

# Biotecnologie Mediche

Anticorpi contro il cancro

Anno II, numero XIX - 12 luglio 2009

## In questo numero:

- Denosumab, freno alle metastasi ossee
- "Progetto Mimosa" contro il carcinoma ovarico
- Il tallone d'achille dell'influenza suina
- Sperma da cellule staminali
- Vegetariani: eliminare la carne protegge solo da alcuni tipi di cancro
- Biomeccanica da ufficio
- Bere per protezione
- Dove nasce il cuore?

Biotecnologie Mediche è una testata giornalistica telematica a carattere scientifico (registrata presso il Tribunale di Bassano del Grappa n. 02/08), diretta dall'Ing. Federico Illesi, iscritto all'albo speciale dei giornalisti del Veneto.

Per contattarci: [redazione@biotecnologiemediche.it](mailto:redazione@biotecnologiemediche.it)

## In redazione:

**Direttore responsabile:**  
Federico Illesi

**Autori:**  
Giustino Iannitelli  
Andrea Baron  
Alessandro Aquino  
Giuseppe Miragoli  
Giulio Bernardinelli

**Grafica e impaginazione:**  
Giustino Iannitelli

**Software di gestione:**  
Andrea Baron

bitHOUSEweb di Andrea Baron, Federico Illesi, Giustino Iannitelli & c. S.n.c.  
P. IVA 03443440247

**Sede legale:** Via Leonardo da Vinci, 20 - 36061 - Bassano del Grappa (VI)

# Denosumab, freno alle metastasi

## ossee

11/07/2009, di Federico Illesi

Un principio attivo intelligente in grado di rallentare gli effetti delle metastasi ossee: si chiama **denosumab**, ed è l'anticorpo monoclonale che viene dal futuro, quello delle biotecnologie, l'ultima frontiera in tema di sviluppo farmacologico. Presentato oggi in California uno studio che dimostra la sua superiorità rispetto alle terapie attuali nel ridurre e ritardare la comparsa di **metastasi ossee** nelle pazienti affetti da **cancro al seno**.

Presentato in California il 10 luglio 2009 da Amgen uno studio cardine testa a testa di fase 3, che ha dimostrato un'efficacia superiore di denosumab rispetto a Zometa (acido zoledronico) nel trattamento delle metastasi ossee in 2.049 pazienti affette da carcinoma mammario in stadio avanzato. La superiorità è stata dimostrata nel ritardare una serie di complicazioni ossee gravi, nell'insieme denominate SRE (o eventi scheletrici correlati) e che comprendono anche fratture e compressione del midollo spinale.

«Siamo estremamente lieti dei risultati di questo importante studio, che dimostra che denosumab può ridurre o ritardare le gravi complicanze delle metastasi ossee nelle pazienti affette da carcinoma mammario più efficacemente rispetto all'attuale standard terapeutico, e con un profilo beneficio/rischio favorevole», ha dichiarato Roger M. Perlmutter, M.D., Ph.D., Executive Vice President della Ricerca e Sviluppo Amgen. «Questi risultati sottolineano l'importanza del RANK Ligand nella progressione delle malattie delle ossa, e promettono di migliorare le cure per le pazienti affette da carcinoma mammario in stadio avanzato».

Denosumab è il primo anticorpo monoclonale totalmente umano in fase finale di sviluppo clinico che bersaglia in maniera specifica il RANK Ligand, il regolatore essenziale degli osteoclasti (le cellule che degradano l'osso).

Le metastasi ossee, la diffusione dei tumori all'osso, rappresentano un problema grave per le pazienti affette da carcinoma mammario in stadio avanzato, con tassi di incidenza che raggiungono il 75 per cento. Quando il cancro si diffonde all'osso, le cellule tumorali in crescita indeboliscono e distruggono il tessuto osseo attorno al tumore. Tale danno può portare a una serie di complicanze ossee gravi, nell'insieme denominate SRE (o eventi scheletrici correlati).

