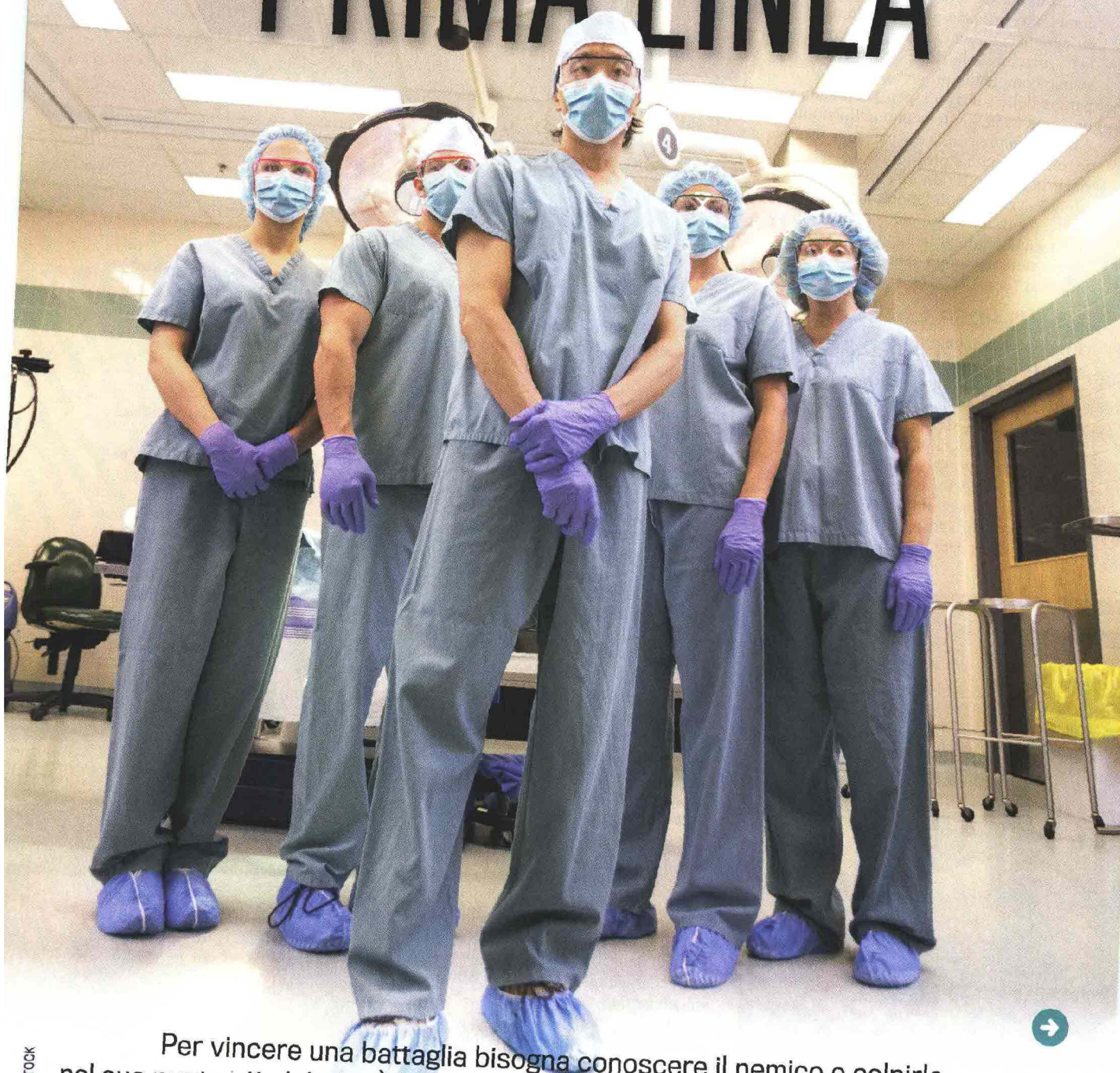


MEDICI IN PRIMA LINEA



Per vincere una battaglia bisogna conoscere il nemico e colpirlo nel suo punto più debole. È quello che sta facendo la scienza che si occupa della lotta ai tumori. La strada è ancora lunga, ma i progressi sono strabilianti.



