

Medicina
ricerca

SCOPERTE ALTRE SOSTANZE CHE LA NEOPLASIA UTILIZZA PER STIMOLARE LA CRESCITA DEI VASI E AUMENTARE COSÌ IL

Assedio al tumore

Nuovi meccanismi di nutrizione del cancro svelati dalla ricerca italiana: come fermarli

di Adriana Albini *

Tra giugno e settembre ricercatori e medici del nostro Paese hanno prodotto oltre cento pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali sul tema dei vasi sanguigni che crescono nei tumori e ne alimentano l'espansione e la diffusione. Potremmo definirli dei veri e propri "Vasi di Pandora". Ricchi di nutrimento e di ossigeno, indispensabili alla vita del corpo e delle membra, quando attratti e modificati dai tumori in crescita trasformano il loro dono di vita in minaccia di malattia invasiva e metastatica.

Spesso e volentieri una neoplasia sorge accanto ad un capillare, proprio perché l'apporto nutritivo del sangue rende possibile sostenere le grandi esigenze di energia e di materiali da costruzione connesse con la crescita incontrollata delle cellule trasformate.

Inoltre il tumore è un vero e proprio ingegnere fluviale, poiché modifica i vasi secondo le proprie strategie, costruisce una rete di canali che gli consentono sia il sostentamento che il collegamento alla rete "fisiologica" e quindi la diffusione a distanza. La formazione di neo-vasi tumorali da quelli preesistenti "sani" si definisce angiogenesi. Poiché l'angiogenesi consente al tumore di crescere e diffondersi a distanza, è ovvio quanto attraente sia

La nascita delle arterie

Le masse tumorali provocano l'emissione delle sostanze che stimolano la produzione di VEGF (le particelle grigie nel disegno), il fattore di crescita che, agendo su dei recettori specifici (molecole celesti all'interno del vaso) mette in moto il complesso meccanismo di formazione di nuove



arterie, capillari e vene. Il tumore innesca questo processo, detto angiogenesi, erodendo la membrana esterna di un vaso che raggiunge crescendo di volume. Il principale fattore di crescita dei vasi, il VEGF, fu scoperto nel 1989 da Napoleone Ferrara, ricercatore italiano emigrato negli Stati Uniti.

questo fenomeno come bersaglio di terapia antineoplastica.