## **Disegno dello studio**

Si è trattato di uno studio internazionale, randomizzato, in doppio cieco, di Fase 3, nel quale denosumab è stato posto a confronto con Zometa nel trattamento delle metastasi ossee nelle pazienti affette da carcinoma mammario in stadio avanzato. Le pazienti arruolate nello studio sono state randomizzate con un rapporto uno a uno alla somministrazione di 120mg di denosumab per via sottocutanea ogni quattro settimane o di Zometa per via endovenosa con infusione unica da 4mg per 15 minuti ogni quattro settimane come previsto dall'indicazione del farmaco. Negli studi clinici destinati alla valutazione di nuovi farmaci per le metastasi ossee, il successo terapeutico viene misurato considerando se le complicanze ossee, o SRE, provocate dal tumore risultino ridotte o ritardate. Gli endpoint primari e secondari degli studi su denosumab nelle metastasi ossee prevedono un endpoint composto da quattro SRE: frattura, radioterapia ossea, chirurgia ossea, e compressione del midollo spinale per misurare l'efficacia di denosumab rispetto a Zometa.

L'endpoint primario era la non inferiorità di denosumab rispetto a Zometa considerando il primo SRE in studio in pazienti con carcinoma mammario in stadio avanzato e metastasi ossee. Gli endpoint secondari erano la superiorità di denosumab rispetto a Zometa considerando il primo SRE in studio, il primo e successivi SRE in studio, e la valutazione di sicurezza e tollerabilità di denosumab rispetto a Zometa.

## **Denosumab e la ricerca di Amgen nella biologia ossea**

Denosumab è il primo anticorpo monoclonale totalmente umano in fase finale di sviluppo clinico che bersaglia in maniera specifica il RANK Ligand, regolatore essenziale degli osteoclasti (le cellule che degradano l'osso). Con la partecipazione di oltre 19.000 pazienti in studi condotti a livello mondiale in diverse indicazioni, il programma di sviluppo di denosumab è il più grande mai avviato da Amgen. Questo ampio e approfondito programma di sviluppo dimostra l'impegno di Amgen nella ricerca e nella scoperta di medicinali all'avanguardia da offrire ai pazienti con necessità mediche incolmabili. Amgen sta studiando denosumab in numerosi tipi di tumore nello spettro delle osteopatie indotte dal cancro. Più di 11.000 pazienti sono stati arruolati negli studi clinici oncologici su denosumab per valutare il potenziale del farmaco nel contrastare la perdita e la distruzione ossee correlate alla terapia oncologica dei carcinomi mammario e prostatico, nella prevenzione degli eventi scheletrici correlati dovuti alla diffusione del cancro all'osso nel mieloma multiplo e nei tumori solidi multipli, nel ritardare le metastasi ossee nel carcinoma prostatico.

## **L'impatto delle metastasi ossee**

Le metastasi dell'osso rappresentano la terza sede più comune di metastasi, precedute solo da polmone e fegato. Sono cellule tumorali che si separano dal tumore e migrano al tessuto osseo dove si insediano e si sviluppano, si verificano in più di 1,5 milioni di persone nel mondo. Con i miglioramenti delle cure oncologiche, con diagnosi più precoci e nuove opzioni terapeutiche, che hanno portato ad aumenti dei tassi di sopravvivenza, sta crescendo il numero di pazienti che sviluppano una malattia metastatica secondaria a un cancro primario. Le metastasi ossee rappresentano un problema importante per i pazienti con alcuni tipi di cancro in stadio avanzato, con tassi di incidenza prossimi al 100% nei pazienti affetti da mieloma e che toccano il 75% nei pazienti affetti da carcinoma mammario e prostatico.

In Italia è possibile stimare un'incidenza annuale di metastasi ossee di circa 35.000 nuovi casi/anno. In un 20% circa dei pazienti rappresentano la prima lesione alla diagnosi: sono dolorose ed invalidanti e compromettono in modo significativo la qualità di vita.

Con le metastasi ossee, le cellule tumorali in crescita indeboliscono e distruggono il tessuto osseo attorno al tumore. Il danno provocato dal tumore all'osso può portare a una serie di complicazioni gravi denominate eventi scheletrici correlati (SRE). Questi comprendono: frattura di un osso, radioterapia ossea, chirurgia ossea, o compressione del midollo spinale. Tutte complicanze gravi per i pazienti affetti da cancro in stadio avanzato. Negli USA l'onere economico dei pazienti con metastasi ossee è notevole e l'anno scorso è stato stimato a \$12,6 miliardi. I pazienti con metastasi ossee in cui si verifica un SRE hanno dei costi medici significativamente superiori rispetto ai pazienti in cui non si verifica.

