

Mesotelioma Il punto sui principali progetti che si riferiscono alla Fondazione Buzzi Unicem di Casale

I 15 micro-rna del mal d'amianto

A che punto sono i trial e le sperimentazioni per le nuove terapie

Il Protocollo Siena Si spera che possa essere validato accanto alla chemioterapia standard

CASALE MONFERRATO

A che punto è la ricerca di nuove terapie per la cura del mesotelioma? Abbiamo cercato di fare una panoramica delle principali ricerche e sperimentazioni svolte dai ricercatori che collaborano con la Fondazione Buzzi Unicem che da anni finanzia la ricerca di terapie innovative più efficaci di quelle attuali e che ha organizzato a questo scopo una rete internazionale di ricerca che comprende istituti europei e statunitensi. Da settembre - dopo la pausa estiva - dedicheremo specifici servizi di approfondimento, cercando di offrire - come da anni - una informazione il più possibile puntuale, in un linguaggio non tecnico, che consenta di comprendere quali sono le prospettive di studio su cui si sta lavorando per trovare una cura più efficace.

Quindici

Molte speranze sono riposte nella ricerca di Croce che individua 15 micro-rna esclusivi del mesotelioma

Il protocollo di Siena

Tra le sperimentazioni più promettenti c'è quella immunoterapica condotta a Siena dall'equipe del professore Michele Maio. Una prima fase è stata conclusa con un risultato che medici e ricercatori giudicano incoraggiante: «La molecola che stiamo utilizzando è in grado di togliere il freno al sistema immunitario - spiega Michele Maio - bloccando anche l'attività di una popolazione specifica di linfociti che ne regola fisiologicamente l'attività. In questo modo viene fortemente potenziata la risposta immunitaria al tumore. L'immunoterapia può quindi rappresentare una

L'IMMUNOTERAPIA

Il protocollo Siena mira a rafforzare le difese naturali dell'organismo

strategia terapeutica promettente perché per il mesotelioma, le tre armi comunemente usate contro il cancro e cioè chirurgia, radioterapia e chemioterapia non sono particolarmente efficaci poiché, nella maggioranza dei casi, la malattia viene identificata solo in fase avanzata.

I risultati hanno indotto la casa farmaceutica Pfizer a proseguire la sperimentazione con l'estensione dello studio a una fase successiva più ampia che coinvolgerà a una settantina di pazienti. «Fondata nel 1849 - recita il «chi siamo» del sito dell'azienda farmaceutica - Pfizer è la prima compagnia biofarmaceutica al mondo impegnata nella ricerca di nuove soluzioni per una salute migliore».

Lo scopo ultimo dell'equipe, che ha condotto lo studio e il trial (iniziato nel maggio del 2009) grazie al sostegno della Fondazione Buzzi, è far registrare il farmaco ufficialmente per offrire una alternativa terapeutica alla chemioterapia tradizionale.

La cosa importante è che per i pazienti che reagiscono alla terapia si registra non solo un miglioramento della qualità della vita ma anche un aumento della sopravvivenza.

Da sottolineare che si tratta di una terapia cosiddetta di «seconda linea», praticata cioè su pazienti «chemioresistenti» che non hanno reagito alle terapie tradizionali.

I risultati del trial di Siena dell'equipe di Maio verranno presentati a settembre al convegno mondiale sul mesotelioma indetto dall'IMIG (International Mesothelioma Interest Group) a Boston.

L'equipe di Novara

Altra equipe che lavora con la Fondazione Buzzi è quella della professoressa Laura Moro, biologa, docente all'Università di Novara.

Uno studio - oggetto di una pubblicazione nel 2012 su «Cancer Research» e del quale si è già fatto cenno su queste colonne - riguarda i recettori per gli estrogeni beta. Si è constatato che chi ha questo tipo di recettori vive più a lungo e che immettendo il gene nel tumore le cellule malate proliferano molto più lentamente. Alla luce di questo dato, si è utilizzato un agonista che agisce solo su questi recettori e il tumore si sviluppa meno, sia in vitro sia nelle cavie, perché le cellule appaiono più sensibili alla chemioterapia.

