

## Stop all'infiammazione: il gene che frena il cancro

LORENZA CASTAGNERI

«È come essere riusciti a individuare un nuovo freno a un'auto con l'acceleratore impazzito», spiega Alberto Mantovani, direttore scientifico della clinica Humanitas e docente della Humanitas University. Il veicolo che corre a folle velocità è il cancro, perché gli oncogeni, i geni che permettono alla malattia di crescere, si riproducono rapidamente, mentre i freni tradizionali dell'organismo, cioè gli oncosoppressori, non sono in grado di arrestare questo meccanismo.



Alberto Mantovani è leader dell'Humanitas

Ma un aiuto potrebbe arrivare dalla Ptx3, la molecola dell'immunità innata, scoperta da Mantovani già 20 anni fa e che, secondo un nuovo studio pubblicato su «Cell», «spegne» alcune neoplasie in modo innovativo: non agendo sulla cellula tumorale, ma tenendo sotto controllo la risposta infiammatoria del corpo che favorisce l'insorgenza e lo sviluppo del cancro stesso. «La cellula tumorale vive in una "nicchia ecologica", un microambiente infiammatorio nel quale e grazie al quale prolifera e muta, diventando difficile da combattere», puntualizza lo studioso, che con Cecilia Garlanda ed Eduardo Bonavita ha coordinato il gruppo dell'Humanitas.

I risultati a cui si è arrivati, finanziati dall'Airc, dimostrano per la prima volta che Ptx3, oltre a esse-

re una sorta di antenato dei moderni anticorpi, ha una funzione di oncosoppressore capace di innescare un meccanismo praticamente unico, che tiene sotto controllo l'habitat di infiammazione che avvolge la cellula tumorale. Ciò vale, in particolare, per alcuni sarcomi e per le neoplasie di pelle e colon. «In quest'ultimo caso la molecola si "spegne" precocemente, quando il tumore è allo stadio benigno, cioè un adenoma, permettendo agli elementi infiammatori di agire indisturbati». L'obiettivo, ora, è introdurre la sperimentazione della terapia a base della molecola per i pazienti entro l'anno. Ma Ptx3 è in fase di test anche come potenziale farmaco per impedire le infezioni da Aspergillus in chi è affetto da tumore e con difese immunitarie compromesse.

# Perché curiamo tanto e si guarisce poco

Inventare medicine sta diventando sempre più difficile, ma adesso si aprono nuove strade

## Cambiare paradigma e rischiare

FARMACOLOGIA/1

STEFANO RIZZATO

Inventare pillole che guariscano e non si limitino a curare i sintomi. Raccogliere la sfida della farmacoresistenza e combattere i batteri capaci di aggirare gli antibiotici. Smettere di cercare il farmaco perfetto per arrivare prima a cure che funzionano. Sono questi i grandi obiettivi che la ricerca farmaceutica ha sul tavolo. Perché migliorare i processi che portano dal laboratorio alla somministrazione si può. A patto che tutti lo vogliano, dalle aziende ai pazienti. È questo che Maurizio D'Incalci e Lisa Vozza spiegano nel saggio «Come nascono le medicine» (Zanichelli). Un trattato per mostrare quanto il viaggio di una nuova cura sia difficile: «Chi insegue certezze potrebbe non ottenere l'effetto desiderato: la scienza dei farmaci è soggetta a risultati incerti e provvisori».

La strada è tutt'altro che rettilinea. Il primo passo è trovare tra le cellule maligne il bersaglio biologico giusto, capire come colpirlo, quale sostanza usare e in che dosi. Poi bisogna testare la cura: in laboratorio, isolando le cellule tra provette e fiasche (cioè in vitro). E poi farlo su modelli animali: un passo che gli autori definiscono «indispensabile» - al di là di polemiche e strumentalizzazioni - per valutare se il farmaco possa essere tossico per un organismo. Se tutto va bene, si passa alla penultima, lunga, tappa: quella della sperimentazione clinica, su pazienti «veri». Con tre gradini. La fase 1, che coinvolge un gruppo ristretto - tra 20 e 80 soggetti - di volontari sani. La fase 2, con qualche decina di volontari. La fase 3, che richiede migliaia di pazienti, diversi anni e milioni di euro.

In media, dall'inizio della sperimentazione clinica allo sbarco in farmacia passano otto anni. Anche per colpa dell'ultimo gradino: l'autorizzazione della nuova sostanza o molecola da parte delle autorità del farmaco. Per avere

il via libera il nuovo medicinale si trasforma in un faldone di migliaia di pagine, a beneficio di Fda (negli Usa) ed Ema (nell'Ue). Ma basta un dubbio sulla sicurezza del farmaco per annullare anni di ricerche e tornare alla casella di partenza. È qui che il meccanismo s'inceppa, spiega Vozza: «Dietro all'incredibile mole di dati ci sono malati in cerca di soluzioni, disposti anche ad avere un farmaco imperfetto, e che magari non abbia costi inaccessibili. L'ossessione sulla sicurezza assoluta è a volte eccessiva e la società deve chiarirsi le idee su questo. A partire dai cittadini, che pretendono medicinali senza difetti. Fino alle aziende, che non accettano il rischio di cause o danni d'immagine».