CANSTOCK

Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

Codice abbonamento: 069337

SALUTE

➔ **P**revenzione, se possibile, altrimenti spazio a radioterapia dedicata e farmaci molecolari in grado di intercettare selettivamente i target da distruggere. Come droni che vanno a caccia di terroristi in un quartiere pieno di civili inermi. La lotta al cancro segue oggi due direttrici ben precise: la tecnologia medica e la genomica. Difficile dire se una di queste "armi" o entrambe, combinate, possano portare in futuro all'agognata quota di mortalità zero, ma è incredibile la velocità con cui si stanno compiendo progressi. Prima di parlare delle soluzioni, però, cerchiamo di capire a che punto siamo nello studio e nella comprensione dei meccanismi che regolano nascita e proliferazione della materia oscura. Il tumore è un nemico globale, centinaia di laboratori e centri di ricerca di tutto il mondo sono arruolati nella santa crociata. Tra questi l'Italia che schiera in campo alcuni dei suoi migliori "cervelli".

LA RISPOSTA NEI GENI

Risale a poco tempo fa la pubblicazione su *Nature Medicine* di uno studio condotto dall'Istituto San Raffaele di Milano in collaborazione con l'Harvard Medical School di Boston. In esso si analizzano le cellule tumorali del sangue che sopravvivono nonostante abbiano il DNA fortemente danneggiato (condizione tipica di tutti i tumori) e della mancata risposta dell'organismo che non si adopera per riparare quei

danni come invece fa quando si trova in presenza di cellule sane. Che cosa accade esattamente? "Succede che le cellule malate mantengono e accumulano danni al DNA per crescere e sopravvivere alla chemioterapia", spiega a BBC Science la bostoniana Francesca Cottini, prima firmataria del paper. "Abbiamo scoperto che le cellule tumorali del sangue sono in grado di farlo grazie al blocco di espressione del gene sentinella YAP1. Dunque se riattiviamo YAP1 tramite un'altra proteina, la STK4, possiamo ristabilire la normale risposta al danno del DNA e quindi uccidere il tumore".

Ma YAP1 non è il solo a essere coinvolto nella battaglia al tumore. Viaggia sempre in coppia con un'altra proteina chiamata ABL1. Quando si verifica il danno nella cellula ABL1 si sposta all'interno del nucleo e lì dovrebbe trovare ad attenderla la sua comparsa, YAP1. Se ciò non avviene il sistema va in tilt e la difesa non scatta.

Alla luce di questa scoperta è evidente che chemio o radioterapia, che hanno la caratteristica di azzerare massa malata e massa sana, non rappresentano più l'unica risposta possibile. Il sogno, invece, è creare in laboratorio un farmaco mirato che permetta di "riaccendere" STK4 impossibilitato, nel caso illustrato su *Nature Medicine*, a svolgere il suo compito di oncosoppressore. Individuato il target, dunque, la scienza deve ora progettare il drone.

"STK4 è una chinasi, un sottogruppo di geni o proteine", spiega Giovanni Tonon, capo dell'Unità di Genomica Funzionale del Cancro del San Raffaele. "Oggi esiste già una library farmacologica fatta di composti chimici o anticorpi monoclonali

che vanno a incidere sulle chinasi. Vengono usati nel trattamento del tumore al polmone, al colon e alla mammella, ma confidiamo che presto sarà la volta del sangue".

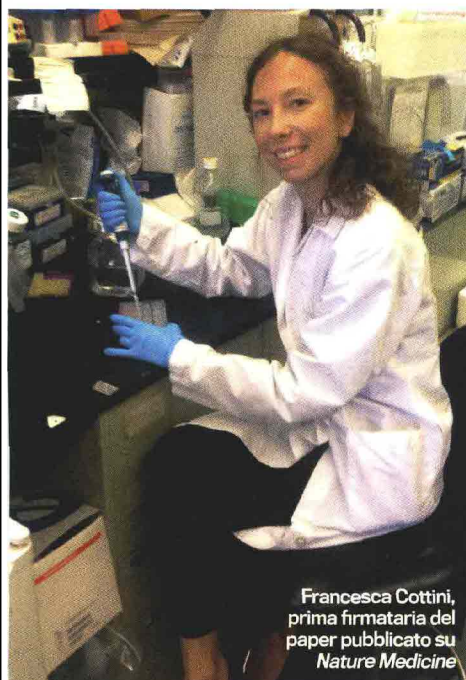
A OGNUNO IL SUO

Tanto per dare un'idea della sfida che attende la ricerca scientifica giova ricordare che le chinasi ammontano a poco più di 500 (sui circa 20mila geni del nostro genoma) e i farmaci "target based" disponibili in commercio sono, al momento, solo poche decine. La strada da fare, dunque, è tanta.

