

Il gruppo dei ricercatori del Centro di Osteoncologia, Tumori Rari e Testa-Collo (CDO-TR-TC) IRST IRCCS, in collaborazione con i colleghi del Methodist Hospital Research Institute di Houston (USA), ha messo a punto un nuovo farmaco nanotecnologico che potrebbe permettere, in futuro, di interrompere i processi di metastatizzazione dei tumori al seno; sono inoltre in programma sperimentazioni in altri tumori come i sarcomi e i gliomi



*Alessandro De Vita, Laura Mercatali, Toni Ibrahim,
Chiara Liverani*

Meldola, 1 settembre 2020 - Il microambiente tumorale, ovvero l'insieme cellulare ed extra-cellulare nel quale il tumore si sviluppa, ricopre un ruolo fondamentale nel processo di proliferazione e diffusione delle cellule malate nel corpo. Si tratta di un dato scientificamente certo, tanto da essere oggetto di un numero sempre crescente di studi da parte della comunità internazionale dei ricercatori. Per questo, riuscire a decifrare il 'linguaggio' che intercorre a livello molecolare tra le cellule tumorali e il microambiente che le accoglie è diventato un obiettivo prioritario nel tentativo di bloccare i processi di espansione e colonizzazione dei tumori.

In questo innovativo filone di ricerca, s'inscrive uno tra gli ultimi e più importanti progetti di ricerca dell'Istituto Tumori della Romagna (IRST) IRCCS. Grazie a uno studio iniziato nel 2012 dai ricercatori del Centro di Osteoncologia, Tumori Rari e Testa-Collo (CDO-TR-TC) in stretta collaborazione con il centro di ricerca statunitense Methodist Hospital Research Institute di Houston (Texas, USA), è stata realizzata in laboratorio, *in vitro*, tramite sofisticate tecniche di ingegneria biomedica, una nuova molecola nanotecnologica provvista di un farmaco antitumorale già utilizzato in clinica e di un anticorpo che, intervenendo proprio sul microambiente tumorale, potrebbe permettere di trattare il tumore interrompendone il processo di crescita.

“Siamo fiduciosi che questo nuovo prodotto nanotecnologico - spiega il dott. Toni Ibrahim, Direttore del CdO-TR-TC e Direttore ad interim Immunoterapia, Terapia Cellulare Somatica e Centro Risorse Biologiche - possa in futuro portare concreti benefici terapeutici. L'obiettivo che ci poniamo oggi è quello di verificarne la capacità farmacologica e i risultati ottenuti in fase pre-clinica anche nel paziente così da traslarlo, il prima possibile, nei percorsi di cura. Fare ricerca non è semplice, nulla è scontato ma l'impegno e il lavoro premiano. Siamo di fronte al risultato di un'intensa attività di ricerca svolta negli ultimi anni, focalizzatasi non solo sulla cellula tumorale ma anche sul microambiente che la ospita con l'intento di decifrare il rapporto e i legami tra questi due attori così da favorirlo o bloccarlo a seconda dell'esigenza terapeutica; credo che questa sarà la sfida delle nostre attività di ricerca, non solo del 2020”.

In particolare, la nuova molecola è il risultato di una scoperta - il ruolo di una proteina nella diffusione del tumore - avvenuta grazie alla messa a punto di un nuovo modello tridimensionale utile a mimare, in laboratorio, quanto accade nel corpo. Il progetto, che ha visto impegnati, in particolare, i ricercatori Alessandro De Vita e Chiara Liverani sotto la guida del dott. Ibrahim e della dott.ssa Laura Mercatali (Coordinatrice della ricerca traslazionale del CDO-TR IRST), infatti, ha preso avvio con l'obiettivo di sviluppare un modello tridimensionale di coltura cellulare utile a ricreare *in vitro* il microambiente tissutale del tumore.

“In tale struttura artificiale, le cellule tumorali mantengono dei fenotipi e delle caratteristiche molto simili a quanto accade realmente nel corpo del paziente - illustra la dott.ssa Liverani, biologa del Settore Osteo-oncologia del Laboratorio di Bioscienze IRST - e questo perché

sono inserite in un contesto che mima quello nativo. Proprio grazie a questo modello, è stato possibile identificare una proteina coinvolta sia nell'acquisizione di profili di aggressività delle cellule tumorali del carcinoma della mammella, sia responsabile nell'avvio del processo metastatico. La funzione di questa proteina è stata, quindi, ulteriormente indagata, inizialmente come marcatore prognostico, ovvero di aiuto per identificare i pazienti che avrebbero avuto più probabilità di sviluppare metastasi. Una volta confermata la funzione di questa proteina, è stato studiato il suo possibile ruolo come bersaglio terapeutico.”

“Lo studio è proseguito nel 2014 - continua il dott. De Vita, farmacista ricercatore Settore Osteo-oncologia del Laboratorio di Bioscienze IRST - In questa fase ci siamo occupati dello sviluppo di un farmaco che potesse essere indirizzato verso la proteina precedentemente individuata come possibile bersaglio terapeutico. Nello specifico abbiamo sviluppato una forma farmaceutica innovativa, su base nanometrica, che utilizza un anticorpo monoclonale coniugato a un liposoma. I test di laboratorio hanno dimostrato le potenzialità dell'anticorpo ma anche che, per compiere una vera e propria attività farmacologica, dovrebbe esser utilizzato ad elevate concentrazioni, con possibili effetti tossici per il paziente. Per questo motivo, abbiamo proseguito con lo studio provando a utilizzarlo a bassa concentrazione così da esplicitare, da un lato, l'attività di inibizione della proteina, dall'altro, sfruttandolo come veicolo per un farmaco anti-neoplastico già impiegato in clinica, quindi sicuro. In laboratorio questo nano-sistema ha dimostrato di poter esplicitare la sua attività, consentendo anche una diminuzione del dosaggio del farmaco anti-neoplastico. Inizierà quindi un lungo processo atto a confermare la capacità di questo nanosistema di compiere la sua attività farmacologica anche in clinica senza effetti collaterali importanti per il paziente”.

Il gruppo del CDO, nato nel 2005, si occupa di osteoncologia, disciplina dell'oncologia che segue pazienti con problemi di tumore primitivo o metastasi a livello dell'osso e interviene per il mantenimento della salute dell'osso stesso. Il gruppo, inoltre, segue i pazienti affetti da tumori testa-collo e tumori rari come sarcomi, tumori neuroendocrini e ghiandole endocrine, tumori neuro-oncologici e tumori della cute non-melanoma.

Oncologi e ricercatori del gruppo lavorano in stretta sinergia tra loro e con altri professionisti come data manager, infermiera

specialist, farmacisti, statistici e psicologi sia per assicurare la migliore presa in carico e assistenza al paziente, sia per sviluppare progetti di ricerca traslazionale, ovvero quegli studi che possano essere trasferiti dal laboratorio al letto del paziente nel più breve tempo possibile.