



Flash

Lo studio

MORTE IN UTERO INDIVIDUATI 7 GENI

Individuati i geni responsabili della Siuds, la sindrome della morte improvvisa intrauterina inspiegata. Lo studio, dei ricercatori della fondazione Artemisia, è stato pubblicato su *Journal of Prenatal Medicine* e ha individuato i sette geni, che determinano circa 200 mutazioni, che alterano la funzionalità dei canali ionici della muscolatura cardiaca fetale provocando il completo arresto cardiaco e la morte del feto.

La ricerca

HIV, ECCO I PEPTIDI CHE LO BLOCCANO

Publicato su *Chemistry & Biology* lo studio dell'équipe del San Raffaele di Milano, coordinato da Luca Vangelista. La ricerca ha evidenziato lo sviluppo di una classe di peptidi in grado di bloccare l'accesso del virus Hiv nelle cellule, importante scoperta per una futura prevenzione.

Il farmaco/1

PER L'AMILOIDOSI NUOVA MEDICINA

Individuato un nuovo farmaco (MLN9708, prodotto da Millenium Takeda) per la cura dell'amiloidosi da catene leggere. La ricerca, condotta da un consorzio internazionale guidato da Giampaolo Merlini dell'università di Pavia, è stata presentata al recente congresso Ash ad Atlanta.

Il farmaco/2

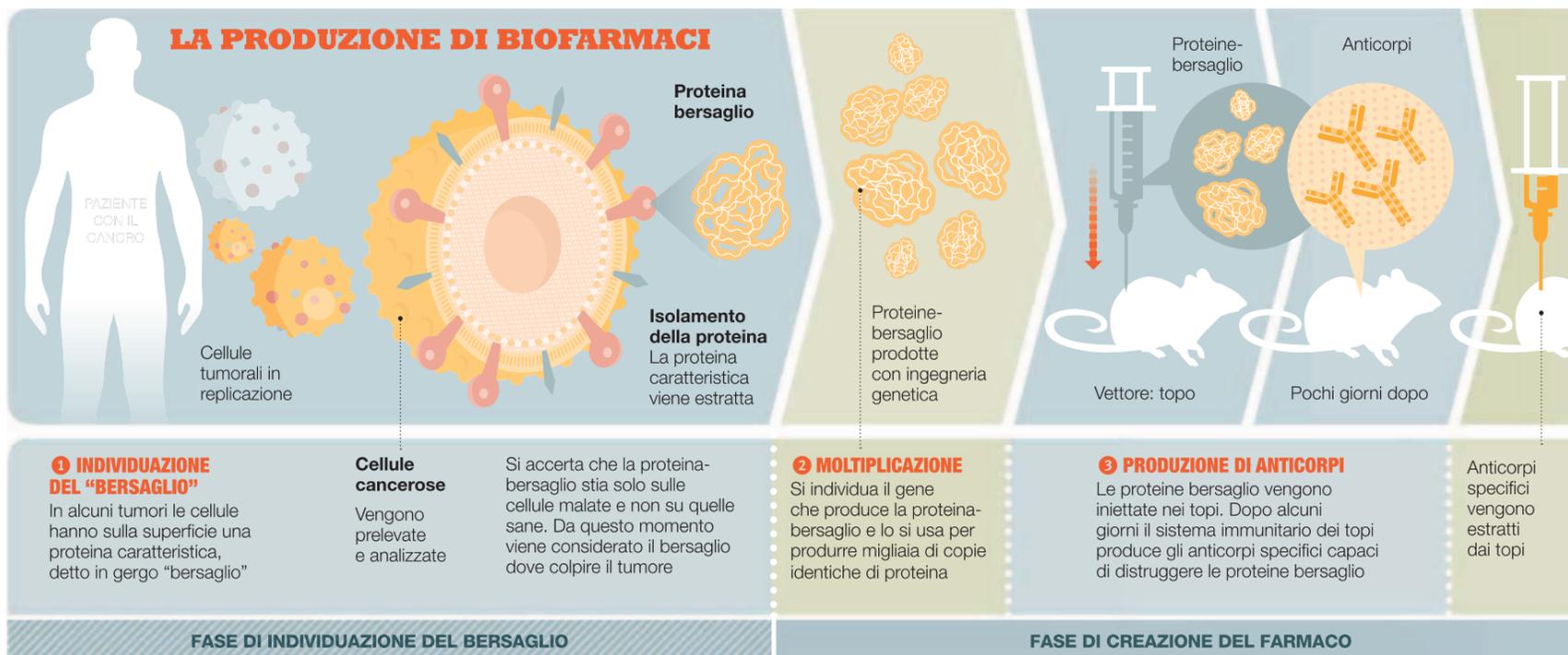
DIFETTI RETINICI E NUOVA TERAPIA

Ranibizumab, farmaco già rimborsato per la degenerazione maculare neovascolare legata all'età con acuità visiva maggiore o uguale a 2/10, sarà rimborsato dal Ssn anche per le persone con diminuzione visiva causata da edema maculare diabetico e occlusione venosa retinica.