"Ma c'è da essere ottimisti perché stiamo facendo progressi strabilianti",



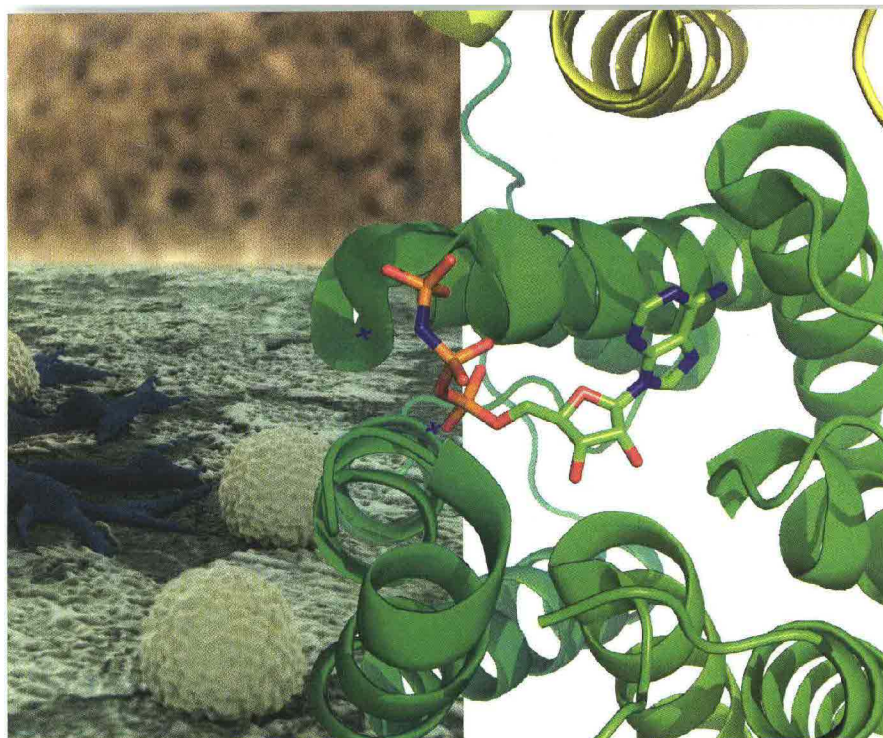
Rappresentazione di una cellula tumorale "aggredita" dai linfociti. e, a destra, quella di una chinasi



Francesca Cottini, prima firmataria del paper pubblicato su *Nature Medicine*



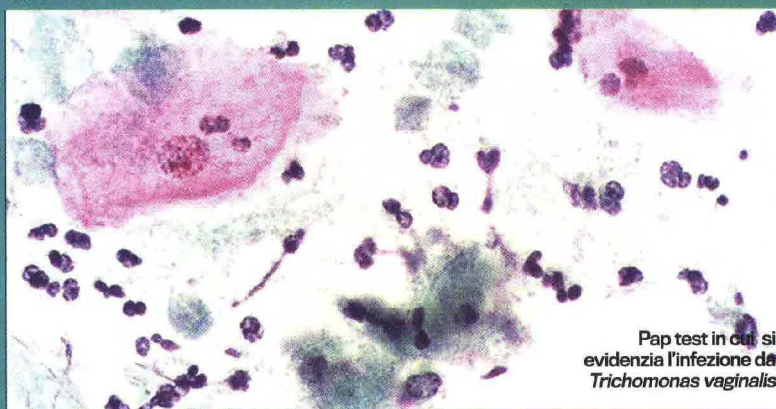
SALUTE



interviene Francesco Perrone, Direttore dell'Unità Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto Nazionale Tumori di Napoli. "Prendiamo il caso del carcinoma polmonare: grazie a un farmaco che inibisce il recettore del gene EGFR (l'acronimo, italianizzato, significa "recettore per il fattore di crescita epidermico") si è passati da un'aspettativa di vita di 1 anno a 2-3 anni. Questo farmaco, tra l'altro, risulta anche molto meno tossico per il paziente proprio perché è 'personalizzato', studiato, cioè, in base alle caratteristiche molecolari del tumore". Come da tradizione, a ogni buona notizia se ne associano altre meno confortanti. I

