

ANGIOGENESI E TERAPIA ANTICANCRO

Folkman ed altri medici circa 20 anni fa di fronte ad una cosa nota già da molti anni si posero questa domanda: **intorno al tumore c'è una fitta rete di vasi sanguigni, perché?** Folkman sosteneva che fosse proprio il tumore a far sviluppare nuove arterie e capillari per ricevere tutto l'ossigeno ed il nutrimento necessari. E per dimostrarlo fece un esperimento impressionante: prese un coniglio ed impiantò sulla superficie dell'occhio, ricoperta dalla cornea, che è una membrana trasparente perché assolutamente priva di vasi, un frammento di tumore. Dopo qualche giorno dal bordo dell'occhio spuntarono dei capillari che, crescendo rapidi nella cornea, raggiunsero il tumore, vi si infilarono dentro e riaccesero lo sviluppo del male. Il tumore quindi produce sostanze che stimolano la crescita di arterie e capillari e la orientano verso di sé. Scoperti questi attivatori della formazione dei vasi si sarebbero potuti scoprire anche gli inibitori ed utilizzarli per bloccare i rifornimenti al tumore.

Nacque quindi negli Stati Uniti l'approccio moderno allo studio della vascolarizzazione dei tumori ad opera di Judah Folkman e di Pietro Gullino.

Questi due ricercatori scoprirono che la formazione di nuovi vasi è indispensabile alla progressione del cancro e che il tutto è causato da sostanze secrete dalla cellula tumorale.

Contemporaneamente furono messi a punto i metodi per studiare il protagonista della genesi dei vasi, l'endotelio, quel rivestimento di cellule che ne tappezza l'interno.

Scoprire le sostanze che inibiscono o inducono la genesi dei vasi è la strada per trovare farmaci contro i tumori o per le malattie ischemiche.

Quali sono i nodi da sciogliere?

Fino ad ora sono state scoperte circa 40 molecole regolatrici (inibitori e attivatori) dell'angiogenesi. In Italia sono state clonate due nuove molecole angiogenetiche probabilmente importanti nel processo neoplastico (VEGFD, PIGF), in Finlandia e in Inghilterra.

Il secondo nodo è la forma di queste molecole regolatrici: la conoscenza di queste strutture permette la costruzione di molecole chimiche semplici che potranno bloccare la crescita dell'endotelio. Un esempio: l'endostatina è un efficace inibitore dell'angiogenesi tumorale, tuttavia è una molecola grande e complessa con problemi di stabilità e di costi di produzione. Quando si conoscerà la sua forma sarà possibile capire qual è il frammento attivo e copiarlo.

Il terzo nodo sta nel fatto che i vasi tumorali sono differenti da quelli sani, così come il microambiente in cui essi vivono e si sviluppano è peculiare. Conoscere queste differenze permetterà di veicolare dentro la neoplasia un chemioterapico che colpisca solo l'endotelio tumorale.

Il penultimo nodo è la comprensione di come gli stimoli alla vascolarizzazione del tumore agiscono dentro la cellula endoteliale. La conoscenza di questi meccanismi intracellulari rappresenta un vantaggio indiscutibile. Infatti, tali reazioni sono catalizzate da enzimi la cui inibizione è possibile con molecole di sintesi, molto più maneggevoli degli inibitori naturali dell'angiogenesi.

Infine, una sfida: coniugare la terapia anti-angiogenetica con la terapia genica. La scoperta in Francia e in Germania di frammenti di Dna che permettono l'espressione di geni esclusivamente nell'endotelio rappresenta un utile mezzo per far esprimere geni che codificano per molecole inibitrici dell'angiogenesi all'interno del tumore. Laboratori italiani, inglesi e tedeschi stanno approntando modelli per sviluppare quest'approccio terapeutico.

ANGIOSTATINA significa sostanza che blocca la crescita dei vasi. ENDOSTATINA significa sostanza che blocca la crescita dell'endotelio, membrana di cui sono fatti i capillari e che rivestono anche l'interno dei vasi. Ambedue scoperte da Folkman, fermano l'espansione del tumore perché bloccano la crescita di vasi e capillari che il male stesso stimola nella sua direzione per assicurarsi un crescente nutrimento.

Angiostatina ed endostatina sono molecole in dotazione all'organismo, usate normalmente per controllare la crescita dei vasi in varie condizioni come la gravidanza, il ciclo mestruale e la rigenerazione di ferite. Le produce anche il tumore alla periferia della sua massa quando questa è diventata di dimensioni notevoli. Le due sostanze, entrando in circolo, fermano la crescita delle metastasi. La scoperta spiega il rapido apparire delle metastasi dopo l'eliminazione chirurgica del tumore principale.

La prima sperimentazione sull'uomo della cosiddetta "terapia di Folkman" inizierà non prima di novembre 1999 negli Stati Uniti, presso l'Istituto Nazionale per la ricerca sul Cancro.

Quando si scopre un effetto naturale, come è in questo caso la capacità del corpo di bloccare la crescita dei vasi sanguigni, e poi alcune delle molecole dell'organismo che lo determinano, come sono nel nostro caso endostatina ed angiostatina, ci si scontra spesso **con due grandi difficoltà**: la prima è purificare la molecola in questione per evitare effetti indesiderati causati dalla commistione

con altre sostanze, e la seconda è renderla stabile. Infatti le sostanze prodotte da un essere vivente, in genere, si alterano in pochi minuti perdendo rapidamente il loro effetto.

Invece, se vogliamo usare endostatina ed angiostatina come farmaci, devono essere stabili per poterle accumulare man mano che si producono e si conservano sino al momento in cui vengono somministrate.

La E-caderina, è la molecola che salda tra loro le cellule, dette endoteliali, che tappezzano l'interno delle arterie e delle vene, e che, da sole, formano i capillari. Se questa molecola viene bloccata, le cellule endoteliali si staccano ed il vaso si disgrega, come un muro che crolla, trasformandosi in un cumulo di mattoni. Poiché i vasi tumorali sono particolarmente fragili, è possibile bloccare la E-caderina in questi vasi, e quindi distruggerli, senza alterare quelli sani. Gli esperimenti con i topi hanno dato una totale conferma. Ora si tratta di passare all'essere umano.

Indirizzo INTERNET

<http://www.med.unibs.it/~airc/>