[Vedi e commenta l'articolo »](#)

# "Progetto Mimosa" contro il carcinoma ovarico

11/07/2009, di Valeria Gatopoulos

Sono **200.000 le donne** cui ogni anno nel mondo viene diagnosticato un **carcinoma ovarico**.

Diagnosticare questo tipo di tumore non è semplice e spesso ci si riesce solo in una fase piuttosto avanzata, il trattamento prevede **un'operazione chirurgica** e diversi cicli di **chemioterapia**, spesso si presenta una fase di recidiva, i risultati che inizialmente potevano sembrare positivi svaniscono e il tumore ricompare, le possibilità di guarigione sono legate ad una diagnosi quanto più possibile precoce.

L'intervento chirurgico è molto delicato e prevede spesso l'asportazione di utero, delle tube di falloppio, dei linfonodi e in alcuni casi anche di una parte di tessuto intestinale. Le donne che superano questa prima fase e che non presentano una recidiva nei due anni che seguono le prime cure, potrebbero un giorno accedere un vaccino innovativo e ancora in via di sperimentazione.

Sono 900 le donne coinvolte nel progetto **MIMOSA** (acronimo di **Monoclonal antibodyImmunotherapy for Malignancies of Ovary bySubcutaneous Abagovomab**), su queste donne si sta sperimentando un vaccino a base di Abagovomab un anticorpo che sarebbe in grado di riconoscere come estraneo l'**antigene CA 125**, una proteina presente in questo tipo di cellule tumorali. Questo anticorpo andrebbe in tal caso di attaccare le cellule malate e le neutralizzerebbe, prevenendo o guarendo l'eventuale recidiva.

Questo vaccino non potrà prevenire quindi la malattia in sé, ma costituirà l'ultima spiaggia per poter debellare definitivamente il tumore e guarire, si spera le donne colpite da questo male silenzioso, il trattamento prevede un'iniezione ogni due settimane per un periodo che va dai 21 ai 45 mesi, la durata del trattamento è strettamente correlata ai risultati ottenuti, agli effetti collaterali e all'eventualità in cui compaia la recidiva durante il trattamento. I primi risultati si avranno entro la fine del 2010, non resta che attendere.

[Fonte e maggiori informazioni [Progetto Mimosa](#)]

[Vedi e commenta l'articolo »](#)

# Il tallone d'achille dell'influenza suina

10/07/2009, di Silvia Soligon

Un nuovo studio pubblicato dalla versione online di Science spiega perché il nuovo ceppo del virus H1N1, responsabile dell'influenza suina, si diffonde in modo inefficiente: le proteine virali che dovrebbero garantire l'interazione con le cellule del sistema respiratorio lo fanno troppo debolmente.

Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, dal momento della sua comparsa il virus dell'influenza suina ha infettato più di 70 mila persone. Lo scorso 11 giugno l'allerta è stata fissata al livello 6, corrispondente allo stato di pandemia; ciò non correla con un aumento della gravità, quanto, piuttosto, con l'estensione geografica della diffusione. Benché questi dati possano sembrare allarmanti, il nuovo ceppo H1N1 si è diffuso meno efficientemente di quanto abbiano fatto altri virus influenzali.

Nello studio effettuato dal team di Ram Sasisekharan e Terrence Tumpey al Massachusetts Institute of Technology e al National Center for Immunization and Respiratory Diseases di Atlanta, il virus H1N1 è stato confrontato con quelli responsabili di altre influenze stagionali, fra cui quello che ha causato l'epidemia del 1918; è stata, così, rilevata una minor efficienza nel legame tra una proteina di superficie del virus dell'influenza suina, l'emagglutinina e molecole specifiche presenti sulle cellule dei tratti respiratori, i recettori alpha 2-6. Inoltre, è stato analizzato il gene PB2, che controlla la replicazione del virus nella cellula infettata ed è stato, così, dimostrato che il nuovo ceppo H1N1 non possiede la sua versione necessaria per una trasmissione efficiente.