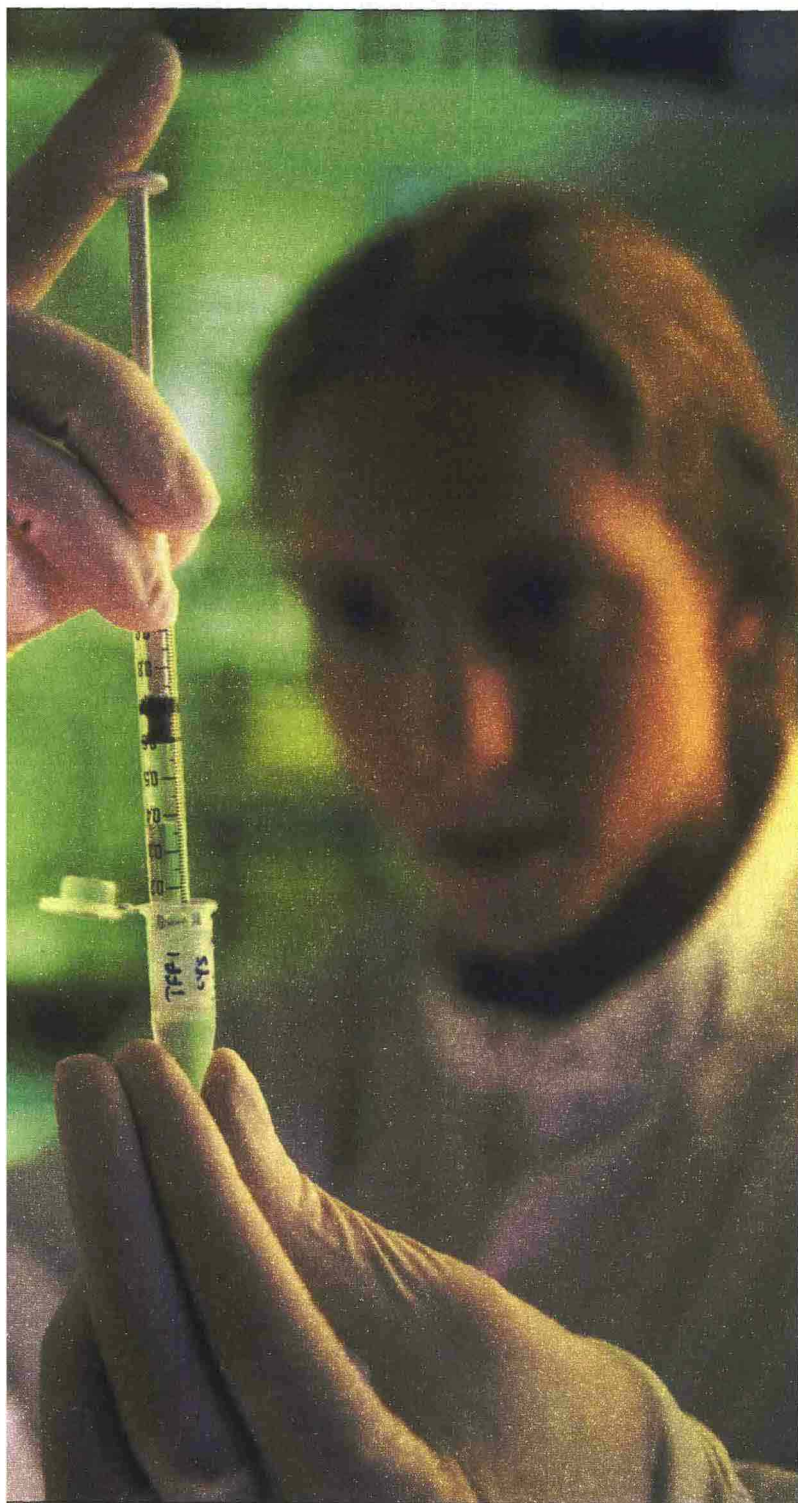
I bersagli molecolari

Gli scienziati vi si sono cimentati dal punto di vista "molecolare" da oltre trentacinque anni, ma il concetto stesso di vaso tumorale è assai più antico. Dopo anni di successi dell'intelletto, volti a discernere il puz-

ze delle neoformazioni sanguigne, ora la clinica incassa i successi della ricerca traslazionale: dal bancone all'iniezione o ancor meglio al flacone. I primi farmaci antiangiogenici sono diretti contro l'endotelio, ma non solo.

La cellula principale del capillare è infatti quella endoteliale, mentre alla struttura globale contribuiscono an-

FLUSSO DI SANGUE E DI SOSTANZE NECESSARI ALLE SUE CELLULE



Il big killer

In aumento i malati

IL CANCRO del colon-retto è in aumento in Italia, tanto da diventare la forma di tumore più frequente negli uomini e la seconda nelle donne. Con 40.000 nuovi casi l'anno, si sta affermando come il più aggressivo dei cosiddetti "big killer", precedendo i tumori di polmone, seno e prostata. Il quadro emerge dal congresso dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (Aiom) che si è tenuto di recente a Verona. Ecco i dati più recenti sui quattro tumori più aggressivi. Colon retto: in aumento. Colpisce 77-78 persone ogni 100.000 abitanti, pari a 40.000 nuovi casi l'anno. Il 55% dei pazienti muore ogni anno. Questa neoplasia è strettamente connessa con l'alimentazione e con le sostanze chimiche aggiunte nei cibi. Polmone: ogni anno i nuovi malati sono 37.000, di cui 6.000 donne. La sopravvivenza a 5 anni è circa il 15%. Il fumo di sigaretta è la causa principale. Seno: in aumento fin dalla fine degli anni '80, colpisce oggi il 7% delle donne con 36 mila nuovi casi l'anno. Fattori di protezione risultano il fare figli, alimentazione ed ambiente sani. Prostata: Ogni anno vengono diagnosticati oltre 23.500 nuovi casi, le morti sono oltre 7.000 e costituiscono circa il 7% dei decessi per tumore negli uomini. Si registra un'impennata delle nuove diagnosi grazie al test del Psa introdotto all'inizio degli anni '90.

che i periciti e le cellule della muscolatura liscia. Inoltre, come sempre, un ruolo regolatore è giocato dall'ambiente tissutale circostante, il "microambiente".

