

F

FROM BENCH TO BEDSIDE

I BENEFICI CLINICI DELLA RICERCA: SELEZIONE DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

a cura di **Maria Giuditta Valorani** - PhD, Research Associate, Queen Mary University of London - UK

A SIENA IL PRIMO CENTRO IN EUROPA DI IMMUNOTERAPIA PER TUMORI

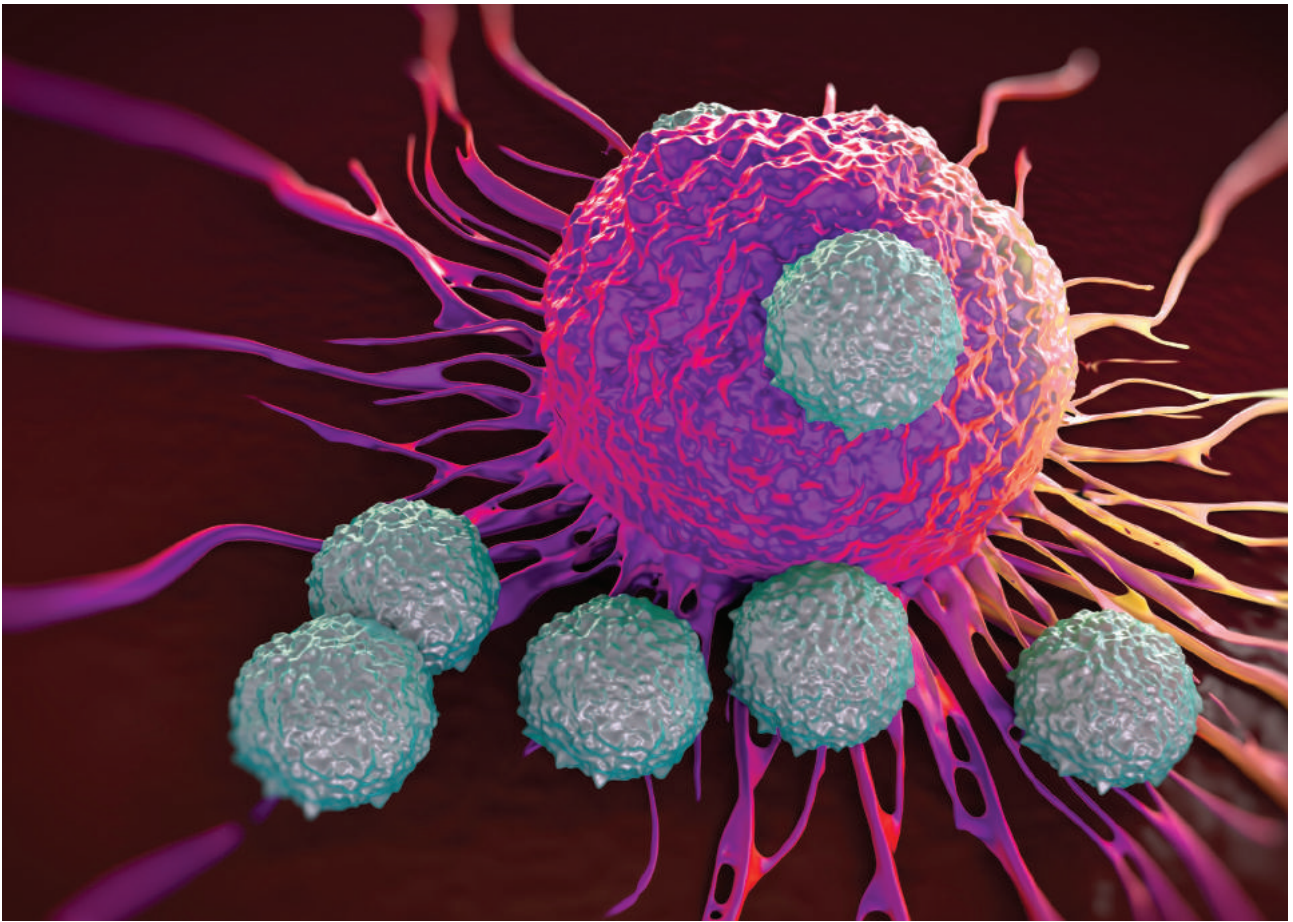
<http://www.ao-siena.toscana.it/index.php/notizie/1632-presentazione-del-cio-centro-di-immuno-oncologia-dell-ao-senese>

