



**OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO**

Sistema Sanitario Regione Liguria

Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 GENOVA

*Lo hanno dimostrato ricercatori dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova attraverso uno screening su centinaia di farmaci già approvati per altre indicazioni che sono stati applicati a cellule tumorali coltivate in vitro, con l'obiettivo di identificare nuove strategie antitumorali sicure ed economiche. I dati mostrano che brevi e ripetuti cicli di digiuno rendono i tumori sensibili a medicinali ampiamente usati in clinica per ridurre i livelli di colesterolo oltre che ad altri farmaci di largo impiego, come alcuni antifungini*



Genova, 17 novembre 2023 - ‘Affamare’ i tumori e poi colpirli ‘riciclando’ farmaci ben noti, a basso costo, utilizzati da anni per tutt'altri scopi, in grado di arrestare la crescita delle cellule tumorali, messe a ‘stecchetto’ con brevi cicli di digiuno. Così i farmaci che, come le statine, impediscono la sintesi di colesterolo cruciale per soddisfare il bisogno di nutrienti delle cellule tumorali, combinati a brevi cicli di digiuno, potrebbero diventare una terapia “low cost” per combattere tumori difficili come quello al pancreas, il carcinoma del colon-retto e il melanoma.

Lo dimostra una ricerca appena pubblicata sulla prestigiosa rivista *Nature Communications* da un team di ricercatori dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova, guidati da Alessio Nencioni del

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche (DIMI) dell’Università di Genova; i risultati, ottenuti attraverso lo screening di centinaia di farmaci già utilizzati in clinica su linee di cellule cancerose in vitro e su modelli sperimentali in vivo, aprono la strada a possibili terapie più sicure ed economiche, grazie a medicinali che oltre a essere poco costosi sono anche maneggevoli e ben tollerati.

“La cura dei pazienti oncologici ha costi molto elevati, che a volte limitano l’accesso a terapie efficaci soprattutto nei Paesi a basso reddito. Per questo esiste un interesse crescente nel valutare la possibilità di ‘riciclare’ come antitumorali farmaci non oncologici, approvati e impiegati da tempo per altre patologie: si tratta infatti di medicinali che in genere sono a basso costo, essendo scadute le coperture brevettuali, e che grazie all’esperienza di utilizzo su larga scala sappiamo avere un profilo di sicurezza spesso buono”, spiega Alessio Nencioni, direttore della Clinica Geriatrica dell’IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova e coordinatore dell’indagine assieme ad Amr Khalifa e Irene Caffa.



*Prof. Alessio Nencioni*

“Esempi ben noti di farmaci non oncologici riproposti come anticancro sono la talidomide, dapprima venduta come antinausea e sedativo e ora usata per trattare il mieloma multiplo, e l’acido retinoico, che è ampiamente utilizzato per trattare patologie della pelle ma ha dimostrato anche una grande efficacia nel trattamento della leucemia promielocitica acuta. Tuttavia, nonostante esistano vari studi clinici in corso, l’identificazione di altri farmaci di uso comune che si prestino a essere “riproposti” per trattare malati oncologici procede a rilento”, prosegue Nencioni.

I ricercatori del San Martino hanno ipotizzato che esponendo i tumori a condizioni di “stress nutrizionale”, cioè a una carenza di nutrienti e di fattori di crescita come quella che si verifica con un digiuno transitorio, sarebbe stato possibile renderli vulnerabili anche ad altri farmaci di uso comune. I ricercatori hanno perciò utilizzato linee cellulari di numerosi tumori, fra cui quelli al pancreas, al colon-

retto e il melanoma, e dopo averle esposte a condizioni che mimano il digiuno hanno condotto uno screening di centinaia di farmaci di uso comune.

“I risultati mostrano che farmaci che riducono la sintesi di colesterolo, tra cui le statine, diventano capaci di arrestare la crescita di vari tipi di neoplasie quando “combinati” con brevi cicli di digiuno settimanale - spiega Nencioni - Il digiuno riduce la capacità delle cellule tumorali di sintetizzare il proprio colesterolo e inoltre le induce ad espellere il colesterolo che contengono. In questa situazione, esporre i tumori a farmaci che riducono ulteriormente la produzione di colesterolo fa sì che le cellule maligne sperimentino un’improvvisa forte carenza di questo lipide, cruciale per vari aspetti del loro metabolismo e della loro crescita, e che perciò non siano più in grado di crescere. In passato era già emersa una possibile attività antitumorale per le statine: i nostri dati confermano la possibilità di utilizzarle come antitumorali in associazione al digiuno e segnalano la possibilità di usare allo stesso modo anche altri tipi di medicinali”.

Anche alcuni noti antifungini, tra cui terbinafina e miconazolo, hanno infatti dimostrato di possedere attività simile e i dati positivi sono stati confermati in modelli animali di vari tipi di tumore, sottoponendo i topolini a periodi di digiuno e quindi al trattamento con i farmaci più promettenti emersi dallo screening su linee cellulari.

“Il digiuno è cruciale per potenziare l’attività antineoplastica dei farmaci, tra i due tipi di intervento si crea cioè una positiva sinergia antitumorale. Lo ‘stratagemma dietetico’ del digiuno potrà quindi servire a individuare anche altri farmaci non oncologici da ‘riciclare’ come antitumorali. Intanto, i dati positivi ottenuti con i medicinali anticolesterolo e antifungini dovranno essere confermati attraverso studi clinici che all’IRCCS Policlinico San Martino stiamo già ipotizzando, per poter essere presto in grado di offrire ai pazienti oncologici nuove opportunità di cura sicure e a basso costo”, conclude Nencioni.