

# NEGRI NEWS 121

MENSILE DELL'ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI

SALUTE E ASSISTENZA

## Siamo i più longevi, ora diamo più vita agli anni

**Il primato mondiale nella graduatoria dei Paesi dove si vive più a lungo ha una serie di spiegazioni possibili che vanno dall'assistenza sanitaria diffusa e di massa alle fortunate condizioni climatiche ed ambientali dell'Italia, al ruolo dell'alimentazione e dell'ormai famosa "dieta mediterranea". Verso una società dove saranno sempre più numerose le persone anziane che vorranno, giustamente, vivere i loro anni e non solo avere anni da vivere.**

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha reso noto che l'Italia detiene il primato della graduatoria dei Paesi più longevi. Un motivo di soddisfazione, dunque, e soprattutto una rivincita per coloro che sostengono il Servizio Sanitario Nazionale a dispetto di tutte le accuse, non sempre disinteressate, di malasana. La lusinghiera notizia permette di porre tuttavia alcune domande. È tutto oro ciò che luccica? Forse no perché, a fronte di questo primato, esistono anche delle deficienze nascoste dalle cifre globali. Giusto per fare un esempio, il nostro Paese è ben lontano da ogni primato se si considera la mortalità infantile ancora relativamente elevata man mano che da Trieste si discende verso il sud.

Come mai siamo così longevi? La risposta non è facile, anche se si possono azzeccare alcune ipotesi avvertendo che, probabilmente, non esiste una sola ragione ma ci troviamo di fronte ad un insieme di fattori. La genetica ha indubbiamente il suo ruolo, come è stato ampiamente dimostrato da molti dati: i discendenti dei longevi hanno più probabilità di vivere a lungo ed in media le donne vivono più a lungo degli uomini.

### Insieme di fattori

Non bisogna trascurare i fattori ambientali: il nostro Paese ha prevalentemente un clima mite, non è eccessivamente inquinato, abbiamo pochi grandi agglomerati urbani ed industriali. Il benessere è un altro fattore positivo perché permette di annullare una delle grandi cause di malattia, la povertà. Infatti in linea generale la nostra gente ha una morbilità relativamente minore rispetto ad altri Paesi: ad esempio meno infarti cardiaci, meno obesità – anche se l'eccesso di peso corporeo è in aumento – meno gravi problemi dell'apparato respiratorio.

L'alimentazione ha senza dubbio una sua importanza: la cosiddetta "dieta mediterranea" ricca di vegetali e relativamente povera di grassi animali è stata invocata come un fattore di prevenzione dell'arteriosclerosi e delle sue conseguenze. Infine la

diffusione capillare dell'assistenza medica, dapprima attraverso le casse mutue malattie e poi con il SSN, ha determinato la possibilità di cure per tutti indipendentemente dalle condizioni economiche.

Quali prospettive per il futuro? I dati a disposizione ci dicono che l'aumento della vita media continuerà anche per i prossimi anni in tutto il mondo, industrializzato ed in via di sviluppo. Tuttavia, in Italia, l'aumento della vita media si accompagna ad una bassa natalità con conseguente "crescita zero". Ciò comporta un notevole pericolo per il futuro perché ci

troveremo sempre di più ad affrontare il problema di una popolazione che invecchia e che richiede tendenzialmente maggiori interventi di natura sociale e sanitaria.

### Anziani, non inutili

La parte sanitaria è frequentemente enfatizzata a scapito degli aspetti sociali. Molto spesso i vecchi non hanno bisogno di "tranquillanti" ma di sentirsi ancora parte della società, vogliono continuare a portare il loro contributo di esperienza, soprattutto non vogliono sentirsi relegati in nessun ghetto, per quanto dorato. L'invecchiamento pone, quindi, alla Società nuovi problemi organizzativi da affrontare per tempo prima che esplodano tutti insieme. Sarà bene quindi evitare che la notizia dell'OMS sia solo motivo d'orgoglio per i responsabili della politica sanitaria. Sarà importante che la ricerca scientifica – cenerentola del nostro Paese – identifichi i fattori della nostra longevità per "coltivarli" e per accrescerli mettendo in atto al tempo stesso quelle iniziative sociali che permettono di aggiungere non solo anni alla vita, ma anche vita agli anni.