Farmaci "intelligenti"

Per combattere l'angiogenesi, si sono individuate diverse possibili strategie di attacco.

- Si può impedire alle cellule endoteliali, i mattoni dei capillari, di crescere, bloccando il circuito pulsante-interruttore (fattore di crescita-recettore). In questa categoria si collocano: il farmaco fin ora principe, il Bevacizumab-Avastin, e i piccoli inibitori di tirosina chinasi, tra cui Sunitinib e Sorafenib.
- Si può proibire loro di "migrare" da un vaso "buono" per costruirne uno "cattivo" (quello di Pandora appunto, che penetra nel tumore per portare distruzione all'organismo) bloccando il loro tentativo di farsi strada attraverso i tessuti con forbici e picconi (gli enzimi o proteasi), di cui i più noti sono le metalloproteasi. Alcuni farmaci, come Dalteparin e gli ormai dismessi inibitori di metalloproteasi si collocano in questa categoria.

◆ segue a pag. 14

Medicina ricerca

◆ segue da pag. 13

- Si possono bloccare i loro "piedi", le strutture mediante le quali si spostano e migrano, attraverso la mediazione dei recettori detti integrine. La più nota molecola sperimentale in questo contesto è la Cilengitide.
- Si può colpire l'intera cellula endoteliale con armi più complesse, come alcuni farmaci che si potrebbero definire "anti-angiogenici per caso" come la Talidomide, l'Interferone o l'Interleuchina 12.
- Si possono intercettare i segnali che seguono il contatto pulsante-interruttore, ovvero il circuito interno della cosiddetta trasduzione, ad esempio colpendo la molecola mTOR; esempi sono la Rapamicina, l'Everolimus e il Temsirolimus.
- Si può uccidere un vaso già formato piuttosto che impedirne la formazione iniziale, nella strategia del "vascular targeting", ovvero l'uso di molecole tossiche per l'endotelio. Un farmaco di questo tipo è la Combretastatina.
- Ultima strategia della lista, ma non per importanza: si può intervenire sul microambiente infiammatorio, poiché alcuni leucociti stimolano l'angiogenesi tumorale. In questo caso si possono ritenere "pallottole" sparate contro l'angiogenesi, in senso lato, gli antinfiammatori come acido acetilsalicilico, Sulindac e Nimesulide, come pure i Coxib, inibitori dell'enzima COX2, tipo il Celebrex.

Un farmaco antiangiogenico deve avere particolari caratteristiche. Il concetto è che non si uccide un tumore ma lo si prende per fame, metafora spesso utilizzata, lo si soffoca, ma non lo si elimina; quindi si deve pensare che l'angiogenesi realizza una cronicizzazione di malattia, senza completa guarigione ma, si spera, con minori effetti collaterali; insomma, convivere con un tumore che non muore, ma neanche cresce, come si convive col diabete, l'insufficienza cardiaca o altre malattie complesse. Dunque sono auspicabili farmaci con la minor tossicità possibile. Inoltre i nuovi farmaci anti-angiogenici potenziano i tradizionali antitumorali: è questa l'applicazione più vincente e, attraverso la combinazione, la classica chemioterapia diventa più efficace.

