



Concluso in Veneto un progetto pubblico-privato per la diagnosi precoce delle neoplasie

Un biochip stana il tumore

Caccia ai marker con le nanotech - E la ricerca si fa incubatrice d'impresa

Il 25 settembre si è tenuto a Mestre il convegno internazionale «Biochip development for cancer diagnosis, paradigmatic model of integration between knowledge and methodology», l'evento finale di un progetto di ricerca Fibr (Fondo per gli investimenti della ricerca di base) finanziato dal Miur e finalizzato all'identificazione di nuovi biomarcatori, allo sviluppo di biochip per la determinazione simultanea di più marker e alla verifica dell'utilità clinica degli stessi. Il progetto ha avuto successo dal punto di vista degli obiettivi scientifici, portando allo sviluppo di un nanodispositivo per la determinazione di più biomarcatori oncologici.

Al convegno sono stati presentati per la prima volta i risultati relativi al collaudo di questo innovativo dispositivo diagnostico in scenari clinici reali. Obiettivi scientifico-tecnologici "collaterali" del progetto sono stati un significativo miglioramento delle conoscenze sui materiali per la produzione di biochip, grazie alle ricerche dei partner Università di Bologna e di Pisa, e l'elaborazione di un sistema di "nano-stampa" di sostanze biologiche (anticorpi) su vetrini da parte del partner Olivetti InkJet.

Il contesto in cui si è sviluppato il progetto è la diagnosi precoce dei tumori maligni, che consente di ridurre drasticamente la

mortalità, di migliorare la qualità della vita, di ridurre l'ospedalizzazione e di contenere la spesa sanitaria (gravata dall'alto costo che comporta il trattamento dei casi con malattia avanzata). Gli screening per il carcinoma di mammella, colon-retto e collo dell'utero testimoniano l'importanza della diagnosi precoce nella riduzione della mortalità. Per le altre neoplasie, sfortunatamente, non sono ancora disponibili test diagnostici efficaci per essere usati in screening di massa.

Il bisogno cui il progetto si è proposto di rispondere è stato appunto la ricerca di nuovi test diagnostici di laboratorio idonei a riconoscere precocemente il tumore. Un test sarebbe infatti particolarmente idoneo a un'applicazione costo/efficace su larga scala, come è necessario negli screening, e sarebbe molto gradito anche al paziente in quanto minimamente invasivo (basta un prelievo di sangue).

Il progetto si è basato su una scoperta originale dei partner Xeptagen e Università di Padova, che avevano recentemente identificato una nuova classe di marcatori, rappresentati da immunocomplessi fra molecole prodotte dal tumore e immunoglobuline della classe M (IgM) prodotte dal sistema immunitario. Tali molecole si presentavano come un promettente biomarcatore: sono molto probabilmente l'espressione precoce della ri-

I numeri del progetto

- Il progetto viene attivato nel 2005 e si conclude nel 2009
- Obiettivo primario è l'attivazione di un "laboratorio" in network per la messa a punto di dispositivi nanotecnologici (biochip multimarker) per la diagnosi di cancro
- Abo è capofila del progetto e ha coordinato altre nove Unità, costituite da istituzioni di ricerca e accademiche e da imprese
- Ha avuto un costo di 8 milioni di euro di cui 5 milioni finanziati dal Miur
- Ha coinvolto oltre 100 ricercatori
- Ha permesso di identificare 20 nuovi biomarcatori che sono stati studiati su 1.400 persone (700 pazienti e 700 soggetti sani come controlli)
- Ha portato alla messa a punto di un biochip multimarcatore che è molto promettente per la diagnosi precoce di alcuni tumori
- Ha portato a regime una banca biologica dove sono conservati oltre 21.000 campioni
- Ha portato a una banca di letteratura scientifica dedicata che ha esaminato 19.000 lavori di ricerca selezionandoli sulla base della qualità
- Ha prodotto oltre 50 procedure e documenti di supporto, legati al controllo di processo e di esito, esportabili ad altri progetti
- I risultati del progetto sono stati oggetto di 20 pubblicazioni e 80 presentazioni a congressi che hanno portato il progetto Fibr in 10 Nazioni su 3 continenti

sposta immunologica del paziente contro la neoplasia.

Partendo da questa scoperta, il progetto ha puntato a sviluppare un biochip sul quale assemblare, grazie all'uso di risorse nanotecnologiche, numerosi biomarcatori di tale nuova classe e di verificarne l'utilità clinica in alcune fra le più comuni neoplasie maligne umane. È stato allestito a questo scopo al Parco scientifico tecnologico di Venezia-Marghera (Vega) un laboratorio di progetto, dove si è svolta la par-

te saliente della ricerca, operando in network e coordinando le altre unità di ricerca. Vega è stato scelto per la concomitante presenza di facilities nanotecnologiche di rilevanza strategica e di imprese del settore biotech orientate ai biomarcatori, di cui una (Xeptagen) partner chiave del progetto. Che si è così qualificata anche come incubatore di impresa e potenziale nucleo aggregante per sviluppare filiere o distretti sulle biotecnologie in Veneto. In accordo con questa mis-

sione, nel laboratorio si sono fatti formazione e addestramento di giovani ricercatori nel nuovo settore tecnologico.