SILVIO GARATTINI

RIVISTE DELL'ISTITUTO

## IL NUMERO 81 DI RICERCA&PRATICA

*Questo numero fa nuovamente il punto sugli ambulatori di medicina generale. I dati presentati ribadiscono che i medici italiani lavorano da soli, in ambulatori scarsamente attrezzati tanto per quanto riguarda i supporti informatici che la strumentazione per la diagnostica o la terapia. Interrogati sulla validità della medicina di gruppo o sull'utilità della formazione permanente, si dicono compattamente favorevoli ma nei fatti nessuno pratica la prima e molto pochi partecipano con regolarità a corsi e convegni o sono abbonati a riviste scientifiche di buon livello.*

*Tutto da buttare dunque? Ovviamente no. Bisogna riconoscere che le due ricerche di questo numero si fermano alla "superficie": descrivono attrezzature e scelte organizzative, ma non dicono nulla dei risultati degli interventi medici, né dei rapporti con i pazienti. La pazienza, la sensibilità, l'intuizione, l'empatia, la competenza dei medici non sono indagate – né potrebbero esserlo con lo strumento dei questionari – e senza dubbio trovano largo spazio per esercitarsi nelle decine di incontri che ogni medico ha giornalmente con i propri pazienti. Eppure, come sostiene Tognoni nel suo commento dei dati, lascia perplessi proprio il fatto che dei medici, nel pensare una ricerca che descriva i contenuti del proprio lavoro, abbiano scelto di quantificare strumenti e aspetti tecnici, senza proporre insieme un approfondimento sui contenuti culturali, clinici, epidemiologici della propria pratica. Si tratta probabilmente solo della decisione di non mettere troppa carne al fuoco nello stesso*

*momento. Ci auguriamo dunque di poter ospitare sui prossimi numeri della rivista nuove ricerche, descrittive o sperimentali, che documentino come accanto ad ambulatori che ancora non decollano, esistano una progettualità e delle ipotesi "forti" sulle quali i medici di medicina generale basano lo sviluppo delle proprie competenze e della propria identità professionale.*

# E liberaci dalla dialisi

**Uno studio condotto da 14 Divisioni di Nefrologia italiane e coordinato dal Centro di Ricerche Cliniche "Aldo e Cele Daccò" dell'Istituto Negri di Bergamo ha individuato una cura, basata sul ramipril, che può eliminare la "schiavitù" della dialisi offrendo una concreta alternativa terapeutica ai malati di reni che non sono ancora in trattamento. La pubblicazione su *The Lancet*. I vantaggi per i malati. Le ricadute sulla spesa sanitaria.**

Su per le antiche scale e nelle stanze luminose di un convento bergamasco del settecento, da quindici anni trasformato in pensatoio e laboratorio scientifico, s'è iniziata e ha dato i primi frutti sostanziali forse la più grande scoperta biologica e medica su una malattia che affligge nei paesi industrializzati centinaia di migliaia di persone: l'insufficienza renale cronica. La più importante da un cinquantennio per lo meno, da quando cioè, alla fine degli anni Quaranta, fu ideata la macchi-

na per la dialisi che garantisce la sopravvivenza a chi ha ormai i filtri naturali, i reni cioè, fuori uso.

## L'articolo di *Lancet*

Niente di prodigioso, nulla che trasformerà i malati in sani, ma probabilmente qualcosa che aiuterà molte persone a condurre una vita più accettabile di quella che sarebbero destinate a fare.

Da quando, a metà ottobre, la rivista britannica *Lancet* ha pubblicato l'articolo sullo studio "Rein" (sigla che significa, tradotta dall'inglese, «Efficacia del ramipril nella nefropatia»), i telefoni del "Conventino", sede del distaccamento bergamasco dell'Istituto di Ricerche Farmatologiche Mario Negri, hanno ricevuto, e continuato a ricevere, centinaia di chiamate da parte di malati di tutta Italia.