La questione è tutt'altro che teorica. La corsa al farmaco perfetto allunga fino alla paralisi i tempi per una cura. E spesso dissuade i laboratori dal prendere direzioni più di frontiera e rischiose. «Gli antibiotici che usiamo correntemente - prosegue Vozza - oggi non verrebbero mai autorizzati. E ora che c'è il problema della farmacoresistenza si fatica a fare ricerca su versioni aggiornate che siano efficaci contro i batteri. Ma il problema è serio e servono incentivi a chi

fa questo tipo di studi, come per fortuna inizia a succedere».

Ma non sempre le scelte della ricerca sono in linea - per contenuti e tempistiche - con le esigenze della società. Tanto che oggi si cura moltissimo, ma si guarisce, in fondo, poco. «È vero, i medicinali che guariscono sono molti meno di quelli che curano i sintomi, e lo sono sempre stati - conferma la biologa -. A vederla in modo cinico si potrebbe pensare a una scelta esplicita dei produttori. Che hanno più interesse a fare farmaci da assumere a vita piuttosto che medicine risolutive. Ma la verità è che c'è anche e soprattutto una questione di difficoltà scientifica».

Nonostante le scoperte sulla genetica e tecnologie in grado di scovare ogni minuscolo fenomeno nella più piccola porzione di materia, restano sconosciuti i meccanismi alla base di molte malattie. Per capire come neutralizzare i tumori o i disturbi neurodegenerativi - forse i fronti più urgenti - serve prima di tutto individuare con esattezza i meccanismi che li innescano. «Siamo milioni di volte più avanti rispetto a 50 anni fa - conclude Vozza - ma non possiamo perdere di vista l'immenso "non-sapere" che ci resta davanti».



## I test al pc all'Istituto di Genova

FARMACOLOGIA/2

SIMONA REGINA

Progettare farmaci al computer. È la sfida di un team dell'Istituto Italiano di Tecnologia che usa le simulazioni al pc come un «microscopio virtuale» per identificare composti chimici dalle carte in regola che li facciano diventare nuovi farmaci o migliorino l'efficacia di quelli esistenti.

Walter Rocchia, come spiega su «Nature Communications», ha sviluppato metodi

computazionali allo studio del meccanismo di azione dell'Ulo-desina, utilizzato principalmente per le malattie autoimmuni e metaboliche, in particolare per la gotta. Insieme al team di chimica computazionale del Dipartimento di ricerca e sviluppo farmaci dell'Iit ha riprodotto al computer la struttura atomica del farmaco e ha studiato l'interazione con il target biologico (l'enzima Purina-Nucleoside-Fosforilasi), evidenziando caratteristiche non individuabili con i tradizionali test in vitro.

«La ricerca - spiega l'ingegnere elettronico con post-doc in biochimica alla Columbia University - ha dato vita alla start-up Biki Technologies che sviluppa software e consulenze per le aziende. Obiettivo è ottimizzare la realizzazione di nuovi farmaci, riducendo tempi e costi». Le simulazioni, infatti, rendono più rapido lo studio e l'identificazione di candidati promettenti. «Le sostanze "testate" al pc hanno una probabilità più alta di produrre anche in vivo gli effetti sperati. E così il virtual screening riduce lo "spreco" di composti da testare in laboratorio».

Se Biki Technologies è nata lo scorso anno, ha qualche anno in più l'altra start-up dell'Iit de-

**L. Berdondini**  
**W. Rocchia**  
**Ingegneri**

RUOLI: IL PRIMO È TRA GLI IDEATORI DI «3BRAIN» E IL SECONDO DI «BIKI TECHNOLOGIES»

dicata a sviluppo, produzione e commercializzazione di sistemi innovativi per indagare i meccanismi alla base di malattie degenerative (come l'Alzheimer) e testare terapie neuroprotettive. Si chiama 3Brain ed è attiva dal 2011. «I nostri strumenti consentono di ottenere una maggiore quantità di informazioni sul farmaco e in tempi più rapidi, riducendo i test animali», spiega Luca Berdondini, del Dipartimento di «Neuroscience and Brain Technologies». Tra i prodotti, c'è BioCam, «che studia il comportamento delle reti di neuroni e caratterizza gli effetti dei farmaci».

Biki Technologies e 3BrainGmbh testimoniano l'impegno dell'Iit per portare la ricerca sul mercato: è il modello delle start-up, che beneficerebbero di una spinta ulteriore se passasse l'emendamento al Decreto legge - l'«Investment compact» - che cancella le disposizioni che farebbero dell'Iit un gestore nazionale di brevetti e che, invece, gli consente di partecipare alle start-up promosse dai propri ricercatori, contribuendo con capitale proprio ad avviare incubatori e acceleratori d'impresa.