

(prima la notizia e poi il commento)

E' italiano il virus-killer che uccide i tumori

La repubblica - RICERCA (18 maggio 2009)

<http://www.repubblica.it/2009/04/sezioni/scienze/tumori/virus-tumori/virus-tumori.html>

Creato da un'équipe bolognese, è il primo virus herpes non depotenziato, ma geneticamente modificato per distruggere le cellule tumorali e risparmiare quelle sane, ad avere successo nei test in vivo di ALESSIA MANFREDI

Un virus anticancro geneticamente modificato, che attacca selettivamente le cellule malate e le distrugge, lasciando intatte quelle sane. Un'équipe italiana ha creato la nuova arma antitumorale, che nella sperimentazione in vivo si è dimostrata capace di sconfiggere i tumori più aggressivi del seno e dell'ovaio, partendo dal virus herpes, lo stesso che fa comparire le fastidiose vescicole sulle labbra quando si è stressati o indeboliti.

"In vari laboratori sono in corso tentativi per trasformare i virus da 'nemici' in 'amici'", spiega la professoressa Gabriella Campadelli-Fiume, virologa dell'Università di Bologna e coordinatrice dello studio, i cui risultati sono pubblicati su *Pnas*. "Il nostro lavoro è finalizzato a usare il virus herpes per distruggere selettivamente le cellule tumorali. Lo abbiamo ingegnerizzato in modo che non entri più nelle cellule normali, ma solo in quelle tumorali", chiarisce la studiosa.

Di solito come arma per combattere i tumori si usa una versione depotenziata del virus, per renderlo innocuo per l'organismo ospite e poterlo controllare meglio. Spesso però, in questo modo, diventa poco aggressivo anche nei confronti del tumore. L'approccio seguito dai ricercatori bolognesi è stato differente: la virulenza è stata lasciata intatta, ma del virus è stata modificata la "chiave" di accesso alle cellule normali. "L'abbiamo sostituita con una

'chiave' che permette di entrare solo nelle cellule malate", spiega ancora la professoressa. Ed è andata bene: nei test in vivo, il virus è risultato capace di distruggere i tumori più aggressivi di seno e ovaio, di cui ogni anno in Italia si riscontrano 42mila nuovi casi, con oltre 10mila mortali.

Il virus dell'herpes simplex normalmente riesce a penetrare nelle cellule sane attraverso una porzione della glicoproteina D. E' questa la porzione del Dna del virus che i ricercatori hanno rimosso, sostituendola con un'altra: un anticorpo in grado di aprire la "serratura" delle cellule dei tumori del seno e dell'ovaio che producono la proteina Her-2. Questa proteina, che riveste le cellule malate, le trasforma in bersaglio. Il virus-killer modificato attacca solo queste cellule, tralasciando le altre. E una volta esaurite le cellule malate, è destinato ad autoestinguersi a differenza della sua variante naturale, che rimane silente nelle cellule sane. "Non c'è rischio per la salute perché modificato in questo modo il virus non è in grado di attaccare se non le cellule malate", assicura la docente.

Negli esperimenti condotti sui topi nei laboratori di patologia sperimentale dell'ateneo bolognese, il 60 per cento degli animali trattati è guarito completamente e il restante 40 per cento ha mostrato una inibizione significativa della crescita tumorale. Risultati molto incoraggianti anche da un altro punto di vista: il nuovo virus, che l'ateneo ha chiesto di brevettare, potrebbe essere efficace anche contro le metastasi cerebrali prodotte da questi tumori, incurabili anche coi farmaci più innovativi.

E la tecnica potrebbe rivelarsi utile ad aggredire anche altri tipi di tumore, dotando il virus di volta in volta di altre "chiavi", in grado di aprire le relative "serrature" cellulari. Per passare alla sperimentazione sull'uomo ci vorrà ancora tempo, avverte Campadelli-Fiume: "Siamo al primo stadio della sperimentazione animale. Prima di arrivare all'uomo, passerà ancora qualche anno".

Commento (ffranchi-20091012)

Apparentemente è un campo molto promettente: il virus "addestrato" penetra nelle cellule malate, si moltiplica solo in quelle e solo quelle distrugge.

Ottimi appaiono i risultati sui topi.

Sarebbe però corretto che la ricercatrice accennasse anche ai limiti della sua ipotesi e spiegasse meglio la portata dei riscontri. Le darò volentieri una mano.