## Un lungo lavoro

Eppure di mezzo non c'è un farmaco nuovo, ancora da sperimentare. Non c'è niente di sconosciuto. Ma è meglio fare una premessa.

A capo dell'équipe di ricerca che ha condotto lo studio pubblicato da *Lancet* è Giuseppe Remuzzi, 49 anni, impegnato nello studio dei malfunzionamenti dei reni da quando, studente di Medicina, frequentava i laboratori dell'Istituto Mario Negri di Milano.

Allora il sentimento, e la consapevolezza, che dominavano lui e i suoi colleghi impegnati in questo ambito di ricerca era la frustrazione: una volta cominciata, la malattia «era come un treno, più o meno puntuale, ma che arrivava sempre, e l'arrivo era la dialisi», che costringeva, e costringe, il malato per il resto della sua vita alla depurazione artificiale del suo sangue fatta con grande frequenza, grosso modo a giorni alterni.

Oggi Remuzzi – che nel frattempo è diventato uno degli studiosi più conosciuti a livello internazionale, tanto da essere incluso, unico italiano, nello staff editoriale di *Lancet* e del *New England Journal of Medicine*, i più importanti organi scientifici del mondo della ricerca biomedica – si sente un po' meno frustrato.

La scoperta che ha avuto anni di gestazione in collaborazione con diversi centri italiani e internazionali, si può sintetizzare così: alcuni farmaci tradizionalmente usati nella cura della pressione elevata (i cosiddetti Ace-inibitori, e tra questi in particolare il ramipril) sono in grado di rallentare in maniera molto sensibile la progressione della malattia renale, tanto da scongiurare in una alta percentuale dei casi il ricorso al rene artificiale.

## Il Congresso di Filadelfia

A un congresso svoltosi a fine ottobre negli Stati Uniti, a Filadelfia, davanti allo stato maggiore dei nefrologi di tutto il mondo, Remuzzi ha presentato i risultati del prosieguo delle sue ricerche pubblicate su *Lancet* e che ha coinvolto 352 soggetti per cinque anni: tra quelli che hanno cominciato fin dall'inizio dello studio ad assumere quotidianamente il farmaco, nessuno ha dovuto più ricorrere al rene artificiale.

Lo studio era condotto naturalmente secondo le regole. E cioè una parte dei partecipanti, scelta casualmente, era sottoposta alla nuova terapia, mentre un'altra seguiva il trattamento tradizionale. Tutto ciò è andato avanti per qualche tempo.

A un certo punto è stata talmente chiara la differenza a favore del primo gruppo che il comitato etico che sovrintendeva

## VITA DELL'ISTITUTO

### Nuove nomine

Sono state effettuate le seguenti nomine:

**Dr. Mario Salmons**, Capo del Dipartimento di Biochimica e Farmacologia Molecolare

**Dr. ssa Lavinia Cantoni**, Capo del Laboratorio di Patologia Molecolare del Dipartimento di Biochimica e Farmacologia Molecolare

**Dr. ssa Maria Teresa Tacconi**, Capo del Laboratorio di Biochimica dei Lipidi del Dipartimento di Biochimica e Farmacologia Molecolare

**Dr. ssa Mineko Terao**, Capo dell'Unità di Struttura e Regolazione del Gene del Laboratorio di Biologia Molecolare del Dipartimento di Biochimica e Farmacologia Molecolare

**Dr. Rosario Samanin**, Capo del Dipartimento di Neuroscienze

**Dr. ssa Caterina Bendotti**, Capo del Laboratorio di Neurobiologia Molecolare del Dipartimento di Neuroscienze

**Dr. ssa Maria Grazia De Simoni**, Capo del Laboratorio di Infiammazione e Malattie del Sistema Nervoso Centrale del Dipartimento di Neuroscienze



A seguito di queste nomine sono stati costituiti due *nuovi Dipartimenti* composti come segue:

**Dipartimento di Biochimica e Farmacologia Molecolare**  
(**Mario Salmons**, **Dr. Sci. Alim.**)

**Dr. ssa Lavinia CANTONI**, **Dr. Sci. Biol.**, Laboratorio di Patologia Molecolare

**Dr. Enrico GARATTINI**, **Dr. Med.**, Laboratorio di Biologia Molecolare

**Dr. ssa Mineko Terao**, **Ph. D.**, Unità di Struttura e Regolazione del Gene

**Dr. ssa Tiziana MENNINI**, **Dr. Farm.**,

Laboratorio di Farmacologia Recettoriale

**Dr. Marco Gobbi**, **Dr. Farm.**, Unità di Trasmissione Sinaptica

**Dr. Mario SALMONA**, **Dr. Sci. Alim.**, Laboratorio di Biochimica e Chimica delle Proteine

**Dr. ssa Maria Romano**, **Dr. Sci. Biol.**, Unità di Biochimica dell'Infiammazione

**Dr. ssa Maria Teresa TACCONI**, **Dr. Sci. Biol.**, Laboratorio di Biochimica dei Lipidi

**Dr. Roberto Bianchi**, **Dr. Sci. Biol.**, Unità delle Neuropatie Metaboliche

**Dipartimento di Neuroscienze**  
(**Rosario Samanin**, **Dr. Farm.**)

**Dr. Ettore BEGHI**, **Dr. Med.**, Laboratorio Malattie Neurologiche

**Dr. ssa Caterina BENDOTTI**, Laboratorio di Neurobiologia Molecolare

**Dr. Silvio CACCIA**, **Dr. Farm.**, Laboratorio del Metabolismo dei Farmaci

**Dr. ssa Maria Grazia DE SIMONI**, **Dr. Sci. Biol.**, Laboratorio di Infiammazione e Malattie del Sistema Nervoso

**Dr. Gianluigi FORLONI**, **Dr. Sci. Biol.**, Laboratorio di Biologia delle Malattie Neurodegenerative

**Dr. Ugo LUCCA**, Laboratorio di Neuropsichiatria Geriatrica

**Dr. ssa Emma Riva**, **Dr. Med.**, Unità di Farmacologia Geriatrica

**Dr. Rosario SAMANIN**, **Dr. Farm.**, Laboratorio di Neurofarmacologia

**Miriana Carli**, **Per. Chim.**, Unità di Farmacologia del Comportamento Cognitivo

**Luigi Cervo**, **Per. Chim.**, Unità di Farmacologia Comportamentale

**Dr. Roberto Invernizzi**, **Dr. Sci. Biol.**, Unità di Microdialisi Intracerebrale

**Dr. ssa Annamaria VEZZANI**, **Dr. Sci. Biol.**, Laboratorio di Neurologia Sperimentale

l'esperimento ha deciso di sospendere la somministrazione delle cure standard, di sottoporre tutti al trattamento con ramipril e di continuare l'osservazione sull'intero gruppo di pazienti!

Sono dati perciò che costituiscono non più un punto di partenza, ma un fatto consolidato. Ma sentiamo che cosa dice Giuseppe Remuzzi, che abbiamo intervistato.

*Quali sono i malati che si possono giovare di questa cura?*

«Cominciamo col dire quelli che non ne possono ottenere un vantaggio.

E tra questi, purtroppo, sono i malati che già fin da ora sono costretti alla dialisi. In questi casi il danno al loro organo è irreversibile. Per loro, allo stato attuale delle conoscenze, non resta che continuare con la purificazione periodica ottenuta grazie al rene artificiale. Oppure sperare nella possibilità di un trapianto.

Al momento si può dire che la cura a base di ramipril è in grado di rallentare, fino a bloccare, il deterioramento del rene nei pazienti in cui l'organo ha iniziato a svolgere in maniera insufficiente una funzione essenziale, quella di filtro delle proteine.