* Resp. Ricerca Oncologica, IRCCS Multimedica, Sesto S Giovanni-Milano



La scoperta

C'è una colla che

PER POTER agire da vera e propria conduttura, le cellule endoteliali sono interposte saldamente le une alle altre, in modo che solo piccole molecole, sali e nutrienti possano filtrare. Già il passaggio di proteine, come l'albumina nelle malattie renali, indica che il vaso non è abbastanza impermeabile. I linfociti, che possono entrare e uscire, praticano un'apertura temporanea e reversibile. Come rimangono attaccate le mattonelle che costituiscono i vasi? Una decina di anni fa Elisabetta Dejana, una delle più brillanti ricercatrici italiane (responsabile del programma di Angiogenesi presso la Fondazione IFOM, Istituto FIRC di Oncologia Molecolare) scoprì la VE-Caderina come un importante fattore di coesione tra le cellule dei vasi sanguigni. Alterazioni delle funzioni di questa proteina possono partecipare a fenomeni di patologia vascolare, non solo per tumori, ma anche per infarto, ictus, patologie infiammatorie tipo artrite reumatoide ed eventualmente oculari, come retinopatie e degenerazione della macula.

Ora Andrea Taddei nel team della Dejana ha scoperto che la VE-Caderina non solo tiene "incollate" tra loro le cellule endoteliali in modo da rendere impermeabili le pareti interne dei vasi sanguigni, ma è addirittura in grado di conferire loro la "percezione" della propria posizione; quasi come un navigatore



Terapia

Chemio più efficace con nuove sostanze

IL GRUPPO di Francesco Bertolini all'Istituto Europeo di Oncologia di Milano scoprì anni fa che, oltre alle cellule endoteliali "matrone", cementate nel vaso, ne esistono delle varianti in circolo (CEC), ed inoltre ha identificato dei precursori, chiamati CEP, anch'essi reperibili in circolo in certe condizioni. Sono potenziali "spie" della crescita di un tumore angiogenico, ed inoltre, se applicassimo una cura anti-angiogenica, potremmo utilizzare le CEC e le CEP per il monitoraggio della terapia.

Qualche tempo fa i laboratori di Francesco Bertolini a Milano e di Bob Kerbel a Toronto avevano messo a punto una metodica di citometria che permette di misurare le cellule endoteliali circolanti mediante un semplice prelievo di sangue e che può servire come "test surrogato" di attività anti-angiogenica antitumorale. Infatti, uno degli aspetti più critici di una terapia che cronicizza il tumore, è la difficoltà di monitorare il successo molecolare della terapia in corso e prevederne gli esiti. Attraverso lo studio delle CEP, Bertolini dà ora una nuova chiave di interpretazione (appena pubblicata su *Cancer Cell*) al successo dei farmaci antiangiogenici in combinazione

con alcuni chemioterapici tradizionali. La somministrazione di chemioterapici di ampio uso, come i Taxani e il Fluorouracile, aumentano la produzione del fattore di crescita SDF-1. Questa proteina "mobilita" le cellule progenitrici dei vasi sanguigni dal midollo osseo portandole in circolo. Questi progenitori sarebbero richiamati nel tumore contro cui si sta combattendo, dando origine a nuovi vasi sanguigni, permettendo così al cancro di ripartire. Questo non accade se, oltre al chemioterapico, si somministra anche un farmaco che colpisca l'endotelio stesso, ad esempio Bevacizumab, o i piccoli inibitori di recettori pro-angiogenici. La combinazione con chemioterapia nei tumori di colon retto, polmone e mammella di Bevacizumab; o di Sunitinib e Sorafenib, in rene, fegato e pancreas si è dimostrata aver portato un vantaggio di sopravvivenza. La scoperta di Bertolini spiega uno dei possibili perché: i precursori messi in circolo dalla chemio vengono stroncati dall'antiangiogenico prima che possano accorrere a nutrire il tumore in difficoltà. Lo studio suggerisce che potrebbe essere utile dare gli anti-angiogenici prima, bloccando la mobilitazione da fattori di crescita. (a. a.)

Recentemente si è scoperto che precursori dei fattori di crescita dei vasi sono messi in circolo dalla chemio, ma possono essere stroncati dal farmaco antiangiogenico prima che agiscano

salda le arterie

satellitare. La caderina laboriosamente regola il contatto tra cellula e cellula, controlla la crescita, che nell'endotelio avviene solo in particolari condizioni, e trasmette segnali per garantire la stabilizzazione dei vasi.

