

IL REPORTAGE

di ADRIANA BAZZI - foto di ROBERTO CACCURI

DONAZIONI ALLA RICERCA: CHE FINE FANNO I SOLDI? RISPONDE L'AIRC

Nel 2019 la Fondazione per la ricerca sul cancro ha raccolto 145 milioni di euro. Nel grafico della pagina accanto vedete, voce per voce, come sono stati assegnati e secondo quali criteri. Qui e nelle pagine successive, invece, i racconti di chi lavora dentro e fuori i laboratori. Per trasformare la scienza in cura

Mettere mano al portafoglio per una donazione non è un atto di fede. Soprattutto se si parla di ricerca sul cancro. E la domanda "dove andranno a finire i miei soldi?" è legittima. Ma per chi sceglie di sostenere l'Airc, la Fondazione per la ricerca sul cancro, le risposte ci sono.

Le prime vengono dal suo direttore generale, Niccolò Contucci. «La nostra rimane la prima organizzazione no profit per quantità di denaro che raccoglie ogni anno», commenta Contucci, «e le persone continuano a sostenere i nostri progetti perché ne vedono i risultati. La donazione non è un atto unilaterale, paragonabile alla "carità", la virtù teologale di chi decide "che è giusto così". È, invece, una scelta razionale di chi ha fiducia nell'ente che finanzia».

Donazioni che l'Airc sollecita con mille iniziative. Ha inventato, per dirne una, la raccolta fondi con un fiore: l'azalea, in vendita nelle piazze italiane per la Festa della mamma. «Poi è fondamentale comunicare quello che si fa con il denaro raccolto, cercando



Dall'alto: Pier Giuseppe Torrani, avvocato, presidente nazionale Airc; Niccolò Contucci, direttore generale di Airc; Federico Caligaris Cappio, direttore scientifico della Fondazione; Rosella Pellegrini Serra, presidente dell'Airc Calabria

anche di "emozionare" il pubblico», precisa Contucci. «Oggi Airc sfrutta, per questo e per raggiungere i più giovani, anche i nuovi media come Facebook (470 mila like all'anno) e Instagram (35 mila)».

A raccontare come vengono assegnati i fondi alla ricerca (nelle pagine seguenti troverete alcuni dei progetti sostenuti, con la storia dei ricercatori che li stanno portando avanti) è Federico Caligaris Cappio, direttore scientifico di Airc. «Le donazioni finanziano per l'85 per cento la ricerca di base, che studia le origini del cancro, e quella cosiddetta traslazionale, che ha come obiettivo far arrivare il prima possibile i risultati al letto del malato, per curarlo al meglio», commenta Caligaris Cappio. «L'altro 15 per cento è per gli studi di epidemiologia e clinica».

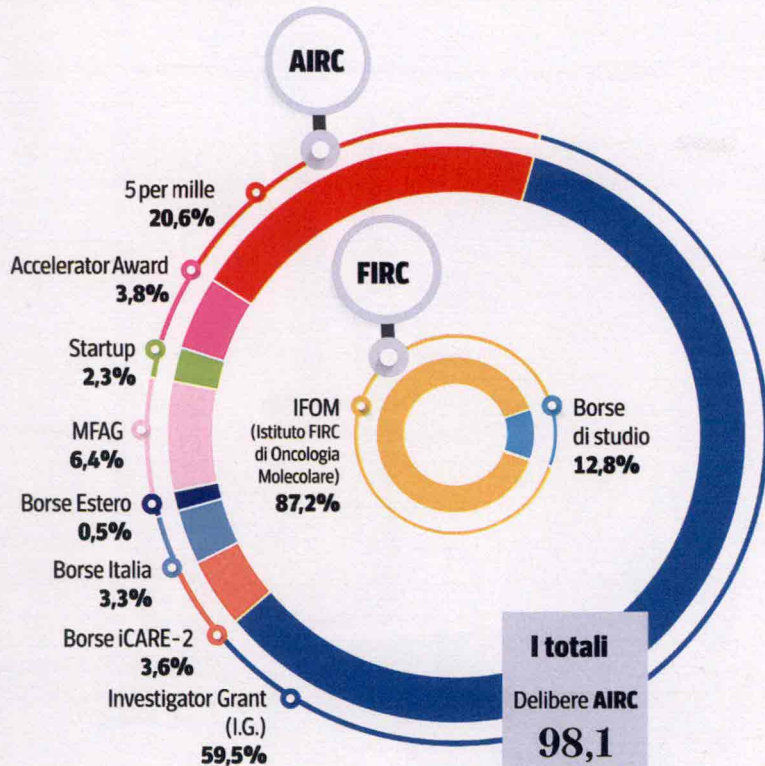
La missione di Airc ruota attorno a tre parole chiave. «La prima è "cura", appunto», continua Caligaris Cappio. «La seconda è "internazionalizzazione della ricerca": l'Airc sta collaborando con due prestigiosi istituti euro-

