

LA TERAPIA CONTRO I TUMORI CHE VIENE DALL'ORIENTE

LE PIÙ RECENTI SCOPERTE SUL NEUROBLASTOMA, O "TUMORE DEI BAMBINI", EFFETTUATE DAL DOTTOR ARTURO SALA, ED IL SUO TEAM DELL' INSTITUTE OF CHILD HEALTH, PRESSO L'UNIVERSITY COLLEGE DI LONDRA (UCL).

di Raffaella Quieti

Dottor Sala qual'è l'incidenza del neuroblastoma?

Si tratta del tumore solido extra-craniale più comune nei bambini. Il 90% dei casi colpisce bambini sotto i cinque anni. È più raro e meno conosciuto della leucemia, ma costituisce una delle cause principali di mortalità in pazienti oncologici pediatrici. La forma benigna è relativamente facile da curare. Ma la maggioranza dei casi si manifesta nella sua forma metastatica maligna. Quando ciò avviene, la chemioterapia spesso fallisce ed i decessi rappresentano il 50-60% dei casi.

Quali sono le conclusioni più significative del suo team di ricercatori?

Nel 2007 abbiamo scoperto che un gene chiamato B-MYB può essere presente nell'uomo in due forme, che per semplificare chiamiamo forme "a" e "b". La forma "b" di tale gene in qualche modo protegge dallo sviluppare tumori, sia il neuroblastoma che altre forme neoplastiche. Gli individui che hanno la tipologia "a" di tale gene, hanno invece un rischio probabilistico di sviluppare tumori più elevato rispetto alla tipologia "b". La composizione individuale genetica determina quindi il rischio.

La minaccia che il gene attribuisce, non si esprime in un tipo specifico di tumore, ma aumenta la probabilità di svilupparne, che si combina poi con fattori ambientali.

Esistono naturalmente forme tumorali di natura prettamente genetica. Ed in alcuni casi anche il neuroblastoma può presentare caratteristiche di familiarità. In seguito a queste scoperte, parte della nostra ricerca si è concentrata verso il tentativo di capire cosa attivasse il gene B-MYB, per cercare di trovare farmaci che inibissero le sue attività. La comprensione dei meccanismi molecolari che determinano la sua attivazione/inattivazione, traccia uno dei nostri percorsi verso l'identificazione della terapia.

Verso quali altri risultati si dirige attualmente la sua ricerca?

Nell'Aprile del 2009 ulteriori ricerche pubblicate sul Journal of the National Cancer Institute confermarono come nel neuroblastoma la proteina prodotta dal gene clusterin, si rivelasse un efficace soppressore tumorale. L'alterazione tipica di questa malattia infatti, si esprime nell'amplificazione del gene MYCN, alterazione presente nel 35% dei neuroblastomi e fattore prognostico estremamente negativo. Il gene MYCN inattiva clusterin, la cui presenza inibisce a sua volta l'aggressiva del gene. Il secondo indirizzo della nostra ricerca, quindi, si concentra sulla ricerca di farmaci che possano riattivare clusterin, e di conseguenza inibire l'aggressività del tumore. Abbiamo già elaborato prodotti sperimentali che vorremmo portare al più presto in clinical trials. Ma ci vorranno almeno cinque anni per effettuare i test adeguati. La questione fondamentale nel nostro caso riguarda la specificità dei farmaci, che idealmente dovrebbero compiere la loro funzione con effetti collaterali limitati. I nostri studi su MYCN e clusterin si inseriscono nel contesto di ricerche di terapie personalizzate. Tramite l'analisi delle alterazioni di alcuni geni specifiche a gruppi di pazienti, elaboriamo la terapia indirizzata a tale gruppo. Lo scopo di questo approccio è quello di evitare farmaci chemioterapici, certamente i più efficaci ma estremamente dannosi nei bambini: la chemioterapia distrugge, infatti, letteralmente alcune cellule staminali coinvolte





didascalia di Sala

comprovato come la risposta del sistema immunitario inattivi le cellule mieloidi-soppressive. Tali cellule, quando indotte dai tumori, impediscono la risposta immunitaria antitumorale. L'azione del te verde quindi, libera il sistema immunitario che a sua volta rigetta il tumore. Il meccanismo di contrasto al cancro, rende i ritrovati ancora più importanti, perchè potenzialmente applicabili a diverse forme tumorali.

Nel nostro team di ricerca, siamo tutt'ora increduli di fronte all'individuazione del meccanismo di un prodotto naturale che riattivi la risposta anti-tumorale in maniera così specifica. Il prossimo passo che ci stiamo organizzando, sarà quello di testare l'estratto di te verde nei bambini affetti da

nell'omeostasi tissutale e nello sviluppo. Di conseguenza, lo sviluppo cognitivo e fisico dei bambini viene compromesso. Spesso i bambini che ricevono la chemioterapia incorrono in tumori secondari quali la leucemia. In pediatria oncologica è quindi di importanza vitale trovare farmaci quanto più specifici. Il nostro target da qui a 10 anni, è quello di combattere il neuroblastoma con molecole specifiche non tossiche.

Esistono ricerche che promettono risultati più immediati contro il neuroblastoma?

Tre anni fa la fondazione Sparks, che finanzia la ricerca sulle malattie che colpiscono i bambini, ci ha affidato uno studio

sugli effetti del te verde sui tumori. Ho iniziato la ricerca con lo scetticismo tipico dei ricercatori verso soluzioni facili, e che coinvolgono l'uso di sostanze non prettamente "ortodosse". Ma lo studio si è rivelato di interesse estremo: abbiamo somministrato un estratto



concentrato di catechine, ovvero la molecola che costituisce il te verde, a topi da laboratorio ingegnerizzati per esprimere MYCN, e che quindi sviluppano spontaneamente il neuroblastoma. Oltre il 50% dei topi che bevevano la soluzione contenente le catechine non ha sviluppato il tumore.

È da sottolineare come questa sostanza sia completamente sicura e priva di tossicità. In seguito ad ulteriori studi, abbiamo concluso che l'estratto te non

esercita un effetto diretto sul tumore, ma ha un'azione di attivazione del sistema immunitario, meccanismo che negli studi effettuati fin'ora sugli **effetti benefici del te verde nella lotta ai tumori, non era stato verificato.** Nello specifico, abbiamo

LA CHEMIOTERAPIA DISTRUGGE ALCUNE CELLULE STAMINALI COINVOLTE NELL'OMEOSTASI TISSUTALE E NELLO SVILUPPO. DI CONSEGUENZA, LO SVILUPPO COGNITIVO E FISICO DEI BAMBINI VIENE COMPROMESSO. SPESSO I BAMBINI CHE RICEVONO LA CHEMIOTERAPIA INCORRONO IN TUMORI SECONDARI COME LA LEUCEMIA. IN PEDIATRIA ONCOLOGICA È QUINDI DI IMPORTANZA VITALE TROVARE FARMACI QUANTO PIÙ SPECIFICI. IL NOSTRO TARGET DA QUI A 10 ANNI, È QUELLO DI COMBATTERE IL NEUROBLASTOMA CON MOLECOLE SPECIFICHE NON TOSSICHE.

neuroblastoma. Ma bisogna inizialmente eseguire prove di tossicità sui bambini. Ed in una seconda fase, testarne l'efficacia. I risultati del nostro studio sono stati da poco inviati ad una rivista scientifica influente. Quando pubblicati, rappresenteranno un traguardo fondamentale nella ricerca contro i tumori.

