

Si aprono prospettive nuove nella ricerca sul cancro, alcune ancora nell'area della ricerca di base, altre si stanno già trasferendo in fase applicativa. È il parere di Leonardo Santi, direttore dell'Istituto Tumori di Genova e direttore del Centro di Biotecnologie Avanzate (Cba) della città ligure. Nel centro genovese sono attualmente allo studio metodiche di trattamento che studiano la possibilità di una chemio-prevenzione di alcune forme neoplastiche, ottenibile in particolare con derivati della vitamina A, i retinoidi. «Tra le prospettive più interessanti - dice Santi - vi è la terapia genica. Su circa 150 protocolli sperimentali in corso, almeno cento riguardano la cura dei tumori. Per terapia genica non si intende peraltro solo la sostituzione di un gene malato con uno sano, ma anche tutta un'altra gamma di attività, come ad esempio la possibilità di introdurre un gene che possa stimolare o aumentare le difese dell'organismo».

La terapia genica, secondo Santi, pur essendo ancora in fase di ricerca sperimentale, può solo ampliare le conoscenze sui tumori. «Ma mentre in tutto il mondo c'è fervore di ricerche nel settore on-

## Parla l'oncologo Leonardo Santi «Due svolte importanti: i farmaci biologici e la terapia genica»

cológico, in Italia ci sono forti remore, denuncia Santi, sulla possibilità di concedere un percorso rapido per l'autorizzazione di nuovi farmaci e nuove modalità terapeutiche. Già in passato la Commissione Unica del Farmaco si era preoccupata di assicurare una «corsia preferenziale» per i farmaci innovativi o comunque per quelli utili per patologie di particolare interesse sociale come quelle tumorali. Al momento però questo non è ancora stato ottenuto.

Dal punto di vista delle novità farmacologiche, Santi segnala i progressi consentiti nel trattamento dei tumori dell'ovario e della mammella dai derivati del tassolo, che hanno aumentato la sopravvivenza e migliorato le percentuali di risposte. «La svolta

radicale però è quella rappresentata dai farmaci biologici, quelli che non hanno l'obiettivo di distruggere il tumore, ma di cambiare il comportamento delle cellule neoplastiche». Tra questi farmaci possono essere annoverati i diversi fattori di crescita e le citochine, che hanno già consentito un notevole miglioramento nella terapia dei tumori ed anche in quella di supporto. In giornata è previsto che il ministro della Sanità, Rosy Bindi, incontri Leonardo Santi insieme con il consulente sanitario di Bill Clinton Paul Calabrese, per delineare un accordo che faciliti linee di ricerca italo-americana nel settore oncologico.

E.A.

# Un male meno incurabile

A che punto è la ricerca sul cancro? E quanto è lontana una terapia risolutiva, quel famoso «magic bullet» - la pallottola magica - capace di vincere finalmente la battaglia contro la malattia incurabile per eccellenza? Più nessuno crede ormai alla possibilità di sconfiggere il cancro attraverso un singolo farmaco o un'unica modalità terapeutica valida. Serve invece, a detta degli esperti, una strategia combinata, che preveda l'impiego intelligente di più modalità di trattamento.

«Tutto quello che oggi sappiamo sulle potenzialità del nostro sistema immunitario nei confronti del cancro - conferma Alberto Mantovani, immunologo dell'Università di Brescia e dell'Istituto «Mario Negri» di Milano - ci suggerisce una considerazione: che il sistema immunitario possa farcela quando è alle prese con piccoli «carichi» di cellule tumorali».

### Saggia prospettiva

«Credo perciò che la prospettiva più saggia sia quella di usare i nuovi strumenti molecolari in associazione con gli approcci più tradizionali: parlo della chirurgia, della chemio e della radioterapia - che distruggono o uccidono le cellule neoplastiche riducendo la massa tumorale».

La tattica vincente consisterebbe insomma nell'impoverire l'esercito del nemico, in modo da ristabilire un rapporto numerico più equilibrato tra le cellule difensive del nostro organismo e quelle «aliene» cancerose.

Gli immunologi continuano peraltro a far registrare piccoli ma significativi progressi. È di ieri la notizia di un possibile «vaccino» anticancro realizzato a partire da un antigene che è stato ottenuto per sintesi chimica in un laboratorio del prestigioso Sloan-Kettering Institute di New York.

