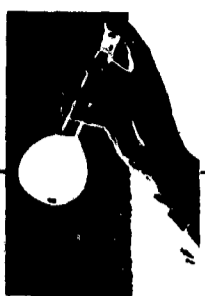


Quale
farmaco
del 2000 /2



Dove si stanno sviluppando le ricerche sui tumori
Nuovi rimedi per la malattia ma anche nuove analisi del male
A colloquio con ricercatori scientifici

Una strada diversa? Partendo dal nostro organismo

SIENA La medicina moderna si avvale di armi sempre più sofisticate che sfruttano i più recenti ritrovati tecnologici e scientifici. Anche la diagnostica, una branca della medicina che si è molto sviluppata negli ultimi dieci anni attraverso la utilizzazione delle più recenti scoperte sta compiendo dei grossi passi in avanti. Lo testimoniano i numerosi congressi che si sono tenuti e si terranno quest'anno su questo argomento. È con questa consapevolezza che il Centro ricerche dell'industria farmaceutica Scilavo gioca la propria scommessa nel campo dell'oncologia.

Le vittorie sul fronte dei tumori potranno cominciare a contarsi più numerose se accanto alla ricerca dei rimedi per la malattia si affiancherà una ricerca che tende a migliorare i metodi di analisi del male. Ma diagnosticare un tumore è spesso assai difficile.

Le cellule tumorali, infatti, non hanno caratteristiche particolari che le distinguano dalle cellule sane di un organismo e prima che il tumore iniziale raggiunga dimensioni tali da dare luogo a sintomi o disturbi passano molti anni in cui matura la sua generazione «nell'ombra» confondendosi con la parte sana dell'organismo.

Le cellule tumorali, tuttavia, hanno una peculiarità assomigliano a cellule embrionali, quelle che erano presenti nel nostro organismo quando eravamo solo ancora un feto. Come queste cellule, quelle tumorali producono degli ormoni e altre proteine che, in un organismo adulto sano, di solito non sono presenti.

Sono proprio queste molecole che accanto all'esame fisico del paziente e alla diagnosi clinica, consentono in alcuni casi di individuare la presenza di un tumore. Infatti la presenza di queste molecole è spesso correlata alla malattia.

«Esistono casi», ricorda il dottor Benedetto Terrana del laboratorio di biologia cellulare della Scilavo - in cui queste so-

stanze sono assenti pur essendoci la malattia e casi in cui sono presenti benché non ci sia un tumore».

Queste molecole dunque rappresentano una sorta di «indicatore» della malattia o come si dice convenzionalmente, di «marcatori tumorali». Ognuna di queste molecole è infatti associata ad un determinato tipo di tumore: del fegato, dell'intestino, della mammella, della prostata.

«Le attività della Scilavo», dice ancora il dottor Terrana - si muovono sia nella direzione di produrre marcatori già riconosciuti sia nella ricerca di nuovi marcatori. Trattandosi di proteine umane e di difficile reperibilità e quando si riesce a produrle bisogna controllare che abbiano un elevato grado di purezza e di riproducibilità. In questo senso risultati apprezzabili sono stati ottenuti alla Scilavo nella produzione di un marcatore tumorale (l'Alfa fetoproteina). Ma il versante più interessante appare quello della ricerca di nuovi «marcatori». Dice ancora il dottor Terrana: «In questo campo ci stiamo muovendo servendoci di una recentissima metodologia che dovrebbe permettere di identificare molecole presenti sulle cellule tumorali in numero troppo esiguo per essere rivelate con i metodi convenzionali. Noi speriamo che tra queste molecole nascoste ve ne sia qualcuna che sia rivelabile precocemente o magari sia più specificamente associata ad un dato tumore. Nel primo caso essa consentirebbe di accelerare la diagnosi a stadi in cui la malattia non è esplosa. Nel secondo aiuterebbe la diagnosi rendendola più accurata».