pei, uno inglese e l'altro spagnolo. La terza è la scommessa sui giovani».

Ma non ci sono solo i ricercatori: c'è anche il meraviglioso mondo dei volontari. Primo fra tutti è il presidente nazionale di Airc, Pier Giuseppe Torrani. Avvocato, specializzato in Diritto amministrativo, con un lungo curriculum alle spalle di impegno civile e politico. «Poi c'è stato l'incontro con una realtà chiamata cancro», racconta il presidente Torrani. «Mia moglie si è ammalata». E così ha deciso di mettere al servizio dell'Airc le sue competenze professionali.

Dai vertici alla periferia: sono più di 25 mila i volontari su tutto il nostro territorio. Per loro parla Rosella Pellegrini Serra, presidente del comitato Calabria Airc. «La Calabria è una terra difficile e generosa», commenta Serra. «L'Airc non solo sta portando il suo contributo nella lotta ai tumori, ma ha acceso l'interesse sulla ricerca anche in questa regione». È anche questa l'Italia che sostiene l'Italia.

©RIPRODUZIONE RISERVATA



I totali
 Delibere **AIRC**
98,1
 MILIONI DI EURO
 Delibere **FIRC**
17,2
 MILIONI DI EURO

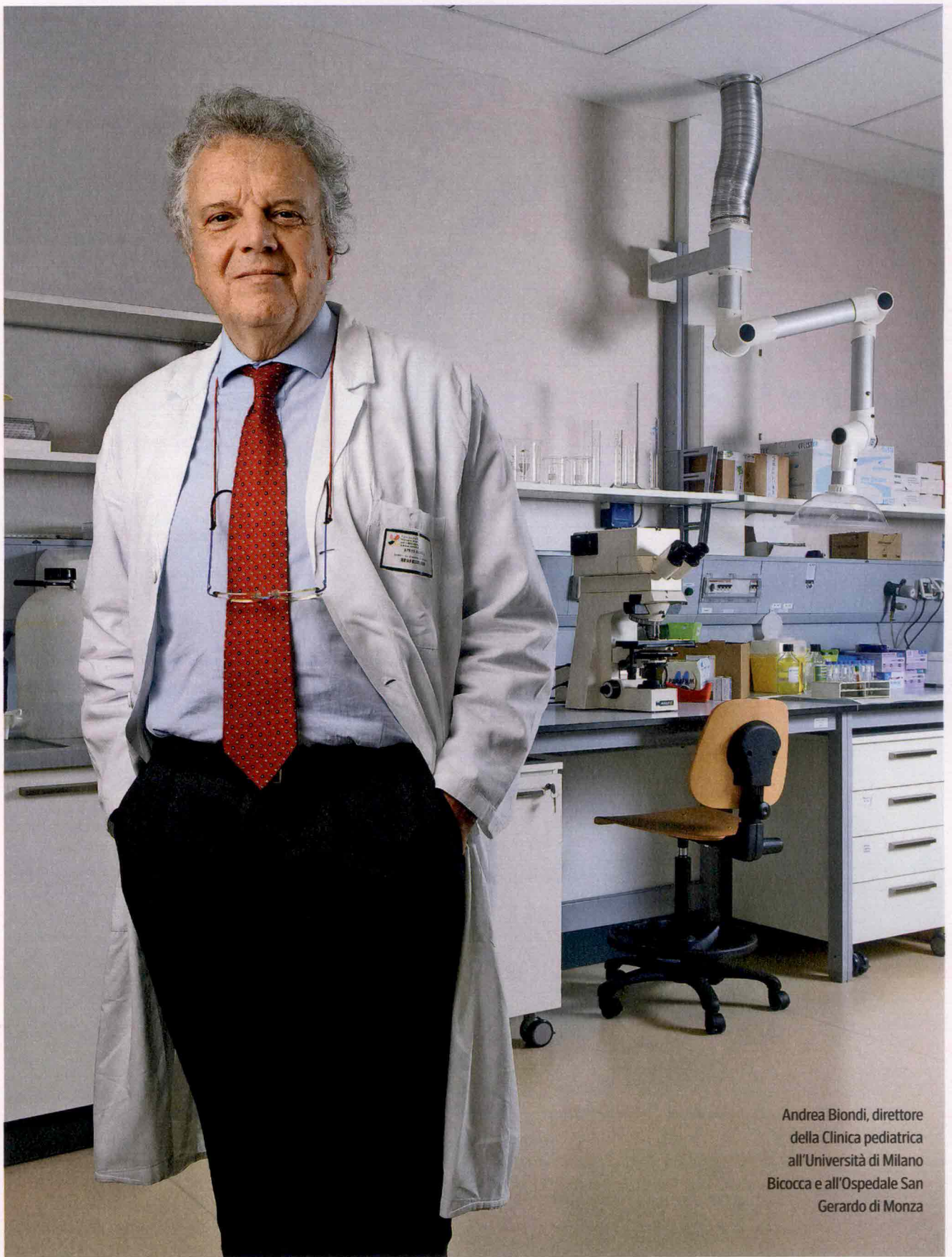
Totale delibere **AIRC e FIRC**
115,3
 MILIONI DI EURO

