

La vera ricerca è libera e disinteressata.

Alla ricerca di nuovi farmaci:
dalla natura alla farmacologia una speranza per combattere i tumori

E' noto che i derivati delle piante sono una tradizionale risorsa nella medicina popolare e rimangono da sempre importanti agenti nei composti usati nella terapia farmacologica cardiovascolare e nel trattamento del dolore. Purtroppo la ricerca di principi attivi di origine naturale nella terapia antitumorale non ha ancora dato risultati significativi. Una delle prime molecole antineoplastiche, di origine vegetale, che è stata individuata ed utilizzata nella farmacologia tradizionale è un alcaloide derivato dalla *Vinca rosea*, conosciuto con il nome di Vincristina. Esso, impiegato insieme ad altri farmaci di sintesi, è utilizzato principalmente nella cura delle leucemie e dei linfomi. Negli anni '70 dalla radice della pianta del tasso, *Taxus brevifolia*, fu isolato un principio attivo, il tassolo, in grado di inibire la crescita delle cellule di tumore umano, in particolare quelle del tumore della mammella e del polmone, coltivate in provetta. A quel tempo il tassolo era ancora estratto dalle radici della pianta e per ottenerne una quantità sufficiente per trattare pochi milioni di cellule in vitro era necessario impiegare diversi chili di radici; questo significava che per trattare adeguatamente i pazienti sarebbe stato necessario disboscare intere foreste di tasso! Fortunatamente dopo alcuni anni fu possibile ottenere un derivato sintetico da impiegare nel trattamento dei tumori. Tuttavia, ancora dopo anni di sperimentazioni, le capacità terapeutiche del tassolo, che a suo tempo avevano tanto impressionato gli oncologi di tutto il mondo, sono ancora sottoposte a valutazioni cliniche.

Questo breve esempio fornisce l'idea di quanto sia difficile e complesso ottenere dei nuovi farmaci per il trattamento dei tumori. Perché un farmaco possa essere impiegato sull'uomo, deve rispondere a molti requisiti tra cui: buona

farmacocinetica, cioè una buona distribuzione in tutti i distretti del corpo, capacità citotossica, cioè capacità di uccidere le cellule del tumore, selettività verso le cellule del tumore, assenza di tossicità verso l'individuo. E' necessario quindi eseguire una serie di sperimentazioni ben controllate su cellule umane coltivate in laboratorio, per poi passare a verificare la tossicità del farmaco e la sua attività antitumorale sull'animale. Solo dopo queste fasi sperimentali sarà possibile utilizzare il farmaco sull'uomo per valutarne la sua tossicità (i cosiddetti studi di fase I) ed infine includerlo in protocolli di studio (i cosiddetti studi di fase II e III) per verificare la sua capacità terapeutica. Anche per chi non è addetto ai lavori è facile comprendere che queste sperimentazioni impiegano anni di lavoro sottoposti a rigidi controlli di principi e regole di laboratorio e da un'etica rigorosa sia per la sperimentazione sull'animale e ancor di più per quella sull'uomo. Rispettando queste regole la ricerca per nuovi farmaci continua. Circa otto anni fa, quando lavoravo presso i laboratori del Dipartimento di Istologia, Microbiologia e Biotecnologie Mediche dell'Università di Padova, con una borsa di studio post-dottorato, ho fatto una scoperta molto interessante. Il mio progetto di ricerca in collaborazione con il laboratorio del Reparto di Oncoematologia Pediatrica dell'Università, riguardava la valutazione dell'attività citotossica, sui tumori dell'età pediatrica, di alcuni composti presenti nelle piante utilizzate nella medicina tradizionale occidentale. Le sperimentazioni che ho condotto con varie molecole su questo tipo di neoplasie mi hanno permesso di studiare l'attività di una molecola presente in alcune specie di Aloe, nel Rabarbaro e nel Poligono: l'*aloe-emodina*, o più semplicemente AE.

L'Aloe è una pianta grassa, impiegata dall'uomo per i suoi molteplici effetti benefici generali, in particolare per il trattamento della stanchezza, degli strappi muscolari e in genere per il massaggio del corpo. Il Rabarbaro ed il Poligono sono piante erbacee che vengono utilizzate nella medicina tradizionale cinese. Per tutte queste piante il presunto effetto anti-cancro è stato dichiarato più volte ma sino ad oggi non ci sono studi che rispondano a severi criteri scientifici che dimostrino una sua efficacia sull'uomo.

Nelle ricerche condotte dal mio gruppo, nel laboratorio diretto dal Prof. Giorgio Palù ed in collaborazione con il Prof. Modesto Carli, del Dipartimento di Pediatria, AE si è dimostrata molto attiva contro le cellule dei tumori che originano dal sistema nervoso autonomo, cioè quello che innerva tutti gli organi del nostro corpo, quali il melanoma, il tumore a piccole cellule del polmone e neuroblastoma. Il neuroblastoma è un tumore che colpisce solo i bambini ed è la prima causa di morte in età prescolare nel mondo industrializzato. Attual-



mente la sopravvivenza nei bambini con tumore diffuso (metastatico), a cinque anni dalla diagnosi, è del 25%. La ricerca e la medicina hanno raggiunto traguardi importanti nella cura del cancro, anche nell'età pediatrica, ma la speranza di guarigione per i bambini colpiti dal neuroblastoma è rimasta molto bassa.

Nelle mie ricerche su cellule coltivate in laboratorio ho dimostrato che AE "seleziona" le cellule da colpire (quelle del neuroblastoma, in particolare) e non aggredisce le cellule sane. Questo significa che questa molecola è "tumore-specifica", cioè colpisce solamente le cellule del tumore e risparmia le cellule sane, ma in rapida replicazione come le cellule del tratto gastro-intestinale e del midollo osseo.

