



ISTITUTO CLINICO
HUMANITAS
Istituto di Ricovero e Cura
a Carattere Scientifico



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO



Sconfiggere i “poliziotti corrotti” per arrestare il cancro

*Ricercatori dell’Istituto Clinico Humanitas, dell’Istituto Mario Negri,
dell’Istituto Nazionale Tumori e dell’Università degli Studi di Milano
uniti in un unico successo, grazie al sostegno di AIRC.*

*Lo studio, pubblicato l’11 febbraio su Cancer Cell,
dimostra un nuovo meccanismo d’azione di un farmaco anti-tumorale
di origine marina, la trabectedina.*

Milano, 12 febbraio 2013 - Alcune cellule dell’immunità, in particolare i macrofagi presenti in grande quantità nei tumori, non solo non svolgono il proprio ruolo di difesa, ma al contrario aiutano lo sviluppo e la diffusione del cancro, come “poliziotti corrotti” che, anziché arrestare i malviventi, li aiutano coprendone le malefatte. Da queste osservazioni - che 30 anni fa sembravano un’eresia ma ormai sono universalmente accettate - è nata un’attenzione crescente al microambiente infiammatorio che circonda la cellula tumorale, nel quale e grazie al quale essa prolifera e dissemiata metastasi a distanza. Ciò ha aperto la strada a strategie alternative di lotta al cancro, mirate a colpire non solo il tumore ma anche il microambiente.

Fermare o rieducare i “poliziotti corrotti” è una delle sfide per la ricerca traslazionale, che mira al trasferimento alla clinica di una scoperta di laboratorio, fatta in Italia.

In questo contesto si colloca questo lavoro, che esce su una rivista oncologica molto prestigiosa, *Cancer Cell*, e che costituisce un’evidenza solida che eliminare i macrofagi corrotti può essere di aiuto nella lotta contro dei tumori: sarcoma e carcinoma dell’ovaio.

La storia di questa scoperta inizia nel Mar dei Caraibi, in un contesto in cui molti gruppi industriali ed accademici sono e sono stati impegnati nella ricerca all’interno delle “miniere biologiche” costituite dai mari e dalle foreste, di principi attivi, di candidati a nuovi farmaci. In questo contesto è stata identificata una molecola (trabectedin) di un mollusco marino, con attività antitumorali. Dopo un lungo percorso, questa molecola è arrivata all’approvazione per uso clinico in Europa, dimostrandosi efficace contro il cancro dell’ovaio e i sarcomi.

Gli effetti anti-tumorali di un farmaco di origine marina

Prodotti naturali da piante e da microrganismi sono stati il cardine della farmacologia anti-tumorale fin dall’inizio dello sviluppo industriale e sono tuttora utilizzati per il trattamento dei pazienti oncologici. Il mare è una fonte ricchissima di biodiversità, ma ancora non pienamente sfruttata dalla farmacologia moderna. Una società spagnola leader nella scoperta e sviluppo di nuovi farmaci di origine marina, ha in studio diversi composti come potenziali agenti anti-tumorali. Uno di questi, trabectedina (Yondelis), è stato recentemente approvato in Europa e in molti altri paesi per il trattamento dei sarcomi dei tessuti molli e del cancro ovarico, ed è il primo farmaco antitumorale di origine marina arrivato sul mercato. Come farmaco anti-tumorale,

trabectedina uccide le cellule tumorali e blocca la loro proliferazione interagendo con il DNA. Trabectedina, tuttavia, è più di un classico agente citotossico.

A Milano, i ricercatori dell'Istituto Clinico Humanitas, coordinati da **Paola Allavena**, responsabile del Laboratorio di Immunologia Cellulare dell'**Istituto Clinico Humanitas**, e da **Maurizio D'Incalci** direttore del Dipartimento di Oncologia dell'**Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri**, in collaborazione con l'**Istituto Nazionale dei Tumori** (Unità di Oncologia medica dei tumori mesenchimali dell'adulto, diretta da **Paolo Casali**, di Immunobiologia dei tumori umani, diretta da **Andrea Anichini**, e **Silvana Pilotti** di Patologia) e **Università degli Studi di Milano**, hanno scoperto che trabectedina ha un altro meccanismo d'azione e la sua efficacia si basa anche sulla capacità di colpire il microambiente tumorale.

Specificamente, trabectedina uccide un sottogruppo di cellule immunitarie (macrofagi) che popolano il tessuto tumorale e sono noti come macrofagi associati al tumore (TAM). Queste cellule del sistema immunitario, invece di difendere l'organismo, come dovrebbero fare, vengono corrotte dal tumore e aiutano le cellule cancerose in diversi modi, ad esempio producendo fattori di crescita che stimolano la proliferazione tumorale e lo sviluppo di nuovi vasi, o la disseminazione del tumore. Oggi è noto che la presenza di TAM nel microambiente tumorale è significativamente associata a resistenza alla chemioterapia e alla progressione di malattia.

Lo studio pubblicato su *Cancer Cell* dimostra che trabectedina è in grado di uccidere i macrofagi tumorali e i suoi precursori (monociti). In pazienti con sarcomi, trabectedina riduce il numero di TAM e inibisce la loro attività pro-tumorale. I nuovi risultati dimostrano che trabectedina agisce con due effetti anti-tumorali: colpisce sia le cellule tumorali che i TAM pro-tumorali. Questi risultati svelano una nuova modalità di azione di un farmaco anti-cancro clinicamente utile e già disponibile, ed aprono prospettive per l'utilizzo di questa caratteristica in nuovi contesti terapeutici.

Questo studio rappresenta due fattori molto importanti: costituisce una prova di principio, dimostra che eliminare i "poliziotti corrotti" (macrofagi) è alla base dell'azione di un farmaco approvato per uso clinico contro il cancro e incoraggia a usare il farmaco in modo diverso, ci auguriamo che possa aiutare a personalizzare le cure.

"Questo importante traguardo scientifico - ha commentato **Maria Ines Colnaghi**, direttore scientifico di AIRC - è un esempio molto significativo di come, anche nella ricerca, l'unione faccia la forza. Grazie al nostro sostegno, i ricercatori di quattro centri di eccellenza milanesi hanno potuto lavorare insieme, con successo, allo stesso studio, sfruttando al meglio le loro peculiari competenze".

L'importanza dello studio

- **costituisce una prova di principio: dimostra che eliminare i "poliziotti corrotti" (macrofagi) è alla base dell'azione di un farmaco approvato per uso clinico contro il cancro**
- **incoraggia a usare il farmaco in modo diverso, ci auguriamo che possa aiutare a personalizzare le cure**

Per informazioni:

Ufficio Stampa Istituto Clinico Humanitas

(Walter Bruno 347.9905826 - Monica Florianello 02.8224.2451)

Ufficio Stampa Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (Sergio Vicario 348.9895170)

Ufficio Stampa Istituto Nazionale dei Tumori (Laura Arghittu, Federico Ferrari 347.6456873)