LE RAGIONI DEL CANCRO ALLA PROSTATA

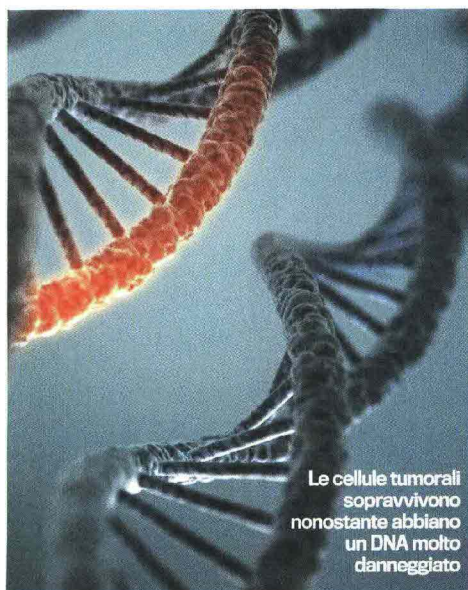
Trovata la relazione con *Trichomonas vaginalis*, un protozoo che si trasmette per via sessuale



Pap test in cui si evidenzia l'infezione da *Trichomonas vaginalis*

Tra cancro alla prostata e sesso pare ci sia una relazione e anche molto stretta. A ipotizzarlo sono alcuni studiosi italiani, americani e argentini che hanno pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica *PNAS* una ricerca secondo la quale un germe trasmesso per via sessuale, *Trichomonas vaginalis*, potrebbe essere la causa scatenante del male che affligge 275 milioni di uomini in tutto il mondo. Già nel 2009 era stato dimostrato (allora il paper fu pubblicato dal *Journal of the National Cancer Institute*) che il 25 per cento circa dei pazienti affetti da neoplasia prostatica avevano anche l'infezione da *Trichomonas*. I motivi erano ignoti allora e lo sono ancora oggi, ma almeno si sta cercando di comprendere il meccanismo

che porterebbe all'insorgenza del tumore. I membri italiani del team internazionale di esperti (quattro microbiologi e immunologi del Dipartimento di Scienze biomediche dell'Università di Sassari) hanno individuato una proteina, prodotta da *Trichomonas*, simile a un fattore prodotto dal nostro organismo, che inibisce la migrazione dei macrofagi (cellule immunitarie) verso le cellule malate. L'effetto dell'azione di questa proteina, dunque, sarebbe quello di favorire la proliferazione della massa tumorale e stimolare l'infiammazione. Il quadro complessivo, tuttavia, non è ancora chiaro, servono altre prove e, soprattutto, bisogna trovare gli altri elementi del puzzle. L'infezione da *Trichomonas*, infatti, non sarebbe l'unica causa.



Le cellule tumorali sopravvivono nonostante abbiano un DNA molto danneggiato

SALUTE

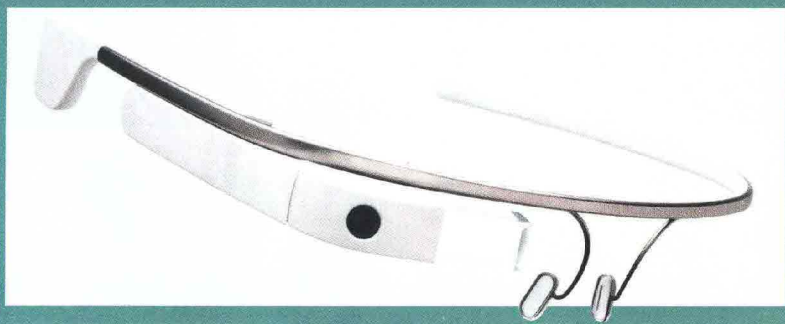


GOOGLE GLASS IN SALA OPERATORIA

Doveva accadere, era solo questione di tempo.
I Google Glass sbarcano in sala operatoria

