovative ed efficaci, offre più di un motivo di speranza.

Già in fase avanzata è la ricerca ideata dal neuroscienziato Angelo Vescovi, direttore scientifico di Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo (Foggia) e docente del dipartimento di Biotecnologie e bioscienze dell'Università di Milano-Bicocca, che, contro il più comune e aggressivo cancro del cervello, il glioblastoma multiforme (capace di resistere allo sviluppo di farmaci per oltre 4 decenni e con un'aspettativa di vita di 14,5 mesi), ha sperimentato una proteina ricombinante umana, chiamata "hrBmp4", che agisce sulle cellule staminali tumorali, bloccandone la crescita, senza tossicità a carico dell'organismo. La sperimentazione ha già superato con successo la fase 1 sull'uomo, quella che, nell'arco di 3 anni, su un piccolo gruppo di pazienti, ha testato la sicurezza e la tollerabilità, guadagnando la pubblicazione sulla rivista *Molecular Cancer*. Lo studio multicentrico internazionale, sostenuto con oltre 14 milioni di euro da StemGen spa, biotech nata nell'Università Bicocca, e supportato anche dalle americane The Brain Tumor Funders' Collaborative Initiative e James S. McDonnell Foundation, ha visto coinvolti l'Istituto neurologico Besta di Milano, il professor Clemens Dirven e il team dell'Erasmus University Medical Center di Rotterdam, il Brainlab A.G. di Monaco di Baviera, il Tel Aviv Medical Center, la University Clinic Hamburg-Eppendorf e l'Amsterdam University Medical Center.

Di fatto è stato inaugurato un approccio terapeutico sinora inesplorato. L'obiettivo stavolta non è stata l'eliminazione delle cellule del cancro. I ricercatori hanno preso come bersaglio solo le cellule staminali "carcinogeniche", considerate il vero motore dello sviluppo tumorale, con lo scopo di «farle diventare mature e differenziate», rendendole cioè incapaci di moltiplicarsi e di sostenere la crescita del tumore. La nuova terapia, detta appunto di "pro-differenziamento" è stata testata su 15 pazienti affetti con malattia recidivante (e aspettativa di vita media di 5 mesi) e somministrata, nei pressi della massa tumorale, con una infusione. Il 20% di loro, hanno fatto sapere gli scienziati, ha risposto alla terapia: in due pazienti la lesione è completamente scomparsa, e un terzo paziente, con risposta parziale, è sopravvissuto fino a 27 mesi (circa 4 volte il tempo medio di comparsa delle recidive). Ma, paradossalmente, il dato più sorprendente è arrivato proprio dai soggetti che non hanno



risposto alla cura: « In questi pazienti - ha detto Vescovi - il tumore è tornato a crescere solonelle aree in cui non siamo riusciti a far arrivare il farmaco. Viceversa, i 3 pazienti che hannorisposto sono tra quelli in cui il farmaco ha raggiunto una porzione maggiore di tumore. Un'ulterioreprova del fatto che la proteina "hrBmp4" può bloccarne la crescita». In definitiva, «se si considerache lo studio è stato condotto su soggetti già molto compromessi, e che le terapie standard allunganosolo di 5 mesi l'aspettativa di vita dopo una recidiva, i risultati ottenuti rappresentano unasperanza concreta per iniziare a cambiare la storia di questo terribile male».

I ricercatori sono già concentrati sul passo successivo: «Negli studi di fase 2, che partiranno nonappena avremo raccolto i fondi, arruoleremo 250 pazienti - ha evidenziato Vescovi -. Potremo, inoltre,disporre di sonde molto più efficienti, che permettono di infondere più farmaco e di veicolarlo conmaggiore precisione sulla massa tumorale, coprendola fino al 90% (3 volte l'attuale), per tempi fino a10 volte più lunghi. Pertanto, ci aspettiamo dati di efficacia ancora più consistenti». Se la fase 2dovesse anche solo riprodurre su più ampia scala i medesimi risultati, "hrBmp4" potrebbe essereutilizzato come farmaco orfano (categoria di medicinali impiegati per la cura delle malattie rare),dato che sia l'EMA (l'ente regolatore europeo del farmaco), sia l'FDA (il corrispettivo statunitense)gli hanno già riconosciuto questo status».

Hanno invece fatto ricorso alle tecnologie più innovative "a singola cellula e di trascrittomicaspaziale" e alla bionformatica i ricercatori dell'Ospedale San Raffaele di Milano, dell'IstitutoTelethon di terapia genica (Sr-Tiget) e dell'Università Vita-Salute San Raffaele per svelare, per laprima volta, uno dei meccanismi cruciali per la crescita del tumore del pancreas, l'adenocarcinomaduttale per la precisione. Di conseguenza è stato così individuato un nuovo promettente bersaglioterapeutico per rallentare la progressione del cancro. Lo studio, cui hanno preso parte anche leuniversità di Torino e Verona, l'Istituto francese per la Sanità e la ricerca medica (Inserm), ilcentro di ricerca Biopolis di Singapore e l'Università di Shanghai, è stato sostenuto dalla FondazioneAirc, dal Consiglio europeo delle ricerche e dal ministero della Salute, ed è appena stato pubblicatosu Nature. Gli scienziati hanno scoperto che a favorire la crescita di questa forma di tumore è laspeciale alleanza fra un tipo di cellule immunitarie, chiamate "macrofagi IL-1beta+", e cellule tumorali molto aggressive, note per essere legate a infiammazioni. Bloccare questa interazionepotrebbe rivelarsi strategico per contrastare l'insorgenza della malattia. «Si tratta di una sorta di un circolo vizioso autoalimentato. I macrofagi rendono le cellule tumorali più aggressive, e lecellule tumorali riprogrammano i macrofagi in grado di favorire l'infiammazione e la progressionedella malattia», ha dichiarato il coordinatore della ricerca, Renato Ostuni, responsabile dellaboratorio di Genomica del sistema immunitario innato all'Istituto Sr-Tiget e professore associatoall'Università Vita-Salute. « Abbiamo condotto esperimenti per studiare come interferire con questocircuito. I risultati, seppure ottenuti per ora in studi solo di laboratorio, sono incoraggianti.Questo approccio ha portato a una riduzione dell'infiammazione e a un rallentamento della crescita deltumore del pancreas », hanno osservato Nicoletta Caronni e Francesco Vittoria, tra gli autoriprincipali dell'articolo. La ricerca è «un bel passo avanti nella comprensione dei processi biologicialla base della patologia. Tuttavia, siamo a uno stato preclinico, ancora distante dall'applicazione

Avvenire

nei pazienti ». Ma la corsa ad approntare le modalità più appropriate per agire su questo nuovobersaglio terapeutico è già partita. RIPRODUZIONE RISERVATA Una sala operatoria durante un interventodi neurochirurgia/ Ansa.