

# P53, il gene che dice la verità

**Oncologia.** Quando è analizzato con sonde molecolari, rivela se la chemioterapia avrà successo  
“Fa da guardiano del genoma in alcuni carcinomi: così studiamo come regola il ciclo cellulare”

**LISA LICITRA**  
ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI

La ricerca dedicata alla cura dei tumori ha fatto passi da gigante. L'avvento della biologia molecolare ha consentito di approfondire i meccanismi della proliferazione cellulare e di identificare i geni coinvolti nella genesi dei tumori. Tra questi, il gene oncosoppressore p53 è il più studiato per il suo coinvolgimento nella regolazione del ciclo cellulare ed appare come il più mutato nei tumori.

Nel caso dei carcinomi della testa e del collo, dei quali mi occupo, è stato fatto uno studio mirato proprio di p53, finanziato da Airc, dimostrando che non solo è direttamente coinvolto nella genesi tumorale, ma che permette anche di predire l'efficacia o meno della chemioterapia. In altre parole, p53, che fa da «guardiano» del genoma nei carcinomi spinocellulari, è una proteina che, studiata con sonde molecolari, permette di stabilire se la chemio potrà avere successo o meno in un paziente. La nostra ricerca ha dimostrato, infatti, che p53 rende efficace la cura solo quando è regolarmente funzionante; diversamente, quando il gene è mutato, la chemioterapia non si dimostra efficace.

**Risultati a confronto**  
La sperimentazione clinica è

partita dalla cura standard dei tumori del cavo orale in fase avanzata, suscettibili di intervento chirurgico seguito da radioterapia. Abbiamo confrontato i risultati ottenuti nei pazienti trattati con chemioterapia preoperatoria a base di cisplatino/fluorouracile. La ricerca ha dimostrato che il 40% dei pazienti in cui p53 era non modificato rispondeva così favorevolmente al trattamento che la malattia scompariva completamente, gli interventi necessari diventavano meno invasivi e più mirati alla preservazione degli organi e riducevano il fabbisogno di radiazioni. Diversamente, una risposta così eclatante non è stata riscontrata in quei tumori del cavo orale dove p53 era modificato.

Questo è un punto cruciale nella lotta al cancro, per-

ché consente di identificare dei biomarcatori, provvisti di un importante valore predittivo, utili nell'identificare quali pazienti candidare alla chemioterapia e quali no. Personalizzando le terapie, solo quei pazienti che possono trarne davvero beneficio saranno sottoposti al trattamento, con un aumento della probabilità di guarigione.

Si tratta di un risultato circoscritto ad un particolare tipo di tumore (quello della bocca), che però indica un nuovo percorso di cura: partire da un dato biologico per personalizzare la cura, evitando trattamenti che rischiano di peggiorare inutilmente la qualità della vita.

Ma negli ultimi anni la ricerca si è anche focalizzata sullo studio dei carcinomi spinocellulari dell'orofaringe (una sottosede della gola), le cui principali cause sono il fumo, l'alcol

(soprattutto se sinergici), i traumi a t i s m i dentari e certi virus. L'incidenza dei tumori dell'orofaringe è infatti progressivamente aumentata nell'ultimo decennio e questo incremento è legato al ruolo emergente del papilloma virus umano (HPV), in particolare del tipo 16. Già noto per l'effetto

carcinogeno sull'utero e sui genitali, esistono evidenze molecolari a sostegno del ruolo dell'HPV nella patogenesi del carcinoma orofaringeo. Si tratta di un piccolo virus a DNA, che penetra attraverso le micro-

abrasioni delle mucose, fino a raggiungerne il nucleo e determinandone la trasformazione in senso neoplastico.

## La diffusione del virus

L'età media di questa sottopopolazione è minore rispetto ai classici tumori della testa e del collo ed è associata alla trasmissione sessuale, ovvero a pratiche che facilitano la ripetuta esposizione e la diffusione del virus. I principali fattori di rischio per l'infezione da HPV sono, infatti, il numero dei partners sessuali, i rapporti frequenti, il sesso orale e le abitudini promiscue. La particolarità dei carcinomi HPV è data da un'elevata chemioradiosensibilità, cioè da un'elevata probabilità di guarigione definitiva con la chemioradioterapia. Inoltre, sono correlati ad una buona sopravvivenza.

Dato l'andamento prognostico favorevole dei tumori HPV positivi, lo studio approfondito del profilo genetico di ogni neoplasia fa ipotizzare l'uso di trattamenti meno aggressivi, che, con minori effetti collaterali, possano garantire la stessa probabilità di guarigione. La vaccinazione, attualmente attiva in Italia e destinata alle dodicenni per la prevenzione delle neoplasie del collo dell'utero, potrebbe essere utile non solo per i tumori ginecologici, ma anche per ridurre l'incidenza dei tumori dell'orofaringe a carico delle prossime generazioni.

**Lisa  
Licitra  
Oncologa**

**RUOLO:** È RESPONSABILE DELLA STRUTTURA PER IL TRATTAMENTO MEDICO DEI TUMORI TESTA E COLLO ALL'ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI DI MILANO



Il gene oncosoppressore p53 è il più studiato per il suo ruolo nella regolazione del ciclo cellulare e appare come il più mutato nei tumori

