



## Per battere la leucemia c'è una nuova strada

**N**ei bambini la forma di tumore più frequente è la leucemia linfoblastica acuta: un cancro su quattro è una leucemia e, tra queste, quattro su cinque sono rappresentate da questa variante. Si tratta di un tumore maligno del sangue che oggi tuttavia è possibile guarire nell'80% dei casi. Negli adulti la malattia è più rara, ma più basse sono anche le probabilità di guarigione: del 30-40% nei pazienti tra i 18 e i 60 anni, meno del 10% in quelli con più di 60 anni.

Perché dunque la terapia fallisce? Perché i pazienti in alta percentuale risultano resistenti a farmaci come i glucocorticoidi e ciò è dovuto, oltre ai meccanismi già noti, anche all'azione della proteina chinasi Akt1. A dimostrarlo per la prima volta, e a fornire quindi nuovi bersagli terapeutici, è uno studio pubblicato su *Cancer Cell* e coordinato da Erich Piován, del dipartimento di scienze chirurgiche, oncematologiche e gastroenterologiche dell'università di Padova, in collaborazione con la Columbia University.

"I glucocorticoidi – spiega Piován – vengono utilizzati fin dalla prima settimana nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta e se il malato non risponde il rischio è che la situazione si complichia. Sono stati molti finora gli studi che hanno cercato di capire la ragione della resistenza a questo trattamento, senza tuttavia arrivare a conclusioni certe. Usando un approccio innovativo, il nostro gruppo di ricerca ha studiato i meccanismi genetici che stanno alla base della resistenza al farmaco, confrontando cellule di pazienti che rispondono alla terapia con quelle di malati che non rispondono".

Ma vediamo nello specifico cosa accade. I glucocorticoidi sono ormoni in grado di indurre la morte delle cellule staminali che danno origine ai linfociti (un tipo di globuli bianchi) nel midollo osseo. Se si considera che la leucemia linfoblastica acuta è la proliferazione tumorale nel midollo di queste cellule, si intuisce perché tali farmaci giochino un ruolo così im-

portante. E altrettanto di rilievo era capire cosa frenasse la loro azione.

Gli occhi vennero puntati fin dall'inizio sulla proteina chinasi Akt1. Molti tumori infatti, tra cui la leucemia, sono legati alla mutazione del gene Pten che inibisce la proliferazione delle cellule tumorali: partendo dal presupposto che la proteina Pten espressa dal gene blocca l'azione di Akt1, si è ipotizzato che questa potesse essere in qualche modo coinvolta.

E così è stato: i ricercatori hanno infatti dimostrato che Akt1 inibisce il recettore dei glucocorticoidi, impedendo in questo modo ai farmaci di fare effetto.

"Normalmente – continua Piován – i glucocorticoidi si uniscono a un recettore che si trova all'interno della cellula, ne determinano l'attivazione e lo spostamento nel nucleo; qui poi attivano i singoli geni che avviano il programma di morte cellulare. Al contrario la proteina Akt1 impedisce il trasferimento del recettore nel nucleo, aggiungendo gruppi di fosfato al recettore stesso, e ostacola in questo modo l'azione dei glucocorticoidi".

Lo studio dimostra inoltre che la perdita di Pten e la successiva attivazione di Akt1 impediscono l'attivazione del processo di morte cellulare dovuto ai glucocorticoidi, contribuendo in questo modo alla resistenza alla terapia.

Se invece si blocca l'azione di Akt1 con un farmaco inibitore (MK2206) si ripristina la migrazione del recettore al nucleo e dunque l'azione dei glucocorticoidi. "Lo studio – sottolinea Piován – ha tuttavia dimostrato che questo farmaco da solo non è del tutto efficace nella terapia antitumorale, ma si ottengono risultati migliori se viene associato a desametasone (un tipo di glucocorticoide). Sebbene la ricerca sia stata condotta per ora sui topi, la scoperta apre la via alla sperimentazione sull'uomo oltre ad aggiungere nuove possibilità di trattamento che vedono proprio nella proteina chinasi Akt1 un possibile bersaglio terapeutico".

