

Invece di aggredire la cellula malata come fa la chemioterapia, **bloccano selettivamente la mutazione che ne scatena la moltiplicazione incontrollata. Per questo sono meno tossici e più efficaci. Esclusi pochi casi, la patologia prima o poi "impara" a superare il blocco e riprende a crescere. Ma nuove strategie terapeutiche sono già allo studio**

# Anticancro

## Farmaci "intelligenti", dopo tante promesse ecco le prime delusioni

DAL NOSTRO INVIATO  
ELENA DUSI

**P**

SAN FRANCISCO

eri i figli dei nostri figli il cancro sarà solo una costellazione, disse nel 2000 Bill Clinton, presentando il sequenziamento del Dna umano. La sfida sarà forse più dura, ma da quel giorno del 2000 si è diffusa un'idea che può essere sintetizzata così: sappiamo che una cellula diventa tumorale per un danno del suo genoma. Grazie al sequenziamento del Dna possiamo spesso individuare il danno. Basta trovare un farmaco capace di legarsi al gene aberrante per bloccarlo — come un sassolino in un ingranaggio — lasciando intatti i tessuti sani.

Di questa strategia fa parte il Gleevec, la "pallottola magica" che dal 2001 nell'85% dei pazienti ha trasformato la leucemia mieloide cronica in una malattia controllabile con una pillola. Ma ne fa parte anche una manciata di

altre medicine che dopo una risposta iniziale incoraggiante perdono efficacia perché i tumori imparano a sfuggirgli e diventano resistenti. Fra gli ultimi arrivati nella famiglia dei "farmaci intelligenti" — una decina più altre centinaia in sperimentazione, chiamati così perché colpiscono selettivamente uno dei geni

mutati all'origine della malattia — c'è Vemurafenib. Il bersaglio del nuovo farmaco è il melanoma degenerato in metastasi, la cui sopravvivenza media è stimata in nove mesi. Viene prodotto dalla Roche nello stabilimento di Segrate ed è stato approvato dalla Food and Drug Administration americana e raccomandato dall'Agencia del farmaco europea. La sua efficacia raggiunge il 70% dei pazienti contro il 15% del suo predecessore introdotto nel 1975. Di questa guerra è uno dei tanti soldati, ma la sua storia permette di spaziare su tutto il campo di battaglia: della sfida contro il cancro infatti questo farmaco compendia successi e limiti.

Il Dna, innanzitutto. Nel 60% dei melanomi c'è un gene mutato che si chiama Braf. La conseguenza è che il segnale di proliferazione delle cellule, anziché rispettare un equilibrio, è un interruttore sempre acceso. Il farmaco si incastra nella proteina codificata dal gene Braf mutato e la immobilizza, arrestando la proliferazione delle cellule aberranti. A trovare le manette giuste per il gene pazzo è stata nel 2007 una start-up californiana da cui la Roche a volte si rifornisce di idee, la Plexxicon. La palla poi è passata a un'ex start-up diventata oggi uno dei principali motori delle biotecnologie, la storica Genentech di San Francisco, cui la multinazionale svizzera ha affidato il compito di prendere il farmaco nella culla e di farlo crescere fino alle fasi uno e due della sperimentazione.

Per selezionare i pazienti su cui Vemurafenib avrà effetto, la Roche ha messo a punto un test genetico che conferma o esclude la mutazione di Braf in un campione di tumore. Walter Koch, capo della ricerca alla Roche Diagnostics di Pleasanton, sobborgo di San Francisco, racconta come è nato il matrimonio fra test e far-

maco: «Una sera un collega di Plexxicon di fronte a una birra mi ha chiesto: stiamo sviluppando un farmaco per bloccare questa mutazione. Riuscite a trovare un test per identificarla? Le sperimentazioni sono partite con il melanoma, ma saranno estese ad altri tipi di cancro perché la stessa alterazione di Braf è presente nel 10% dei tumori al colon e nel 68% di quelli alle ovaie». Se si adotta il punto di vista che il cancro è una malattia del Dna, infatti, non è tanto importante l'organo che colpisce quanto il gene da cui nasce. Con la stessa strategia il

Gleevec viene testato oggi anche su una categoria di tumori dello stomaco. Nel 70% dei malati di melanoma con Braf mutato, il farmaco della Roche si è rivelato utile. Ma in alcuni dei pazienti il trattamento ha lasciato a bocca aperta chiunque osservasse le radiografie con il corpo punteggiato di metastasi prima della somministrazione e quasi completamente puliti dopo poche settimane. Il "miracolo" però dura in media sette mesi. A quel punto purtroppo le metastasi ricompaiono. La malattia in pochi mesi diventa insensibile a Vemurafenib, ricomincia a progredire.