Il primo a utilizzarli nel corso di un'operazione per l'asportazione del tumore sarà il chirurgo Antonio Chiappa (nella foto) dell'Università degli studi di Milano. "È un passo avanti incredibile", spiega il medico. "Immaginate cosa significhi intervenire chirurgicamente su un paziente malato di tumore sapendo che le informazioni sul suo stato possono

viaggiare in un nanosecondo dalla sala operatoria a qualunque posto nel mondo, l'aula di un convegno, un altro ospedale, la casa di un collega. Lo scambio di opinioni e pareri tra medici di tutto il mondo sarà possibile in tempo reale". I Google Glass Explorer edition (per cui la società Vidimmune di Milano sta sviluppando applicazioni innovative, tra cui quella medica) hanno una montatura in metallo molto leggera, sono collegati via wireless, bluetooth e Internet, girano su piattaforma Android e permettono la visualizzazione, nel quadrante in alto a destra del campo visivo, di tutte le informazioni richiamate o sollecitate vocalmente dal medico che li indossa. Nessun click, nessuna manovra strana, solo la voce. Le mani, soprattutto quelle di un chirurgo, devono essere sempre libere (bisogna anche considerare che sono ricoperte dai guanti in lattice che impedirebbero comunque le funzioni 'touch'). "È già deciso che il primo vero test sul campo sarà in occasione di due operazioni su pancreas e colon che abbiamo già programmato", continua Chiappa. "Non vedo l'ora di poter dialogare con altre Divisioni, con la mia radiologia o altri dipartimenti coinvolti, ottimizzando ogni secondo dell'intervento".



compiendo le decine di università e centri di ricerca americani inseriti nel roboante *The Cancer Genome Atlas*, un piano nazionale di tipizzazione dei tumori lanciato dal National Institute of Health coinvolgendo pariteticamente il National Cancer Institute e il National Human Genome Research Institute.

Ipotizzando che esistano 200 differenti tipi di cancro, oltre a molti sotto-tipi, gli studiosi si sono dati come obiettivo, già nel 2006, quello di compilare il più grande catalogo di tumori mai realizzato. L'Italia partecipa anche a un'altra trojka sovranazionale chiamata International Cancer Genome Consortium. Al nostro Paese è toccato in sorte di mappare il pancreas. A occuparsene sono alcuni ricercatori di Napoli, Torino e Verona.

IMMUNOTERAPIA

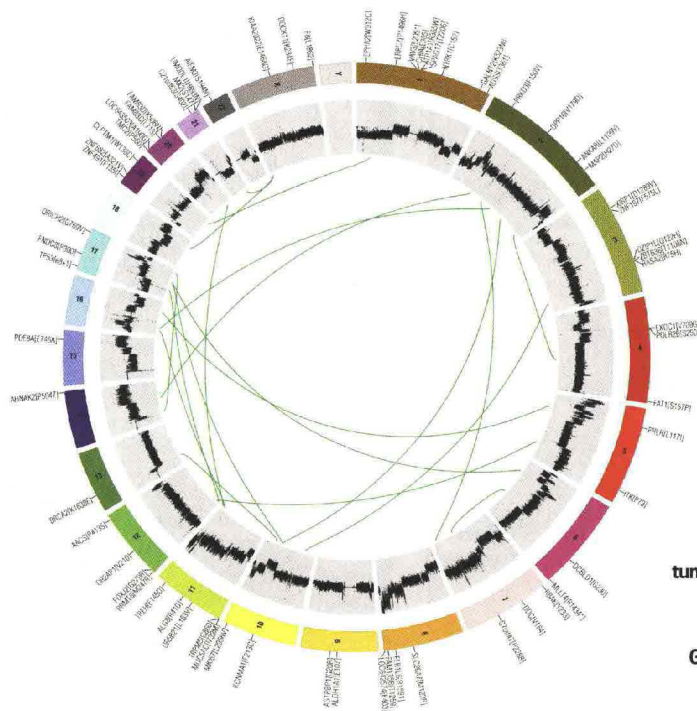
Quello genomico, comunque, non è certo l'unico approccio possibile. Faremmo torto a quegli studiosi che si stanno concentrando sulla via immunoterapica. Stanno, cioè, cercando di capire come utilizzare i virus per distruggere le cellule malate.

