

La ricerca oncologica punta su nuovi principi attivi che impediscono la crescita delle cellule cancerogene

Meno tossici gli antitumorali

Carminati (Sigma-Tau): «Le neoplasie vanno aggredite senza danneggiare l'organismo»

Luigi Cucchi

«Oggi si può guarire da molte forme tumorali. Con altre si può convivere per anni con una buona qualità di vita. La ricerca scientifica nell'area oncologica ha compiuto grandi progressi. Ora, con le conoscenze acquisite attendiamo importanti risultati. Abbiamo già compiuto un giro di boa. È il momento di concentrare gli sforzi nella ricerca biomedica, va creata una task force forma-

Uniti, in Giappone, in Cina. Da oltre dieci anni guida la ricerca e lo sviluppo Sigma-Tau: 410 ricercatori, a Pomezia, Caserta, Milano e negli Stati Uniti a Washington. Negli ultimi cinque anni, 114 le nuove entità chimiche scoperte e 13 le molecole portate a sviluppo, oltre 70 milioni di euro investiti annualmente. Prioritario l'impegno nell'area immuno-oncologica e stretti i rapporti di collaborazione con l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, l'Istituto Mario Negri, l'Istituto Europeo di Oncologia e le Università di Milano, Napoli, Perugia, Urbino. Con l'Università di Siena è in fase di sviluppo uno studio per la messa a punto di un vaccino contro alcune forme tumorali. Si impiegano cellule del sangue che vengo-



RICERCA. Le molecole antitumorali in via di sviluppo sono quattrocento

La biologia molecolare rappresenta un grande passo avanti per tutti i ricercatori

ta dai ricercatori italiani di grande esperienza e di provato talento per effettuare velocemente nuovi fondamentali passi avanti nella lotta al cancro. Grandi scoperte sono all'orizzonte». Paolo Carminati, 63 anni, lombardo (è nato sul lago di Monate, in provincia di Varese) ha grande entusiasmo. È un farmacologo che si occupa di ricerca da 35 anni. Con lui si possono analizzare le tappe più importanti della lotta al cancro. Già all'inizio degli anni Ottanta partecipava allo sviluppo in Farmitalia-Carlo Erba di farmaci antitumorali come l'idarubicina e l'epirubicina, tra i più impiegati in tutto il mondo, poi ha diretto team di ricercatori, creato alleanze con Centri di eccellenza in Italia, negli Stati

no trattate con una sostanza che esprime antigeni tumorali. Con i ricercatori dell'Istituto Nazionale dei Tumori sono stati caratterizzati nuovi composti capaci di inibire un enzima (la topoisomerasi) bloccando così la crescita di alcune cellule tumorali (polmone, ovaio, seno, sarcomi). Le ricerche condotte sulle camptotecine hanno aperto ampie prospettive a nuovi derivati attualmente in sperimentazione. Un altro principio che appartiene alla classe dei retinoidi (ST 1926) ha già dato buoni risultati nelle leucemie e in alcuni tumori solidi, agisce con le cellule neoplastiche favorendo il loro suicidio (apoptosi). Per contrastare un tumore cerebrale (glioma) è stato messo a punto con i ricercatori dell'Istituto Europeo di Oncologia

un nuovo processo terapeutico che si è dimostrato, in una sua variante, efficace anche nei tumori al seno. Questi trattamenti si concretizzano in una serie di iniezioni e sfruttano la grande affinità di legame tra due sostanze naturali, la biotina e l'avidina. Si inietta un anticorpo (a cui è legata la biotina) che è attratto dalla tenascina, una proteina prodotta dalle cellule neoplastiche. Con una seconda iniezione si aggiunge avidina che si unisce alla biotina e con una terza iniezione si inserisce altra biotina, marcata con itrio, sostanza radioattiva, che è portata direttamente dove vi sono le cellule neoplastiche da trattare. I risultati sono ottimi anche all'esame scintigrafico. Le sperimentazioni cliniche sono già in corso. L'approccio ra-

