

## NUOVE TERAPIE ANTITUMORALI O COME PRENDERE I TUMORI PER FAME

di Elisabetta Dejana

*Capo dell'Unità di Ricerca sulla Angiogenesi  
all'Istituto FIRC di Oncologia Molecolare  
e Prof. Ordinario di Patologia Generale Università di Milano*

Negli anni 70 un chirurgo di Harvard di nome Judah Folkman elaborò una teoria concettualmente molto semplice. Osservò che, poiché i tumori sono tessuti in forte proliferazione, hanno bisogno di un aumentato apporto di ossigeno e nutrienti per crescere. Per rispondere a questa necessità al loro interno si crea un sistema di vasi in grado di portare il sangue e i nutrienti necessari per la loro crescita. Da questa osservazione ci si poteva aspettare che, inducendo la regressione dei vasi tumorali e tagliando così i viveri al tumore, questo potesse andare incontro a necrosi e regressione. Judah Folkman all'inizio non fu molto creduto. Come spesso succede, le idee semplici in scienza sembrano troppo semplici per essere possibili.

Tuttavia, le evidenze si accumularono negli anni attraverso lo sforzo di moltissimi gruppi di ricerca in molti paesi diversi. Si vide che quando i tumori sono molto piccoli, pochi millimetri di diametro, possono restare silenti nel nostro organismo anche per tantissimi anni e forse per tutta la vita. In queste condizioni ricevono i nutrienti per diffusione attraverso i tessuti circostanti e sopravvivono ma non crescono. Tuttavia, nel tempo possono accumulare mutazioni nel loro DNA. Queste mutazioni inducono i tumori a crescere in maniera incontrollata e rapidamente i nutrienti e l'ossigeno, che erano sufficienti quando il tumore era microscopico, non bastano più. Allora le cellule tumorali mettono in atto una serie di processi che possono essere definiti intelligenti nel senso "maligno" del termine. E cioè, stimulate dal basso ossigeno e dalla mancanza di nutrimento, producono dei "fattori di crescita" che inducono la proliferazione dei vasi sanguigni circostanti e la loro penetrazione nel tessuto tumorale. In altre parole, sono in grado di indurre una nuova rete vascolare che risulta utilissima per le fasi successive di progressione del tumore. Questo processo viene chiamato angiogenesi.

I nuovi vasi presenti nel tumore non solo lo irrorano e quindi permettono la proliferazione delle cellule cancerose, ma anche costituiscono un efficiente sistema di canali per il trasporto delle cellule metastatiche. Le cellule tumorali, infatti, possono entrare nei vasi neo formati e lasciarsi trasportare dalla corrente del sangue o della linfa per bloccarsi poi nei diversi organi dove si impiantano e ricreano una metastasi figlia del tumore primario da cui sono partite.

A ragione, si è pertanto creduto che lo sviluppo di terapie in grado di inibire l'angiogenesi sarebbe stato utile per bloccare sia la crescita che la disseminazione del tumore. Queste terapie potevano avere un'applicazione ampia su molti tipi diversi di tumore, visto che quasi tutti hanno bisogno di angiogenesi per progredire. Infine, si prevedeva che gli effetti collaterali dei farmaci antiangiogenici dovessero essere molto contenuti, visto che erano diretti esclusivamente a vasi in crescita e non ai vasi costitutivi dell'organismo.

La prima cosa da fare per sviluppare nuovi farmaci è quella di definire in maniera precisa i meccanismi molecolari che si vogliono inibire o attivare. Questo lavoro è necessario per identificare le molecole "target" e per poter quindi sintetizzare le sostanze specifiche in grado di inibirle o di attivarle. In questa direzione si sono mossi anche i gruppi di ricerca sulla angiogenesi sia accademici che industriali. Da questo lavoro si è arrivati a comprendere che il sistema è davvero complesso e che diversi fattori di crescita, molecole adesive o enzimi litici possono essere coinvolti. La scoperta forse più importante però l'ha fatta un italiano originario di Catania, Napoleone Ferrara. Napoleone dirige un gruppo di ricerca alla Genentech, un'industria statunitense di San Francisco, ed ha identificato il VEGF (abbreviazione di vascular endothelial growth factor in inglese o fattore di crescita per l'endotelio vascolare). Questa piccola proteina viene prodotta dai tessuti, ed in particolare dai tumori, quando i livelli di ossigeno si abbassano. In condizioni normali il VEGF è una sostanza utile all'organismo perché aumenta l'afflusso di sangue quando il tessuto è in debito di ossigeno. Ma nel caso dei tumori, questo meccanismo può diventare patologico perché permette un aumento di irrorazione del tessuto tumorale e quindi la sua proliferazione incontrollata.

Il VEGF è un po' "la prima donna" tra tutti i fattori di crescita attivi sui vasi tumorali ed era quindi ragionevole credere che bloccandolo si

sarebbero raggiunti risultati importanti.

Il primo inibitore del VEGF prodotto ed attualmente usato in clinica è un anticorpo che lega e blocca questo fattore. Altri inibitori sono disponibili e sono in grado non tanto di bloccare la proteina, ma il suo meccanismo di segnalazione. Tuttavia i risultati degli studi sui pazienti sono stati meno positivi di quello che ci si attendeva.