Le cellule sopravvissute alla cura hanno imparato a fare a meno del gene imbrigliato: si dice che sono diventate resistenti. In quella labirintica rete di messaggi che regolano la vita e la morte di una cellula, il percorso che faceva capo a Braf è stato sostituito da un altro sentiero. Forse meno diretto, ma alla fine pur sempre efficace. «Il cancro è come un essere vivente, il suo istinto gli ordina di sopravvivere. Quando tentiamo di sopprimerlo con un farmaco, lui cerca una strada alternativa» spiega Andrew Chan, direttore della sezione di immunologia di Genentech. Se il cancro non è disposto ad ar-

rendersi, tanto meno lo sono i ricercatori. Sui pazienti che sono ricaduti si sta già sperimentando un altro farmaco. E la strategia che pareva semplice nel 2000 (troviamo il gene e lo blocchiamo) oggi si è trasformata in un nuovo pa-

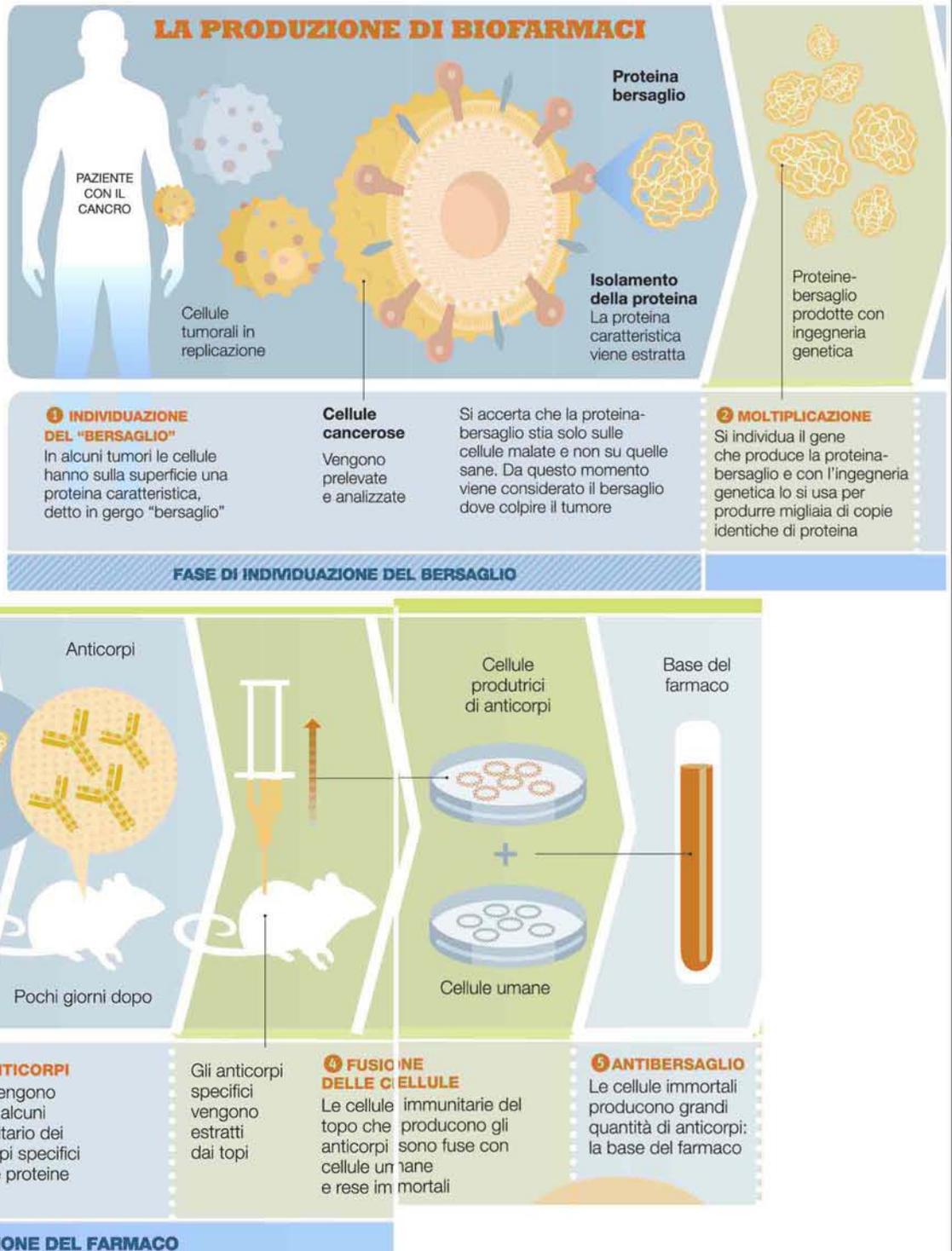
radigma che prende l'Aids come modello. L'Hiv non può essere eliminato dall'organismo, ma può essere imbrigliato affinché non si riproduca. Dopo anni di tentativi in cui i pazienti sviluppavano resistenza di fronte a far-