Perché è importante la sintesi chimica di un antigene tumorale? Risponde Mantovani: «Gli antigeni tumorali, dal punto di vista strutturale, sono proteine oppure zuccheri o lipidi. In particolare, il sistema immunitario «vede» e riconosce proteine o glicoproteine. E mucoproteine. Molti anticorpi monoclonali, ad esempio, vedono antigeni mucoproteici: fatti, cioè, da un pochino di proteine con sopra una grande rete, una «nuvola» di zuccheri e grassi».

Se vogliamo usare queste molecole per ottenere un vaccino, aggiunge Mantovani, dobbiamo poterle produrre in quantità illimitata.

### Proteine a volontà

Per le proteine non ci sono problemi, perché le facciamo produrre da batteri o lieviti - opportunamente istruiti - con tecniche di ingegneria genetica.

Non c'è invece un modo di fabbricare a piacimento una struttura costituita da zuccheri e lipidi, che non sia la sintesi chimica. «Ed il fatto di essere ora riusciti a condurre

## Ma nessuno crede al farmaco magico che vince il cancro

una sintesi chimica totale di un antigene tumorale di questa natura e complessità - sottolinea l'immunologo - è importante perché dà potenzialmente accesso a quantità illimitate dell'antigene per un possibile vaccino. Ma attenzione: questo non deve far pensare che il vaccino contro i tumori sia dietro l'angolo. Al di là della disponibilità di proteine, peptidi (pezzi di proteine) o interi antigeni, non abbiamo infatti alcuna certezza che un vaccino anti-tumorale possa funzionare nell'uomo».

Dello stesso parere è Lorenzo Mo-

retta, ricercatore che dirige a Genova il laboratorio di Immunologia dell'Istituto Tumori. «Il vantaggio di questo antigene sintetizzato allo Sloan Kettering Institute sta nel fatto di essere espresso da diversi tipi di cellule tumorali, a differenza dei vari antigeni tumore-associati che sembrano limitati solo ad alcuni tipi di tumore».

Cautela, dunque, e niente illusioni: soprattutto per chi è oggi alle prese con un congiunto sofferente e sarebbe pronto a tentare qualsiasi strada. Un vaccino contro il cancro non è ancora una



Uliano Lucas/Grazia Neri

melanoma: un numero davvero notevole di antigeni tumorali che vengono riconosciuti dal sistema immunocompetente (dai linfociti T) e che potranno essere somministrati al paziente. Il bello è che questi vaccini rappresentano una sorta di vaccino «universale», nel senso che sono comuni a tutti gli individui».

Tornano in auge persino gli stessi anticorpi monoclonali, considerati finora come una «delusione»: i dati degli ultimi due o tre anni supportano fortemente l'idea che questi anticorpi - utilissimi dal punto di vista diagnostico - possano trovare spazio nella terapia di qualche tumore: quelli diretti contro le cellule B potrebbero ad esempio diventare interessanti nel trattamento dei linfomi. «E poi in realtà un vaccino contro il cancro ce l'abbiamo già», sostiene Mantovani.

### Vaccino potente

E non scherza. Un vaccino potente, che protegge dal cancro del fegato e che viene attualmente somministrato ai nostri bambini: è la vaccinazione contro l'epatite B. I soggetti che si ammalano di epatite B e C e di cirrosi epatiche infatti, sviluppano assai più facilmente un epatocarcinoma. Non dimentichiamolo.

Edoardo Altomare

Buoni presupposti per il vaccino che viene dagli Usa. Ma nessuna certezza. Servono strategie

realtà.

Anche se i presupposti sembrano buoni, e gli esperti si dimostrano ottimisti: «Non sappiamo se questo antigene servirà a curare qualche tumore - precisa Man-

tovani - ma certamente si rivelerà utile dal punto di vista diagnostico. Fare delle promesse, per uno scienziato, è sicuramente un errore: però direi che sull'immunoterapia specifica - la cosiddetta «vaccinazione» - sono molto ottimista, nei prossimi anni si otterranno dei risultati clinici interessanti».

