

Caccia all'interruttore anti-tumori

Medicina. L'ultima frontiera sono le terapie a bersaglio molecolare mirato. Obiettivo: disattivare le lesioni genetiche. Convegno internazionale a Torino svela come si stanno rivoluzionando la logica della ricerca e la pratica delle cure

LIVIO TRUSOLINO
IRCC CANDIOLO - UNIVERSITA' DI TORINO

Il cancro si sviluppa e progredisce come conseguenza di una lesione genetica, cioè di un'alterazione del DNA, in una cellula adulta. Disattivare la lesione genetica che ha prodotto il tumore significa dunque comprometterne la crescita. Le terapie a bersaglio molecolare mirato (la «target therapy») sono appunto in grado di bloccare la funzione delle molecole geneticamente alterate nella massa neoplastica senza coinvolgere i tessuti normali e quindi senza causare un generico danno d'organo.

Questa nozione ha due importanti conseguenze cliniche: impone che, prima di sottoporre il paziente al trattamento mirato, si accerti la presenza del difetto genetico «predittivo» della potenziale risposta al farmaco; in altre parole, la terapia è utile solo nei soggetti portatori di un tumore che contiene, nel DNA, l'anomalia che rende il tumore stesso suscettibile al farmaco mirato. La seconda implicazione è che questo approccio diagnostico-terapeutico mette in discussione, inevitabilmente, la classificazione tradizionale delle malattie neoplasti-

che. Nella prospettiva delle terapie mirate i tumori non sono più (o non solo) definiti per sede di insorgenza e per caratteristiche morfologiche, ma sulla base della lesione molecolare che li caratterizza e che, al contempo, li rende vulnerabili a un particolare trattamento. Le nuove terapie quindi sono non solo «mirate», ma anche «personalizzate»: la diagnosi molecolare si riferisce appunto alla necessità di caratterizzare ciascun paziente tumorale per il repertorio di mutazioni genetiche che il tumore presenta e che, per questo, lo rendono sensibile («responsivo») a un farmaco e resistente ad altri.

L'identificazione di un'anomalia del DNA in una percentuale più o meno ampia di tumori di un certo tipo suggerisce, ma non dà per scontato, che disattivare questa anomalia possa produrre un beneficio per il paziente: alcune alterazioni genetiche, infatti, si verificano in regioni del DNA silenti, e quindi non hanno conseguenze funzionali, oppure coinvolgono geni che, pur mutati, non influenzano la crescita dei tessuti. Per valutare se un difetto genetico svolga un ruolo causale nel generare e mantenere un tumore, e quindi per studiare

gli effetti terapeutici di nuovi composti, sono necessari anni di lavoro in laboratorio. Tradizionalmente gli studi preclinici che esplorano la risposta a farmaci sperimentali impiegano le «linee cellulari», cioè cellule neoplastiche isolate decine di anni fa da pazienti portatori di tumore e coltivate per lunghi periodi in centri di ricerca diversi. Le linee cellulari offrono notevoli vantaggi perché sono facilmente manipolabili, possono essere modificate tramite l'introduzione di nuove proteine o la rimozione di quelle già esistenti e richiedono un semplice incubatore a 37° C per la loro sopravvivenza.

Tuttavia, questo sistema modello è lontano dalle caratteristiche biologiche di un tumore in un paziente: le cellule di una linea sono tendenzialmente tutte uguali, mentre un tumore «vero» è eterogeneo, non solo perché esistono importanti differenze da paziente a paziente, ma anche perché, nell'ambito della stessa massa, vi possono essere zone con un comportamento variabile. In più, le linee cellulari comunemente in uso hanno accumulato una certa «stanchezza», che dal punto di vista molecolare si esprime con una «deriva», un allontanamento dalle proprietà tipiche del tumore da cui sono state

sviluppate in origine.

Nell'Istituto di Candiolo abbiamo quindi deciso di generare una piattaforma di investigazione preclinica che meglio si avvicini al contesto dei tumori reali. Il progetto prevede il recupero di pezzi chirurgici dalla sala operatoria, con il consenso informato dei pazienti. Il pezzo viene conservato in condizioni che ne garantiscano la vitalità e impiantato in un animale ricevente, quasi sempre sotto la pelle di un topino di laboratorio. L'animale diventa un paziente in miniatura che viene sottoposto alle terapie sperimentali. Per questo, definiamo il topino che porta con sé il tumore umano «xeno-paziente». Lo studio permette l'esecuzione di analisi genetiche su larga scala sul tumore, in modo da identificare lesioni che, potenzialmente, sono suscettibili di attacco con i farmaci sperimentali. In presenza della lesione lo xenopaziente viene trattato con il farmaco mirato e la risposta alla terapia viene monitorata. In caso di risultato positivo il passo successivo è trasferire l'informazione alla clinica e iniziare a trattare i pazienti veri (ma solo quelli con il difetto genetico che risponde alla terapia) con il farmaco che ha dimostrato efficacia nello xenopaziente. In altre parole, gli xenopazienti permettono la personalizzazione preclinica delle terapie mirate.

Lo sapevi che?

L'evento da domani

«2011 IRCC International Conference on Molecular Clinical Oncology»: è il convegno in programma da domani a sabato 28 all'Università di Torino e organizzato dall'Istituto per la ricerca e la cura del cancro di Candiolo.

Gli ospiti

Da Jeffrey Engelman a Pier Paolo Pandolfi, sono attesi alcuni tra i maggiori nomi della ricerca.