"In Gran Bretagna esistono già dei virus buoni (modificati geneticamente) che servono come veicoli per rendere il tumore aggredibile da radioterapia e chemioterapia", dice Antonio Chiappa, chirurgo dell'Università degli studi di Milano. "Esempio calzante è Oncovex, il virus di *Herpes simplex* che costringe il tumore a produrre proteine che portano alla produzione di granulociti macrofagi (alcune delle cellule del sistema immunitario che normalmente

➔ CONOSCI IL NEMICO

Lo studio del cancro è una lotta senza quartiere della scienza contro un essere mutante in grado di difendere se stesso, crescere, nascondersi. La sfida che anticipa, logicamente e cronologicamente, quella dei farmaci molecolari è il "profiling", ovvero la costruzione di una dettagliata carta d'identità delle cellule malate. Per farlo serve un team multidisciplinare composto da genetisti, chirurghi e anatomo-patologi. "Grazie alla tecnologia odierna (e alla disponibilità di almeno mezzo centimetro di massa tumorale in cui sia presente qualche miliardo di cellule) siamo in grado di ricercare varie decine o centinaia di mutazioni genetiche in un solo esame diagnostico", spiega Perrone. "Così abbiamo pensato di attivare un progetto di bio-banca per conservare materiale tumorale, e relative informazioni, su vari tumori, con particolare attenzione a quelli del colon e del polmone".

Un altro piccolo passo dell'Umanità verso la vittoria sul cancro lo stanno



Il grande catalogo dei tumori compilato nell'ambito del progetto "The Cancer Genome Atlas"

Chemioterapia e radioterapia combinate potrebbero ridurre la massa tumorale prima dell'intervento chirurgico

si scatenano quando c'è un processo infiammatorio in corso). Il melanoma della pelle, per esempio, è quasi insensibile alle cure classiche, ma con i virus ci sono risultati apprezzabili".

Grazie ai virus amici sta progredendo anche la lotta al mieloma, il cancro del midollo osseo. Alcuni ricercatori americani della Mayo Clinic di Rochester, in Minnesota, sono riusciti ad arrestare la proliferazione del male in due pazienti anziane usando una super-dose di morbillo. Rimane però da verificare se e quali interferenze possano esserci a causa delle vaccinazioni fatte in età pediatrica. "In Italia ci sono 350-380mila nuovi casi di tumore ogni anno ma si muore molto meno che in passato", continua Chiappa. "Anche i cosiddetti 'big killer', polmone, colon retto e mammella, se presi in tempo non fanno più paura". Da recenti statistiche, infatti, sappiamo che nelle fasi iniziali della malattia guariscono il 95 per cento dei malati di tumore alla mammella e l'85 per cento di quelli al polmone.

Il chirurgo universitario va però un po' in controtendenza rispetto ai suoi colleghi e invita a non cantare vittoria troppo presto riguardo i farmaci molecolari. "Alcuni composti agiscono nella direzione sbagliata o in maniera incompleta", spiega. "Penso ci vogliano



Un'immagine al microscopio del Virus Herpes simplex

"Lo studio del cancro è una lotta senza quartiere della scienza contro un essere mutante in grado di difendere se stesso, crescere, nascondersi"

50-60 anni per avere una scelta tra più medicinali che interagiscano tra loro andando a interferire in maniera profonda e risolutiva con i meccanismi delle molecole". Oggi le agenzie di approvazione dei farmaci, come la Food and Drug Administration americana, bocchiano i nuovi farmaci già nella Fase 1, ossia quella dei test di tossicità. "Ad alcuni non è ancora chiaro il messaggio che non serve creare un'aspirina potentissima se poi ti distrugge il rene. Il tumore va aggredito sempre da più fronti", assicura il medico milanese.

ALTRE CURE POSSIBILI

Un altro fronte possibile per la lotta al cancro è quello della radioterapia e chemioterapia combinate, con intento definito dagli specialisti "neoadiuvante" cioè preparatorio dell'intervento chirurgico. In sostanza, si irradia il tumore in modo da renderlo interamente asportabile. Questa modalità potrebbe evitare al paziente la spiacevole esperienza di un'inutile laparotomia esplorativa, quando, cioè, il chirurgo "apre" salvo poi dover constatare l'ineroperabilità del cancro.

"I tumori forse non li sconfiggeremo in questo secolo ma possiamo fare ancora tanto per migliorare la vita dei pazienti",

SALUTE



Console di controllo di un sistema di protonterapia, facente parte della terapia adronica

➔ continua Chiappa. “Molte speranze ci vengono dall’adroterapia, ossia la scienza basata sull’utilizzo di protoni o ioni di carbonio, che ieri era utilizzata solo per la cute o il melanoma dell’occhio e domani servirà anche per la prostata e il polmone. Gli ioni di carbonio, in particolare, in Giappone stanno dando risultati straordinari nella cura del tumore alle ghiandole salivari”.