La Karo Bios - azienda farmaceutica di Stoccolma - sta investendo in modo consistente (alcuni milioni di euro, pare) per avviare un protocollo sperimentale di «Fase 1» (che ha come scopo la verifica della tossicità e viene svolto su un numero limitato di pazienti) probabilmente dall'inizio del 2013. La sperimentazione ha dimostrato che il trattamento nella cavie con il solo agonista dà risultati analoghi alla chemioterapia, ma che il farmaco in combinazione con i trattamenti standard dà luogo una risposta molto più efficace sia rispetto al solo agonista che alla chemioterapia tradizionale.

Risultati sottomessi alla prestigiosissima rivista «Nature Medicine» che, dopo una preliminare approvazione del comitato editoriale, ne sta valutando la pubblicazione. Se ne saprà di più nei prossimi mesi. Il progetto (i cui risultati impiegheranno ancora un anno per essere testati sui pazienti) è sostenuto economicamente oltre che dalla Karo Bios anche dal Cancer Research U.K. (Inghilterra) e dal ministero della Difesa americano.

La Perifosina anticancro

Altro lavoro portato avanti dalla equipe di Laura Moro riguarda la sulla Perifosina che sinergizza con il platino. I risultati sono illustrati in uno studio intitolato «Perifosine Inibisce l'Asse di EGFR/MET-AKT nel Mesotelioma Pleurico Maligno» (autori G. Pinton, A. Gabriella Manente, G. Angeli, L. Mutti, L. Moro; gli ultimi due repositi dello studio come la rivista tiene a precisare) e lo studio è disponibile sul sito www.plosone.org.

Il farmaco è già stato utilizzato (da solo) negli Stati Uniti su un piccolo gruppo di pazienti e ha dimostrato di bloccare la progressione della malattia ma, ora, si tratterebbe di organizzare il trial di «Fase 1» associandolo con un chemioterapico che ha dimostrato di potenziare grandemente gli effetti della Perifosina. Proprio questo riguardo sono in corso incontri con l'azienda farmaceutica presso la sedi di New York.

Gli stessi due autori stanno lavorando al cosiddetto *parp-inibitor*, che interviene sul dna potenziando alcuni chemioterapici e impedendo così che le cellule

ESTROGENI-BETA

In presenza di recettori di questi estrogeni il tumore si sviluppa meno

tumoral si autoriparino (il lavoro è attualmente in corso di pubblicazione).

Il recettore «Ron»

Steven Gray al Trinity College di Dublino sta invece lavorando (sempre in rete con la Fondazione Buzzi) su «Ron», un recettore per fattori di crescita espresso da cellule di mesotelioma.

Si è compreso che una frazione del recettore (una sub-unità) è un fattore di crescita delle cellule malate e che si può intervenire con un farmaco specifico che ne inibisce la proliferazione. Anche questo lavoro verrà presentato a settembre al convegno



CARLO MARIA CROCE
Carlo Maria Croce (nella foto) ha sfiorato il Premio Nobel per le sue ricerche sulle leucemie collabora con la Fondazione che ha contribuito a sostenere le sue ricerche su micro-rna del mesotelioma

LA FONDAZIONE BUZZI
La Fondazione Buzzi Unicem Onlus è nata nel 2003 a Casale Monferrato per volontà di Buzzi Unicem spa, con l'obiettivo di promuovere e sostenere interventi rivolti al miglioramento della diagnosi e della cura del mesotelioma maligno. Nei primi sette anni di attività 2004-2010, ha finanziato progetti per 2 milioni di euro, i cui risultati, sono stati oggetto di pubblicazioni su prestigiose riviste scientifiche internazionali

GLI ALTRI STUDI

Altri studi sostenuti dalla fondazione casalese sono quello immunoterapico di Siena, quelli dell'equipe della biologa Laura Moro dell'Università di Novara, di Stefano Biffo e Bruno Burlando (Università del Piemonte) e di Stefano Landi (Pisa) sull'analisi genomica per la risposta ai farmaci.

mondiale di Boston.