Il progetto ha coinvolto nove istituzioni, sia accademiche che appartenenti al mondo dell'impresa, è costato 8 milioni di euro di cui 5 finanziati dal Miur e ha reclutato oltre cento ricercatori. Sono stati identificati 20 nuovi biomarcatori della famiglia degli immunocomplessi IgM, che sono stati studiati su 700 pazienti affetti da diverse neoplasie (epatocarcinoma, carcinoma della mammella, dell'ovaio, del colon-retto e della prostata) e su 700 soggetti sani come controllo. Con parte di tali biomarcatori sono stati allestiti biochip multimarcatori, di cui uno è risultato molto promettente per la diagnosi precoce dell'epatocarcinoma.

È interessante ricordare che il progetto è stato disegnato con lo scopo di mettere insieme e coordinare saperi e competenze necessari per un efficace management della ricerca. Nella comunità scientifica esiste oggi un crescente consenso sul fatto che le competenze scientifiche e tecnologiche sono condizione necessaria, ma non più sufficiente per il successo di uno studio, mentre sono considerate indispensabili competenze addizionali, come la capacità di gestione strutturata delle conoscenze disponibili, la raccolta e la conservazione standardizzate di materiali biologici

e delle informazioni cliniche e un management professionale che, partendo dalla pianificazione, gestisca poi lo svolgimento del progetto. Tutte queste attività trasversali sono state pianificate, attentamente condotte, monitorizzate e ottimizzate in corso d'opera, tanto che i risultati sono diventati essi stessi "prodotti" del progetto, fruibili in altre attività di ricerca. Il coordinamento da parte di Abo ha poi permesso di sviluppare il progetto utilizzando una rigorosa attenzione alla metodologia di lavoro e alla verifica degli esiti, in armonia con la mission di Abo, che nasce dal Centro regionale indicatori di tumore, deputato appunto al monitoraggio della appropriatezza e alla ricognizione sistematica degli esiti degli interventi diagnostici.

Le attività necessarie al trasferimento tecnologico dei risultati prototipali ottenuti continueranno anche dopo la conclusione formale del progetto, in quanto le unità di ricerca hanno dato vita a un patto di consorzio finalizzato a proseguire la collaborazione nella direzione della ricaduta applicativa.

Massimo Gion
Associazione Abo
Centro regionale biomarcatori
Dipartimento
di Patologia clinica
Ulss 12 Venezia

© RIPRODUZIONE RISERVATA

ALLO IEO IL PRIMO CONGRESSO MONDIALE DI CARDIONCOLOGIA

Chi cura il cuore dei malati di cancro

Le antracicline sono ancora oggi agenti antitumorali insuperati e insostituibili, costituendo la classe di chemioterapici più frequentemente utilizzata in molti tumori solidi e in molte malattie ematologiche del bambino e dell'adulto. Più della metà dei pazienti trattati con antracicline, valutati anche dopo 10-20 anni dalla diagnosi oncologica, presentano però alterazioni cardiache di diversa entità, vanno incontro a scompenso cardiaco nel 5% dei casi e a fenomeni aritmici nel 40% dei casi; la mortalità cardiaca in questi pazienti risulta essere 8 volte più alta di quella della popolazione generale! Può pertanto capitare la disavventura di curare perfettamente un tumore al seno e ritrovarsi anni dopo la medesima paziente con una malattia cardiaca che ha il triplo della mortalità del tumore inizialmente diagnosticato e trattato.

La cardiotoxicità è un fenomeno complesso e non ancora del tutto chiarito a livello cellulare. Il meccanismo fondamentale è rappresentato dalla creazione di radicali liberi di ossigeno che interferiscono con il metabolismo delle cellule sino a determinarne la morte. Studi recenti suggeriscono che certi chemioterapici "esauriscono", ciclo dopo ciclo, le limitate cellule staminali riparatrici cardiache, fino alla loro scomparsa.

Classicamente si identificano due ti-

pi di cardiotoxicità: una acuta (si manifesta entro pochi giorni) e una tardiva (da mesi ad anni dopo il trattamento). Studi recenti del nostro gruppo fanno ipotizzare che la forma tardiva possa essere in realtà dovuta a una progressiva perdita di cellule cardiache innescata dalla chemioterapia, che si mantiene nel tempo, portando a un danno cumulativo che si manifesta clinicamente con una disfunzione cardiaca. La com-

La chemio è spesso cardiotossica

presenza o preesistenza di comorbidità cardiovascolari aumenta il rischio di sviluppare cardiotoxicità (aritmie, ipertensione, malattia coronarica, scompenso, vasculopatie periferiche).

