

## DUE NUOVI STUDI APRONO LA STRADA A POSSIBILI TERAPIE MOLECOLARI CONTRO IL MESOTELIOMA, 'IL TUMORE DELL'AMIANTO'\_SIENA-MERCOGLIANO-PHILADELPHIA, 8 GENNAIO 2014

Il 2013 si è concluso con la pubblicazione di due nuovi studi, entrambi condotti dal team di Antonio Giordano, Professore di Anatomia ed Istologia Patologica, presso l'Università degli Studi di Siena, genetista di fama internazionale e da anni in prima linea nella battaglia contro il cancro. Entrambi gli studi aprono nuove prospettive per la cura del mesotelioma pleurico.

Il mesotelioma è un tumore molto aggressivo che ha origine dalla trasformazione neoplastica del mesotelio, il sottile tessuto che avvolge la cavità pleurica e altri organi interni. Il principale fattore responsabile di tale trasformazione e dello sviluppo del mesotelioma è l'esposizione all'amianto, un minerale fibroso le cui proprietà fisico-chimiche lo rendono incombustibile, resistente, filabile, isolante e miscelabile ad altre sostanze. Grazie a tali caratteristiche l'amianto ha trovato nel secolo scorso un ampio utilizzo industriale. Si contano oltre 3000 applicazioni commerciali nell'industria, nell'edilizia e nei prodotti di consumo. Nonostante l'utilizzo dell'amianto sia stato bandito in Italia nel 1992, alcune varietà sono ancora utilizzate in molti paesi del mondo.

Lo sviluppo del mesotelioma, inoltre, ha un tempo di latenza molto lungo; ciò vuol dire che possono trascorrere molti anni tra l'esposizione all'amianto e il manifestarsi della malattia. Non a caso, vari studi, ne ipotizzano un picco di incidenza nel prossimo decennio. L'amianto, inoltre, nonostante le attuali rigide disposizioni di legge, spesso non viene correttamente smaltito, il che potrebbe comportare un nuovo rischio, ossia un passaggio da una esposizione di tipo 'occupazionale' — a carico, quindi, dei lavoratori a contatto con l'amianto — ad una esposizione ambientale, in particolar modo nella regione Campania, dove viene abbandonato in discariche abusive, a cielo aperto.

"L'emergenza mesotelioma" è aggravata dal fatto che la diagnosi di malattia è spesso tardiva e al momento non esistono modalità curative. La prognosi, pertanto, resta particolarmente infausta con una sopravvivenza media molto bassa — inferiore a due anni — e con poche eccezioni.

Per fronteggiarla l'equipe di Giordano, oltre a studiare a livello molecolare gli effetti deleteri dell'amianto sull'organismo per trovare nuovi bersagli farmaceutici e possibili marcatori per una diagnosi precoce, è impegnata a saggiare nuove possibili terapie molecolari che potrebbero più velocemente trovare un impiego clinico, arrivando al letto del paziente.

Nel primo studio, pubblicato sulla rivista americana *\_Cell Cycle\_*, i ricercatori hanno saggiato l'effetto di nuovi agenti antitumorali su cellule di mesotelioma.

«In questo lavoro abbiamo utilizzato dei farmaci ideati per riattivare la proteina p53, uno dei più importanti 'oncosoppressori' noti, che viene disattivato nella maggior parte dei tumori umani. Nel mesotelioma, sebbene p53 sia raramente mutata, essa è inattivata da alterazioni nel suo *\_pathway\_*» afferma Francesca Pentimalli dell'Istituto Tumori di Napoli-CROM di Mercogliano, coordinatrice dello studio. Fra le due droghe utilizzate, che bersagliano entrambe la proteina p53, ma con diversi meccanismi d'azione, una in particolare, RITA, si è rivelata molto tossica selettivamente per le cellule di mesotelioma, sia in coltura che in un modello di mesotelioma murino. RITA riesce a indurre efficacemente l'apoptosi — un tipo di morte cellulare programmata, che avviene mediante

l'attivazione di una specifica 'cascata' di eventi — specificamente in cellule di mesotelioma e non in cellule 'sane'.