Totale entrate **AIRC e FIRC***
145,8 MILIONI DI EURO

*Stima, il dato effettivo ci sarà solo a fine febbraio, quando tutte le entrate di dicembre saranno state registrate

(1) copre i costi di ricerca, lo stipendio di due di borsisti che lavorano al progetto e, per rendere più semplice il rientro in Italia, anche lo stipendio del ricercatore; (2) copre i costi di ricerca, fino a metà del salario del titolare del grant, e lo stipendio di due di borsisti che lavorano al progetto; (3) coprono il costo della ricerca più quello del personale che lavora al progetto

- 5permille** Programmi speciali dedicati alle metastasi finanziati con i proventi del 5x1000
20,3 MILIONI DI EURO
- Accelerator Award** Programma internazionale promosso da Cancer Research UK, Fondazione AIRC e dalla Fundación Científica della Asociación Española Contra el Cáncer con l'obiettivo di accelerare i progressi della ricerca traslazionale
3,7 MILIONI DI EURO
- Grant Startup** Finanziamenti di 5 anni per ricercatori preferibilmente sotto i 35 anni che rientrano dall'estero per avviare il proprio laboratorio di ricerca in Italia. Processo di valutazione tramite peer review basato su criteri come la rilevanza al cancro e l'innovatività⁽¹⁾
2,3 MILIONI DI EURO
- My First AIRC Grant (MFAG)** Finanziamenti di 3 o 5 anni dedicati agli under 40, che non ne hanno mai avuto uno da Airc, per permettere di avviare la propria ricerca indipendente. I progetti sono selezionati tramite un processo di peer review per la loro rilevanza al cancro, l'innovatività e la fattibilità⁽²⁾
6,3 MILIONI DI EURO
- Borse di studio Italia** Per ricercatori in Italia
3,2 MILIONI DI EURO
- Borse di studio estero** Formazione all'estero
0,5 MILIONI DI EURO
- Borse di studio iCARE 2** Borse di studio internazionali cofinanziate da AIRC e EU
3,5 MILIONI DI EURO
- Investigator Grant (I.G.)** Progetti di ricerca della durata di 3 o 5 anni guidati da ricercatori affermati. Selezionati attraverso il peer review per la loro rilevanza al cancro, l'innovatività, la fattibilità e il potenziale impatto positivo sui pazienti⁽³⁾
58,4 MILIONI DI EURO



Andrea Biondi, direttore
della Clinica pediatrica
all'Università di Milano
Bicocca e all'Ospedale San
Gerardo di Monza

I PROGETTI/1

Agosto 2016, Ospedale San Gerardo di Monza. Luca (nome di fantasia) è un bambino di otto anni, da tre con una diagnosi di leucemia linfoblastica acuta che non risponde più alle terapie classiche. Riceve qui, per la prima volta in Italia, una nuovissima cura a base di Car-T cells, l'ultima rivoluzione nella lotta contro i tumori (anche se per pochi, al momento).

