

Archivio

Angiogenesi all'italiana

Alberto Ferrari, N. 10 ottobre 1998

Non solo in America si cerca di contrastare il cancro con esperimenti sull'angiogenesi. In Italia, ad esempio, lavorano un diverso filone dello stesso progetto due ricercatori fiorentini che di recente hanno ottenuto un riconoscimento importante nientemeno che da Judah Folkman, il padre delle ricerche mondiali sull'angiogenesi dei tumori.

I tumori solidi non possono svilupparsi oltre gli 1/2 millimetri cubici senza indurre la formazione di nuovi vasi sanguigni per assicurarsi i bisogni nutrizionali. Ad un punto critico dello suo sviluppo dunque, il tumore invia segnali alle cellule endoteliali, che formano le pareti dei vasi sanguigni, per attivarne di nuovi. Ostruendo lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni, i ricercatori sperano di tagliare al tumore il rifornimento di ossigeno e sostanze nutritive e quindi il relativo sviluppo e diffusione ad altre parti del corpo. Da quando Judah Folkman ha acceso l'interesse dell'opinione pubblica mondiale dimostrando che se si blocca il processo di vascolarizzazione del tumore, la massa del tumore regredisce fino a scomparire, è emerso che l'équipe del ricercatore statunitense non è l'unica a seguire questo promettente filone di ricerca. Lo studio dell'angiogenesi dei tumori, ossia del processo attraverso il quale le cellule cancerogene si alimentano e crescono, alla base delle scoperte che finora Folkman ha ottenuto sui topi, è una strada che vede impegnati, fra gli altri, anche ricercatori italiani, nel tentativo comune di arrivare a promettenti risultati nell'uomo. Partendo proprio dal processo di angiogenesi, due ricercatori fiorentini, Oreste Gallo, aiuto all'Istituto di Clinica Otorinolaringologica del Policlinico Careggi, e Marina Ziche del Dipartimento di Farmacologia, hanno scoperto il ruolo dell'ossido nitrico nella proliferazione dei vasi sanguigni delle cellule. I due hanno osservato che in presenza di un tumore la produzione di ossido nitrico risulta maggiore di 5-6 volte. Facendo esperimenti sui conigli, Gallo e Ziche hanno individuato un farmaco che, aggiunto alla dieta degli animali, abbassa la produzione di ossido nitrico. Si è visto che questa sostanza, il cui nome è L-Name, è in grado di ridurre, insieme all'ossido nitrico, i vasi sanguigni che alimentano le cellule tumorali e, per conseguenza, la massa tumorale stessa. I risultati di Gallo e Ziche sono stati riconosciuti ufficialmente dallo stesso Folkman. "Prevenzione Tumori" è andato a intervistare il dottor Gallo per sentire, da uno dei due pionieri degli studi italiani sull'angiogenesi, a che punto è questo filone di ricerca in campo oncologico e quanto tempo ancora bisogna aspettare per vederne i frutti nell'uomo.

Dottor Gallo, ci vuole dire in cosa siete impegnati attualmente?

"Attualmente l'attenzione del mio gruppo di ricerca, in collaborazione con il professor Sergio Capaccioli di Patologia Generale dell'Università di Firenze, è incentrata sullo studio dell'eventuale effetto pro-apoptico dell'L-Name - ossia l'induzione di un suicidio cellulare - su linee di carcinoma epidermoide da tumori del distretto testa collo, al fine di approfondire il meccanismo d'azione di questo inibitore dell'enzima nitrossido sintetasi (cioè, dell'ossido nitrico) non solo in chiave antiangiogenetica, ma anche per valutare una possibile azione antiproliferativa diretta sulle cellule neoplastiche. Un altro punto fondamentale che stiamo indagando, utilizzando differenti linee cellulari impiantate nei topi, consiste nel valutare la possibile utilizzazione come adiuvante della terapia antiangiogenica rispetto a terapie convenzionali con farmaci antiblastici, al fine di potenziare l'effetto complessivo delle singole terapie antitumorali".

Che risultati avete raggiunto e quali vi ripromettete di raggiungere a medio termine?

"I dati in nostro possesso indicano che una riduzione dell'ossido nitrico per effetto dell'L-Name è in grado di determinare una inibizione della crescita vascolare, cioè dei vasi sanguigni del tumore; e suggeriscono la necessità di approfondire questo punto prima di qualsiasi ipotetica sperimentazione. Lo studio sui topi con la somministrazione in cicli delle sostanze sopra citate, al pari di quanto proposto da Folkman con l'angiostatina e l'endostatina, richiede tempi lunghi di effettuazione; tempi lunghi richiesti anche per escludere eventuali riprese della crescita tumorale a distanza dalla ipotetica remissione macroscopica del tumore. Solo dopo questa analisi e in caso di risultati ampiamente confortanti, sarà possibile programmare eventualmente una possibile sperimentazione sull'uomo. Esiste inoltre la possibilità di utilizzare inibitori selettivi in grado di ridurre notevolmente i tempi, dotati di una selettività d'azione, cioè priva di effetti indesiderati".

Gli ostacoli maggiori?

"Sono soprattutto ostacoli di carattere organizzativo e finanziario. Il sottoscritto ad esempi osi occupa da anni di biologia dei carcinomi della testa e del collo utilizzando come fondi cifre risibili messe a disposizione dall'Università. Anche i fondi per la ricerca sull'L-Name e l'angiogenesi tumorale è stata finanziata solo in parte dall'A.I.R.C. (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro), in quanto tali finanziamenti sono stati assegnati alla dottoressa Ziche nell'ambito del più vasto progetto "angiogenesi", mentre la parte di ricerca clinica non ha ricevuto nessun finanziamento al riguardo.