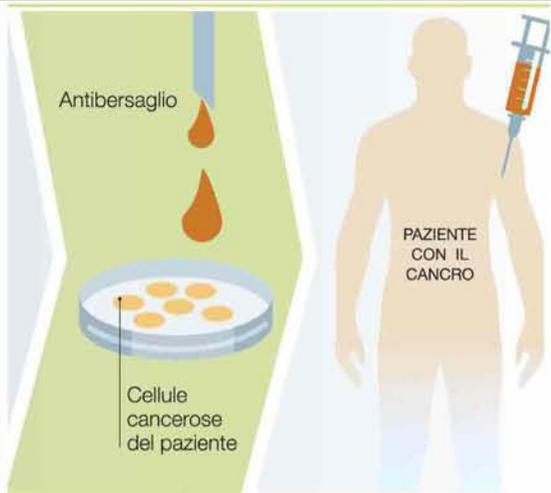
maci singoli, i medici hanno imparato a usare più armi contemporaneamente. I cocktail di oggi mettono non una ma tre manette al virus. E l'Hiv non ha più quella libertà di manovra per cercarsi un'alternativa.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

## La leucemia mieloide cronica era sempre mortale. Ma dal 2001 è diventata curabile

### IL PERCORSO





### 6 TEST

Verifica che le cellule cancerose del paziente abbiano la proteina bersaglio sulla loro superficie

### 7 TERAPIA

Se il test è positivo vuol dire che le cellule cancerose saranno uccise dal biofarmaco. Se negativo è inutile somministrarlo

#### TEST

### L'ESPERTO



PIERPAOLO PANDOLFI\*

## STRADA GIUSTA SCONFIGGEREMO QUESTO MALE NEL SUO CAMPO

**I**nvestimenti e ritorni economici sui "farmaci intelligenti" o "mirati" negli ultimi anni sono stati ingenti, nel cancro, e in tutti i settori della medicina, e hanno sorpassato di gran lunga sia gli investimenti sui farmaci e sui chemioterapici classici che i loro benefici. Basta questo dato per spiegare che la comunità scientifica e l'industria non hanno dubbi sulla strada intrapresa. Ma i farmaci mirati, pur funzionando, non sono ancora risolutivi. Perché? Il primo punto è che nel cancro i nuovi farmaci, mirati o no, vengono inizialmente testati su malati in fase molto avanzata, dove la cellula tumorale è più aggressiva e resistente alle terapie per la

#### SOMMINISTRAZIONE

progressiva perdita dei suoi sistemi di controllo fisiologici. È come cercare di riparare un'automobile dopo che si sono verificati molti malfunzionamenti e intervenendo solo sul primo guasto: praticamente impossibile. I farmaci intelligenti servono per riparare, ed è per questo che sono meno tossici, ma aggiustano un solo sistema di regolazione della cellula. La soluzione al problema è complessa ma è possibile: trattare il tumore prima possibile, anticipando sempre più la diagnosi. E usare i farmaci intelligenti all'inizio della terapia e non alla fine, dopo cicli e cicli di radio e chemioterapia che danneggiano ulteriormente i sistemi di controllo cellulare. La seconda chiave di volta è combinare tra loro queste nuove terapie "riparative". La leucemia promielocitica acuta 15 anni fa era un killer infallibile e ora è curabile, con farmaci intelligenti somministrati in combinazione. Dietro c'è un intenso lavoro di ricerca che ha premesso di scoprire i principali "guasti" dei sistemi di regolazione della cellula. E poi di individuare i farmaci intelligenti capaci di ripararli. Il tumore lo sconfiggeremo sul suo

stesso campo: quanto più comprendiamo la sua complessità, tanto più questa sarà la sua debolezza.