Il virus Herpes, ma anche altri (es: l'adenovirus) hanno un tropismo per certi tipi di tessuti, ovvero non invadono tutto l'organismo ma si localizzano soprattutto a livello delle mucose orali e cutanee. Non sono virus che si moltiplicano facilmente "all'interno" dell'organismo. Questo è già un problema. Inoltre è vero che l'Herpes, nella prima infezione, quando l'organismo non è ancora sensibilizzato, distrugge molte cellule, ma tante di più ne sono risparmiate, sicuramente non le uccide tutte!! Una virosi disseminata si osserva solo in soggetti molto gravemente immunodepressi ed anche questi casi sono eventi rari. Quando il virus herpes si moltiplica, può provocare qualche modesto disturbo, e poi viene messo a tacere da parte del sistema immunitario. In altre parole è la stessa cosa che avverrebbe anche per un virus addestrato alla caccia del tumore: qualche lieve danno (al tumore) e poi riduzione dell'Herpes all'inattività da parte degli anticorpi e dei linfociti sensibilizzati. Tutto qui. Niente di più. Forse di meno.

Allora - uno potrebbe chiedersi – come sono riusciti ad ottenere guarigioni e risoluzioni nei topi cancerosi? Questo è stato sottaciuto nella intervista citata, la ricercatrice avrebbe dovuto precisarlo: non ha infatti usato topi "normali", bensì topi "nudi". I topi nudi sono topi nati senza sistema immunitario e mantenuti in un ambiente asettico perché appunto senza alcuna difesa contro i microbi.

Insomma la scienziata non ha detto la cosa più importante: per sperare di ottenere un risultato di successo, anche un umano dovrebbe essere "denudato" come un topo e poi tenuto in una stanza asettica fino ad un eventuale trapianto di midollo. Ma questa precisazione avrebbe forse rovinato un po'

l'entusiasmo che si è creato intorno a questo filone di ricerca. Infatti per denudare (distruggere) il sistema immunitario non ci sono sistemi "dolci" ed il trapianto di midollo non è un giochetto da ragazzi ...

Il titolo del lavoro originale è:

PNAS

Inhibition of human tumor growth in mice by an oncolytic herpes simplex virus designed to target solely HER-2-positive cells

Laura Menotti^a, Giordano Nicoletti^b, Valentina Gatta^a, Stefania Croci^c, Lorena Landuzzi^b, Carla De Giovanni^f, Patrizia Nanni^f, Pier-Luigi Lollini^d, and Gabriella Campadelli-Fiume^{a,1}

^aDepartment of Experimental Pathology, Section on Microbiology and Virology, University of Bologna, Via San Giacomo 12, 40126 Bologna, Italy; ^bLaboratory of Oncologic Research, Rizzoli Orthopaedic Institute, Viale Filopanti 22, 40126 Bologna, Italy; and ^cDepartment of Experimental Pathology, Section of Cancer Research, and ^dDepartment of Hematology and Oncological Sciences, University of Bologna, Viale Filopanti 22, 40126 Bologna, Italy

Edited by Thomas E. Shenk, Princeton University, Princeton, NJ, and approved March 25, 2009 (received for review December 3, 2008)

L'abstract:

Oncolytic virotherapy exploits the ability of viruses to infect, replicate into, and kill tumor cells. Among the viruses that entered clinical trials are HSVs. HSVs can be engineered to become tumor-specific by deletion of selected genes or retargeting to tumor-specific receptors. A clinically relevant surface molecule is HER-2, hyperexpressed in one fourth of mammary and ovary carcinomas, and associated with high metastatic ability. As a previously undescribed strategy to generate HSV recombinants retargeted to HER-2 and detargeted from natural receptors, we replaced the Ig-folded core in the receptor-binding virion glycoprotein gD with anti-HER-2 single-chain antibody. The recombinant entered cells solely via HER-2 and lysed HER-2-positive cancer cells. Because of the high specificity, its safety profile in i.p. injected mice was very high, with a $LD_{50} > 5 \times 10^8$ pfu, a figure at least 10,000-fold higher than that of corresponding WT-gD carrying virus ($LD_{50} \approx 5 \times 10^4$ pfu). When administered intratumorally to nude mice bearing HER-2-hyperexpressing human tumors, it strongly inhibited progressive tumor growth. The results provide a generally applicable strategy to engineer HSV recombinants retargeted to a wide range of receptors for which a single-chain antibody is available, and show the potential for retargeted HSV to exert target-specific inhibition of human tumor growth. Therapy with HER-2-retargeted oncolytic HSV could be effective in combined or sequential protocols with monoclonal antibodies and small inhibitors, particularly in patients resistant to HER-2-targeted therapy because of alterations in HER-2 signaling pathway, or against brain metastases inaccessible to anti-HER-2 antibodies.

mammary carcinoma | ovary carcinoma | retarget | tropism