L'Sms solidale

I DOTTOR SOGNI PER I BIMBI RICOVERATI

C'è tempo fino al 27 gennaio per sostenere, con un sms al 45503, l'iniziativa "Un sorriso per i bambini in ospedale", grazie alla quale i Dottor Sogni, artisti formati per lavorare in ambito ospedaliero pediatrico, potranno continuare ad allietare le giornate dei piccoli ricoverati in 13 reparti di dieci ospedali italiani.



Nove medicinali in commercio anche in Italia entro il 2013

e altri quattro che dovrebbero arrivare nel 2014 finiti i trial

Permettono sopravvivenze anche di anni ma non "spengono"

la proliferazione incontrollata delle cellule cancerose

I NUOVI FARMACI CONTRO IL CANCRO

Contrastano la proliferazione incontrollata delle cellule cancerose. I nuovi farmaci sono 13:

crizotinib
molecola
XALCORI
nome commerciale



9 farmaci entrano in commercio nel 2013

4 farmaci finiscono i test e arrivano entro il 2014

Tumori

Recidive e metastasi ecco i farmaci che aiutano a vivere

DAL NOSTRO INVIATO **ARNALDO D'AMICO**

Sono nove i farmaci nuovi contro vari tipi di cancro la cui autorizzazione in Italia è prevista per quest'anno, in genere già autorizzati negli Usa e in Europa. Altri quattro il prossimo anno, se le autorità regolatorie europee e poi italiane avranno completato l'esame della enorme mole di dati dei risultati. Nessuno guarisce dal cancro, come il mix di farmaci che eradica la leucemia promielocitica acuta, al momento unica cura farmacologica definitiva, messa a punto da Pier Paolo Pandolfi (*Salute* n. 770, 27/XI/2011 e "Topolab" su *Repubblica.it* stessa

grazie a collaborazioni tra cliniche e centri di ricerca universitari e industrie farmaceutiche, come quella realizzata qui tra la Novartis e il Dana Farber, un altro dei quattro istituti oncologici di Harvard. In genere si è partiti dalla scoperta di un gene la cui alterazione innesca la moltiplicazione incontrollata delle cellule. Poi si è messa a punto una molecola che riesce ad inceppare il meccanismo patologico avviato dal gene anomalo. E infine la si è provata su colture di cellule animali, umane, topi e pazienti, se le sperimentazioni precedenti erano state superate, per verificare che desse benefici e che questi fossero superiori agli effetti collaterali. Un lungo percorso che ha lasciato per strada centinaia di molecole perché hanno fallito anche una sola delle varie prove. Ed ecco i farmaci in arrivo messi a punto dalla maggiori aziende farmaceutiche.

Da Novartis è appena arrivato (dicembre 2012) l'everolimus col nome commerciale Afinitor, per il trattamento dei tumori neuroendocrini di origine pancreatica in fase avanzata. Contrasta l'attivazione aberrante del gene mTOR, alla base dello sviluppo del tumore. È il primo nuovo farmaco per questi tumori scoperto negli ultimi 30 anni.

Lo stesso Afinitor, sta per essere immesso anche in Italia per il trattamento con exemestane, delle donne in post-menopausa con stato recettoriale ormonale positivo affette da carcinoma mammario tipo HER2/neu negativo, dopo recidive o progressione di malattia e dopo il fallimento della terapia ormonale con inibitori dell'aromatasi non steroidei.

Signifor (nome della molecola pasireotide) invece è destinato a contrastare i tumori dell'ipofisi, dopo fallimento della chirurgia, che portano la Sindrome di Cushing, grave squilibrio ormonale potenzialmente letale e l'acromegalia, una deformazione progressiva di volto e mani. Jakavi (ruxolitinib) per il trattamento della mielofibrosi, neoplasia rara che colpisce il midollo osseo.

Termineranno invece quest'anno la sperimentazione: dovitinib (non ha ancora il nome commerciale) contro il tumore al rene in fase metastatica, Afinitor contro il tumore al seno metastatico tipo Her2+ e Her2-, Jakavi per la policitemia, panobinostat contro il mieloma multiplo.

Da Pfizer sono in arrivo: Inlyta (axitinib) contro il carcinoma renale inoperabile al test ALK; Bosulif (bosutinib) contro la leucemia mieloide cronica.

Da Lilly arriva Pemetrexed (nome commerciale Alimta), da usare anche come cura di mantenimento, e non solo iniziale, contro il tumore del polmone del tipo "non a piccole cellule non squamoso". Ha superato la fase sperimentale e dovrebbe arrivare il prossimo anno ramucirumab (non ha ancora un nome commerciale) da somministrare contro il carcinoma gastrico metastatico.