Tratto da unipd.it

**Leucemia linfatica cronica, nuove prospettive dal farmaco Otlertuzumab**

**U**n recente studio statunitense pubblicato sulla rivista *Blood* suggerisce la possibilità dell'**utilizzo della nuova molecola otlertuzumab per il trattamento della Leucemia Linfatica Cronica (LLC)**. Si tratta di una **sperimentazione di fase I**, che ha evidenziato un profilo di sicurezza e tollerabilità accettabili per il farmaco, che ora dovrà proseguire il proprio iter sperimentale. Sviluppata dalla biotech americana Emergent BioSolutions, la nuova molecola otlertuzumab (nota anche come TRU-016), prodotta con la tecnologia ADAPTIR, lega specificamente CD37 con le stesse proprietà funzionali e farmacocinetiche degli anticorpi a cui associa il potenziale di utilizzo di vie di segnalazioni differenti. Studi in vivo con l'analogo murino hanno dimostrato l'efficacia della molecola sia come monoterapia che in combinazione con bendamustina e rituximab, fornendo il razionale per la sperimentazione clinica del farmaco in fase I. Lo studio ha previsto l'arruolamento di 83 pazienti in 2 coorti: a 57 pazienti sono state somministrate dosi crescenti di farmaco per ciascuno dei 12 sottogruppi in cui sono stati suddivisi (coorte con dosi a scalare), mentre ai restanti 26 sono state infuse dosi crescenti di farmaco per paziente (coorte ad espansione). Nella coorte con dosi a scalare solo 4 pazienti hanno sviluppato tossicità alla molecola indipendentemente dal dosaggio utilizzato e non è stata identificata una dose massima tollerata. Gli eventi avversi più co-

munemente riportati sono stati: affaticamento, nausea, diarrea, neutropenia, tosse, brividi e febbre; il 28.9% dei pazienti ha dovuto sospendere il trattamento a causa degli effetti collaterali sopra descritti. La somministrazione di otlertuzumab ha ridotto di più del 50% la quota di linfociti periferici nel 75.5 % dei casi in maniera dose-dipendente. La risposta al trattamento è risultata correlata al precedente regime terapeutico: i pazienti più responsivi sono stati annoverati nel gruppo dei sintomatici non trattati. Secondo i criteri internazionali per i trial clinici e considerando le sole risposte confermate dalla scansione CT la responsività è risultata inferiore: 12 dei 61 pazienti di cui era disponibile il dato CT scan hanno presentato un riduzione dei linfonodi superiore al 50%.

L'aumento della citopenia è stato riscontrato nel 50% dei casi. In un solo paziente è stata riscontrata la presenza di anticorpi diretti contro il farmaco; la terapia è stata sospesa per progressione della malattia senza segni di risposta linfocitaria mentre non si sono riscontrati eventi avversi ascrivibili ad una risposta immunitaria. La farmacocinetica di otlertuzumab appare proporzionale al dosaggio: dosi crescenti correlano con un aumento della concentrazione serica mentre non ne influenzano l'emivita. Non sono state riscontrate differenze significative dal punto di vista farmacocinetico tra pazienti responsivi e non.

*Tratto da [osservatoriomalattie.it](http://osservatoriomalattie.it)*

**Salute: un meccanismo immunitario coinvolto nella leucemia infantile**

**U**n gruppo di scienziati del Wellcome Trust Sanger Institute ha scoperto una 'firma' genetica che indica che un meccanismo chiave del sistema immunitario potrebbe essere coinvolto in un tipo di leucemia infantile, la leucemia linfoblastica acuta (LLA), la forma più diffusa di leucemia infantile. Un fattore chiave dietro il 25% dei casi di questa malattia è una mutazione che implica la fusione di due geni, l'ETV6 e il RUNX1. Si tratta di una mutazione che avviene

prima della nascita e dà il via alla patologia. Per dare il via alla leucemia vera e propria, tuttavia, sono necessarie ulteriori mutazioni. Nel nuovo studio, pubblicato su *Nature Genetics*, gli scienziati hanno scoperto come avvengono questi processi. In particolare, hanno svelato che la proteina RAG, che riarrangia il genoma nelle cellule immunitarie sane per generare anticorpi, può riarrangiare il Dna di geni coinvolti nel cancro, guidando allo sviluppo della leucemia.