Lo stesso meccanismo di finanziamento pubblico e privato della ricerca in Italia andrebbe totalmente rivisto, al fine di consentire sulla base di criteri di meritocrazia non opinabili il sovvenzionamento a ricerche di alto valore scientifico in campo biomedico, cosa che oggi, a mio modesto avviso, non avviene del tutto".

Crede che dall'Italia possa venire un contributo importante per fermare il processo di vascolarizzazione dei tumori umani?

"In Italia esistono numero si gruppi di ricerca interessati al problema dell'approccio antiangiogenico nella terapia delle neoplasie solide, gruppi composti da ricercatori di indubbio valore, che, se messi nelle condizioni di lavoro più adeguate, potranno sicuramente fornire un più che valido contributo a questo relativamente nuovo filone di ricerca antitumorale".

Il registro tumori animali di Genova è l'univo operante in tutta Europa. Sorto nel 1995, in tre anni ha messo a punto una banca dati ove sono classificati oltre 25 casi di tumori animali riscontrati in animali di proprietà. Fra breve sarà affiancato da una clinico veterinaria specializzata. Ha sede presso il Laboratorio di oncologia comparata dall'IST

Esegui una ricerca



CHI HA UN TUMORE
DEL SANGUE



[Informativa privacy](#)

Ma i tumori indotti negli animali vanno bene per lo studio dei tumori nell'uomo? Sì, stando all'ottimismo che circola insieme alle notizie sull'angiogenesi dei tumori. Eppure topo e uomo hanno organismi totalmente differenti, cosa non da sottovalutare per Lorenzo Rossi, responsabile del programma di oncologia veterinaria del Registro tumori animali, che fa capo all'Istituto per lo Studio dei Tumori di Genova.

"I tumori spontanei osservati in cani e gatti da compagnia - sostiene il dottor Rossi - hanno grandi similitudini con i tumori nell'uomo, mentre fra i tumori indotti nelle cavie il laboratorio e quelli che insorgono nell'uomo ci sono profonde differenze biologiche. Nell'uomo e negli animali da compagnia le metastasi - la maggior causa di mortalità per tumore - si verificano con meccanismi molto simili; nelle cavie si ottengono spesso attraverso manipolazioni artificiali.

Il problema dell'angiogenesi è un problema complesso. Sull'animale sperimentale - come più di una volta ha fatto notare anche Folkman - si seguono bene alcuni stadi dei meccanismi di azione dell'angiogenesi in riferimento alla progressione dei tumori. A differenza di cane e gatto, nei quali queste progressioni sono difficili da visualizzare, perché come l'uomo, cane e gatto non sono soggetti sperimentali".

Non si potrebbe studiare l'angiogenesi sui tumori spontanei negli animali?

"Sì, ma si potrebbe anche nell'uomo. Che differenza c'è? Io sono nella posizione di poter dire che un animale da compagnia è un paziente tale e quale l'uomo. E quindi di fare manipolazioni sperimentali per studiare fenomeni sugli animali da compagnia, per quanto mi riguarda, non se ne parla, per motivi essenzialmente etici, oltre che per i sicuri contrasti con proprietari degli animali medesimi".

Ma le diversità biologiche fra uomo e topo sono d'ostacolo per lo studio dell'angiogenesi del tumore nell'uomo?

"Non sono tanto i meccanismi di azione dell'angiogenesi a essere d'ostacolo, quanto le terapie applicate sul principio dell'angiogenesi, che possono dare esiti molto diversi negli animali e nell'uomo. Nell'uomo tutto quello che accade in prossimità del tumore - e quindi anche l'angiogenesi - interessa processi che hanno un andamento poco noto, per cui gli stati dell'angiogenesi nell'animale non è detto che siano riproducibili sull'uomo. Diciamo che nel topo, appunto perché si tratta di tumori indotti, tutto il fenomeno micro-ambientale sul tumore può essere condizionato, mentre nei tumori spontanei ciò non avviene. Se io vado a iniettare cellule umane nel topolino per studiare l'angiogenesi, creo condizioni artificiali. Quindi una terapia per l'uomo, applicata a una linea di tumori umani fatti crescere artificialmente nel topo, ha bisogno, diciamo così, ancora di molta cautela".

Il Nobel Renato Dulbecco è ottimista sui risultati promessi sull'uomo dalle ricerche di Folkman, esagera?

"E' suo diritto. Ricordo tuttavia che oltre una quindicina di anni fa anche altri premi Nobel hanno fatto promesse analoghe contro il cancro che non si sono mai avverate. Per me l'angiogenesi è un processo decisamente importante nella cancerogenesi. Da biologo dico che ci sono tutte le giustificazioni scientifiche per riconoscerlo. Ma non credo che basti il controllo dell'angiogenesi per arrivare al controllo dei tumori".

"Se sei un topo e hai un cancro io ti posso guarire" ha detto folkman. Cosa ne pensa? Al presente, se fossi colpito da un cancro cercherei di seguire anche altre strade rispetto a quelle che si basano sull'antiangiogenesi dei tumori". Attualmente si stanno esaminando in prove cliniche sull'uomo circa 20 inibitori angiogenetici. La maggior parte di questi studi sono in fase I o II. Per tre di essi, in fase III, si attendono i risultati per la fine del 1999. Gli studi in fase I/II si effettuano su un numero limitato di persone per determinare la sicurezza, il dosaggio, l'efficacia e gli effetti secondari di un farmaco; in fase III, vengono scelte a caso centinaia di persone - consenzienti - alle quali verranno assegnati il nuovo trattamento o quello standard. In questo modo, secondo lo standard del "doppio cieco" si ha la certezza dell'imparzialità del risultato.

[Torna ai risultati della ricerca](#)