

## COMUNICATO STAMPA

# DIETA IPOGLICEMIZZANTE E METFORMINA CONTRO IL TUMORE AL SENO AL VIA LO STUDIO *BREAKFAST* PER VERIFICARE L'EFFICACIA DELLA DIETA MEDITERRANEA IPOCALORICA SU METABOLISMO E SISTEMA IMMUNITARIO, IN ABBINAMENTO ALLA CHEMIOTERAPIA

- *Obiettivo dello studio **BREAKFAST** è di avere delle risposte su quanto realmente la restrizione calorica glucidica e proteica, ciclica e utilizzata come se fosse un farmaco, possa migliorare l'impatto della chemioterapia nelle donne con tumore del seno triplo negativo, da sola e in associazione all'antidiabetico metformina*
- *La dieta è innovativa ed è stata formulata dai ricercatori dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. È composta da ortaggi della tradizionale alimentazione mediterranea e frutta secca, in un mix calibrato di vitamine, minerali e grassi "buoni", senza l'aggiunta di integratori*
- *La combinazione tra dieta ipoglicemizzante e il farmaco antidiabetico metformina fonda i presupposti su dati sperimentali che emergono dai laboratori di ricerca di IFOM e di IEO che dimostrano i meccanismi molecolari alla base della glucosio-dipendenza dei tumori e l'efficacia dell'abbinamento della metformina a una restrizione calorica.*
- *Il 15-20% dei tumori del seno è di tipo triplo-negativo. Si tratta del più aggressivo tra le forme di cancro della mammella, con un maggiore tasso di recidiva entro i primi cinque anni dalla diagnosi e con terapie ancora poco soddisfacenti nel contesto della malattia metastatica. Il tumore mammario triplo-negativo deve il suo nome al fatto che non esprime né recettori ormonali né l'oncoproteina HER2, che sono in grado di guidare trattamenti antitumorali mirati.*

Milano, 24 settembre 2020 - Sono donne tra i 18 e i 75 anni, hanno una diagnosi di tumore del seno triplo negativo senza metastasi e dovranno sottoporsi all'intervento chirurgico, l'unica strategia al momento per fermare il cancro. È rivolto a loro lo **studio *BREAKFAST***, che è stato avviato a maggio scorso presso l'**Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (INT)**, con un leggero ritardo sulla tabella di marcia a causa dei mesi di emergenza Covid-19. Obiettivo: **dimostrare l'efficacia della dieta mima-digiuno ciclica**, da sola oppure in associazione al farmaco antidiabetico metformina, in pazienti sottoposte a chemioterapia.

*"La dieta che stiamo utilizzando è una terapia sperimentale, del tutto innovativa, che nasce dalla combinazione di solidi studi preclinici e clinici sul metabolismo tumorale a livello preclinico, e dalla tradizione del nostro Istituto a considerare gli approcci nutrizionali come potenzialmente terapeutici" – spiega Filippo de Braud, Direttore del Dipartimento e della Divisione di Oncologia Medica ed Ematologia dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano – "La stiamo già utilizzando da tempo nell'ambito delle nostre ricerche, con obiettivi diversi. Lo studio *DigesT* ad esempio è stato attivato per valutare le modificazioni indotte dalla dieta restrittiva nel caso del tumore della mammella e il melanoma, mentre lo studio *FAME* sta studiando l'efficacia del farmaco antidiabetico metformina, con oppure senza dieta restrittiva, in associazione alla chemioterapia in pazienti con tumore del polmone metastatico caratterizzato da una specifica alterazione".*

Lo studio **BREAKFAST** prevede il coinvolgimento di 90 donne. *"Lo studio vuole aumentare la capacità della chemioterapia di indurre risposte patologiche complete, cioè l'assenza di tumore invasivo sia a livello mammario, sia a livello dei linfonodi asportati durante l'intervento chirurgico, producendo dunque l'azzeramento delle cellule tumorali vitali, che si associa a una significativamente più elevata probabilità di guarigione definitiva del paziente dal tumore"* – interviene **Claudio Vernieri, medico oncologo presso la**

**Breast Unit del Dipartimento di Oncologia Medica ed Ematologia diretta dal Prof. de Braud di INT e Group Leader del programma “Riprogrammazione metabolica nei tumori solidi” in IFOM - Istituto, Fondazione FIRC di Oncologia Molecolare.** *“Abbiamo stabilito come obiettivo principale dello studio l’incremento delle risposte patologiche complete dal 45%, che è il dato storico di letteratura con la sola chemioterapia, al 65% con gli approcci sperimentali proposti. È una meta ambiziosa, ma i dati preclinici sono così forti da indicarci che questa potrebbe essere una strada rivoluzionaria”.*