Il frazionamento delle dosi di antracicline e la riduzione della dose totale al di sotto di una soglia critica può ridurre l'incidenza della cardiotoxicità. Esistono farmaci come il desrassoxano in grado di prevenire la tossicità da antracicline, ma in Italia, per motivi misteriosi e, forse, per una certa eccessiva ritrosia degli oncologi, sono poco utilizzati. I nostri studi in IEO hanno dimostrato la grande utilità di Ace inibitori e beta-bloccanti nell'imibire o addirittura far regredire lo sviluppo della cardiotoxicità, quando utilizzati precocemente, prima che i meccanismi che portano alla riduzione della funzione cardiaca diventino irreversibili.

In Europa e negli Stati Uniti ci sono milioni di persone, trattati con chemioterapia e guariti dal cancro, che potranno sviluppare, a distanza di mesi o di anni, problemi cardiaci molto severi, in alcuni casi fatali. La dimensione del fenomeno è enorme e giustifica la nascita della cardioncologia, nuova branca della cardiologia che studia:

- gli effetti sul cuore delle chemioterapie e delle terapie oncologiche in genere;
- la possibilità di trattare con potenti farmaci chemioterapici antichi e nuovi in maniera efficace, ma in sicurezza, anche pazienti cardiopatici;
- le implicazioni della co-presenza di problemi cardiologici e oncologici;
- la miglior preparazione cardiologica per poter affrontare chirurgie e terapie oncologiche pesanti, multiple, combinate.

Tali elementi giustificano l'impegno specifico dell'Unità di cardiologia dello IEO che da 15 anni si occupa in maniera specifica di cardioncologia e che al congresso della Società europea di cardiologia di Barcellona, lo scorso 3 settembre 2009, ha presentato dati scientifici di straordinario interesse in via di pubblicazione sul Journal of American College of Cardiology; i ricercatori del mio gruppo dell'Unità di cardiologia dell'IEO, e in particolare Daniela Cardinale, hanno dimostrato su una popolazione di oltre 200 pazienti affetti da cardiotoxicità da antracicline che la terapia

con Ace inibitori e betabloccanti, se iniziata precocemente dopo l'evidenza di danno funzionale miocardico, è in grado di arrestare o far addirittura regredire la disfunzione cardiaca. Mentre i dati della letteratura, aneddotici e basati su popolazioni di poche unità, riportano che questa forma di disfunzione cardiaca è poco responsiva alla terapia anti-scompenso, il lavoro di Cardinale dimostra, per la prima volta, che un trattamento basato su una terapia cardiologica moderna, e un approccio non più rinunciario come in passato, siano in grado di cambiare la storia naturale di questa forma di cardiomiopatia.

Tutti gli antitumorali, anche quelli di ultima generazione, possono avere un effetto cardiotossico; il punto cruciale sta nella sua precoce identificazione. Oggi è possibile grazie al dosaggio di biomarcatori cardiaci, come la troponina I, che ci consente di identificare i pazienti a rischio, in cui un trattamento cardiologico mirato è in grado di prevenire lo sviluppo di cardiotoxicità.

Tali temi sono stati discussi da esperti provenienti da oltre 20 Paesi al primo congresso mondiale di cardioncologia (Cardioncology 2009; 25-26 settembre), tenutosi allo IEO di Milano in collaborazione con l'Md Anderson Cancer Center di Houston. I più accreditati

esperti americani ed europei, riuniti per iniziativa di Daniel Lenihan (Vanderbilt University, Nashville, Tennessee) e mia, sotto l'egida della International Cardioncology Society, hanno scritto le prime linee guida per la corretta gestione cardiologica del paziente sottoposto a chemioterapia, che saranno pubblicate a breve dopo la revisione degli organismi regolatori delle società scientifiche.

Tra esse paiono fondamentali il monitoraggio dei biomarcatori di tossicità cardiaca durante chemioterapia e l'utilizzo di farmaci in grado di prevenire lo sviluppo dello scompenso cardiaco. Inoltre è fortemente auspicata una stretta collaborazione tra oncologi e cardiologi nella gestione del paziente oncologico.

In questo vi è, a mio giudizio, un forte richiamo al fatto che l'iperspecializzazione della medicina moderna non deve far dimenticare la collaborazione tra discipline diverse, l'integrazione e la multidisciplinarietà; ogni anello della catena terapeutica è fondamentale e la presunzione di essere "lo specialista più importante" non porta quasi mai a fare davvero tutto e il meglio per il paziente.

Carlo Cipolla
Direttore Unità di Cardiologia
Istituto europeo di Oncologia
Presidente International
Cardioncology Society

© RIPRODUZIONE RISERVATA