In occasione del Congresso Internazionale di Immuno-Oncologia del *Network Italiano per la Bioterapia dei Tumori (NIBIT)*, che si è tenuto a Siena il 5-7 ottobre 2017, e al quale hanno partecipato alcuni dei più importanti esperti dell'immunoterapia del cancro al mondo, è stato presentato ufficialmente il *Centro di Immuno-Oncologia (CIO)* del *Policlinico Santa Maria alle Scotte*, diretto dal prof. Michele Maio. È la prima struttura in Europa interamente dedicata alla cura dei tumori con l'immunoterapia, l'approccio terapeutico che mira a risvegliare il sistema immunitario per combattere il cancro. Occuperà una superficie complessiva di circa 1.250 mq con l'obiettivo, spiega il prof. Maio, "di unire i ricercatori pre-clinici e cli-

nici in un'unica realtà operativa per dare vita a nuove strategie nella lotta contro il cancro". Solo nel 2017 si prevede che al *CIO* afferriranno circa 3.000 nuovi pazienti e il 75% di quelli in terapia verrà inserito in studi clinici. Al momento sono attive presso il *CIO* circa 40 sperimentazioni di immunoterapia in tumori di tipo diverso, dagli studi di Fase I alle Fasi II e III.

Inoltre, il *CIO* è fortemente impegnato su l'epigenetica, con un progetto che nasce dai laboratori di ricerca del *CIO* e finanziato in parte dalla *Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro*. Il prof. Maio inoltre spiega che "la rivoluzione genomica ha permesso di realizzare l'identikit del tumore.

Oggi i farmaci epigenetici ci consentono di indurre cambiamenti immunologici non solo della neoplasia, ma anche del microambiente in cui il tumore vive. Infatti, il microambiente tumorale si sta dimostrando fondamentale per l'efficacia dell'immunoterapia, in quanto costituito da cellule in grado di rendere il



tumore ‘irraggiungibile’ dal sistema immunitario, stimolato dal trattamento con farmaci immunoterapici. L’obiettivo della combinazione delle terapie epigenetiche e immunoterapiche è proprio quello di aumentare la risposta immunitaria contro le cellule tumorali che sono state modificate dal trattamento con farmaci epigenetici, per combattere meglio e in maniera più specifica la malattia”.

Il *CIO* ha connessioni scientifiche e operative a livello nazionale, nell’ambito di progetti collaborativi con importanti Istituzioni e Centri di ricerca pubblici e privati. Inoltre, collabora attivamente con le principali istituzioni e network scientifici internazionali, che si interessano di ricerca clinica e pre-clinica nell’ambito dell’immunoterapia come con il *Parker Institute for Cancer Immunotherapy* di San Francisco (USA). La dr.ssa Stefania Saccardi, assessore al Diritto alla Salute della Regione Toscana inoltre afferma: “C’è anche una forte interazione del *CIO* con la rete onco-

logica dell’*Istituto Toscano Tumori (ITT)*, una realtà operativa consolidata in Toscana che coinvolge tutte le aziende sanitarie. Molti pazienti che accedono al *CIO* sono infatti segnalati dai Centri che fanno parte della rete *ITT*, con una piena collaborazione tra tutti i professionisti”.

MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE: CRESCITA DEI CASI DI SIFILIDE, DI HIV E DI GONORREA

<http://www.ifo.it/de/index/news/Ottobre-2017/56%C2%B0-Congresso-ADOI.html>

Un importante allarme è stato lanciato durante il 56mo Congresso dell’*Associazione Dermatologi Ospedalieri (ADOI)*: aumentano le *Malattie Sessualmente Trasmesse (MST)*. La sifilide, ad esempio, in Italia è cresciuta del 400% dal 2000 e se i casi da virus HIV sono stabili tra i giovani, un picco di nuove

infezioni si registra tra gli over 50. La gonorrea, invece, ha visto quasi raddoppiare i casi in Europa tra il 2008 al 2013. Secondo l'*Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)* ogni anno l'impatto di quattro *MST*, tra le più diffuse, corrisponde a 498,9 milioni di nuovi casi. Questo vuol dire che nel mondo oltre un milione e mezzo di persone ogni giorno si ammala per una *MST*. In Italia, secondo i dati dell'*Istituto Superiore di Sanità*, negli ultimi anni i casi di *MST* sono sempre aumentati, passando da circa 3500 del 2006 a circa 6500 nel 2013.