Per far ciò VE-Caderina si serve di un'altra molecola, la Claudina 5, una sorta di mastice che "sigilla" le cellule dei vasi sanguigni da infiltrazioni esterne. Anzi, l'aggregazione di VE-caderina ai contatti cellulari è necessaria per stimolare la produzione di Claudina. Questo risultato è stato pubblicato durante l'estate su una delle più prestigiose riviste scientifiche *Nature Cell Biology*. La ricerca, diretta da Dejana, è sostenuta da finanziamenti dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC) e da altri enti tra cui la Fondation Leducq per le malattie cardiovascolari.

Quali sono le implicazioni applicative? Ora è chiaro che una disfunzione del sistema VE-Caderina / Claudina 5 può portare permeabilità vascolare e quindi conseguenze patologiche.

Al tempo stesso, il complesso può essere colpito in terapia antitumorale per distruggere una neo-rete vascolare funzionante e quindi rappresentare un potenziale bersaglio terapeutico per inibire l'angiogenesi tumorale e con essa, la crescita della massa cancerosa.

(a. a.)

Il congresso

Farmaci contro bersagli multipli

di Giuseppe Del Bello

INTERVENIRE sul Dna per produrre proteine attraverso l'Rna messaggero. Cellule endoteliali che, come marcatori, rivelano se e quanto è efficace una determinata terapia. Ancora.

Interpretare il ruolo delle cellule staminali tumorali per individuare lo strumento per neutralizzarle. Non sono rimasti delusi gli oltre 300 specialisti convenuti a Napoli per celebrare il cinquantenario della "loro" società scientifica, la Sic, la Società italiana di cancerologia fondata nel '58.

Il coordinamento del meeting, affidato ad Alfredo Budillon, direttore di Farmacologia sperimentale dell'Istituto oncologico Pascale di Napoli, ha selezionato, insieme al presidente della Sic e responsabile della ricerca oncologica dell'Irccs MultiMedica di Milano Adriana Albini, le indagini e i lavori più promettenti.

«Già, perché», sottolinea la Albini, «negli ultimi anni si è passati dall'identificazione di bersagli specifici da colpire selettivamente a quello di costruire "farmaci intelligenti" a target multiplo». Obiettivo che però ha dovuto fare i conti con le resistenze ai nuovi farmaci e con la loro potenziale tossicità. Yossi Yarden, del Weizmann hospital di Israele ha illustrato i meccanismi del successo o del fallimento della terapia con farmaci diretti contro i recettori della famiglia erbB, come

l'anticorpo Trastuzumab utilizzato nel tumore della mammella o il Cetuximab (colon) o l'Erlotinib (polmone). Paolo Comoglio, direttore scientifico dell'Istituto dei Tumori di Candiolo (Torino), ha riferito i risultati dello studio sul ruolo dell'oncogene MET nei meccanismi di metastasi tumorale e sulla possibilità di intervenire con nuove molecole. Gianluigi Condorelli, ricercatore dell'Irccs MultiMedica di Milano e direttore di Medicina del Cnr, ha invece sottolineato i danni cardiaci causati da farmaci antitumorali, un effetto indesiderato dopo alcune linee di chemio. E tra gli effetti tossici, ci sono anche reazioni dermatologiche, come i cosiddetti "rash" cutanei su cui si è soffermato Fortunato Ciardiello dell'università di Napoli. Singolare invece la scoperta, appena pubblicata, di un gruppo di ricerca di giovanissimi collaboratori della Albini per l'uso dei "terpeni di sintesi": simili a quelli presenti nelle scorze di agrumi, funzionano benissimo nella prevenzione del tumore alla prostata.

Ma il congresso della Sic ha rappresentato anche il momento del lancio di una nuova struttura di ricerca, il Crom di Mercogliano (Avellino): emanazione del Pascale diretto dal manager Mario Santangelo, è attivo da un anno soprattutto per la ricerca "traslazionale" in tema di nuovi farmaci. Che vuol dire trasferire i risultati ottenuti in laboratorio direttamente al letto del paziente.