Da Bristol Meyer Squibb arriva Ipilimumab (nome commerciale) Yervoy contro il melanoma non operabile o metastatico già trattato. Non ha ancora il nome commerciale elotuzumab che sta dando ottimi risultati contro il melanoma nella sperimentazione.

Da Sanofi è in arrivo aflibercept (Zaltrap) contro il tumore metastatico del colon-retto, da dare con chemioterapia (irinotecano/5-fluorouracile/acido folinico) e che non risponde più alle cure standard.

Infine afatinib di Boehringer-Ingelheim ha terminato la sperimentazione per il trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule che da agosto è stata inviata all'ente regolatorio europeo.

COSA SONO I BIOFARMACI



Sono farmaci intelligenti, ecco perché:

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



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

PER LA POLICITEMIA
ruxolitinib (in arrivo)
JAKAVI

PER IL CARCINOMA PANCREATICO

everolimus
ALFINITOR
• Quando si prescrive

Per i tumori neuroendocrini di origine pancreatica in fase avanzata

MELANOMA

ipilimumab
YERVOY
elotuzumab (in arrivo) (senza nome commerciale)
• Quando si prescrivono
In casi inoperabili o metastatici già trattati

Si fa sempre più spazio la teoria del microambiente: non più solo mutazione somatica. I casi di cancro che poi non si sviluppano

Genesi delle neoplasie dalla cellula ai tessuti

ADRIANA ALBINI*

All'interno del corpo di persone adulte, che mai hanno avuto una diagnosi di neoplasia, si annidano spesso piccoli tumori, quasi invisibili, che rimangono lì, senza crescere. Si tratta di un'osservazione pubblicata su riviste scientifiche da diversi anatomici-patologi, che li hanno individuati all'autopsia in persone mancate ad esempio per un incidente stradale. Dobbiamo dunque pensare che in qualche modo l'organismo ha "contenuto" e limitato nel tempo e nello spazio le cellule trasformate, ed esse non sono mai diventate un cancro aggressivo, invasivo e metastatico.

Oltre alle mutazioni somatiche, ovvero le alterazioni che avvengono nel Dna della cellula, trasformandolo, è cruciale anche l'interazione dannosa che si stabilisce tra tumore e ospite e ne favorisce la progressione: perché il tumore insorga, si sviluppi e diffonda a distanza deve crearsi una specie di "associazione a delinquere" tra la neoplasia e il tessuto circostante, il cosiddetto "microambiente".

Le varie teorie di Sonnenschein, di Don Ingber e altri forniscono nuove risposte

La presenza di radicali liberi, di mediatori di infiammazione, di particolari lipidi, in una condizione ormonale, per citare solo alcuni esempi, possono creare un "microambiente" favorevole in cui il tumore può prosperare. Mantenere sano il microambiente significa inventare una strategia di accerchiamento fortificando l'organismo, che faccia "barriera" contro il cancro.

Carlos Sonnenschein, della Tufts University a Boston, appartiene al sempre più folto gruppo di studiosi che ritiene che il cancro non sia "la malattia di una cellula, ma la malattia di un intero tessuto". Per Sonnenschein il tumore è la risultanza del venir meno di un segnale inibitore, proveniente dagli strati di tessuto al di sotto delle cellule epiteliali, lo "stroma" o tessuto connettivo, nel caso di trasformazione oncogenica. I tessuti sono organizzati secondo dei veri e propri rapporti "sociali" e il cancro si forma quando questi vanno perduti. Questa teoria è stata definita Toft (tissue organization field theory), teoria di campo dell'organizzazione dei tessuti.

Il rapporto tra segnali "geometrici", dimensioni e di forze, come regolatore della genesi

del tumore è studiato anche da altri scienziati internazionali che valutano l'impatto dell'organizzazione del tessuto sul tumore. Un'importante teoria che fu portata avanti vent'anni fa dal brillante biologo molecolare americano Don Ingber, dell'équipe di Boston del compianto Judah Folkman, è quella della "tensegrity" o integrità tensionale. La parola Tensegrity è stata inventata dall'architetto Buckminster-Fuller nel 1955 dalle parole tensile ed integrità; caratterizza la facoltà di un sistema a stabilizzarsi meccanicamente e ad acquisire robustezza grazie al modo con cui le forze di compressione e di trazione sono distribuite e bilanciate all'interno della struttura stessa. Secondo Don Ingber il modo in cui si formano gli esseri viventi ha a che fare con l'architettura molecolare e la salute è il mantenimento della struttura e dell'architettura iniziali. Ingber si è interessato soprattutto alla tensegrity presente a livello cellulare: scoprì che le cellule hanno la proprietà di cambiare forma a seconda della geometria del substrato cui sono ancorate; per esempio si appiattiscono se poste su superficie liscia e rigida ed assumono forma rotondeggiante se poste su superficie flessibile. Modifiche dell'architettura tissutale del microambiente possono favorire la crescita tumorale. Una pubblicazione recente dimostra che cellule di tumore ovarico metastatiche sono più "flessibili", meno rigide, di quelle non metastatiche. Così altri importanti gruppi internazionali (Mina Bissel, Zena Werb e Melanie Weaver, Raghu Kalluri) hanno simile impostazione.