Si può dire che questa è una caratteristica tipica di circa il 50 per cento, e forse più, delle malattie che, una volta intaccato il rene, conducono inesorabilmente alla dialisi: condizioni come l'ipertensione legata al diabete o le infezioni croniche del rene come le glomerulonefriti».

*Alcuni nefrologi italiani hanno criticato il trionfalismo con cui è stata data la notizia e anche l'eccessiva insistenza sul fatto che si tratti di una scoperta inaspettata: secondo loro sarebbe invece una strada intrapresa già da parecchi anni.*

«Questi colleghi hanno ragione a manifestare perplessità, se invitano a evitare i rischi dello spettacolo e dell'illusione. Non ci si deve dimenticare dei disastri combinati dal caso Di Bella.

Inoltre è anche vero che i dati non giungono improvvisi e che gran parte della comunità dei nefrologi, in tutto il mondo, è al corrente di questo ambito di ricerca che si è aperto già da diversi anni.

Tuttavia penso che si tratti di risultati significativi e che diano una conferma importante non solo sul piano scientifico, ma anche su quello operativo, di una osservazione fatta proprio qui a Bergamo e che ha modificato in maniera sostanziale l'interpretazione di alcune malattie renali».

## La scuola nefrologica italiana

*È possibile spiegare in modo sintetico in che cosa consiste questa osservazione?*

«È molto semplice, anche se sono stati necessari molti anni di ricerca sperimentale.

Sembrava assodato, fino a non molto tempo fa, che il passaggio anomalo delle proteine nel rene – quello che noi chiamiamo il traffico proteico nei glomeruli, sorta di gomitolini di vasi capillari in cui avviene la filtrazione del sangue – fosse un effetto della malattia renale.

Abbiamo invece visto – anche sulla scorta degli studi di Giuseppe Maschio di Ve-

rona e Pietro Zucchelli di Bologna (si tratta cioè di un ambito di ricerca in cui la nefrologia italiana è stata trainante) – che avviene il contrario.

È il progressivo ingrandirsi dei filtri renali a consentire il passaggio delle proteine, ed è l'ingolfarsi di proteine che determina uno stato di infiammazione cronica, di malattia. Ed è questa che, a lungo andare, provoca il blocco delle attività renali.

Il farmaco che abbiamo usato è in grado di ridurre il passaggio delle proteine.

Pazienti con elevate quantità di proteine lasciate scorrere attraverso i reni sono stati curati con il farmaco Ace-inibitore. In costoro si è visto che questo letale traffico proteico è diminuito nettamente fino a tornare normale o pressoché normale.

Fino a ieri la proteinuria (cioè la quota di proteine contenute nelle urine) era ritenuta un indice inesorabile. Quanto più era elevata, tanto più certa e ravvicinata nel tempo era la dialisi. Oggi abbiamo una cura che è in grado di modificare un destino che si pensava ineluttabile.

Il fatto poi che sia possibile ottenere questa modificazione con farmaci da tempo conosciuti, ben tollerati, fuori brevetto e perciò dal costo molto basso, è un motivo in più di grande soddisfazione».

## Malattie in grande crescita

*Può spiegare qual è l'impatto sociale delle malattie renali? Si tratta di un fenomeno in aumento?*

«Le malattie renali sono in grande crescita. Si tratta di un dato incontrovertibile. Prendiamo il caso degli Stati Uniti, dove la raccolta dei dati epidemiologici è da sempre molto efficiente, come molto efficiente è l'attività di previsione.

Oggi, negli Usa, il trattamento dei malati dializzati costa qualcosa come 13 mila miliardi di dollari, circa 23 mila miliardi di lire. Il momento in cui questa cifra dovrà superare i 30 mila miliardi è dietro l'angolo se solo si pensa che i diabetici curati col rene artificiale, dal 1995 al 2005, sono destinati a decuplicarsi: da 80 mila a 750 mila.