«Il metodo che pensiamo di seguire», aggiunge il dottor Terrana - consiste nell'utilizzare degli anticorpi che attraverso un artificio tecnico sono in grado di legare due sostanze diverse anziché una, come avviene normalmente. Si tratta di anticorpi monoclonali, detti bifunzionali. La tecnologia per la produzione di tali anticorpi è



DANIELE PUGLIESE

recentissima e oltre che nella ricerca di cui parlavamo, può trovare applicazione anche nella pratica dei laboratori di diagnostica. Un anticorpo bifunzionale infatti può sostituire i due anticorpi che si usano adesso nei kit diagnostici in vendita, permettendo di abbassare i tempi necessari all'esecuzione dei test per la determinazione sia di marcatori tumorali che di altre molecole».

Se questa fase della ricerca è prevalentemente rivolta ad individuare sostanze capaci di rivelare la presenza di un tumore e quindi ad accelerare i tempi di diagnosi, un altro lavoro svolto nei laboratori della Scilavo miradritto al farmaco.

È il dottor Mario Felice Tecce, anch'egli del laboratorio di biologia cellulare, che ci spiega questo ambito di ricerca.

«Il sistema immunologico degli organismi», dice - in risposta alla presenza di anticorpi estranei, è in grado di generare anticorpi specifici. La risposta immunitaria, infatti, conferisce all'organismo la potenzialità di difendersi e curarsi da solo. Nel caso dei tumori questa potenzialità non riesce ad esprimersi. È però possibile cercare di «stimolarla». Vediamo come. Una possibilità è data dall'applicazione di un'altra tecnologia riguardante gli anticorpi. Questi sono molecole proteiche che riconoscono gli antigeni per mezzo di un sito combinatorio complementare variabile in rapporto ai vari antigeni verso i quali viene diretto», dice il dottor Tecce, tracciando un disegno su una lavagna. È come se gli anticorpi avessero una serratura e l'antigene fosse una chiave per quella serratura.

«Ogni anticorpo», prosegue il dottor Tecce - può però a sua volta funzionare da antigene ed essere riconosciuto come tale da altri anticorpi. Quando questi altri anticorpi riconoscono specificamente le caratteristiche molecolari uniche di un singolo anticorpo, si parla di anticorpi anti-idiotipici. L'idiotipo di un anticorpo infatti, corri-

sponde al sito combinatorio per l'antigene e varia in relazione ad esso da anticorpo ad anticorpo».

Una chiave, dunque, potrebbe essere usata come serratura. «Alcuni anticorpi diretti contro un idiotipo», aggiunge Tecce - presentano caratteristiche di estrema somiglianza con l'antigene originario. L'utilizzazione di questa tecnologia quindi potrebbe consentire di raggiungere due obiettivi: il primo è la possibilità di manipolare in senso più favorevole la risposta immunitaria nell'ambito di varie patologie tumorali mediante la somministrazione di anticorpi anti-idiotipici con caratteristiche simili agli opportuni antigeni. In altre parole di sollecitare l'organismo a difendersi, producendo da solo le proprie resistenze con la semplice somministrazione di anticorpi che «mimano» molecole tumorali specifiche.

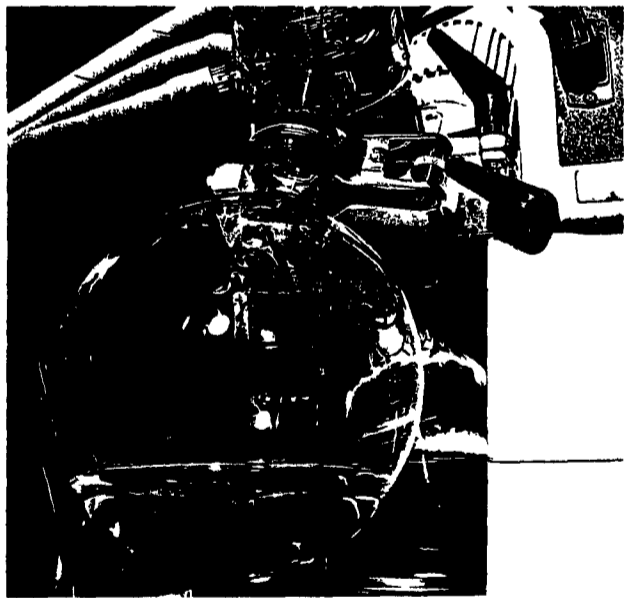
«Il secondo obiettivo», prosegue il dottor Tecce - è quello di ottenere molecole di conformazione, possibilmente con caratteristiche biologiche, simili a quelle di molecole di difficile sintesi o purificazione ad esempio per la messa a punto di vaccini evitando il problema della preparazione o dell'uso di componenti batterici o virali».