dioterapico locale potrà evitare cure prolungate e altamente tossiche. «Nel mondo - ricorda Carminati - vi sono oltre 400 principi attivi in sviluppo frutto della ricerca biotecnologica. Il 40% delle nuove sostanze farmacologiche registrate ha questa origine. La ricerca avanza e si cerca di aggredire i tumori anche con l'immunologia: nuovi farmaci immunomodulatori in associazione con altre molecole si stanno rivelando particolarmente efficaci. Il tumore, nel 90 per cento dei casi - precisa Carminati - è dovuto ad un accumulo di mutazioni, siamo fiduciosi che le strade alternative che stiamo percorrendo daranno i loro frutti. Cerchiamo di agire sulle cellule potenzialmente cancerogene: dopo la du-

plicazione alcune cellule si sviluppano in forme tumorali altre sono potenzialmente negative. Vanno controllate entrambe, sono le seconde (cancer stem cells o cellule staminali del tumore) che impediscono la guarigione, mantengono la malattia in uno stato silente e possono dar luogo a nuove forme neoplastiche. Dobbiamo imparare ad aggredire i tumori prima che diventino devastanti, al contempo puntiamo a rendere meno tossiche le cure oggi disponibili. Alcuni farmaci tassanici e derivati del platino danno luogo a neuropatie periferiche, siamo riusciti a bloccarle ricorrendo alla acetil-L-carnitina. Alle annuali riunioni statunitensi dell'Asco (American Society of Clinical Oncology - ad Atlanta erano presenti oltre 27 mila specialisti - la ricerca registra anno dopo anno continui progressi. La biologia molecolare, le target therapy aprono nuovi confini». Tanta strada fatta da quando sessanta anni orsono venne impietato il primo farmaco antitumorale: la mostarda azotata (nitrogen mustard). Nel 1942 Louis Goodman e Alfred Gilman, farmacologi alla Yale School of Medicine, ricevettero l'incarico dal ministero della difesa di valutare il potenziale terapeutico di una serie di tossine presenti nei cadaveri di soldati americani colpiti dal fuoco amico in alcuni avamposti del sud est asiatico. Quei soldati manifestavano alterazioni ai linfonodi. Goodman e Gilman convinsero un chirurgo loro amico a trattare un paziente affetto da linfoma non-Hodgkin con la mostarda azotata. Il tumore regrediva.

AL CONGRESSO DI CARDIOLOGIA

Barcellona valorizza l'impiego degli stent metallici

Gloria Sacconi

L'allungamento della vita del nostro tempo è il risultato di molteplici fattori: scoperte mediche, chirurgiche, tecnologiche; interventi di sanità pubblica, determinanti culturali ed altro ancora. Un posto fondamentale è occupato dalla innovatività nel trattamento di alcune importanti patologie. Nell'ambito delle malattie cardiovascolari, la cardiologia ha subito negli ultimi anni uno sviluppo straordinario, sviluppando oltre al settore tradizionale diagnostico, quello cosiddetto «interventistico», che di anno in anno evita in un numero sempre più grande di pazienti la necessità di un intervento chirurgico a cuore aperto. Basti pensare al ruolo fondamentale che oggi ha assunto l'angioplastica nell'infarto del miocardio, la cui prima scelta terapeutica era un tempo esclusivamente affidata alla terapia medica e, nei casi più complicati, all'intervento cardiocirchirurgico. Mediante l'angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA) con impianto di stent è possibile liberare l'arteria coronarica malata dalla placca aterosclerotica che ne ostruisce il flusso e può provocare l'infarto del miocardio, tante volte ancora fatale. Negli ultimi quindici anni, l'utilizzo di questa metodica ha avuto una crescita esponenziale, non senza complicanze, come il rischio di restenosi, cioè la riformazione della placca ostruente il lume del vaso. Per ridurre il fenomeno della restenosi attualmente si utilizzano prevalentemente stent a rilascio di farmaco detti «medicati» (Drug Eluting Stent - DES), i quali hanno dimostrato una marcata riduzione della necessità, a breve termine, di una nuova rivascolarizzazione (con ulteriore intervento di angioplastica o di cardiocirurgia) rispetto agli stent non medicati, come evidenziato dallo studio RAVEL presentato al Congresso Europeo di Cardiologia di Stoccolma nel 2001. A cinque anni di distanza, però, durante il Congresso Mondiale di Cardiologia recentemente svoltosi a Barcellona (settembre 2006), sono state presentate due indipendenti metanalisi (studi che raggruppano a loro volta decine di ricerche sullo stesso tema) che indicano per la prima volta che questi risultati potrebbero, a medio termine, avere un prezzo.