Prima ancora dei medici, sono stati gli economisti a preoccuparsi di questo fenomeno; verrà un giorno, e non è lontano, in cui il Paese più ricco del mondo non avrà più i soldi per curare con il rene artificiale tutti i cittadini che ne hanno bisogno. Né è possibile prevedere che i trapianti, anche se negli Stati Uniti sono più numerosi che in Italia, possano soddisfare tutta la richiesta di reni da impiantare».

*Lo stesso fenomeno sta per verificarsi anche in Italia?*

«In Italia la situazione non è ancora così drammatica, ma ci stiamo avvicinando. I dializzati sono 38 mila, e ogni anno se ne aggiungono circa settemila.

A parte le sofferenze e le limitazioni fisiche a cui è costretto, che poi è la questione principale, ciascuno di loro costa al Servizio Sanitario Nazionale dai 60 agli 80 milioni di lire all'anno, circa tremila miliardi, cioè il tre per cento di tutto il fondo sanitario nazionale, cioè di tutti i soldi messi a disposizione dallo Stato per la sanità.

È possibile che anche in Italia verrà il

## VITA DELL'ISTITUTO

### Premi e riconoscimenti

Il Comitato editoriale del *New England Journal of Medicine* ha cooptato il Dottor **Giuseppe Remuzzi**, Responsabile dell'Istituto Mario Negri di Bergamo che si occupa di malattie renali e trapianto di organi.

Il *New England Journal of Medicine* è la maggiore rivista di medicina del mondo e largamente la più letta (230.000 abbonati).

Il *New England Journal of Medicine* è stato fondato a Boston nel 1812 (100 anni prima che a Londra nascesse il *Lancet*).

Dai primi dell'800 sulle pagine del *New England Journal of Medicine* sono passate le scoperte più significative della medicina moderna (la prima anestesia con etere, i primi antibiotici, il primo intervento a cuore aperto e il primo trapianto di rene che è stato di fatto il primo trapianto di organo). Il giornale riceve quasi 3000 articoli ogni anno (il 30% dagli Stati Uniti) ma ne pubblica solo 200, quelli che sopravvivono a una valutazione critica molto rigorosa.

L'attuale direttore del *New England Journal of Medicine* è **Jerome Kassirer**, grande personalità del mondo medico americano che ha svolto la sua carriera di medico e nefrologo a Boston (Harvard University) prima di dedicarsi completamente al giornale. Vice direttori sono: **Marcia Angell**, famosissima in America per i suoi scritti di politica sanitaria oltre che di medicina, **Robert Schwartz** ed **Edward Champion** tutti di Boston.



La prestigiosa società scientifica Royal Colleges of Physicians ha conferito mercoledì 28 ottobre, nel corso di una cerimonia svoltasi nella sede di Londra, la qualifica di Socio Onorario della Facoltà di Medicina Farmaceutica al Professor **Silvio Garattini**, fondatore e direttore dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, principale fondazione italiana che si occupa di ricerca biomedica e formazione scientifica impiegando 900 addetti a Milano, Bergamo, Ranica (BG) e S. Maria Imbaro (Chieti).

L'importante onorificenza è stata assegnata per i contributi portati dal Professor Garattini, in oltre 45 anni di attività, alle conoscenze sui meccanismi d'azione dei farmaci ed al rigore nella valutazione dell'efficacia dei farmaci a livello clinico.

momento in cui la situazione non sarà più sostenibile. Perciò io penso che la nefrologia sia un settore di ricerca in cui i governi dovrebbero essere disposti a investire.

Basterebbe molto poco: basterebbe reinvestire in ricerche in questo settore anche solo una piccola parte di quello che si riesce a risparmiare se i nefropatici evitano la dialisi».

**GIUSEPPE GAUDENZI**  
(da *l'Espresso*, 5/11/1998)

# Tumori: la terapia anti-angiogenica

**Gli studi sui meccanismi di crescita dei tumori, che hanno bisogno di ricevere dal sangue le sostanze per "alimentarsi" e svilupparsi e perciò "creano" un reticolo di vasi (l'angiogenesi, appunto) che funziona da vera e propria conduttura per la circolazione del sangue a questo scopo, hanno aperto la strada alle terapie volte a ostacolare e/o bloccare questo processo. Le sostanze anti-angiogeniche naturali e i farmaci in fase di sperimentazione.**

In questi ultimi mesi i mezzi di comunicazione si sono spesso occupati di angiogenesi e di farmaci anti-angiogenici.