La risposta patologica del tumore ai trattamenti sperimentali e l’evoluzione dei profili di espressione genica a livello del tessuto tumorale asportato vengono valutati da **Giancarlo Pruneri**, Direttore del Dipartimento di Anatomia Patologica e Medicina di Laboratorio dell’Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

La **dieta sperimentale è costituita da cibi freschi della nostra alimentazione mediterranea a basso contenuto di carboidrati e di proteine**, con un apporto calorico pari a circa 1800 Kcal suddivise in cinque giorni. Viene ripetuta ogni 21 giorni per otto cicli, in parallelo alla chemioterapia. Gli alimenti che costituiscono la dieta consistono essenzialmente in verdure – prevalentemente insalata, zucchine e verdure a foglia verde - olio di oliva e frutta secca perché è ricca di grassi “buoni”. Non ci sono invece carote, zucca o patate a causa del maggiore contenuto in carboidrati. No anche alle proteine di ogni genere, cioè carne, pesce, formaggi e legumi.

*“Tale regime dietetico risulta in grado di produrre profonde modificazioni del metabolismo di zuccheri, aminoacidi e acidi grassi, colpendo in tal modo il metabolismo della cellula tumorale”* – continua **Vernieri**, che ha anche ricevuto un **finanziamento specifico da Fondazione AIRC per studiare l’impatto del metabolismo degli aminoacidi nell’efficacia della dieta sperimentale** presso IFOM. – *“A differenza di quello che si può pensare, è un regime alimentare ben sopportato, come abbiamo visto anche coi precedenti studi, tanto da permettere di svolgere le abituali attività lavorative, ovviamente se non sono troppo dispendiose dal punto di vista fisico. Inoltre, abbiamo creato una rete stretta coi pazienti dai quali riceviamo tutte le sere via mail oppure sms un resoconto della giornata e siamo disponibili in qualunque momento, compreso il weekend, per risolvere ogni dubbio o problemi di salute. Questo tipo di supporto aumenta la compliance e riduce al minimo il rischio di effetti collaterali”.*

Uno dei punti di forza dello studio Breakfast è la stretta **sinergia tra ricerca clinica e ricerca di laboratorio** all’avanguardia. *“La validità dei presupposti del progetto BREAKFAST trova conferma dai dati che emergono dai nostri laboratori in cui da 10 anni studiamo le connessioni fra metabolismo cellulare e risposta agli agenti chemioterapici, in particolare grazie al lavoro dei ricercatori Elisa Ferrari e Christopher Bruhn”* - illustra **Marco Foiani, Direttore Scientifico dell’IFOM, responsabile del programma “Integrità del genoma” presso lo stesso istituto e Professore ordinario all’Università degli Studi di Milano.** – *“E per noi rappresenta il sogno di una vita vedere che tanti anni di studi condotti sulle connessioni fra metabolismo e integrità del genoma hanno trovato finalmente un’applicazione terapeutica”.*

Proprio nei laboratori IFOM è stato svelato e recentemente pubblicato sull’autorevole rivista scientifica *Nature Communications* un meccanismo molecolare cruciale per modulare la dipendenza delle cellule tumorali dal glucosio, identificando anche un rapporto di causa ed effetto tra l’integrità del DNA e il metabolismo del glucosio. Questo studio apre la strada all’individuazione di approcci metabolici specifici in abbinamento alle terapie convenzionali per aumentarne l’efficacia. *“Alla soddisfazione scientifica – prosegue Foiani - si aggiunge da parte nostra la soddisfazione per la grande sinergia istituzionale rafforzata fra IFOM e INT - che di IFOM è uno dei fondatori – fino a concepire un programma scientifico comune su metabolismo e cancro. E questo è solo l’inizio”.*

Un braccio dello studio BREAKFAST prevede la somministrazione della metformina, un farmaco antidiabetico ben noto. *“Una possibile attività antitumorale della metformina è nota da tempo, probabilmente dovuta alla sua capacità di ridurre i livelli ematici di alcuni ormoni che favoriscono la crescita tumorale”* - dichiara **Saverio Minucci, Direttore del programma “Nuovi Farmaci” presso l’Istituto Europeo di Oncologia e Professore ordinario all’Università degli Studi di Milano.** – *“Recentemente abbiamo dimostrato in uno studio pubblicato sulla rivista Cancer Cell come la combinazione della metformina con una dieta ipoglicemizzante possa portare ad un forte potenziamento della sua attività antitumorale con un’azione diretta sulle cellule tumorali”.*

Il gruppo del Prof. Minucci, in collaborazione con quello del Prof. Foiani all'IFOM, ha identificato un circuito molecolare critico per innescare la morte delle cellule tumorali, attivato dallo stress metabolico causato dalla combinazione dieta ipoglicemizzante-metformina e basato sulla attivazione dell'enzima PP2A. Il gruppo di ricercatori sta continuando ad esplorare questo nuovo meccanismo di azione in modelli cellulari e animali di tumore al seno triplo-negativo.