“In Europa, dalla metà degli anni '90 alcune *MST* hanno trovato 'terreno' per espandersi dopo un decennio di declino dei trend epidemiologici, soprattutto nelle grandi metropoli e in alcuni gruppi di popolazione maggiormente a rischio (ad esempio, i maschi omosessuali)” spiega il prof. Antonio Cristaudo, Responsabile della Dermatologia infettiva dell'*Istituto San Gallicano* e Presidente del 56mo Congresso *ADOI*. Negli ultimi anni poi questa crescita è stata amplificata dalla facilità degli incontri sessuali occasionali dovuta all'utilizzo di Internet e delle App”.

È dunque molto importante “allargare tra i giovani l'uso routinario del preservativo, dice il prof. Massimo Giuliani, del *San Gallicano*, ma anche migliorare l'accesso alle strutture cliniche delle persone che sospettano un'infezione o un rischio e andare loro incontro mediante tecniche rapide di diagnosi facilmente eseguibili anche fuori dagli ospedali”. Oggi infatti, conclude l'esperto, “si può diagnosticare una sifilide su una goccia di sangue da un dito o fare nello stesso modo un test *HIV* a casa. Oppure in ospedale si può ricevere un risultato per un'infezione da *Clamidia* o di gonorrea in 2 ore su una piccola quantità di urine”.

MALATTIA DI ALZHEIMER, REALTÀ E SPERANZE IN 4 PUNTI

World Alzheimer Report 2016: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2016.pdf>

La *Malattia di Alzheimer*, la più comune forma di demenza, rappresenta una delle sfide sanitarie più

grandi del nostro secolo e viene definita dal *G8* come una priorità, con l'ambizione di trovare una cura entro



il 2025. Durante la Giornata Mondiale della *Malattia di Alzheimer* la *Società Italiana di Neurologia* fa un quadro della situazione in 4 punti.

- Nel mondo colpisce circa 40 milioni di persone e solo in Italia vi sono circa un milione di casi, per la maggior parte oltre i 60 anni. Oltre gli 80 anni ne è affetto un anziano su 4. Questi numeri sono destinati a crescere progressivamente per l'aumento della durata della vita, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo: si stima un raddoppio dei casi ogni 20 anni.

- Nei pazienti affetti da *Alzheimer* le cellule cerebrali subiscono un processo degenerativo che le colpisce in maniera progressiva e che porta inizialmente a sintomi quali deficit di memoria, soprattutto per fatti recenti, e successivamente a disturbi del linguaggio, perdita di orientamento spaziale e temporale e progressiva perdita di autonomia che definiamo come “demenza”. A tali deficit spesso si associano problemi psicologici e comportamentali, come depressione, incontinenza emotiva, agitazione, vagabondaggio, che rendono necessario un costante accudimento del paziente, con un grosso impegno per i familiari.

- “Dopo il fallimento delle terapie attuate nella fase di demenza conclamata, - dichiara il prof. Carlo Ferrarese, Direttore Scientifico del *Centro di Neuroscienze di Milano, Università di Milano-Bicocca* e Direttore



della *Clinica Neurologica, Ospedale San Gerardo di Monza*”, le sperimentazioni cliniche attuali sono rivolte alla prevenzione della malattia. Questo è oggi possibile perché sono da poco disponibili nuove tecniche che permettono di determinare le alterazioni di una proteina ritenuta la prima causa di malattia, prima che questa si manifesti clinicamente. Da vari anni è noto infatti che alla base della malattia vi è l’accumulo progressivo nel cervello della proteina, chiamata beta-amiloide, che distrugge le cellule nervose ed i loro collegamenti”.

“Oggi, prosegue il prof. Ferrarese, sappiamo che la beta amiloide inizia ad accumularsi nel cervello anche decenni prima delle manifestazioni cliniche della malattia, e possiamo evidenziarla grazie ad una tecnica che consente di dimostrarne l’accumulo nel cervello, mediante la *Positron Emission Tomography (PET)*, con la somministrazione di un tracciante che lega tale proteina.

Analogamente è possibile analizzare i livelli di be-

ta-amiloide nel liquido cerebrospinale, mediante una puntura lombare”. Queste tecniche permettono di stabilire un rischio di sviluppare la *Malattia di Alzheimer* prima della comparsa dei deficit cognitivi e rendono quindi fattibile l’avvio di strategie terapeutiche preventive.

- Si stanno sperimentando delle molecole che determinano una riduzione della produzione di beta-amiloide, con farmaci che bloccano gli enzimi che la producono (beta-secretasi) o, in alternativa, con anticorpi capaci addirittura di determinare la progressiva scomparsa di beta-amiloide già presente nel tessuto cerebrale. Questi anticorpi, prodotti in laboratorio e somministrati sottocute o endovena, sono in grado di penetrare in parte nel cervello e rimuovere la proteina, in parte di facilitare il passaggio della proteina dal cervello al sangue, con successiva eliminazione.