Questi ultimi sono nuove sostanze che potrebbero affiancarsi ai mezzi attualmente disponibili per la cura dei tumori, quali chirurgia, chemioterapia, e radioterapia.

Questa innovativa modalità di cura si basa sull'osservazione che i tumori hanno bisogno di ricevere dal sangue sostanze nutrienti per poter crescere. Per procurarsi queste sostanze, le cellule tumorali devono "collegarsi" ai vasi che portano il sangue ai tessuti sani.

L'angiogenesi consiste appunto nello sviluppo di una nuova rete di vasi capillari che collegano il tumore con la circolazione del sangue, portando così al tumore tutte quelle sostanze di cui esso necessita per potersi accrescere.

## Il lavoro di Folkman

Judah Folkman, lo scienziato americano che per primo ipotizzò e dimostrò sperimentalmente l'importanza dell'angiogenesi, osservò che le masse tumorali rimanevano a lungo di piccolissime dimensioni fino a che si formava la nuova rete di vasi. Una volta che questi vasi si erano formati, il tumore cominciava ad accrescersi molto rapidamente perché riceveva il nutrimento necessario.

Si ipotizzò quindi che la crescita dei tumori potrebbe essere bloccata se si disponesse di sostanze in grado di inibire l'angiogenesi. In questi anni sono stati individuati diversi inibitori dell'angiogenesi che potrebbero essere utilizzati come farmaci antitumorali.

Lo sviluppo di questi farmaci ha richiesto molto lavoro sperimentale, che è stato condotto in diversi laboratori nell'arco di decenni (si pensi che le prime osservazioni di Folkman risalgono all'inizio degli anni Sessanta!).

Per poter individuare e produrre farmaci anti-angiogenici non è infatti sufficiente dimostrare che l'angiogenesi è importante, ma occorre anche comprenderne esattamente i meccanismi.

All'inizio del processo angiogenico, alcune cellule endoteliali (le cellule che rivestono la parete interna dei vasi) sono stimolate da fattori di crescita liberati dal tumore e cominciano a proliferare. Quindi esse abbandonano il vaso da cui sono originate, si fanno strada fra la matrice che circonda il vaso, e raggiungono il tumore.

Da ultimo, questa "corda" di cellule endo-

teliali, che ha unito il vaso con il tumore, assume una forma cilindrica con una cavità al proprio interno, divenendo così una vera e propria "conduttura" che porta sangue e nutrimento al tumore.

In tutti questi anni di ricerca è stato necessario dapprima isolare le cellule endoteliali, poi identificare le molecole che ne stimolano la crescita ed infine individuare i meccanismi che queste cellule usano per migrare, colonizzare il tumore e formare condutture adatte a veicolare sangue.

Conoscere i diversi passaggi che portano alla formazione di nuovi vasi può anche aiutarci a capire come funzionano i farmaci anti-angiogenici.

Alcuni di essi sono ancora oggetto di studio in laboratorio per definirne l'efficacia e la tossicità in animali da esperimento. Altri invece sono già utilizzati in clinica e si sono ottenuti i primi, seppur parziali, risultati.

Una prima serie di molecole (come TNP-470, interferone-alfa, TNF, interleuchina-12, e fattore piastrinico-4) inibiscono la proliferazione e la crescita delle cellule endoteliali. Altri composti invece bloccano quelle molecole solubili (ad esempio il VEGF), che il tumore invia alle cellule endoteliali per indurle a proliferare.

Altri ancora, gli inibitori delle proteasi endoteliali (Batimastat, Marimastat, Ag 3340, e Bay 12-9566) bloccano quelle sostanze che la cellula endoteliale produce per farsi strada tra i tessuti che circondano il vaso.