«Oggi, a tre anni e mezzo di distanza il bambino sta bene», commenta Andrea Biondi, direttore della Clinica pediatrica all'Università di Milano Bicocca e all'Ospedale San Gerardo di

globuli bianchi, ndr) che vengono prelevate dal paziente, manipolate geneticamente in vitro in modo che, come un radar, riconoscano particolari "bersagli" presenti sulle cellule tumorali specifiche di quel tumore in quel paziente. Poi vengono re-iniettate nel malato: proprio perché intercettano le cellule tumorali, possono attaccarle e annientarle», spiega Biondi, che ha nel suo curriculum incarichi in prestigiosi istituti americani di Boston e canadesi di Toronto. Grazie anche al sostegno di borse di studio di Airc.

Insomma, parliamo di una te-

La limitazione d'uso in base all'età (per quelle commerciali). E la tossicità (per tutte). Così i centri di ricerca italiani si stanno attrezzando, per migliorare i prodotti in commercio.

«Quello della tossicità è importante» spiega Biondi «ed è legato al meccanismo stesso di azione di queste cellule. Può succedere che inneschino la cosiddetta "tempesta" di citochine, sostanze infiammatorie, che danneggiano gli organi e fanno finire il paziente in rianimazione. Dobbiamo capire come arginarla».

Si tratta anche di estendere l'uso di questa terapia in pazienti

«LE NOSTRE CELLULE RADAR PER COLPIRE IL BERSAGLIO»

Monza. E unico sperimentatore nel nostro Paese di questa nuova terapia (per la registrazione).

Dopo Luca, a Monza sono stati trattati altri nove bambini e adolescenti (anche un ragazzo di 21 anni con la sindrome di Down) nell'ambito di un protocollo di valutazione della terapia con Car-T cells, messa a punto da una compagnia farmaceutica, la Novartis: trattamento che ora è registrato in Italia ed è rimborsabile dal Sistema sanitario nazionale.

Oggi la terapia con Car-T cells è la star delle cure anticancro e ha ricevuto grandissima attenzione anche da parte dei media. Ecco in sintesi in che cosa consiste.

«Si tratta di cellule immunitarie (per la precisione: linfociti T,

terapia ultrapersonalizzata che va costruita caso per caso. Per ora è indicata nelle leucemie linfoblastiche acute del bambino e dell'adolescente, nei linfomi diffusi a grandi cellule, i più frequenti nell'adulto (per questi è in arrivo anche un altro prodotto commerciale). E anche nei mielomi, neoplasie che colpiscono l'adulto. Ma si spera che possa essere estesa a molti altri tipi di cancro.

La Car-T cells, però, ha alcuni limiti. Il costo innanzitutto (non ci sono dati ufficiali, ma si parla di 370 mila euro per la prima terapia approvata dall'Aifa, l'agenzia italiana del farmaco, che dovrebbe essere una tantum, perché basterebbe, nel caso funzionasse, un solo trattamento, ndr).



ANDREA BIONDI
Si è laureato in Medicina alla Statale di Milano nel 1979, poi si è specializzato in Pediatria e Ematologia. Ha lavorato al Mario Negri di Milano e all'Harvard Medical School di Boston. Oggi dirige la Clinica pediatrica dell'Università Bicocca e del San Gerardo di Monza

adulti e per questo è nata la collaborazione di Monza con l'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo. E poi ci sono vie alternative per la costruzione di queste cellule (qui entriamo in dettagli tecnici, ma importanti per la ricerca, ndr) che possono fare a meno dei virus per veicolare, nei linfociti, i geni dei tumori da combattere: a Monza ci stanno lavorando (con l'Ospedale Bambin Gesù di Roma). E grazie anche al supporto Airc (i cosiddetti Accelerator Awards) in collaborazione con altri istituti di ricerca europei in Spagna e in Gran Bretagna. Per una ricerca che è sempre più internazionale.

(Adriana Bazzi)

© RIPRODUZIONE RISERVATA

A pagina 114 del libro *Il corpo anticancro* si legge: «Anche grazie al supporto dell'Airc, motore fondamentale degli studi di base nel nostro Paese, un gruppo di ricercatori, coordinati da Michele Maio, ha ottenuto molte prove del fatto che i farmaci epigenetici, tra le loro molteplici attività biologiche, hanno quella di rendere più visibili le cellule neoplastiche al sistema immunitario». Estrapolato dal contesto è un linguaggio scientifico, difficile, che andremo a spiegare.