Tuttavia, i virus influenzali sono noti per la loro capacità di mutare rapidamente; è, quindi, possibile che la nuova variante di H1N1 possa acquisire una mutazione che aumenti la sua capacità di legame. Inoltre altri lavori condotti da Sasisekharan hanno rivelato che questo virus è estremamente variabile nelle proteine che sono il bersaglio dei vaccini attualmente a disposizione e che è sufficiente una singola mutazione per compromettere l'efficacia del Tamiflu, farmaco comunemente utilizzato per combattere l'influenza. Secondo l'autore, dobbiamo fare molta attenzione all'evoluzione di questo virus.

Fonte: Maines T et al, Transmission and Pathogenesis of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses in Ferrets and Mice. Science. 2007 Feb 2;315(5812):655-9.

[Vedi e commenta l'articolo »](#)

# Sperma da cellule staminali

08/07/2009, di Giusva Iannitelli

Lo sperma umano può essere ricreato da cellule staminali. Questa la scoperta di un team di scienziati inglesi che sostiene di aver ricreato in laboratorio liquido seminale maschile partendo da cellule staminali embrionali. Nessun paradosso, almeno non della portata della notizia di ormai più di un anno fa, che raccontava come fosse possibile ricavare sperma dal midollo osseo femminile, solo la volontà di studiare con più strumenti possibili il problema dell'infertilità.

I ricercatori, guidati dal professor Karim Nayernia dell'Università di Newcastle e del NESCI (NorthEast England Stem Cell Institute) hanno sviluppato una nuova tecnica che permetta -come anticipato in apertura- di creare sperma umano in laboratorio.

È stato proprio lui ad affermare che questa è una ricerca importante perché permetterà ai ricercatori di studiare in dettaglio come si formano gli spermatozoi, per arrivare ad una migliore comprensione dell'infertilità maschile, del motivo per cui succede, andando a studiarne le cause.

Questa comprensione potrebbe aiutare a sviluppare nuovi modi per aiutare le coppie con tali problemi in modo che possano avere un figlio che è geneticamente loro. Il lavoro è stato pubblicato su Stem Cells and Development.

In effetti, balza subito all'occhio che se la ricostruzione in vitro si dimostrasse fedele allo sperma originale, ragazzi colpiti da infertilità anche per motivi gravi (come ad esempio un ciclo di chemioterapia) potrebbero comunque continuare a sperare di diventare padri. Attenzione però: come tutti sappiamo le sperimentazioni in campo medico richiedono molto tempo, quindi una tecnica simile potrebbe richiedere anche un decennio per arrivare sul mercato.

[via [abc.net.au](http://abc.net.au)]

[Vedi e commenta l'articolo »](#)

# **Vegetariani: eliminare la carne protegge solo da alcuni tipi di cancro**

*08/07/2009, di Silvia Soligon*

I benefici del consumo di frutta e verdura sono largamente riconosciuti; fra questi vi sono effetti protettivi nei confronti dello sviluppo di alcune forme di cancro. Tuttavia, una ricerca pubblicata dal *British Journal of Cancer* ha rivelato che alcuni tipi di tumore sono più frequenti nei vegetariani che nei consumatori di carne.

Lo studio, condotto dai ricercatori dell'università di Oxford, ha coinvolto 61566 individui, raggruppati in mangiatori di carne, consumatori di pesce (ma non di carne) e vegetariani, in cui è stata analizzata la frequenza di comparsa di tumori di diverso genere; l'incidenza totale nei consumatori di pesce e nei vegetariani è risultata significativamente minore che fra i mangiatori di carne. Il risultato più significativo è quello riguardante il rischio relativamente basso per i vegetariani di sviluppare tumori nei tessuti linfatici ed ematopoietici (cioè che producono gli elementi del sangue); inoltre anche la frequenza di tumore allo stomaco è parsa significativamente maggiore fra i consumatori di carne che fra i vegetariani. Viceversa, in questi ultimi è stata osservata una maggiore incidenza del cancro alla cervice, mentre il tumore alle ovaie è significativamente meno frequente fra i consumatori di solo pesce.