### Le molecole definite

«E in ogni caso avremo delle risposte chiare, perché abbiamo già delle molecole definite: come gli antigeni del melanoma, che sono in fase di sperimentazione (le ricerche vengono condotte anche in Italia dal gruppo di Giorgio Parmiani), con risultati incoraggianti». «La strada è quella giusta - concorda Moretta - come dimostrano i dati preliminari provenienti dagli studi di Thierry Boon, del Ludwig Institute di Bruxelles. Nell'ambito di queste ricerche stanno venendo fuori antigeni espressi anche da tumori diversi dal

## Buone possibilità anche per chi soffre di questa disfunzione che colpisce 120 milioni di persone nel mondo E per il diabete? Bombardamento anti-linfociti

Comincia la sperimentazione sull'uomo di una sostanza in grado di suscitare una risposta immunitaria che protegge il pancreas.

L'organismo dichiara guerra a se stesso e distrugge cellule vitali: il diabete agisce così e colpisce 120 milioni di persone al mondo. Un male che si manifesta con una elevata concentrazione di zucchero nel sangue e che, a volte, può comportare serie complicazioni: deterioramento dei vasi sanguigni, rischio di cecità, cancro e coma. Se la malattia è nota da tremila anni, soltanto alla fine del secolo scorso si è individuato l'organo che viene inizialmente colpito: il pancreas. Ancora, solo negli anni '70 si fece un po' di luce sul meccanismo d'azione del diabete, quando un gruppo di ricercatori individuò nel sangue dei diabetici anticorpi che funzionavano in modo singolare: si comportavano come armi approntate dal sistema immunitario e rivolte contro le cellule del pancreas che producono l'insulina. Dopo questa scoperta iniziò a farsi strada, lentamente, la possibilità di un vaccino. Adesso, quella speranza, sta divenendo,

via via, più concreta. Un immunologo americano, Noel Maclaren, ha messo a punto un vaccino che si è rivelato efficace quasi al cento per cento sulle cavie. «Non resta che sperimentarlo sull'uomo - dichiara il ricercatore - e noi riteniamo che possa avere la stessa efficacia, senza comportare rischi». C'è una ragione per essere ottimisti: nei topi e negli umani la malattia ha caratteristiche identiche.

Ma questa lotta contro se stessi come viene combattuta? In buone condizioni di salute, le cellule Beta del pancreas secernono l'insulina per equilibrare il tasso di zucchero nell'organismo. In alcuni individui, invece, predisposti geneticamente o ammalati per altre cause non ancora ben definite, il sistema immunitario prende le cellule Beta per nemiche e le attacca. A questo punto, però, la sua presenza può essere accertata tramite un esame che riveli gli anticorpi nel sangue. Quando la maggior parte delle cellule è stata distrutta, il

pancreas non secerne più insulina in quantità sufficiente. Divengono allora necessarie iniezioni quotidiane di questa sostanza. La malattia, quando si è costretti a ricorrere alle iniezioni di insulina, si chiama di primo tipo e chi ne viene colpito diventa insulinodipendente.

Come funziona il vaccino? Suscita una seconda risposta immunitaria, protettiva, che attacca i distruttori, i linfociti, cioè, impegnati ad annientare le cellule Beta. Ancora, il vaccino agisce contro la forma di diabete più grave, quella di primo tipo. Se la sperimentazione sull'uomo avrà un buon esito, la nuova sostanza servirà a prevenire il male e non rigarderà gli attuali diabetici, che dovranno continuare a prendere le loro dosi quotidiane di insulina, anche se il trattamento sarà migliorato. Però, coloro ai quali sarà diagnosticato in una fase iniziale potranno ricorrere al vaccino. «La novità è questa - aggiunge l'immunologo - il diabe-

te può essere segnalato precocemente grazie a un semplice test del sangue e prevenuto grazie al futuro vaccino».

Degli effetti del potenziale vaccino si parlerà nei prossimi giorni a Boston, e poco dopo a Parigi, in due convegni. Maclaren, va detto, è risoluto a portare l'impresa fino in fondo: «bisogna sradicare la malattia, ecco il nostro obiettivo», dichiara. La sua convinzione non è nata da poco: circa trent'anni fa in Nuova Zelanda, il suo paese natale, conobbe una donna. Giovane, 27 anni, sensibile, seducente e debole, divorata dalla malattia. Lui era un giovane medico, sicuro dei poteri della propria scienza, persuaso che in ogni occasione la medicina sarebbe uscita, comunque, vittoriosa. Si sbagliava. Da allora non ha smesso di combattere.