*Tratto da [intopic.it](http://intopic.it)*

News News News News News News News News News News News News



800 59 11 47

dal lunedì al venerdì  
orario ufficio

ON  
LUS



## DIREZIONE

Via G. Murat 85 - 20159 Milano  
Tel: 02 69008117 - Fax 02 69016332  
**Sito Internet: [www.emo-casa.com](http://www.emo-casa.com)**  
**[info@emo-casa.com](mailto:info@emo-casa.com)**

### Come aiutarci:

- a mezzo versamento c/c postale 40444200 intestato a: **Progetto Emo-Casa onlus**
- con bonifico bancario Monte dei Paschi di Siena Ag. 14 - Milano  
cod. IBAN IT95 K010 3001 6140 0000 0256 054
- con bonifico bancario Banca Popolare di Sondrio Ag. 15 - Milano  
cod. IBAN IT23 R056 9601 6140 0000 3788 X80
- devolvendo il 5 per mille alla nostra Associazione c.f. 97205190156 usando:  
mod. integrativo CUD; mod. 730/1-bis redditi; mod. unico persone fisiche

#### 16124 Genova P.za Jacopo da Varagine 1/28

Tel. e Fax 010 2473561

E-mail: [progetto\\_emocasa@alice.it](mailto:progetto_emocasa@alice.it)

#### 35138 Padova Via Bezzecca, 4/b int. 1

Tel. 049 8713791 - Fax 049 8714346

Cassa di Risparmio del Veneto  
Filiale 01404 - Padova - Via Montà 109  
IBAN IT62 L062 2512 1141 0000 0101 464  
E-mail: [emocasa.pd@gmail.com](mailto:emocasa.pd@gmail.com)

#### 48100 Ravenna Via G. Garattoni, 12

Tel. e Fax 0544 217106

E-mail: [emo.ra@libero.it](mailto:emo.ra@libero.it)

#### 38100 Trento Via Zara, 4

Tel. e Fax 0461 235948

Cassa Rurale di Trento  
Filiale di Trento - Via Grazioli  
IBAN IT03 H083 0401 8090 0000 9791 479

#### 28100 Novara Via Gnifetti, 16

Tel. e Fax 0321 640171

E-mail: [emo-casa@libero.it](mailto:emo-casa@libero.it)

#### 37134 Verona Via G. Bozzini, 9

Tel. 045 8205524 - Fax 045 8207535

Cassa di Risparmio del Veneto  
Filiale 00813 - Verona - Viale del Lavoro 8  
IBAN IT35 Z062 2511 7376 2500 6300 415  
E-mail: [emocasa.verona@gmail.com](mailto:emocasa.verona@gmail.com)

#### 17027 Pietra Ligure - Unità mobile

Tel. 347 5745626

#### 36100 Vicenza Via Turra, 12

Tel. e Fax 0444 303708

Banca Popolare di Vicenza  
Filiale 5 - Vicenza - Viale Trieste 335  
IBAN IT87 X057 2811 8030 1557 0352 831  
E-mail: [emo-vicenza@email.it](mailto:emo-vicenza@email.it)

**Emoflash**

MENSILE ORGANO UFFICIALE DELL'ASSOCIAZIONE "Progetto Emo-casa" - Onlus

Direzione, Redazione, Amministrazione, via G. Murat 85 - 20159 Milano • tel: 02 69008117 - fax 02 69016332

Direttore Responsabile: Tesolin Flavio

Comitato di Redazione: Nosari Anna Maria Rita, Crugnola Monica, Zaffaroni Livio, Maggis Francesco, De Miccoli Rita, Andreescu Luminita Mihaela

Iscrizione Tribunale di Milano N. 174 del 16/03/1998 - Fotocomposizione: LimprontaGrafica Milano - Stampa: Grafica Briantea srl - Usmate (MI)