Ma intanto: il libro porta la firma di Michele Maio, un'autorità mondiale nel campo dell'immu-

ne al Centro di Aviano) e senese (dove poi è approdato), senza però dimenticare le sue origini napoletane.

Ed è proprio in quegli anni (era la fine degli Ottanta) che si accende nella sua testa di ricercatore la scintilla dell'immunoterapia: l'idea era quella di aiutare il sistema immunitario del corpo umano a difendersi dalla malattia. Rientrato in Italia, decide di portare avanti questo genere di studi, in cui quasi nessuno credeva, ancora grazie al supporto di Airc che, racconta Maio, «nella sua visione ha sempre preso in considerazione anche la ricerca

grazie ad alterazioni cosiddette epigenetiche», spiega Maio. «Si tratta di alterazioni chimiche del Dna delle cellule tumorali che non coinvolgono la struttura di quest'ultimo, ma interagiscono con le difese immunitarie anti-tumore».

Ecco la necessità di contrastare le modificazioni chimiche e rendere di nuovo il tumore "visibile" al sistema immunitario. Come? Con i farmaci epigenetici, capaci di azzerare queste modificazioni chimiche, e con i cosiddetti immunoterapici che aiutano il sistema immunitario a difendersi contro i tumori.

«EPIGENETICA. E IL TUMORE NON PUÒ PIÙ NASCONDERSI»

noterapia dei tumori. Dirige a Siena il Centro di Immunoncologia al Policlinico Le Scotte (il primo e unico in Europa) ed è professore di Oncologia all'università; è il pioniere delle cosiddette terapie epigenetiche, la nuovissima sfida nella lotta al cancro, e fin dall'inizio della sua carriera ha visto al suo fianco la Fondazione Airc come "finanziatrice" delle sue ricerche.

«È con una borsa di studio dell'Airc che, subito dopo la laurea, ho potuto lavorare negli Stati Uniti, a New York, dove sono stato cinque anni, occupandomi di vaccini antitumorali» racconta lo scienziato che si sente ancora oggi newyorkese, friulano (perché ha lavorato anche a Pordeno-

“non di moda”...».

L'immunoterapia dei tumori, nel frattempo, si è sviluppata, è diventata una star delle cure, garantisce oggi, in una certa percentuale di pazienti con tumori diversi, sopravvivenze impensabili fino a qualche anno fa ed è stata la motivazione del premio Nobel del 2018, assegnato a due ricercatori del campo: l'americano James Allison e il giapponese Tasuku Honjo.

Ma intanto Maio sta guardando avanti, alla cosiddetta epigenetica, appunto. «Studi che risalgono a sette o otto anni fa (quelli cui si fa riferimento nel libro, ndr) hanno dimostrato che i tumori sono in grado di rendersi "invisibili" al sistema immunitario



MICHELE MAIO
Nato a Napoli nel 1958, dopo la specializzazione in Oncologia e Ematologia si trasferisce al New York Medical College. Torna in Italia nel 1989 e oggi dirige a Siena il Centro di Immunoncologia al Policlinico Le Scotte, primo e unico del genere in Europa

«Stiamo portando avanti un progetto con altri centri italiani», spiega Maio. «E il risultato, al momento, è la pubblicazione di uno studio preliminare, il primo al mondo (su *Immunotherapy*), che sfrutta un farmaco epigenetico (la guadecitabina) con un farmaco immunoterapico (l'ipilimumab) in pazienti con melanoma metastatico: i risultati sono promettenti. «Il passo successivo», precisa Maio, «è uno studio che partirà all'inizio del 2020 in pazienti con tumori polmonari e melanoma dove la immunoterapia non ha funzionato».

E, anche in questi casi, al suo fianco, c'è sempre l'Airc.

(Adriana Bazzi)

©RIPRODUZIONE RISERVATA



Michele Maio circondato dai giovani ricercatori e ricercatrici del suo team

I PROGETTI/3

La domanda è questa: può una giovane donna, che si trova a dover affrontare un tumore al seno (e le chemioterapie del caso), pensare poi di avere dei figli? Può, certo che può.