Queste terapie sono attualmente in fase avanzata di sperimentazione in tutto il mondo, su migliaia di

pazienti nelle fasi iniziali di malattia o addirittura in soggetti sani che hanno la positività dei marcatori biologici (*PET* o liquorali). La speranza è di modificare il decorso della malattia, prevenendone l'esordio, dato che, intervenire con tali molecole nella fase di demenza conclamata, si è dimostrato inefficace.

VITAMINA D POSSIBILE ARMA DI PREVENZIONE PER IL DIABETE DI TIPO 2

Uno studio presentato da un giovane ricercatore della *Società Italiana di Diabetologia (SID)*, il dr. Ernesto Maddaloni al Congresso dell'*Associazione Europea per lo Studio del Diabete (EASD)*, rivela che la vitamina D è una possibile arma di prevenzione del diabete di tipo 2, poiché migliora la insulino-resistenza e la funzione delle cellule beta pancreatiche produttrici di insulina.

La vitamina D esercita i suoi effetti anche al di fuori delle ossa, influenzando il metabolismo. Lo studio ha dunque valutato l'effetto di una supplementazione di calcidiolo (una forma di vitamina D) sull'insulino-resistenza, sulla funzione delle cellule beta pancreatiche e sui marcatori di infiammazione e

di stress ossidativo nei soggetti con pre-diabete e bassi livelli di vitamina D. A questo scopo, 150 pazienti sono stati osservati e divisi in 3 gruppi, assumendo a seconda del gruppo diverse quantità di vitamina D o placebo. I risultati dimostrano che i livelli circolanti di vitamina D risultano correlati sia agli indici di insulino-resistenza, che alla funzionalità delle beta-celle, parametri questi che migliorano dopo la supplementazione con alte dosi di calcidiolo. La vitamina D è un ormone che viene in parte assunto attraverso la dieta e in parte sintetizzato dall'organismo, a partire dal colesterolo, grazie all'azione dei raggi ultravioletti del sole.

Ne esistono diverse forme e il calcidiolo è la forma di vitamina D che viene misurata nel sangue. Dall'indagine non è stata evidenziata tuttavia la dose ottimale di vitamina D per prevenire il diabete di tipo 2. "Una maggiore comprensione degli effetti della vitamina D sul metabolismo del glucosio, sull'insulino-resistenza e sulla funzione delle cellule beta pancreatiche potrebbe consentire nuovi approcci terapeutici nella prevenzione del diabete tipo 2 e nel progressivo deterioramento del controllo metabolico", ha concluso il presidente della *SID* prof. Giorgio Sesti.





OBIETTIVI ONU: L'ITALIA NON FA ABBASTANZA PER RIDURRE L'OBESITÀ INFANTILE E IL CONSUMO DI ALCOL

[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(17\)32336-X.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(17)32336-X.pdf)

L'Italia in generale è a buon punto nel seguire gli obiettivi di sviluppo per il 2030 indicati dalle *Nazioni Unite* ma non fa abbastanza per ridurre l'obesità infantile e il consumo di alcol. Lo afferma un rapporto su 188 Paesi pubblicato dalla rivista internazionale *The Lancet*, basato sul *'Global Burden of Diseases'* del 2016. Lo studio ha analizzato i 17 obiettivi, dalla fine della povertà, alla copertura universale sanitaria indicati nel 2015, assegnando un punteggio da 0 a 100 in base alla percentuale di raggiungimento. In generale il 60% dei Paesi analizzati è sulla buona strada per completare almeno un obiettivo, ma solo il 5% ha risultati sull'obesità infantile, sulla riduzione delle morti per tubercolosi e su quelle dovute al traffico. Il primo di questi tre problemi è anche quello in cui l'Italia, che complessivamente è al quattordicesimo posto, ha il voto più basso, 35 su 100, mentre diversi altri obiettivi risultano già completati con il punteggio

massimo, ad esempio sulla mortalità dovuta a scarsa igiene. Altri punti dolenti sono l'utilizzo di alcol (38), la prevalenza di fumatori (43) e gli abusi sull'infanzia (44).