\* *Director of Research, Beth Israel Deaconess Cancer, Harvard Univ.*

© RIPRODUZIONE RISERVATA

**AZIONE DEL FARMACO**

**TEST**

**SOMMINISTRAZIONE**

**COSA SONO I FARMACI TRADIZIONALI E I BIOFARMACI**



Sono farmaci intelligenti, ecco perché:

**FARMACI TRADIZIONALI**  
Svolgono la loro azione terapeutica interferendo con numerosi processi fisiologici allo stesso tempo

**PATOLOGIE, "BERSAGLI" E BIOFARMACI**

Nuovi casi, proiezioni sul 2011 in base ai dati raccolti tra il 2003 e il 2005 da Artium

**LEGGENDA**



**FARMACI BIOLOGICI**

Agiscono bloccando o distruggendo **un solo bersaglio**: una molecola responsabile di una funzione specifica che sviluppa la malattia

**TUMORI DELLA TESTA-COLLO**

**Bersaglio**  
Recettore di Egf  
**Farmaco**  
Cetuximab

**LINFOMA NON HODGKIN**



25.140 NUOVI CASI

**Bersaglio**  
Cd20  
**Farmaco**  
Rituximab

**TUMORE DELLA MAMMELLA**



38.286 NUOVI CASI

**Bersaglio**  
Estrogeni, progesterone, recettori di estrogeni, recettore Her2  
**Farmaco**  
Tamoxifen, Fulvestrant, Anastrozole, Letrozole, Exemestane, Trastuzumab, Lapatinib

**Esofago**

**Polmone**

**Mammella**



31.051 NUOVI CASI

**POLMONE**  
**Bersaglio**  
Recettore di Egf  
**Farmaco**  
Gefitinib, Erlonitib

**TUMORI DELLO STOMACO**

**Bersaglio**  
Recettore Her2  
**Farmaco**  
Trastuzumab

**Fegato**

**Stomaco**

**TUMORI AL FEGATO**



9.580 DECESSI (2006)

**Bersaglio**  
Recettore di Vegf  
**Farmaco**  
Sorafenib

**Rene**

**Colon**

**Intestino**

**Retto**

**TUMORI DEL RENE E DELLE VIE URINARIE**



23.880 NUOVI CASI

**Bersaglio**  
Abl/Kit/Pdgr, PI3k/Akt/mTor, cell survival pathway  
**Farmaco**  
Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Verolimus, Temsiralimus

**MIELOMA MULTIPLO**



10.260 NUOVI CASI

**Bersaglio**  
Inibitore del Proteasoma  
**Farmaco**  
Bortezomib

**LEUCEMIA (tutti tipi)**



16.560 NUOVI CASI

**Bersaglio**  
Abl/Kit/Pdgr  
**Farmaco**  
Imatinib (Gleevec), Dasatinib, Nilotinib

**TUMORI DEL GASTROINTESTINO**

**Bersaglio**  
Recettore Her2  
**Farmaco**  
Trastuzumab

**TUMORI DEL COLON-RETTO**



48.843 NUOVI CASI

**Bersaglio**  
Recettore di Egf, recettore Vegf  
**Farmaco**  
Bevacizumab, Panitumumab, Cetuximab

**ADENOMI INTESTINALI**

**Bersaglio**  
Cox2  
**Farmaco**  
Aspirina, Nimesulide, Sulindac, Celebrex

**Ossa**

**OSTEOPOROSI**

**Bersaglio**  
Estrogeni, progesterone, recettori di estrogeni  
**Farmaco**  
Raloxifen

FONTI: PROF. A. ALBINI, POLO SCIENTIFICO E TECNOLOGICO IROCS MULTIMEDICA SESTO SAN GIOVANNI & MILANO / ARTIUM / RIELABORAZIONE REPUBBLICA

INFOGRAFICA PAULA SIMONETTI

www.ecostampa.it

097156