Le informazioni

Si trovano sul sito <http://www.cancercoop.org/>.

Livio
Trusolino
Oncologo

RUOLO: E' PROFESSORE ALL'UNIVERSITA' DI TORINO E RESPONSABILE DELL'ONCOLOGIA MOLECOLARE ALL'IRCC DI CANDIOLO

A ciascuno la sua carta d'identità

ALBERTO BARDELLI
IRCC CANDIOLO - UNIVERSITÀ DI TORINO

La mappatura del Genoma ha posto le basi per lo sviluppo della medicina «molecolare» e ha aperto nuovi orizzonti nella diagnosi e nella cura dei tumori. Grazie a queste informazioni e allo sviluppo di nuove tecnologie è oggi possibile individuare le alterazioni genetiche che sono presenti in ogni tumore. Si è così scoperto che i tumori possono essere classificabili sulla base di specifiche «carte d'identità molecolari».

Questo profilo consente, da un lato, lo sviluppo di terapie individuali con farmaci che col-

Alberto Bardelli Oncologo

RUOLO: È PROFESSORE ALL'UNIVERSITÀ DI TORINO E RESPONSABILE DELLA GENETICA MOLECOLARE ALL'IRCC DI CANDIOLO

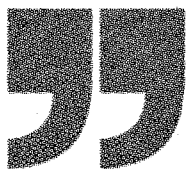
piscono solo i geni mutati e, dall'altro, quello di test molecolari per predire l'andamento della malattia. I test vengono eseguiti a partire dal DNA che viene estratto dalle cellule tumorali del paziente. Purtroppo, le procedure sono invasive, ma in futuro non sarà più necessario ottenere un campione di tessuto. Sappiamo che nel sangue e in altri liquidi dei pazienti affetti da neoplasie sono presenti piccole quantità di DNA che deriva dalle cellule cancerose. È quindi possibile utilizzare il DNA circolante rilasciato dal tumore per la diagnosi molecolare, per la prognosi e per la personalizzazione delle terapie.

Si tratta di cercare un ago (il DNA mutato) in un enorme pagliaio (il DNA normale), ma grazie a una serie di nuove tecnologie lo potremo trovare. In un futuro prossimo, quindi, saremo in grado di ispezionare la «carta di identità» dei tumori tramite un prelievo di sangue per fornire al clinico i dati per la diagnosi e la terapia.



“Nuova disciplina che richiede nuovi medici”

Intervista



GABRIELE BECCARIA

Professor Paolo Comoglio, in molti si chiedono se l'oncologia molecolare possa rappresentare davvero una svolta per le cure: sì o no?

«I tempi sono maturi. Gli studi moderni sul cancro, iniziati negli Anni 70 con i virus oncogeni ed esplosi negli Anni 80-90 con la scoperta degli oncogeni, sono approdati alla ricerca clinica, nel momento stesso in cui ci si è resi conto che la ricerca di base può essere trasferita in un tempo ragionevolmen-

te breve al letto del malato».

Parlando di tempi, le ricerche del suo istituto sono partite dalla scoperta della proteina codificata da un oncogene e approdano oggi alla generazione di farmaci specifici che entrano nei «trials» clinici: come si è arrivati a questi risultati?

«Lo studio ha avuto un'accelerazione quando si è dimostrato il ruolo di questo gene nella patologia umana e quando si è riusciti a dimostrare l'efficacia terapeutica di farmaci e anticorpi in modelli pre-clinici. Il merito va al team di colleghi che ha concentrato gli sforzi su un obiettivo definito, ma nulla si sarebbe potuto fare senza istituzioni come AIRC, FPRC e la Regione Piemonte, che sostengono Candiolo».

L'«International Conference on Molecular Clinical Oncology» riveste un'importanza particolare: in che senso l'evento è uno dei primi nel

suo genere? «Sarà qualcosa di più di un congresso di alto livello, ma un passo verso la fondazione di una nuova disciplina - l'oncologia molecolare clinica, appunto - che promette un approccio rivoluzionario alla diagnosi e alla terapia del cancro, basandole sull'identificazione e la correzione delle lesioni genetiche che ne sono la causa».

Quali saranno i temi-chiave? «I punti caldi e controversi dell'oncologia: i geni del cancro; le cellule staminali del cancro; la diagnosi molecolare e la prognosi; i concetti e i bersagli per disegnare terapie personalizzate e infine le strategie per superare le resistenze ai nuovi farmaci».

Il fatto che una ventina di

personaggi di spicco, europei e americani. si riuniscono a Torino testimonia che l'Istituto di Candiolo sta guadagnando credito anche nella ricerca clinica?

«Siamo parte di uno sforzo epocale sostenuto dal "Progetto AIRC 5 per mille", che vuole contribuire al lancio della nuova disciplina. Sono coinvolte 48 istituzioni, sono stati arruolati 920 medici-ricercatori e le risorse sono imponenti. L'impegno maggiore - e più difficile - è la creazione di una generazione di medici-scientisti - i "clinical scientists" - che uniscono alla passione per l'assistenza al malato la preparazione per la ricerca. Sono moderatamente ottimista, perché tra le difficoltà vedo già i primi risultati».

Paolo Comoglio Oncologo

RUOLO: È PROFESSORE ALL'UNIVERSITÀ DI TORINO E DIRETTORE SCIENTIFICO E RESPONSABILE DELLA RICERCA CLINICA DELL'IRCC-FPO DI CANDIOLO

