

Nonostante i deludenti effetti sull'uomo dei farmaci nati dalle ricerche di Folkman, molti scienziati hanno indagato ancora sulla angiogenesi. E sono stati trovati altri modi per impedire il nutrimento alla neoplasia

Nuove scoperte sui meccanismi per bloccare la formazione di vasi indotta dal cancro

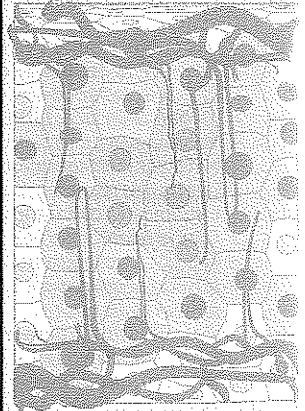
L'ASSEDIO AL TUMORE

Come "tagliare i rifornimenti"

di ADRIANA ALBINI *

Cellula proliferante
Cellula morta

Il processo di neoangiogenesi indotto dal tumore porta nei vasi il sangue necessario per l'apporto di ossigeno e sostanze nutritive necessarie per l'espansione della massa neoplastica



L'osviluppo e la diffusione nell'organismo di un tumore sono entrambi dovuti alla sua capacità di sorgere e crescere vicino ad un vaso sanguigno. Il tumore inoltre modifica il capillare costruendo una canalizzazione, proprio come l'ingegneria urbana e militare ha fatto nel corso dei secoli sfruttando i corsi d'acqua. Questa strategia del cancro viene definita angiogenesi.

Salito agli onori delle cronache negli anni 90, a seguito di una vivace campagna scientifica e giornalistica del gruppo di Judah Folkman a Boston, il concetto di angiogenesi come bersaglio di terapia antineoplastica provocò un terremoto. Un'idea semplice, attraente: soffocare il tumore tagliandogli i vasi, prenderlo per fame sottraendogli il nutrimento, bloccare la metastasi chiudendo gli accessi vascolari. Decine di farmaci mirati all'anti-angiogenesi vennero

sviluppati nei laboratori e somministrati a pazienti nella ricerca clinica.

L'attesa fu grande, seguita da un periodo di delusione. I farmaci antiangiogenici di prima generazione non erano poi così miracolosi come si credeva. Le guarigioni non si erano verificate nei numeri sperati. Ne seguì una fase di riflessione, anche se un'idea di per se vincente non è mai stata abbandonata.

L'Italia è sempre stata all'avanguardia nella ricerca antiangiogenica, iniziata negli anni 70 da Pietro Gullino, allora all'Nih di Bethesda e i suoi allievi Marina Ziche e Giulio Alessandri (che vi lavorano tuttora) e coltivata grazie anche al supporto dell'Airc. L'associazione mise insieme una équipe che attraversava la penisola e agiva con grande interazione e amicizia.

DALLA CALIFORNIA UN ITALIANO RIACCENDE SPERANZE

Il miracolo del "ritorno all'angiogenesi" si deve ad un personaggio italiano "cervello" esportato da Catania a San Francisco, Napoleone Ferrara, che ha scoperto anni fa il Vegf, il fattore di crescita vascolare, un elemento nutritivo per i vasi e ha poi realizzato con la ditta Genetech degli anticorpi

che combattono questo fattore, rendendolo inaccessibile per le cellule dei capillari. I risultati sono illustrati più in basso.

Come si possono colpire i vasi sanguigni che invadono i tumori? Come agiscono queste pillole? I bersagli dell'angiogenesi sono principalmente tre e si basano sulle cellule endoteliali, i mattoni dei capillari. Si può impedire loro di crescere, bloccando il circuito pulsante-interruttore (fattore di crescita-recettore), proibire loro di "spostarsi"

da un capillare "buono" ad un "cattivo" (quello che penetra nel tumore) impedire loro di farsi strada attraverso i tessuti con forbici e picconi (gli enzimi o proteasi) o inchiodandogli i "piedi" (i recettori detti integrine). Oppure si può colpire l'intera cellula endoteliale con armi più complesse, come la talidomide, l'interferone o l'interluchina 12, farmaci ad attività complessa.