Si può convivere con il diabete? E che cosa si prova quando la malattia progredisce? La testimonianza di una donna, che ha preferito mantenere l'anonimato, può

aiutare a capire. Beatrice ha saputo di essere diabetica a 16 anni, quando, nel corso di due settimane, dimagrì di 15 chili. «Ero preda di una sete inestinguibile e non capivo che cosa mi stesse succedendo. I miei parenti erano sbigottiti, non pensavano al diabete perché in famiglia nessuno era stato malato». Dice di aver accusato il colpo piuttosto bene, di aver accettato la costrizione di una puntura quotidiana. Ma un anno dopo dovette passare a due iniezioni. «Paradossalmente, vissi quella prescrizione come un dramma, mi colpì più della notizia di essere malata, la presi come un grave peggioramento». Ma, trascorsi gli anni, Beatrice ha imparato a convivere con il male. Dalla nascita della prima figlia - una seconda ha visto la luce pochi mesi fa - Beatrice deve fare quattro punture al giorno. Ma oggi si sente serena e definisce la sua vita simile a quella di molti altri.

Delia Vaccarello

### ARCHIVI

#### Una dieta ricca di legumi contro il cancro al seno

Si chiama dieta Diana, è ricca di alghe, verdure, broccoli e soia e modifica quegli ormoni che sembrano favorire il tumore al seno. La insegnano un gruppo di medici dell'Istituto dei tumori di Milano, con la consulenza di un cuoco professionale. Il tumore al seno ha oggi una probabilità di guarigione del 70 per cento rispetto ai 45 di trent'anni fa.

#### UK101 proteina senza verifica

Il professor Alberto Bartorelli scopre all'inizio del '96 una proteina anticancro l'UK 101 che viene sperimentata su 75 pazienti neoplastici in fase terminale. L'inoculazione della sostanza proteica isolata da Bartorelli, procurerebbe nell'organismo malato una vigorosa reazione da parte del sistema immunitario. La scoperta ha suscitato molti entusiasmi, ma anche polemiche e dubbi per i metodi di propaganda usati.

#### Tamoxifene, il farmaco delle perplessità

Gode la fiducia degli oncologi, è un antiormone e favorisce la riduzione delle metastasi da carcinoma mammario. È molto usato perché è ben tollerato ma la sua efficacia è più limitata nel prevenire in donne già mastectomizzate l'insorgenza di un secondo tumore nella mammella sana residua. Inoltre il farmaco in questione può provocare il cancro dell'endometrio, cioè della parte mucosa dell'utero.

#### La vitamina D contro il tumore alla prostata

Questa vitamina, secondo gli oncologi, si dimostra capace, perlomeno in vitro, di inibire la crescita del tumore alla prostata. E benefici effetti ha rivelato anche in altri tipi di cancro, tanto che nei laboratori farmaceutici si punta a sintetizzare composti analoghi che mantengano le stesse proprietà antitumorali senza provocare un eccessivo aumento di calcio nel sangue così da poter essere somministrati tranquillamente ai pazienti. L'interesse degli oncologi nei confronti della vitamina D è giustificato dai dati sperimentali.

#### La grande offensiva contro il DNA

La strada verso una terapia anticancro più efficace passa attraverso il controllo dei geni che funzionano come freno alla crescita cellulare. Gli scienziati pensano che la malattia si possa debellare disattivando degli enzimi rivelatori che si trovano nelle cellule maligne. Se questa prospettiva si realizzasse si disporrebbe di quel «Proiettile magico» capace di far saltare la resistenza delle cellule tumorali.

#### Vaccini contro la malattia del secolo

È il progetto di un immunologo indiano Pramod K. Srivastava convinto che si possano ottenere antigeni da ogni singolo paziente. Srivastava ha dedicato gran parte di suoi studi ad una peculiare classe di proteine cellulari chiamate «da shock termico» o da stress, perché vengono prodotte da ogni cellula in condizioni di emergenza. In sostanza quando una cellula soffre perché esposta a calore o a tossici ambientali, genera delle proteine che svolgono un ruolo da spazzini raccogliendo i prodotti della degradazione cellulare.