*“L'esperienza dell'INT negli approcci nutrizionali al trattamento dei pazienti oncologici ha fornito una grande opportunità per poter avviare con lo studio BREAKFAST la sperimentazione clinica che ha come obiettivo la validazione terapeutica della combinazione dieta-metformina” - continua Minucci. “Tutti speriamo che BREAKFAST possa rappresentare solo il primo passo: ci sono tutti i presupposti perché la collaborazione fra i nostri Istituti per la messa a punto di nuove terapie metaboliche dei tumori continui a lungo”.*

*“Grazie ai costanti progressi della ricerca, oggi le donne colpite da tumore al seno possono contare su diagnosi sempre più precoci, accurate e accessibili e a trattamenti più mirati, efficaci e tollerabili. Molte pazienti tuttavia aspettano risposte specifiche per le forme più aggressive, che non rispondono alle terapie oggi disponibili, come accade per il tumore al seno triplo negativo, oggetto dello studio BREAKFAST” - ricorda Federico Caligaris Cappio, Direttore Scientifico di Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro, che sostiene il progetto. - “Solo negli ultimi cinque anni Fondazione AIRC ha messo a disposizione oltre 40 milioni di euro per progetti di ricerca sul tumore al seno e attraverso la sua campagna Nastro Rosa, in occasione del mese dedicato a questa patologia, intende ricordare il pieno obiettivo a cui tendono tutti i ricercatori impegnati in questo ambito: curare tutte le donne”.*

#### **LA FONDAZIONE IRCCS - ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI (INT)**

La Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale dei Tumori (INT) è un istituto pubblico di ricovero e cura a carattere scientifico. Fondato nel 1928, l'INT è primo in Italia tra gli IRCCS oncologici ed è centro di riferimento nazionale e internazionale sia per i tumori più frequenti che per quelli più rari e pediatrici. Con 540 persone dedicate e 27 laboratori, è oggi polo di eccellenza per le attività di ricerca pre-clinica, traslazionale e clinica, di assistenza ed epidemiologica. Definito come «Comprehensive Cancer Center», secondo quanto stabilito dall'Organizzazione degli Istituti del Cancro Europei (OEI), l'INT, con 10 brevetti e ben 5 Registri di Patologia Istituzionali, è affiliato a oltre una decina di organizzazioni internazionali per la ricerca e cura del cancro (OEI, UICC, WIN, EORTC) ed è membro nella rete «Cancer Core Europe» formata dai 7 principali European Cancer Center. Nel portfolio INT 2018: 667 studi clinici, 722 articoli pubblicati su riviste scientifiche internazionali, 179 progetti finanziati da enti pubblici e privati. INT è uno dei Centri di riferimento nel panorama assistenziale lombardo e nazionale: nel 2018 sono stati più di 18.000 i pazienti ricoverati e oltre un milione 238 mila le visite ed esami a livello ambulatoriale eseguite. Oltre all'attività di ricerca e clinica, l'Istituto si occupa di formazione, ospitando 180 specializzandi universitari.

#### **IFOM, ISTITUTO FIRC DI ONCOLOGIA MOLECOLARE**

Fondato nel 1998 da FIRC-AIRC, IFOM è un centro di ricerca ad alta innovazione tecnologica dedicato allo studio dello sviluppo e della diffusione dei tumori a livello molecolare, nell'ottica di un rapido trasferimento dei risultati dal laboratorio alla pratica diagnostica e terapeutica, basandosi sull'intreccio interdisciplinare tra la biologia molecolare e cellulare con approcci quali, a titolo di esempio, la biologia strutturale e computazionale, la diagnostica molecolare alla farmacogenomica, l'immunologia, la meccano-biologia, la genomica, la proteomica, la metabolomica, la ricerca su organoidi. IFOM conta oltre 300 ricercatori provenienti da 25 paesi del mondo e 28 programmi di ricerca basati nell'headquarter di Milano e in altri laboratori in centri d'eccellenza nazionali ed internazionale. Lo slogan di IFOM è “Conoscere il cancro per curarlo” proprio in base alla convinzione che, in questo ambito scientifico, la conoscenza sia il presupposto fondamentale della cura.

#### **PER INFORMAZIONI ALLA STAMPA**

Noesis s.r.l. Tel. 02 8310511 - Cell. 348 1511488 - Mail: [int@noesis.net](mailto:int@noesis.net)

Samanta Iannoni, [samanta.iannoni@noesis.net](mailto:samanta.iannoni@noesis.net)

Valeria Riccobono, [valeria.riccobono@noesis.net](mailto:valeria.riccobono@noesis.net)

**Elena Bauer** - Responsabile Comunicazione e Ufficio Stampa IFOM - Tel. 3387374364 - Mail: [elena.bauer@ifom.eu](mailto:elena.bauer@ifom.eu)