

Metabolismo: nuova frontiera della ricerca clinica in oncologia

La riprogrammazione metabolica rappresenta una delle caratteristiche fondamentali della biologia delle cellule tumorali. In particolare, un'esagerata attivazione del metabolismo cellulare contribuisce alla crescita e proliferazione incontrollata delle cellule tumorali, che si basa su una particolarmente elevata richiesta energetica e di precursori anabolici (amminoacidi, acidi grassi, nucleotidi) che risultano essenziali per la costruzione di nuove strutture cellulari (proteine, lipidi, acidi nucleici). Studi condotti in animali da laboratorio negli ultimi dieci anni hanno dimostrato come specifici interventi metabolici di tipo nutrizionale o farmacologico, come la restrizione calorica o farmaci in grado di bloccare specifiche funzioni metaboliche della cellula tumorale, tra cui il farmaco antidiabetico metformina o l'inibitore di mTORC1 rapamicina, sono in grado di esercitare un'attività antitumorale additiva o sinergica quando combinati con farmaci chemioterapici o con farmaci molecolari, tra cui terapie endocrine o inibitori di tirosina-chinasi.

Presso l'Istituto Nazionale dei Tumori dagli ultimi 5 anni abbiamo avviato una serie di studi clinici volti a indagare l'impatto terapeutico di approcci sperimentali metabolici, di tipo nutrizionale o farmacologico, sull'efficacia di terapie antitumorali convenzionali in pazienti con diversi tipi di neoplasie. I primi studi che abbiamo condotto hanno riguardato l'impatto della terapia con il farmaco antidiabetico metformina sull'efficacia degli analoghi della somatostatina o l'inibitore di mTORC1 everolimus, in pazienti affetti da tumori neuroendocrini del pancreas in stadio avanzato. Questi studi hanno portato alla scoperta di una forte associazione tra l'utilizzo di metformina e una migliore sopravvivenza libera da progressione in pazienti diabetici affetti da questo tipo di neoplasia, con sopravvivenze più che doppie rispetto a pazienti diabetici che non assumevano metformina, e anche rispetto a pazienti non diabetici. Alla luce di questa scoperta, abbiamo avviato due studi prospettici per studiare se la metformina risulta in grado di fornire un beneficio clinico anche in pazienti non diabetici affetti da neoplasie neuroendocrine in stadio avanzato.

Per quanto riguarda gli approcci nutrizionali, a gennaio 2017 abbiamo avviato uno dei primi studi a livello mondiale per valutare la sicurezza, fattibilità e attività metabolica di uno specifico regime nutrizionale ipocalorico in combinazione con terapie antitumorali convenzionali in pazienti con diversi tipi di neoplasie e terapie concomitanti. Tale studio, che ha arruolato 101 pazienti tra gennaio 2017 e gennaio 2020, ha dimostrato la restrizione calorica ciclica risulta sicura, fattibile e metabolicamente attiva quando effettuata sotto supervisione di personale medico specializzato. Inoltre abbiamo osservato una significativa riduzione di glicemia e della concentrazione di insulinemia e IGF-1 sierico, su sangue periferico dei pazienti riproducendo i risultati precedentemente evidenziati in modelli murini di neoplasie umane. Inoltre, la restrizione calorica ha dimostrato di avere un forte impatto sull'attività di cellule del sistema immunitario, tra cui i linfociti citotossici e le cellule Natural Killer.

Alla luce dei risultati promettenti di questo primo studio (attualmente in pubblicazione), abbiamo avviato tre ulteriori studi con la restrizione calorica ciclica, utilizzata come se fosse un farmaco (ossia secondo specifiche schedule e in maniera ciclica) in diverse tipologie di pazienti oncologici: lo studio DigesT, che ha finora arruolato 67 pazienti dei 100 previsti, sta valutando l'impatto della restrizione calorica sull'immunità intratumorale; lo studio FAME, volto a investigare l'efficacia antitumorale derivante dall'aggiunta di metformina e restrizione calorica alla chemioterapia convenzionale in pazienti affetti da un sottotipo

particolarmente aggressivo di adenocarcinoma polmonare (caratterizzato da mutazioni inattivanti dell'oncosoppressore LKB1); infine, lo studio BREAKFAST, che abbiamo avviato a giugno 2020, e che ha finora arruolato 6 pazienti, sta investigando l'attività antitumorale della restrizione calorica, da sola o in combinazione con la metformina, in aggiunta alla chemioterapia preoperatoria in 90 pazienti affette da carcinoma mammario triplo-negativo in stadio iniziale.