L'ultima buona notizia arriva dal San Antonio Breast Cancer Symposium del dicembre scorso in Texas, il meeting annuale, tutto dedicato a questa neoplasia, il più seguito al mondo. Eccola: studiosi della famosa Mayo Clinic americana hanno dimostrato che una terapia a base di uno speciale anticorpo coniugato, chiamato TDM1 (si tratta di un anticorpo chiamato trastuzumab

fertilità in queste donne che vogliono diventare mamme.

L'intuizione è venuta a Lucia Del Mastro, oggi direttrice della Breast Unit all'Ospedale San Martino di Genova e professoressa all'Università di Genova, poco dopo la nascita dei suoi due gemelli. Siamo attorno agli anni Duemila.

Perché, si era chiesta, donne giovani, con tumore al seno e sottoposte a chemio (che interferisce anche con le cellule riproduttive dell'ovaio, ndr) rischiano di non poter avere figli? Un problema oggi molto sentito dal momento che l'età della gra-

«DIVENTARE MAMMA, IL SOGNO ORA È POSSIBILE»

a cui è legato un farmaco chiamato taxolo), utilizzata invece della classica chemio, può ridurre il rischio di perdere la funzionalità delle ovaie in giovani donne dopo l'intervento chirurgico. E di garantire loro la possibilità di avere figli. La notizia è, appunto, buona, ma è riservata a un piccolo numero di pazienti: coloro che hanno un tumore caratterizzato dalla presenza di recettori chiamati Her2 e a basso rischio di ricaduta.

Per le altre è inevitabile, dopo la chirurgia, la chemio ed è a loro che viene in aiuto una ricerca, ormai condotta alcuni anni fa e finanziata dall'Airc, che poi ha cambiato la pratica clinica: suggerisce come preservare la

vidanza è spostata sempre più in là nel nostro Paese. E molte giovani donne si trovano alle prese con questa malattia.

Continua Lucia Del Mastro: «L'idea era quella di mettere a riposo l'ovaio (e così metterlo al riparo dai danni da chemio, ndr) somministrando, in contemporanea alla chemio, alcuni farmaci già usati in terapia per ridurre la produzione di estrogeni: si tratta dei cosiddetti analoghi dell'LhRh (quest'ultimo è un ormone prodotto dall'ipotalamo, una ghiandola del cervello e, attraverso l'ipofisi, un'altra ghiandola cerebrale, interferisce con l'attività delle ovaie, ndr) come il goserelin e il triptorelin».

Era una scommessa e le azien-



LUCIA DEL MASTRO

Nata a Agnone Cilento, in provincia di Salerno, nel 1964, si è laureata in Medicina a Napoli e specializzata in Oncologia medica. Oggi dirige la Breast Unit dell'Ospedale San Martino di Genova



de produttrici di questi medicinali (poco costosi) non avevano interesse a investire in questo tipo di ricerca: lo ha fatto invece l'Airc, che ha fornito il supporto economico.

Così sono partite le sperimentazioni, prima su una trentina di pazienti, poi su numeri maggiori.



In primo piano Lucia Del Mastro con i ricercatori coinvolti nel progetto Airc attualmente in corso. La foto è stata scattata al Centro di Biotecnologie avanzate del Policlinico San Martino di Genova

«I risultati sono stati pubblicati su *Jama* (il *Journal of American Medical Association*, autorevolissimo, ndr) nel 2011 e poi aggiornati nel 2015 sempre su *Jama*» precisa Lucia Del Mastro.

Ecco in sintesi i dati: queste terapie fanno sì che meno di una donna su dieci vada incontro a una perdita della funzione

ovarica (e quindi a menopausa precoce), mentre, senza questa terapia, una su quattro perde la possibilità di avere figli.

Questi suggerimenti non soltanto sono stati inseriti nelle linee guida dell'American Society of Clinical Oncology (Asco), la potente società americana che detta le regole per la cura dei

tumori a livello internazionale. Sono stati anche recepiti nel nostro Paese (dall'Aiom, l'Associazione Italiana di Oncologia Medica) e oggi questi farmaci sono disponibili gratuitamente attraverso il Sistema sanitario nazionale.