Non solo, infatti, i DES hanno un costo economico sensibilmente più alto degli stent non medicati (BMS = bare metal stent) ma, a quattro anni dal trattamento con DES, i risultati di questi due studi confermano la riduzione a breve termine della restenosi, però con un aumento significativo nel rischio, dopo i primi 12 mesi, di trombotosi e di infarto del miocardio e quindi di mortalità, nel complesso dei pazienti studiati. Il dibattito è stato molto acceso: secondo il prof. Salim Yusuf (Canada) si tratta di un risultato della massima importanza perché milioni di persone sono state trattate con DES senza conoscere la sicurezza e l'efficacia a lungo termine. Uno dei due relatori, il prof. Alain Nordmann (Svizzera), ha infatti illustrato come in USA ed in Svizzera i DES costituiscono oggi più del 90% degli stent impiantati. Sarebbe probabilmente opportuno, ha avvertito l'altro brillante relatore, il prof. Edoardo Camenzind (Svizzera), prolungare, dopo l'impianto di DES, l'impiego della terapia combinata di farmaci antiaggreganti piastrinici, pur non esente dall'aumentato rischio emorragico. Un altro presidio a disposizione del cardiologo interventista potrà essere costituito dagli stent metallici non medicati di nuova generazione, ad alta tecnologia (minimo profilo ed impatto endoteliale), come quelli al cromo-cobalto, anche di produzione italiana («Numen»). Per il prof. Renu Virmani (USA), si sta sottovalutando gravemente il problema; potrebbero essere gli stessi materiali utilizzati (come i polimeri) a ritardare il processo di guarigione e provocare l'infiammazione cronica dell'endotelio coronarico, determinando, nel medio termine, la maggior incidenza di eventi maggiori, quali trombotosi e infarto del miocardio. «Finché non saranno pubblicati altri studi scientifici, questi dati - ci spiega il prof. Carlo Gaudio, Direttore del Dipartimento Cuore e Grossi Vasi dell'Università "La Sapienza" di Roma - vanno visti oggi come un invito alla prudenza rispetto ad un uso indiscriminato ed assoluto di alcuni tipi di DES. L'importante - precisa Gaudio - è di ritornare ad un sereno e motivato giudizio clinico personalizzato per ciascun paziente sulla base delle sue caratteristiche, dei fattori di rischio, delle patologie associate e del tipo di lesioni coronariche individuate. Certamente pazienti diabetici e pazienti con lesioni multiple dei piccoli vasi continueranno a trarre benefici dagli stent medicati. Pertanto, gli studi presentati al recente Congresso Mondiale di Cardiologia devono rappresentare uno stimolo allo studio di nuove strategie terapeutiche nell'ottica di una medicina sempre più innovativa, che non deve però mai fare a meno della ricerca e del giudizio clinico degli operatori sanitari».

OLTRE UN MILIONE DI CASI ACCERTATI IN ITALIA

L'epatite C va curata subito

Ignazio Mormino

Domani primo ottobre viene celebrata la Giornata mondiale contro le epatiti, malattie infettive temibili ma sottostimate. L'epatite C, in particolare, sarà al centro di una grande campagna di sensibilizzazione, che prevede la distribuzio-