«P53 è un componente cruciale del meccanismo di difesa contro il danno e lo stress cellulare e normalmente impedisce lo sviluppo tumorale, inducendo l'arresto della crescita cellulare oppure innescando l'apoptosi. Capire come p53 determina il destino della cellula in seguito alla sua riattivazione mediata dai farmaci è fondamentale per poter applicare queste terapie» sostiene Alfredo Budillon, primario dell'Unità di Farmacologia Sperimentale dell'Istituto Tumori di Napoli-CROM di Mercogliano e coautore dello studio. Nel mesotelioma RITA si è rivelata in grado di favorire l'apoptosi mediata da p53 piuttosto che l'arresto della crescita probabilmente attraverso la riduzione di un'altra proteina chiave nella regolazione di questi processi, p21.

«La capacità di RITA di indurre apoptosi nel mesotelioma è sorprendente vista la refrattarietà di questo tumore verso questo processo. La variante più aggressiva, il più raro mesotelioma sarcomatoide, infatti, non ha risposto al trattamento probabilmente poiché esprime alti livelli di molecole che agiscono come inibitori dell'apoptosi», ipotizzano Domenico Di Marzo e Iris Maria Forte del CROM che insieme firmano il primo nome dell'articolo, «Resta da vedere se la combinazione di RITA con altri attivatori dell'apoptosi possa raggiungere l'efficacia terapeutica anche per i casi più aggressivi».

Intanto, il trattamento con questo farmaco ha funzionato in sinergia con il cisplatino, il chemioterapico d'elezione per questa malattia, suggerendo che il suo possibile impiego clinico potrebbe affiancare il regime terapeutico di prima scelta e, magari, modificarne le dosi con la speranza di diminuire gli effetti collaterali e quanto meno migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da mesotelioma.

Sulla stessa linea il secondo lavoro, anch'esso pubblicato online a dicembre, sulla rivista internazionale *Cancer Biology and Therapy*. In questo studio gli autori hanno testato, per la prima volta nel mesotelioma, una nuova droga, l'MK-1775, in combinazione con il cisplatino. MK-1775 è un inibitore selettivo ed efficace della proteina WEE1, fondamentale per l'attivazione del checkpoint G2/M, ossia una fase di controllo innescata dal danno al DNA provocato da vari agenti fisici o chimici, inclusi molti farmaci chemioterapici ad azione genotossica. Questa fase di controllo è necessaria per riparare il DNA danneggiato prima che venga iniziato il processo di divisione cellulare. Il rationale di questo tipo di strategia si basa sul fatto che molte cellule tumorali si affidano proprio al checkpoint di fase G2/M per riparare il danno al DNA, poiché nella maggior parte dei tumori i checkpoint che agiscono in altre fasi del ciclo cellulare sono frequentemente inattivati, come ad esempio quello mediato dalla proteina p53. Gli inibitori di WEE1 come MK-1775 possono, quindi, impedire l'attivazione del checkpoint in seguito al danno al DNA provocato da alcuni chemioterapici e forzare la cellula a dividersi nonostante il DNA sia danneggiato, innescando così l'apoptosi. «Come avevamo ipotizzato, l'MK-1775 ha sensibilizzato selettivamente le cellule di mesotelioma all'azione genotossica del cisplatino» afferma il primo autore del lavoro, Paola Indovina dell'Università di Siena ed Assistant Professor presso lo Sbarro Institute for Cancer Research and Molecular Medicine, della Temple University di Philadelphia.

«Questi nostri studi, frutto della stretta collaborazione tra l'Istituto Tumori di Napoli-CROM e le Università degli studi di Siena, la Temple University di Philadelphia e la Human Health Foundation, sono mirati alla identificazione di nuove terapie molecolari promettenti per il trattamento del mesotelioma che potrebbero essere velocemente traslate alla clinica.

L'MK-1775, ad esempio, è già in fase di sperimentazione clinica per altri tipi di tumori in diversi studi negli Stati Uniti. Il mesotelioma ha già fatto troppe vittime: la ricerca scientifica, ha risentito di tutti gli interessi economici legati all'utilizzo dell'amianto, e ora deve raddoppiare il passo per offrire nel più breve tempo possibile delle possibilità di cura» conclude Antonio Giordano, Direttore dell'Istituto Sbarro per la Ricerca sul Cancro e Medicina Molecolare presso la Temple University di Philadelphia e Professore di Anatomia ed Istologia Patologica presso l'Università degli Studi di Siena.