

## SCIENZE

## EFFETTO PARADOSSO

Elisabetta Dejana,  
dell'Istituto Firc di  
oncologia molecolare.  
A sinistra, vasi sanguigni.



A. BOBOLLETTI / GRAZIA NERI

capaci di impedire la crescita di quei microscopici e innocui tumori che hanno una larga percentuale di persone. Nella pratica clinica la sfida è trovare un'applicazione «giudiziosa», come la definisce Jain, di questi farmaci, il giusto equilibrio tra due estremi: l'inefficacia e la tossicità anche per i tessuti normali.

**Dosi e tempi di somministrazione possono rivelarsi cruciali.** La finestra entro cui l'aggiunta della chemio ai farmaci antiangiogenesi dà migliori risultati potrebbe essere solo di sei giorni, secondo studi su topi. Perciò c'è chi si dice scettico su questo approccio. Per esempio Maurizio D'Incalci, responsabile del dipartimento di oncologia all'Istituto Mario Negri di Milano, osserva: «Può darsi che valga la pena di esplorare questa strada, ma difficilmente si riesce a far funzionare una strategia così complessa. Nel prossimo futuro, però, uno studio dettagliato molecolare di ciascun tumore potrà ottimizzare questo o altri approcci, con combinazioni di farmaci che richiedono necessariamente un aggiustamento di dosi e intervalli di trattamento per ogni paziente».

Occorre ancora molta ricerca per raggiungere questi obiettivi. Una delle strade da battere per il futuro, secondo Jain, è vedere quali altri farmaci, oltre a quelli in fase di studio, possano riuscire a normalizzare i vasi sanguigni del tumore e quindi a renderlo più suscettibile alle terapie tradizionali. ●

20/1/2005 Panorama • 115

CANCRO GLI INIBITORI DELL'ANGIOGENESI AL VAGLIO

## Affamare o no i tumori?

La sequenza con cui vanno somministrati i farmaci sperimentali, abbinati alla chemioterapia, è importante. E le dosi anche.

■ di CHIARA PALMERINI

Fecero la loro comparsa nelle cronache, alcuni anni fa, come i farmaci capaci di «affamare i tumori», bloccando la crescita dei vasi sanguigni che portano loro nutrimento e ossigeno. All'inizio si sperò che potessero essere la tanto sospirata cura per il cancro. Ma i primi risultati delle sperimentazioni sull'uomo furono deludenti. Questi farmaci, gli inibitori dell'angiogenesi, somministrati da soli sembrano funzionare poco. Insieme a chemio e radioterapia, invece, hanno dato risultati migliori. Tanto che nel febbraio scorso la Fda, l'ente americano che vigila sui farmaci, autorizzò una di queste molecole, il bevacizumab, per tumori del colon avanzati abbinata alla chemio tradizionale.

**Oggi che i farmaci in fase sperimentale appartenenti a questa classe** sono una ventina, i ricercatori si stanno accorgendo che forse non funzionano come si aspettavano. In un articolo su *Science*, Rakesh Jain, ingegnere chimico alla Harvard medical school, avanza l'ipotesi che nelle prime fasi di sviluppo del tumore sia più utile regolarizzare il suo sistema vascolare che distruggerlo. Jain ipotizza che alcuni inibitori di angiogenesi possano, a dosi basse, agire proprio in questo modo. E ciò, dice Jain, spiegherebbe il fatto «paradossale» che funzionano meglio se abbinati alla chemio.

A rigor di logica, bloccando l'arrivo del sangue al tumore, do-

vrebbero impedire anche quello dei farmaci che ne distruggono le cellule. Invece pare che avvenga il contrario. «L'ipotesi» osserva Elisabetta Dejana, ricercatrice all'Istituto Firc di oncologia molecolare, che da tempo studia il meccanismo dell'angiogenesi «è che questi farmaci, in certe concentrazioni, anziché distruggere i vasi sanguigni dei tumori, irregolari, contorti e molto permeabili, riescano a normalizzarli, quindi a veicolare meglio la chemioterapia».

Sono ipotesi da studiare con attenzione. Le implicazioni per il trattamento dei pazienti, infatti, sono notevoli. «L'idea, in base a questi dati» continua Dejana «sarebbe di pretrattare i pazienti con gli inibitori dell'angiogenesi a basse dosi per migliorare la vascolarizzazione del tumore, far seguire la chemio e, una volta che il tumore si è ridotto, bloccare ulteriormente la sua crescita con gli antiangiogenesi che inducono una regressione completa dei vasi tumorali».

La possibilità di fermare la crescita dei tumori tagliando i rifornimenti secondo molti ricercatori rimane buona, anche se si sta rivelando più complessa del previsto. Il suo sostenitore, Judah Folkman, ha argomentato su *Nature* che gli inibitori dell'angiogenesi presenti naturalmente nel nostro organismo, come l'endostatina, potrebbero essere le sostanze

### FATTORI DI VITA

Judah Folkman,  
scienziato del Children's  
Hospital di Boston.



EMBRACIETTO / GRAZIA NERI