(Adriana Bazzi)

©RIPRODUZIONE RISERVATA

Nei laboratori dei più importanti istituti di ricerca sul cancro (in tutto il mondo) si trovano sempre grandi, se non enormi, freezer pieni di provette, con campioni biologici di migliaia di pazienti: sieri, cellule del sangue, frammenti di biopsie di tessuti, sani e malati, e anche materiale genetico e cioè campioni di Dna, prelevati anche molti anni addietro e conservati con cura. È un materiale preziosissimo per le ricerche.

All'Istituto di Candiolo (si trova nell'area torinese: è un Ircss, Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico, Fondazione del Pie-

studio è cominciato grazie a un finanziamento dell'Airc».

Bardelli, all'epoca, si occupava di tumori del colon-retto e voleva trovare, da ricercatore, una risposta a una domanda: perché alcuni pazienti rispondono alla chemioterapia e poi non lo fanno più? E come impostare allora le cure successive?

«Così abbiamo cominciato a utilizzare la biopsia liquida per capire come i tumori diventavano resistenti alle terapie», precisa lo scienziato torinese. «In particolare ci siamo concentrati su una mutazione presente nel Dna tumorale, chiamata K-Ras, e ne

asporta la massa tumorale (e che mi dice: "Ho tolto tutto"); ma il chirurgo non ha "occhi molecolari". Quindi: devo fare o no la chemio dopo?».

«L'oncologo sa che una frazione di pazienti può avere ancora una malattia residua», spiega Bardelli. «Si tratta di capire quali possono andare incontro a una ricaduta, ma si vorrebbe risparmiare la chemio a chi, invece, questo rischio non ce l'ha».

Ecco allora che, all'inizio di quest'anno 2020, prenderà il via un nuovo studio, chiamato Pegasus, con Candiolo in prima fila, in collaborazione con altri centri di

«CON LA BIOPSIA LIQUIDA VEDIAMO PRIMA (E MEGLIO)»

monte per l'Oncologia) da tempo i frigoriferi dei laboratori hanno cominciato a custodire "biopsie liquide", cioè prelievi di sangue di pazienti affetti da tumore e non.

«La biopsia liquida, da noi, ha appena compiuto dieci anni. Siamo stati fra i primi a studiarla — commenta Alberto Bardelli, direttore del Laboratorio di oncologia molecolare all'Istituto e professore ordinario del dipartimento di Oncologia all'Università di Torino —. La sua analisi ci permette di intercettare e studiare la presenza di frammenti di Dna che le cellule tumorali rilasciano nel circolo sanguigno nei pazienti affetti dalla malattia. E decidere le terapie. Questo percorso di

abbiamo valutato l'andamento nel tempo».

Per semplificare, ecco che cosa è stato trovato: a seconda di come varia la mutazione di questo gene K-Ras, è possibile adattare la terapia come ha dimostrato uno studio, chiamato Chronos, tutto italiano (ha visto anche la partecipazione di centri oncologici di Milano, Istituto Tumori e Niguarda, e di Padova, lo Iov, Istituto di Oncologia Veneto), supportato da Airc e pubblicato sulla rivista *Nature* nel 2012.

Ma intanto Candiolo è andato avanti. Adesso Bardelli vuole rispondere a un'altra domanda, che viene dai pazienti: «Ho un tumore all'intestino, non ho metastasi, vado dal chirurgo che mi



ALBERTO BARDELLI
Torinese, classe 1967, laurea in Biologia a Torino e PhD in Biochimica e biologia molecolare all'University College London. A Baltimora ha iniziato a studiare la genetica del cancro, oggi dirige il Laboratorio di oncologia molecolare all'Istituto di Candiolo

Milano e di Padova (e altri due in Spagna), finanziato con il 5 per mille da Airc. «L'obiettivo è quello di capire, grazie alla biopsia liquida, se nel sangue del paziente arrivano segnali di ripresa della malattia. Prima che il radiologo sia in grado di vederla», precisa Bardelli. «Il prelievo per la biopsia liquida si può fare ogni mese, mentre una Tac è prevista ogni sei mesi».

La biopsia liquida, dunque, permette di accelerare i tempi delle decisioni cliniche su quale trattamento fare o non fare. Ci si aspetta che i risultati di Pegasus possano davvero cambiare la pratica clinica.

(Adriana Bazzi)

© RIPRODUZIONE RISERVATA



Alberto Bardelli con alcuni ricercatori del suo team all'interno del laboratorio dove vengono creati gli "avatar" dei tumori dei pazienti