L'analisi genomica

Stefano Landi, dell'Istituto di genetica dell'Università di Pisa, con l'Imperial College di Londra sta invece svolgendo una analisi genomica di sensibilità, uno studio per individuare profili genetici di risposta ai farmaci.

Lo stress ossidativo

Altro studio viene sviluppato da Stefano Biffo e Bruno Burlando: «Stiamo sviluppando due filoni di ricerca», spiega Biffo, professore associato di Biologia e Anatomia dell'Università del Piemonte Orientale.

«Nel primo abbiamo osservato che le cellule di mesotelioma hanno un elevato stress ossidativo, cioè sono più sensibili a sostanze ossidanti rispetto alle cellule normali. Per questo motivo stiamo valutando la efficacia curativa di molecole pro-ossidanti che non siano tossiche per le cellule normali. Nel secondo, stiamo valutando la presenza di errori dell'apparato traduzionale (apparato che sintetizza le proteine) partendo dalla osservazione che nel mesotelioma alcuni fattori di inizio della sintesi proteica sono attivi in maniera anomala. Nel lungo periodo vogliamo definire strategie terapeutiche che tengano conto della eterogeneità fra i pazienti e delle caratteristiche tipiche delle cellule esposte all'amianto».

Lo studio di Carlo Croce

È poi stata ultimata l'analisi dei micro-rna con Carlo Maria Croce.

Croce è direttore dello Human Cancer Genetics Program presso il Comprehensive Cancer Center dell'Ohio State University e docente di oncologia medica presso l'Università di Ferrara.

Per le sue scoperte, soprattutto

Giovanni Gaudino, nell'equipe di Michele Carbone

Il gene «Bap1» individuato da due italiani alle Hawaii

C'è anche un medico italiano (già intervistato dal nostro giornale un paio di anni fa) nell'equipe del «Cancer Center» dell'Università delle Hawaii nel gruppo diretto dal dottor Michele Carbone. Si tratta di Giovanni Gaudino. «Qui al Cancer Center - racconta Gaudino - abbiamo fatto qualche passo avanti e due dei risultati ottenuti sono di particolare rilevanza. Abbiamo scoperto che il gene Bap1, se mutato, predispone al mesotelioma. Questa scoperta offre la possibilità di individuare individui a rischio e di effettuare una diagnosi precoce. Il lavoro è stato pubblicato su Nature Genetics nel 2011».

«La dottoressa Haining Yang ha invece scoperto che la proteina «HMGB1», oltre a causare il mesotelioma in seguito all'esposizione all'amianto è anche necessaria a mantenere lo stato maligno del mesotelioma. Questa scoperta apre prospettive promettenti per la terapia, perché già esistono farmaci in grado di bloccare HMGB1».

in relazione alla genetica delle leucemie, Carlo Croce ha sfiorato il Premio Nobel.

Da anni si dedica soprattutto al ruolo dei microRna, particelle molto piccole di acido ribonucleico, che regolano l'espressione dei geni assumendo spesso il ruolo di oncogeni (geni che

mostrato come la leucemia linfocitica cronica sia causata dalla perdita di due geni microRna. È stata quell'intuizione a rivelare l'interazione dei microRna con altri oncogeni, trasformando di fatto il modo di intendere la genetica del cancro.

Scoperta che ha consentito la creazione di una specifica molecola, un farmaco, che ha rivoluzionato la prognosi per questo tipo di patologia.

Ovviamente la speranza è che si individuino un meccanismo utile a controllare lo sviluppo del cancro causato da amianto.

La ricerca svolta da Croce sul mesotelioma ha portato a molti dati su cui lavorare ma - soprattutto - alla consapevolezza che il mesotelioma esprime 15 micro-rna in modo esclusivo rispetto agli altri tumori e si comincerà pertanto a indagare che ruolo abbiamo nello sviluppo di questa patologia tumorale.

Massimiliano Francia

STRESS OSSIDATIVO
Le cellule del mesotelioma sono sensibili a sostanze ossidanti

favoriscono il cancro) o oncosoppressori (geni che bloccano il cancro).

Studio svolto anche in questo caso grazie al sostegno della Fondazione Buzzi e di altre risorse private.

Nel 2002 un suo studio ha di-