**ADViSE***-* ***A****ntitumor* ***D****rugs and* ***V****accines from the* ***SE****a*

**ANALISI DI SCENARIO**

La terapia del tumore è stata storicamente legata al tentativo di **fermare la crescita cellulare** attraverso sull'uso di sostanze chimiche (chemioterapia) o radiazioni (radioterapia).

Nel corso degli anni, la ricerca ha prodotto un numero sempre maggiore di composti chimici in grado di compromettere la funzionalità cellulare, anche se, sin dall'inizio, è stato evidente che queste molecole **non distinguono tra cellule normali e neoplastiche**, col risultato che anche le cellule normali sono danneggiate, dando vita a effetti collaterali dannosi o perfino letali per il paziente.

Negli ultimi anni, nuove strade sono state aperte dall'uso di principi attivi diretti verso target specifici delle cellule tumorali o che possono essere veicolati direttamente ed esclusivamente verso le cellule neoplastiche. In questo ambito si collocano i **chemioterapici coniugati ad anticorpi monoclonali specifici per le cellule tumorali** e in grado di veicolare le sostanze in maniera selettiva verso i bersagli neoplastici (vedi l’anticorpo anti-CD20).

Recentemente, le potenzialità di queste applicazioni si sono ulteriormente accresciute grazie all’opportunità di utilizzare **antigeni associati alle cellule tumorali**, consentendo di aumentare l'efficienza del sistema immunitario nel riconoscere e attaccare le cellule tumorali.

L'**interazione tra cancro e sistema immunitario**, sebbene a lungo poco considerata, è uno dei fattori cruciali nel determinare l’efficacia di trattamenti preventivi e l'esito clinico delle terapie antitumorali. La capacità di **migliorare l'immunità antitumorale dell'ospite** come parte della terapia del cancro sembra oggi essere un'opzione fattibile, così come la combinazione di chemioterapici citotossici con agenti immunomodulanti potrebbe portare a nuovi schemi terapeutici validi in molti tipi di cancro.

In una prima fase, il sistema immunitario elimina la maggior parte delle cellule tumorali, impedendo lo sviluppo delle neoplasie (immuno-sorveglianza del cancro).

In una seconda fase, tumore e sistema immunitario sono in equilibrio, ma le **cellule neoplastiche immuno-resistenti**, sopravvissute alla prima fase, iniziano a replicarsi con una serie di mutazioni, genetiche ed epigenetiche, che contribuiscono all’eterogeneità del tumore e alla resistenza all’identificazione da parte del sistema immunitario.

**Nell’ultima fase** le varianti cellulari tumorali selezionate, e virtualmente tutte le cellule tumorali, non sono più riconosciute dal sistema immunitario.

Negli ultimi venti anni, pertanto, grazie a una migliore comprensione dei meccanismi che consentono alle cellule tumorali di eludere il sistema immunitario, la ricerca ha evidenziato che si possono **modulare meccanismi cellulari** per aumentare la capacità del sistema immunitario di prevenire o aggredire il tumore attraverso due strade:

* stimolare la risposta immunitaria in maniera aspecifica;
* cercare di innescare una risposta specifica verso il tumore.

L’idea alla base del progetto ADViSE è che **specifiche sostanze** possano agire a diversi livelli che includono:

* la chemioprevenzione;
* l'efficacia diretta sulle cellule tumorali;
* la capacità di modificare le interazioni tumore/ospite;
* la possibilità di potenziare una risposta antitumorale specifica immuno-mediata come adiuvanti in vaccini.

Le **sostanze naturali** presentano una elevata varietà strutturale con “modelli privilegiati”, cioè caratteristiche molecolari adattate all’interazione specifica con i target cellulari e proprietà farmacocinetiche/farmacodinamiche ideali.

In particolare, nelle sostanze naturali derivate da organismi di origine marina la diversità molecolare nasce da una **elevata plasticità metabolica** dovuta a una grande varietà di enzimi e geni che si sono sviluppati in seguito a una forte pressione evolutiva dovuta alle peculiari e, spesso estreme condizioni, presenti nell’**ambiente marino**.

Su queste premesse si fonda il concept della proposta ADViSE, ovvero la realizzazione di una piattaforma per **scoprire** **piccole molecole di origine marina** da utilizzare come **chemioterapici immunogenici, agenti chemiopreventivi e vaccini terapeutici contro il cancro**.