In passato è stato ipotizzato che il consumo di carne possa aumentare il rischio di sviluppare diversi tipi di cancro; ad esempio, è nota l'associazione tra una dieta ricca di carne e i tumori al colon retto, all'esofago, allo stomaco, al pancreas, al polmone, all'endometrio e alla prostata. In particolare, per quanto riguarda i cancri allo stomaco e alla vescica le ragioni di questa maggiore predisposizione sono state attribuite alla presenza nella carne di composti N-nitrosi e nitrosamine; perciò è probabile che una dieta che la esclude possa essere associata ad una riduzione del rischio di sviluppare questi tipi di cancro. Per altre neoplasie, come il tumore alle ovaie, non è, invece, ancora possibile stabilire i fattori alla base delle differenze riscontrate tra consumatori di carne e non-consumatori.

Secondo gli autori, questi risultati devono essere interpretati con cautela. Analisi più dettagliate su singoli siti in cui si sviluppa il cancro saranno necessarie per studiare, ad esempio, se le differenze osservate possono essere correlate a

particolari tipi di carne o ad altre caratteristiche dell'alimentazione e dello stile di vita dei non-consumatori di carne di cui non è stato tenuto conto in questo studio. In generale, i dati raccolti confermano gli effetti benefici di una dieta povera di carne: mentre nella popolazione totale il 33% circa degli individui rischia di sviluppare un cancro, tale probabilità si riduce al 29% nel caso di chi non mangia carne.

Fonte: TJ Key et al., Cancer incidence in British vegetarians. British Journal of Cancer (2009) 101, 192-197

[foto [Wikipedia](#)]

[Vedi e commenta l'articolo »](#)

# Biomeccanica da ufficio

07/07/2009, di *Alessandro Aquino*

In un [precedente articolo](#), avevo già parlato di un mouse ergonomico per prevenire la [sindrome del tunnel carpale](#) (STC), ora è in commercio un nuovo sistema di puntamento per il PC, l'[Evoluent VerticalMouse 3](#), che riduce drasticamente gli effetti di carico strutturale durante la torsione dell'arto superiore. Quando usiamo il mouse infatti il braccio è in una posizione contorta (arm twisted), invece con l'uso di questo nuovo mouse la posizione è neutra (arm neutral).

Questo eviterà fastidiose tenosinoviti d'appoggio del gomito per permettere lo slide tra le due [ossa](#). Eviterà [microinfiammazioni](#) della membrana interossea, che si vengono a creare durante il fenomeno della rotazione prolungata di radio e ulna, limitando anche le spiacevoli tendiniti a carico di polso e mano.

Il mouse ha 5 tasti programmabili, e può essere settato da un minimo di 800 dpi fino ad un massimo di 2600 dpi. L' Evoluent VerticalMouse 3 è venduto a 80\$ (56 ) per la versione con cavo (presa per mancini e per destrimani), o \$120 (85 ) per la versione wireless (solo per destrimani).

[IMG: [Evoluent](#)]

[Vedi e commenta l'articolo »](#)

# Bere per protezione

07/07/2009, di Ilaria De Vito

## ***Un bicchiere di vino al giorno toglie le radiazioni di torno.***

Lo dimostra una ricerca effettuata dall'Unità Operativa di Radioterapia e Terapie Palliative del Dipartimento di Oncologia e dai Laboratori di Ricerca dell'Università Cattolica di Campobasso.

Il lavoro, pubblicato on line sull'International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics, mostra come l'alcool, assunto in moderate quantità, sia efficace nel proteggere i tessuti sani durante radioterapia.

Le radiazioni, usate per la cura del cancro, per raggiungere i tessuti malati finiscono per attraversare anche quelli sani, come la pelle, provocando molto spesso effetti collaterali rilevanti. In questo caso il vino agisce non grazie all'alcool ma per la presenza di altri componenti primi fra tutti gli antiossidanti della categoria dei polifenoli.

I ricercatori hanno esaminato il danno che le radiazioni potevano provocare nella pelle su 348 donne malate di tumore al seno e sottoposte a radioterapia nel periodo che va dal febbraio 2003 al giugno 2007. Prima dell'inizio della cura le pazienti avevano fornito informazioni riguardo il proprio stile alimentare, le abitudini di vita, incluse il consumo di bevande alcoliche e in particolare di vino. Le donne che avevano l'abitudine di bere un pò di vino hanno presentato lesioni della pelle del seno significativamente inferiori rispetto a quelle astemie.