Una volta dimostrata la selettività d'azione in vitro, gli studi sono continuati sugli animali da laboratorio. Nei topi AE ha dimostrato una buona farmacocinetica, la capacità di bloccare la crescita del tumore unita ad una scarsa tossicità.

Molti di questi dati, pubblicati nel 2000 su una prestigiosa rivista internazionale, *Cancer Research*, hanno aperto la strada allo studio di AE anche in altri laboratori di

ricerca nel mondo, dagli Stati Uniti, al Canada, all'India ed alla Cina, con una messe notevole di pubblicazioni che hanno suffragato le mie osservazioni e i miei risultati. Fra i molti lavori pubblicati su questa molecola ne segnalo due, usciti nel 2004, nei quali si dimostra che AE, usato in combinazione con altri chemioterapici come il cisplatino, ha un effetto protettivo nei confronti della tossicità dovuta al trattamento con il chemioterapico stesso.

Dal momento dell'isolamento del principio attivo all'applicazione farmacologica sull'uomo è necessario superare molte tappe prestabilite al fine di rispettare i principi della ricerca e dell'etica della sperimentazione sia sull'animale che sull'uomo. Tutto questo comporta lunghi anni di ricerca e notevoli investimenti.

Dalle mie ricerche sono derivati due brevetti, attualmente di proprietà dell'Università di Padova. Purtroppo la cronica difficoltà nel reperire fondi per la ricerca ha visto il nostro lavoro fermarsi per alcuni anni.

Nel 2004 una Mamma che, per motivi personali cercava una cura per il neuroblastoma, si è imbattuta, in

internet, nelle mie ricerche e mi ha contattato. Ne è nato un profondo sodalizio che dal gennaio 2006 ha permesso di far ripartire le ricerche su AE. Nel febbraio 2006 sono stati finanziati 2 progetti di ricerca presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano e presso il Policlinico Universitario "Gemelli" di Roma.

Purtroppo attualmente non vi è alcuna possibilità di finanziare un gruppo di lavoro, presso l'Università di Padova, che continui le mie ricerche su nuove molecole derivate dalle medicine popolari. Ma la ricerca su AE si è spostata presso altri centri di ricerca nazionali e utilizza fondi raccolti da privati cittadini. Pur essendo ormai fuori dall'Università di Padova, sono un docente a tempo determinato nella scuola secondaria superiore, continuo a coordinare il lavoro su AE che si svolge in questi centri, ottenendo sempre nuovi ed incoraggianti risultati. La ricerca su AE è ancora lunga e costosa, ma non abbiamo mai smesso di crederci e di sperare! ■

Teresa Pecere



Chi è la Dott.ssa Teresa Pecere

Luogo e data di nascita: Bologna; 17.06.1965

Laurea in Scienze Naturali presso l'Università degli Studi di Padova (Luglio 1989), con voti 109/110.

Abilitazione all'insegnamento di Scienze naturali, chimica e geografia per le scuole medie superiori (Settembre 1992);

Dottore in Ricerca in Biologia Evoluzionistica. Conseguimento del titolo, presso l'Università degli Studi di Padova, nel 1995.

Borsa di studio Post-Dottorato in Biologia Molecolare e Cellulare;

Assegnista di ricerca presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Padova dal febbraio 2000.

Qualificazioni professionali

1998 - Il Corso di Biologia Molecolare AIEOP: dal laboratorio alla clinica

Brevetti

Titolare, come inventore, per l'Università di Padova del Brevetto Internazionale avente titolo: "IMPIEGO DELL'ALOE-EMODIN NEL TRATTAMENTO DI PATOLOGIE NEOPLASTICHE DI ORIGINE NEUROECTODERMICA";

Titolare, come inventore, per l'Università di Padova del Brevetto Italiano avente titolo: "Derivati dell'aloë-emodina e loro impiego nel trattamento di patologie neoplastiche".

Pubblicazioni

M. Zaffaroni, C. Mucignat, T. Pecere, G. Zagotto, R. Frapolli, M. D'Incalci, M. Zucchetti, High performance liquid chromatographic assay for the determination of aloë emodin in mouse plasma. *Journal of Chromatography B*, 796:113-119, 2003.

Pecere T., Sarinella F., Salata C., Gatto B., Bet A., Dalla Vecchia F., Diaspro A., Carli M., Palumbo M., Palu G., Involvement of p53 in specific anti-neuroectodermal tumor activity of aloë emodin. *International Journal of Cancer*, 10106(6):836-47, 2003.

Parolin C., Gatto B., Del Vecchio C., Pecere T., Tramontano E., Cecchetti V., Fravolini A., Masiero S., Palombo M and Palù G., New anti-human immunodeficiency virus type 1 6-aminoquinolones: characterization of the mechanism of action. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(3), Marzo 2003.

T. Pecere, M.V.Gazzola, C. Mucignat, C.Parolin, F.Dalla Vecchia, A. Cavaggioni, G. Basso, A. Diaspro, B. Salvato, M. Carli, G. Palù, Aloë emodin is a new type of anticancer agent with selective activity against neuroectodermal tumors. *Cancer Research*, 60:2800-2804, 2000

V. Cecchetti, C. Parolin, S. Moro, T. Pecere, E. Filipponi, A. Calistri, O. Tabarrini, B. Gatto, M. Palumbo, A. Fravolini & G. Palù, 6-amino quinolones as a new potential anti-HIV agents. *J. Med. Chem.* 43(20):3799-3802, 2000.

T. Pecere, F. Chiesura Lorenzoni. First approach to recognizing allergy provoking flora in the city of Padua (Chormophyta). Species included in public and private vegetation within the sixteenth century city walls. *Aerobiology*, 8 (3): 379-384, 1992.