Questo orizzonte di ricerca ha già avuto dei riscontri sul piano terapeutico. Anticorpi monoclonali anti-idiotipici diretti contro anticorpi a loro volta diretti contro l'antigene specifico del melanoma ad alto peso molecolare (un tumore maligno cutaneo) sono stati somministrati in pazienti affetti da questa malattia. «Questo tipo di trattamento», aggiunge il dottor Tecce - si basa sulla considerazione che questi anticorpi anti-idiotipici mimano la conformazione strutturale di un antigene specifico del tumore. La loro somministrazione quindi, potrebbe funzionare, come un vaccino stimolando la risposta immunitaria dell'organismo nei confronti dell'antigene specifico del tumore stesso».



Visita al centro ricerche Scilavo di Siena

Viaggio nella sperimentazione del farmaco del futuro



SIENA Un laboratorio scientifico con provette sui banchi, microscopi, spettrometri. E poi le celle frigorifere, le cappe per l'aria sterile, i computer, le centrifughe. Un'aria a metà fra la freddezza di un frigorifero e il rigore di un laboratorio di precisione. Non possono derogare dall'efficacia dall'utilità per gli obiettivi prefissati che contrasta con il calore di una comunità scientifica fatta di gente di ogni dove che continuamente deve scambiarsi informazioni, input, risultati di studio.

«Nel centro ricerche della Scilavo», dice il dottor Sergio Silvestri che lo dirige - lavorano 120 persone la cui professionalità si può misurare considerando le 60 pubblicazioni in due anni sulle più importanti riviste scientifiche internazionali. Le 18 domande di bre-

vette e alcuni prodotti pronti per studi di farmacologia sperimentale ed eventuali prove cliniche.

Gran parte di questo personale (il 60% circa) è laureato ed ha trascorso periodi di formazione professionale all'estero tra Stati Uniti, Germania e Gran Bretagna. Alcuni sono stranieri.

«Non basta», dice il dottor Costante Ceccarini responsabile del gruppo di Biologia cellulare - ogni anno organizziamo numerosi seminari (più di 70 nell'87) ed almeno un simposio con scienziati di fama internazionale perché ci interessa un costante e qualificato aggiornamento del personale».

Per queste attività ed incontri il centro ricerche è dotato di un auditorium con circa 150 posti dove si svolgono anche seminari interni per fare il

punto sui lavori dei singoli laboratori. Questi sono sei e costituiscono l'ossatura di questa cittadella della scienza: biologia molecolare, biologia cellulare, immunofarmacologia, immunochimica, farmacologia sperimentale e biochimica.

Una struttura che - lo dicono i nomi stessi dei laboratori - lavora prevalentemente in campo biologico studiando quelle molecole naturali capaci di regolare le attività fisiologiche dell'organismo. Nasce qui la particolare difficoltà della ricerca. Le tecniche adoperate sono quelle di cui tanto si parla in questo decennio alle soglie del 2000. Clonazione, manipolazione genetica, microinterventi sul Dna, anticorpi monoclonali, analisi di proteine rare.

«Le aree di ricerca su cui si concentrano gli sforzi della

Scilavo», spiega il dottor Silvestri - sono fondamentalmente tre: vaccini da Dna ricombinante, modulatori della risposta immunitaria, diagnostica avanzata.

Esiste uno scarto fra la fase strettamente di ricerca sperimentale condotta su dosi microscopiche di una sostanza, di un determinato tipo di cellula e quella della produzione. Già il passaggio ad un fermentatore pilota di capacità media (25 litri) può considerarsi un'impresa non facile pur utilizzando tecnologie avanzate e computerizzate. La qualità della produzione, ottimale nella provetta maneggiata dallo scienziato, rischia di precipitare quando aumentano le quantità. «È una delle fasi più delicate», spiega il dottor Ceccarini - è la prova critica del prodotto prima che passi alla produzione industriale vera e propria».

FARMITALIA CARLO ERBA

GRUPPO ERBAMONT

Un impegno preciso sul fronte della salute

- Oncologia
- Sistema nervoso centrale
- Malattie infettive
- Sistema cardiovascolare
- Immunologia