I nostri dati spiega Alessio Morganti, direttore dell'Unità di radioterapia mostrano che il consumo giornaliero moderato di vino presenta un rischio di danni cutanei mediamente inferiore del 75% rispetto ad una paziente astemia. Questo lavoro va nella stessa direzione di alcuni studi precedenti, condotti in altri laboratori internazionali, che avevano mostrato come le componenti non alcoliche del vino, soprattutto i polifenoli, abbiano la capacità di proteggere il DNA dalle radiazioni. Naturalmente c'è ancora molto lavoro da fare per scandagliare nei dettagli questi effetti positivi del vino, ad esempio studiare se c'è differenza tra bianco e rosso. Un punto cruciale sarà confermare direttamente il ruolo della componente non alcolica del vino, che potrebbe aprire la strada ad un uso terapeutico di quegli antiossidanti. In ogni caso la possibilità che una particolare dieta o abitudine alimentare possa ridurre gli effetti collaterali della radioterapia è un'acquisizione decisamente imprevista e innovativa.

Infine precisa Giovanni de Gaetano, direttore dei Laboratori di ricerca, La moderazione è la parola chiave quando abbiamo a che fare con bevande alcoliche. Nel caso delle donne sottoposte a radioterapia per il tumore al seno stiamo parlando di un bicchiere di vino al giorno, quindi una dose molto bassa, compatibile con le abitudini mediterranee. Naturalmente non sarebbe corretto consigliare ad una paziente astemia di cominciare a consumare vino prima di cominciare un trattamento radioterapico, ma il quadro che emerge è ancora una volta la validità della Dieta mediterranea come stile di vita salutare .

[Vedi e commenta l'articolo »](#)

# Dove nasce il cuore?

*06/07/2009, di Silvia Soligon*

Un gruppo di ricercatori dell'Harvard Stem Cell Institute di Cambridge (Massachusetts) ha individuato la cellula da cui, nel feto, si originano tutti gli elementi che andranno a costituire il cuore. La scoperta è valsa al team di Kenneth Chien, direttore del Programma per le Malattie Cardiovascolari dello stesso istituto e del Centro di Ricerche Cardiovascolari del Massachusetts General Hospital, la copertina della prestigiosa rivista Nature.

La produzione delle diverse tipologie di cellule che andranno a costituire il cuore è un passaggio molto critico nello sviluppo di quest'organo, tanto che, se non avviene in modo corretto, può causare differenti malattie congenite. Studi precedenti condotti dallo stesso Chien e da altri gruppi di ricerca avevano identificato la cellula progenitrice degli elementi cardiaci nel topo; tuttavia, la genesi del cuore umano è risultata molto più complessa e solo oggi è stato possibile identificare nel feto un gruppo di cellule da cui si originano i tre elementi necessari alla formazione di quest'organo: i cardiomiociti, le cellule muscolari lisce e le cellule endoteliali.

I ricercatori hanno purificato questi progenitori ISL1+ e hanno dimostrato la loro capacità di replicare ed espandersi di numero prima di differenziarsi nei tre tipi cellulari; queste caratteristiche sono fondamentali per poter affermare che una cellula ha potenzialità staminali e che, quindi, può essere l'elemento originale da cui si formano le altre cellule.

La scoperta è particolarmente importante perché apre nuovi scenari nel trattamento delle patologie cardiache: dal controllo della crescita e del differenziamento di queste cellule per diminuire la gravità di alcune forme patologiche, all'impianto di cellule progenitrici nel cuore di individui adulti che necessiterebbero, altrimenti, di un trapianto. Secondo Chien la ricerca fornisce un nuovo modo per comprendere le malattie al cuore nei bambini e negli adulti. Le patologie cardiache congenite sono i difetti alla nascita più diffusi nei bambini di tutto il mondo e questi studi indicano che le malattie cardiache congenite potrebbero derivare da difetti nella cellula staminale.

Fonte: Lei Bu et al., Human ISL1 heart progenitors generate diverse multipotent cardiovascular cell lineages. Nature 460, 113-117 (2 July 2009)

[foto [stemcelldirectory](#)]

[Vedi e commenta l'articolo »](#)