## Farmaci e sostanze naturali

Tutti questi farmaci rallentano (o addirittura bloccano) la formazione di nuovi vasi, ritardando (o perfino arrestando) la crescita del tumore ed il progredire della malattia.

Come si vede, sono state individuate sostanze in grado di interferire con quasi tutte le fasi dell'angiogenesi. Sono inoltre oggetto di studio le cosiddette molecole adesive che le cellule endoteliali utilizzano per migrare e per formare vasi capillari, come le integrine alfa-v e la VE-caderina, che è stata caratterizzata all'Istituto Mario Negri nel Laboratorio di Biologia Vascolare.

Notevole interesse hanno suscitato due sostanze anti-angiogeniche naturali scoperte di recente da Judah Folkman, l'angiostatina e l'endostatina, che negli animali da esperimento sono in grado non solo di arrestare la crescita del tumore, ma addirittura di far regredire la massa

tumorale fino a dimensioni estremamente ridotte. Queste due sostanze sono inoltre prive di effetti collaterali e agiscono selettivamente sulle cellule endoteliali che nutrono il tumore. Infine, a differenza di molti farmaci usati in chemioterapia, esse non inducono resistenza, cioè il farmaco continua ad essere efficace anche dopo lunghi periodi di trattamento.

A temperare l'ottimismo bisogna sottolineare che tutte queste osservazioni sono state effettuate sugli animali, mentre finora non si hanno ancora dati sull'efficacia di angiostatina ed endostatina nell'uomo.

Sebbene i farmaci anti-angiogenici suscitino la fondata speranza di poter disporre nell'immediato futuro di potenti strumenti terapeutici, bisognerà attendere i risultati di una rigorosa sperimentazione clinica per poter trarre le conclusioni definitive sulla loro reale efficacia.

Inoltre, è opinione prevalente che i nuovi farmaci anti-angiogenici non saranno un sostituto, ma piuttosto un complemento della chemioterapia e della radioterapia. Utilizzati in associazione a questi trattamenti tradizionali, i farmaci anti-angiogenici potranno migliorarne l'efficacia grazie alla loro abilità di rallentare la velocità di crescita dei tumori.

La complessa storia pluridecennale della scoperta e dello sviluppo dei farmaci anti-angiogenici è una vicenda affascinante non solo perché apre positive prospettive per la cura dei tumori, ma anche perché illustra come le scoperte scientifiche più innovative richiedano lunghissimi e rigorosi processi di controlli e convalide sperimentali che rappresentano comunque una valida garanzia per tutti noi a difesa da facili e, troppo spesso infondate, illusioni.

**GIANFRANCO BAZZONI**

*Laboratorio di Biologia Vascolare  
Istituto Mario Negri, Milano.*

## NEGRI NEWS

Direttore Responsabile  
SILVIO GARATTINI

Istituto di Ricerche Farmacologiche  
Mario Negri - Ente Morale  
via Eritrea 62 - 20157 Milano  
Tel. 02.39014.1 - Telex 331268 NEGRI I  
Fax 02.354.6277

Fotocomposizione e Stampa:  
Stamperia Stefanoni Bergamo  
Iscritto nel registro del Tribunale di Milano  
al N. 117 in data 28 marzo 1981  
Tiratura 34.000 copie  
Finito di stampare nel dicembre 1998

Per garantire la privacy. In conformità a quanto previsto dalla legge n. 675/96 art. 10 sulla tutela dei dati personali, l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" garantisce tutti i suoi lettori che i più assoluti criteri di riservatezza verranno mantenuti sui dati personali forniti da ognuno. A tal fine si fa presente che le finalità dell'Istituto Mario Negri sono relative solo alla spedizione del "Negri News". Con riferimento all'art. 13 della legge n. 675/96, le richieste di eventuali variazioni, integrazioni o anche cancellazioni dovranno essere indirizzate a:  
Segreteria Generale - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" - Via Eritrea 62 - 20157 Milano

**Citando la fonte, articoli e notizie possono essere ripresi, in tutto o in parte, senza preventiva autorizzazione.**