«È da ormai quasi un secolo – commenta Sonnenschein nelle sue numerose lezioni e seminari in giro per il mondo (in Italia, di recente, con la Fondazione Sigma Tau) – che la teoria della Mutazione Somatica (Smt) è l'ipotesi prevalente per spiegare il cancro male teoriche studiano l'organizzazione tissutale del corpo umano sono altrettanto importanti. Una cellula per quanto trasformata non crescerà se il tessuto circostante non glielo permette. È la nuova medicina della complessità. Approfondire queste teorie potrebbe condurre alla capacità di revertire il processo che porta alla progressione tumorale anche nell'uomo».

* Responsabile Ricerca Oncologica MultiMedica Onlus, Milano; Direttore Infrastruttura Ricerca-Statistica IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

© RIPRODUZIONE RISERVATA

4 FUSIONE DELLE CELLULE
Le cellule immunitarie del topo che producono gli anticorpi sono fuse con cellule umane e rese immortali

5 ANTIBERSAGLIO
Le cellule immortali producono grandi quantità di anticorpi: la base del farmaco

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

PER IL TUMORE AL POLMONE
crizotinib XALCORI
• Quando si prescrive Per il cancro del tipo non a piccole cellule e positivo al test Alk

pemetrexed ALIMTA
• Quando si prescrive Per il tumore del tipo "non a piccole cellule non squamoso"

afatinib (senza nome commerciale)
• Quando si prescrive Per il tumore del tipo non a piccole cellule

PER IL TUMORE DELL'IPOFISI
pasireotide SIGNIFOR
• Quando si prescrive Se il tumore dell'ipofisi causa Sindrome di Cushing (grave squilibrio ormonale) e/o acromegalia (deformazione progressiva di volti e mani)

PER IL TUMORE AL SENO
everolimus ALFINITOR
• Quando si prescrive Per donne in post-menopausa con tumore di tipo Her2/neu negativo, dopo recidive o fallimento con ormoni inibitori dell'aromatasi non steroidei
• Alfinitor è in fase di sperimentazione per il trattamento al seno metastatico tipo Her2+ e Her2-

PER IL TUMORE ALLO STOMACO
ramucirumab (in arrivo) (senza nome commerciale)
• Quando si prescrive Per il trattamento del carcinoma gastrico metastatico

PER IL TUMORE AL RENE
dovitinib (in arrivo) (senza nome commerciale)
• Quando si prescrive In fase metastatica

axitinib INLYTA
• Quando si prescrive In casi inoperabili in adulti, dopo fallimento con sunitinib o con citochina

PER IL TUMORE DEL COLON-RETTO
afibercept ZALTRAP
• Quando si prescrive Per il tumore metastatico, che non risponde più alle cure standard

PER LA MIELOFIBROSI
ruxolitinib JAKAVI
• Quando si prescrive Per il trattamento della mielofibrosi

PER IL MIELOMA MULTIPLO
panobinostat (in arrivo) (senza nome commerciale)
• Quando si prescrive Per il trattamento del mieloma multiplo

PER LA LEUCEMIA
bosutinib BOSULIF
• Quando si prescrive In casi di leucemia mieloide cronica

TEST | **SOMMINISTRAZIONE**

Cervello
Seno
Polmone
Stomaco
Rene
Pancreas
Colon
Retto
Femore

PAZIENTE CON IL CANCRO

Cellule produttrici di anticorpi
Cellule umane
Base del farmaco
Antibersaglio
Cellule cancerose del paziente

FORNITE: RIELABORAZIONE DATI LA REPUBBLICA-SALUTE

INFOGRAFICA PAULA SIMONETTI

acquista una confezione a tua scelta
LA SECONDA È IN OMAGGIO

Lactoflorene®

fermenti lattici vivi e vitamine

chiama il numero verde **800 896 974** per conoscere la farmacia più vicina che aderisce all'iniziativa

PORTA IN FARMACIA QUESTO COUPON ENTRO IL 31/3/2013. PER LA FARMACIA: Conservi il buono sconto e lo consegna entro il 30/06/2013 al suo agente di zona (in caso di dubbi ci contatti al numero verde 800.969083). Montefarmaco OTC provvederà a riconoscerle l'intero importo omaggiato, eventualmente in merce della stessa tipologia.