Ogni anno in Italia vengono accertati diecimila nuovi casi di epatite C, una infezione che si trasmette attraverso il sangue

improvviso, causando danni epatici molto gravi come le cirrosi e un carcinoma devastante. In Italia, dove ci sono almeno un milione di casi di epatite C conclamate, si registrano ogni anno diecimila nuove infezioni da Hcv, provocate da siringhe infette, tatuaggi, interventi chirurgici invasivi. L'età più colpita è quella dei quaranta, cinquant'anni. Come ha spiegato il professor Massimo Colombo, cattedratico di gastroenterologia nell'Università di Milano, il virus può essere trasmesso anche nei rapporti sessuali; ma questa via non è più temibile perché molte «prediche» sulla cautela (legate soprattutto alla prevenzione dell'Aids) sono state finalmente ascoltate. Sul piano terapeutico, ha aggiunto il professor Colombo, oggi disponiamo di cure molto efficaci che riescono a evitare le complicanze più serie. La terapia cui si ricorre più spesso è quella che vede affiancati il novo interferone pegilato e un forte antivirale come la ribavirina. Questi farmaci devono essere somministrati almeno per sei mesi, con alte percentuali di guarigione (dal 70 all'80 per cento) nei pazienti non obesi e non alcolici.

Queste due categorie di malati non ottengono infatti buoni risultati. Naturalmente la precocità della diagnosi (e quindi della terapia con interferone e ribavirina) è un ulteriore elemento a favore della «caduta» nel sangue del virus Hcv. Per questo la campagna d'informazione e di sensibilizzazione che a partire dal primo ottobre verrà orchestrata in tutta Italia può dare una maggiore consapevolezza sulle epatiti in generale, sull'epatite C in particolare, spingendo i soggetti a rischio a controlli attenti delle transaminasi e più in generale dell'attività epatica. La campagna in parola, promossa da Epac Onlus (associazione di medici e pazienti) si affida ad un titolo d'effetto: «L'epatite C c'è». Tra gli altri messaggi, ne trasmette uno di grande impatto emotivo: l'epatite C è, in tutto il mondo, la causa principale del trapianto di fegato. Alcuni trials internazionali hanno rilevato la presenza di sintomi neuropsichici nei malati di epatite: in particolare ritardi di cognitivi e disturbi della memoria, con ricadute sul comportamento. Ecco perché, sono parole del professor Colombo «il ricorso a cure tempestive non solo evita pericolose complicazioni ma serve a garantire una buona qualità di vita, fondamentale in una malattia di lunga durata».

Colombo: «In quasi l'80% dei casi il virus HCV scompare dopo sei mesi di cura con interferone e ribavirina»

ne di materiale informativo sui treni e l'attivazione di un numero verde (800.90.37.22) cui chiedere informazione sulla malattia e sulle terapie più efficaci per sconfiggerla. Il virus che trasmette attraverso il sangue l'epatite C si chiama Hcv. L'infezione può essere silente per poi esplodere al-

UN INVITO DEI PNEUMOLOGI OSPEDALIERI

Il controllo del proprio respiro evita le broncopatie croniche

Gianni Mozzo

L'Associazione italiana pneumologi ospedalieri ha lanciato una campagna di prevenzione dal titolo suggestivo («Riprendiamo fiato») per richiamare l'attenzione di tutti gli italiani sulla necessità di mantenere integro l'apparato respiratorio. La campagna è partita da Milano, dove più di duecento persone si sono sottoposte - in piazza Duomo - a un esame spirometrico gratuito. Il più giovane di questi soggetti aveva 12 anni. Tutti hanno «misurato» il proprio respiro. In centoquaranta dei duecento milanesi visitati, gli specialisti hanno trovato segni evidenti di una patologia respiratoria, in altri venti qualche ritardo («fiato corto»). Nessuno dei cittadini sottoposti a spirometria aveva mai controllato il proprio respiro. Il professor Sandro Amaducci, primario all'ospedale San Carlo di Milano e segretario generale dell'Associazione italiana pneumologi ospedalieri ha sot-

tolineato l'importanza della spirometria ai fini d'una diagnosi tempestiva e quindi di un'adeguata terapia. «Conoscere subito la presenza d'una patologia come la broncopatia cronica ostruttiva - ha detto - evita complicazioni gravi, che possono portare all'invalidità». La spirometria è uno degli esami diagnostici più semplici, brevi e indolore. Fornisce subito la «fotografia» della funzionalità respiratoria in base alle ispirazioni ed alle espirazioni del soggetto esaminato. Si tratta di un esame utile sempre, utilissimo dopo i cinquant'anni, quando gli organi preposti alla respirazione cominciano a logorarsi. Dall'esperienza milanese (che verrà presto ripetuta in altre città) è arrivata la conferma che il fumo di sigaretta è la causa principale dell'ostruzione broncopolmonare; ma esistono altri fattori - ambientali o costituzionali - che possono complicare il respiro. La spirometria dà, caso per caso, la risposta giusta. È giusto adottare criteri di prevenzione.