Quali sono le caratteristiche che deve avere un farmaco antiangiogenico? Il concetto è che non si uccide un tumore ma lo si soffoca, quindi si deve pensare ad una cronicizzazione di malattia, senza completa guarigione ma, si spera, minori effetti collaterali; insomma convivere con un tumore che non muore ma neanche cresce, come si convive col diabete o altre malattie complesse.

Quindi la pastiglia o infusione che si utilizza deve avere

re queste caratteristiche: bassa tossicità per un uso prolungato; costo contenuto; utilizzo nelle fasi iniziali della malattia; combinazione con cure tradizionali (chemio e radio-terapia).

Repubblica un paio di settimane fa fornì un'anticipazione sugli studi di Ferrara. Il farmaco si chiama Avastin, che ricorda il termine di a-vascolare, privo di vasi. Lo studio, di fase III, quello per determinare se vi è efficacia terapeutica, è stato iniziato su oltre 900 pazienti ammalati di tumore del colon metastatico e spesso inoperabile e condotto a termine su 815, un numero notevole.

Hanno ricevuto una chemioterapia standard costuita da 5 fluoro-uracile,

gli italiani Le équipes all'avanguardia

ANCHE in Italia esiste da tempo una valida ricerca sui meccanismi dell'angiogenesi. Per ragioni di spazio possiamo nominare solo alcuni gruppi ed il campo di azione del complesso meccanismo di generazione dei vasi su cui stanno indagando.

Torino, Federico Bussolino: Analisi delle strutture vascolari. Segnali che inducono i nuovi vasi. Modelli sperimentali. Milano, Elisabetta Dejana: Molecole che consentono alle cellule endoteliali di comunicare, origine dei vasi sanguigni. Padova, Spiridione Garbisa: Composti naturali contro l'angiogenesi, te verde. Roma, Gianpietro Gasparini: Terapia antiangiogenica sperimentale. Bergamo, Raffaella Giavazzi e Giulia Tarabozzi: Farmaci di sintesi anti-angiogenici. Inibitori di fattori di crescita e proteasi. Genova, Douglas Noonan e Luciano Zardi: Terapia genica anti-angiogenica, anticorpi specifici per molecole dei vasi per uso farmaceutico. Napoli, Graziella Persico: Nuovi fattori di crescita e loro ruolo nello sviluppo. Brescia, Marco Presta, Giulio Alessandri: Fattore di crescita specifico per i vasi (FGF). Zuccheri inibitori dell'angiogenesi, natura delle cellule endoteliali.

LA MODERNA tecnologia del DNA permette di spingersi ben oltre la somministrazione di una proteina come farmaco. La terapia genica consente di far fabbricare un composto terapeutico direttamente dall'organismo paziente, fornendogli il relativo comando genetico.

Come si fa a veicolare il "codice" curativo nelle cellule? Si sfruttano i virus, rendendoli inoffensivi e mettendoli al nostro servizio. All'interno di un virus, da sempre abituato ad "aprirsi una strada" nel nostro organismo, si inserisce la sequenza che preparerà il principio attivo direttamente nel nostro corpo. Una pubblicazione del gruppo di Kendra, Rochester, New York, appena uscita sulla rivista Cancer

Virus dell'Aids e del raffreddore veicola il farmaco

Gene Therapy informa di aver trattato malati di melanoma con DNA di interferone incluso in un adenovirus, microbo del raffreddore. Il trattamento non ha comportato tossicità rilevanti e quindi verrà esteso dalla fase I (quella che valuta dosi, effetti collaterali e rischi) alla fase II.

L'interferone fin ora ha dato effetti rilevanti soprattutto a dosi molto alte e quindi con effetti collaterali. La terapia genica, che si