Ai primi tre posti della classifica ci sono Singapore, Islanda e Svezia, mentre i Paesi più indietro sono Somalia, Repubblica Centrafricana e Afghanistan. “Con questo rapporto, spiega Christopher Murray, direttore dell'*Institute for Health Metrics Evaluation* di Seattle e autore principale, le istituzioni sanitarie in ogni Paese possono distinguere le sfide di lungo termine da quelle emergenti e ri-orientare i programmi per raggiungere gli obiettivi”.

TEST DEL DNA DEL TUMORE CIRCOLANTE IPERMUTATO E RISPOSTA ALL'IMMUNOTERAPIA

Nella rivista internazionale *Clinical Cancer Research* sono stati pubblicati i risultati di uno studio sperimentale effettuato su 69 pazienti con malattie tumorali diverse, nel quale sono stati studiati il DNA del tumore circolante ipermutato e la correlazione con la risposta alla immunoterapia con 'inibitori del checkpoint'. I



pazienti nello studio hanno ricevuto la immunoterapia basata sul ‘checkpoint inibitore’ “*checkpoint inhibitor-based immunotherapy*” e a loro è stato effettuato anche il test di *NGS (Next-Generation Sequencing)* del *ctDNA* ipermutato, come biomarker predittivo “*blood-derived ctDNA NGS testing*”, derivato dal sangue (54-70 geni). Quindi, i ricercatori della *University of California* di San Diego propongono in questo studio l’uso di un sistema meno invasivo, ma altrettanto efficace per valutare se un paziente risponderà o meno alla terapia con inibitori dei ‘checkpoint immunitari’, attraverso l’uso di un prelievo di sangue. Viene proposto infatti, uno speciale esame del sangue che potrebbe aiutare ad individuare i pazienti che hanno le maggiori probabilità di risposta all’immunoterapia, e che andrebbe a misurare il numero di mutazioni presenti nel *DNA* tumorale circolante. Questo test consentirebbe di predire la risposta ai cosiddetti ‘checkpoint inibitori’, un trattamento molto efficace su alcuni pazienti ma non in tutti, costoso e non privo di effetti collate-

rali indesiderati. Il prof. Razelle Kurzrock, direttore del *Department of Medicine, Center for Personalized Cancer Therapy and Division of Hematology and Oncology*, della *University of California* afferma che “Il trattamento con inibitori dei *checkpoint* immunitari è una strategia molto interessante; al momento viene somministrato in varie forme tumorali ma, nella maggior parte dei casi non è possibile prevedere in anticipo se produrrà o meno una risposta. Di fatto, oltre l’80% dei pazienti oncologici finisce con il non rispondere a questi trattamenti.” Quindi, il sistema immunitario, riattivato dall’immunoterapia, tornerebbe a riconoscere le cellule tumorali e più queste presentano mutazioni del *DNA*, più sono riconoscibili.

Per l’esame su sangue sui 69 pazienti, è stato utilizzato il test *Guardant360* (<http://www.guardanthealth.com/time-to-treatment-guardant360-vs-field/>) che riesce a valutare oltre 70 alterazioni geniche e i ricercatori affermano che “questa tecnologia consentirà di approcciarsi in maniera diversa all’immunoterapia”.

NEL 2050 IL 20% DELLA POPOLAZIONE MONDIALE SARÀ SOPRA I 60 ANNI

In occasione della ‘*International Day of the Older Person*’, giornata che si è celebrata il primo ottobre, l’*Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)* dichiara che nel 2050 una persona su cinque nel mondo avrà più di 60 anni, e chiede che i Sistemi Sanitari debbano prepararsi ad assicurare una vita in buona salute più a lungo. “L’obiettivo, dichiara il direttore generale dr Tedros Adhanom Ghebreyesus, deve essere assicurare che tutte le persone più anziane abbiano i servizi sanitari di cui hanno bisogno, dovunque siano”. Il problema riguarda anche il mondo occiden-

tale, sottolinea l’*Organizzazione*, che in una ricerca su 11 Paesi ad alto reddito ha trovato che il 41% degli over 65, aveva riportato qualche problema di accesso a diagnosi e/o cure nei due anni precedenti.

Le persone più in là con gli anni hanno una maggiore probabilità di avere più di una patologia contemporaneamente, ricorda il ‘comunicato’, mentre i Sistemi Sanitari sono più concentrati sul trattamento delle singole patologie acute. Il prof. John Beard, del Dipartimento per l’Ageing dell’*OMS* afferma che “I Sistemi Sanitari non sono pronti per una popolazione che invecchia. Tutti, a tutti i livelli della cura, hanno un ruolo da giocare per migliorare la salute degli anziani”.