ODONTOIATRIA

Impianti stabili rafforzando la cavità orale

Felicita Donalizio

È noto che la sostituzione di denti perduti con impianti fissi non è accessibile a tutti coloro che lo desiderano. Infatti, oltre il 30% delle persone interessate non possiede i requisiti necessari per questo tipo di riabilitazione, a causa della insufficiente consistenza della cresta ossea. Per questi pazienti, rifiutati dalla maggior parte degli implantologi perché troppo problematici, esistono oggi specifiche metodiche applicabili «ad hoc», in grado di dimostrare una sufficiente efficacia anche su un osso troppo basso o troppo stretto. Una delle più interessanti è l'impiego della «saldatura endorale» per stabilizzare gli impianti emergenti a carico immediato. Ce ne parla il dottor Silvano Tramonte, odontoiatra, direttore del Centro implantologico Tramonte di Milano (www.tramonte.com), docente del corso di aggiornamento in implantologia elettrosaldatura presso la cattedra di Odontostomatologia dell'Università di Chieti. «Quando l'osso mascellare o mandibolare presenta una marcata carenza di larghezza e/o di spessore, non è possibile l'applicazione delle tecniche più diffuse e standardizzate (gli impianti sommersi), a meno che non si intervenga preliminarmente per aumentare il

Nei casi di fragilità ossea è necessaria una saldatura

volume osseo con procedure di autotrapianto complesse, dolorose e non di rado dall'esito incerto. Per i pazienti affetti da scarsità di osso, l'alternativa agli impianti sommersi è rappresentata dagli impianti "a moncone emergente" e a carico immediato. Pur essendo utilizzabile in tutte le situazioni, questo tipo di impianti è particolarmente efficace nei casi difficili, grazie ai propri spessori sottili e a monconi malleabili che permettono una varietà di soluzioni personalizzate. Ci sono, però, casi clinici particolarmente critici, che presentano una consistenza dell'osso talmente precaria da fare temere per la stabilità degli impianti inseriti. In queste circostanze è indispensabile approntare un sistema di protezione che garantisca all'impianto la massima stabilità possibile, almeno fino a quando esso non sarà completamente integrato all'osso. E' in tali delicate situazioni che viene impiegata la metodica della saldatura endorale. Conferma il dottor Tramonte: «Questo tipo di saldatura si effettua all'interno

del cavo orale per collegare le parti terminali di due o più impianti fissi, allo scopo di renderli tra loro solidali e, quindi, maggiormente stabili. Il fatto che gli impianti emergenti abbiano una parte che esce dall'osso (il moncone) consente di eseguire saldature che collegano tra loro diversi impianti, costituendo una specie di blocco unico, invisibile dall'esterno, che conferisce stabilità all'intero complesso. In tal modo, l'impianto resiste meglio alle sollecitazioni dovute alla chiusura delle mascelle sulle protesi provvisorie o su quelle definitive». Sentire parlare di saldatura dentro la bocca fa una certa impressione. «Di primo acchito, le perplessità sono pienamente giustificate. Le saldature, infatti, vengono eseguite a pochissima distanza dalle mucose gengivali. Ma bisogna pensare che ciò che si realizza, in realtà, non è una fusione ad alta temperatura ma un processo, chiamato «sincristallizzazione», che avviene ad una temperatura molto più bassa. Quindi, né le mucose né l'osso subiscono alcuno «shock termico». Le saldature endorali, infatti, sono in grado di produrre le temperature necessarie facendo passare la corrente continua nelle parti da unire solo per (3-4 millimetri di secondo. La bassa conducibilità termica del titanio impedisce la trasmissione di calore all'osso».