Si è visto che, come per altri tipi di farmaci, la risposta è disomogenea tra i diversi individui. Alcuni rispondono benissimo, altri in maniera intermedia ed altri ancora non rispondono. Inoltre, se il trattamento anti-VEGF viene interrotto, i vasi tumorali si riformano molto rapidamente e questo implica che la cura, peraltro molto costosa, deve essere continuativa. Infine, non tutti i tipi di tumore rispondono. Per esempio, il tumore della mammella è abbastanza resistente agli inibitori del VEGF. Si doveva pertanto ritornare in laboratorio e lavorare ancora per cercare di definire più in dettaglio e più in profondità il fenomeno della angiogenesi.

Attraverso gli studi più recenti si è capito molto di più e si comincia a dissezionare il fenomeno in maniera più completa. Ad esempio, si sono identificati altri fattori di crescita vascolare prodotti dal tumore che possono sostituirsi al VEGF quando questo è bloccato e supplire alle sue funzioni in maniera altrettanto efficace. Inoltre, si è visto che, quando si induce la regressione dei vasi, questi lasciano una scia di proteine adesive dietro di sé, come un sentiero battuto, che permette la loro ricrescita velocissima nel momento in cui la somministrazione delle terapie inibitorie viene sospesa.

Ma soprattutto, si è osservato un fenomeno importante. I vasi dei tumori sono diversi da quelli del resto dell'organismo. Sono molto alterati, hanno un lume irregolare, formano lacune, sono molto fragili e danno emorragie. Questo fa sì che si crei edema e compressione che portano a necrosi di alcune zone. In queste zone di scarsa ossigenazione possono formarsi delle nicchie favorevoli a quelle cellule tumorali che proliferano poco ed hanno meno bisogno di nutrienti come le cosiddette cellule staminali tumorali. Si è pertanto pensato che, in certe fasi, potrebbe essere importante "normalizzare" i vasi piuttosto che semplicemente indurre la regressione. Sono state identificate delle strategie che tendono a rendere i vasi dei tumori

meno permeabili e più regolari. Questo avrebbe alcuni vantaggi importanti. Si ridurrebbe la capacità delle cellule tumorali di metastatizzare perché sarebbe più difficile per loro attraversare la parte dei vasi. Inoltre, una migliore perfusione del tumore ridurrebbe le zone ipossigenate e consentirebbe ai farmaci antitumorali di arrivare a colpirlo in maniera più uniforme.

Si può pensare pertanto che, a seconda dello stadio di progressione del tumore, si possano usare armi ed inibitori diversi. Per esempio, nelle fasi più avanzate può essere utile "normalizzare" i vasi per permettere ai chemioterapici di raggiungere tutto il tessuto tumorale. Una volta che il tumore si è ridotto potrebbe essere utile inibire l'angiogenesi e indurre una regressione ancora più drammatica del tumore.

In generale, queste ed altre osservazioni ci fanno comprendere che per tagliare i viveri al tumore in maniera efficace e duratura si devono usare inibitori diversi e combinati, quello che in inglese si definisce, una terapia *tailored* "su misura". Per ciascun tipo di tumore e forse di paziente bisogna identificare la terapia più indicata, un cocktail di farmaci che ci permetta di modulare il fenomeno nella maniera più specifica possibile e con minori effetti collaterali. Farsi fare un vestito su misura significa farsi prendere le misure, provarlo, adattarlo ed in caso disfarlo e ricucirlo. Credo che, anche se l'esempio è solo figurato, dovremo imparare a combinare, dosare, adattare la terapia come un vestito al tipo di tumore, al suo stadio di crescita e disseminazione e, soprattutto, il più possibile specifico per ogni singolo paziente.

So che si può pensare che la ricerca non finisce mai, che dopo tanti anni non siamo ancora arrivati ad una cura per il cancro e questo può scoraggiare. Ma in realtà dobbiamo pensare invece che la cura arriva a passi successivi che richiedono molto sforzo e lavoro per affinare gli strumenti che abbiamo in mano. Molte terapie di successo, come ad esempio il trapianto di midollo, hanno richiesto continui miglioramenti a passaggi dal laboratorio al paziente e viceversa.

Vorrei aggiungere che spesso la ricerca dà risultati inattesi e utili anche per altre patologie oltre a quelle cui era inizialmente dedicata. Gli studi sull'angiogenesi tumorale, per esempio, si sono rivelati importanti per

la cura della maculopatia degenerativa essudativa, una malattia abbastanza diffusa legata a processi di aumentata e anomala vascolarizzazione della retina che porta a forti alterazioni della vista. In questa patologia l'uso di inibitori del VEGF ha avuto una efficacia insperata in una larga percentuale di individui affetti.

D'altra parte, esistono patologie come l'infarto o l'ictus dove la conoscenza dei meccanismi che portano alla formazione di nuovi vasi può essere utilizzata vantaggiosamente in senso opposto a quello dei tumori. Nel caso dell'infarto cardiaco o cerebrale, ad esempio, una coronaria o un vaso cerebrale si chiude a causa della presenza di un trombo ed il tessuto a valle non viene più perfuso adeguatamente e va incontro a necrosi. Se si riuscisse a indurre la formazione di nuovi vasi, si potrebbe arrivare a migliorare la perfusione del tessuto e a ridurre di molto il danno. In questo caso, si somministra il VEGF o altri fattori di crescita vascolare per indurre e non per inibire l'angiogenesi.

Per concludere, la ricerca prende tempo, ha bisogno di continui aggiornamenti ed aggiustamenti. Tuttavia, quando è ben fatta, porta quasi sempre risultati tangibili ed importanti. Certe volte anche maggiori di quelli inizialmente previsti.