“L’APE REGINA”

Rispetto allo studio delle cellule malate c’è, però, almeno un altro interrogativo che sta togliendo il sonno agli studiosi: qual è il ruolo delle cellule staminali in un tumore? Già, le famose cellule primitive, non differenziate, cui ricollegiamo inconsciamente immagini di vita e rinascita, in realtà, abitano anche un ambiente di morte, come una massa

tumorale. “Bisogna considerare che il tumore è organizzato come un organo normale, quindi ha anche le staminali”, spiega Pier Paolo di Fiore, Direttore del Programma di Medicina molecolare dell’IEO e del Programma Logistica cellulare nel cancro dell’IFOM (Istituto FIRC di Oncologia Molecolare) di Milano.

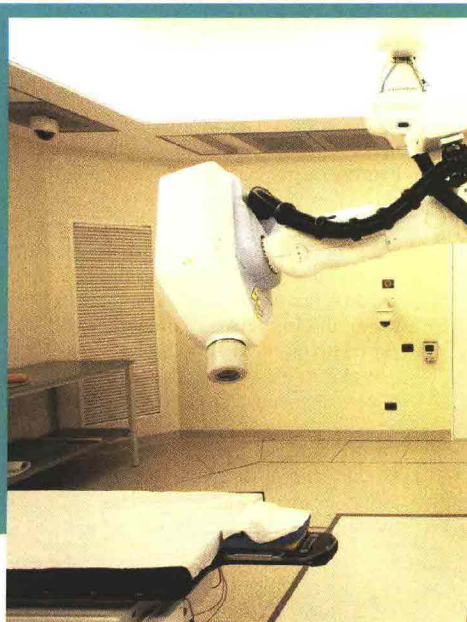
“Il cancro è un alveare composto da milioni di api operaie che non sono capaci

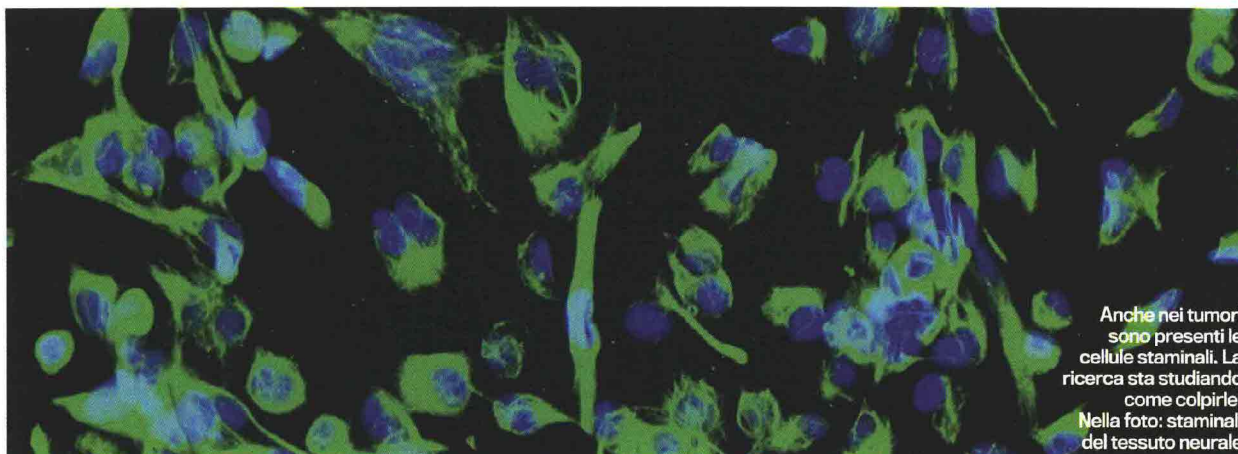
MACCHINE RIVOLUZIONARIE

Milano al bersaglio e colpiscono il “cuore” del tumore: gli ottimi riscontri di tecnologie all’avanguardia

Rapid Arc e Cyberknife: sembrano i nomi di una coppia di supereroi e, in effetti, un po’ lo sono. Salvano vite umane, migliorano la qualità della sopravvivenza dei malati di tumore a uno stadio avanzato, ma non sono uomini, sono macchine. Rappresentano, a oggi, la frontiera più avanzata della radioterapia per uso oncologico. “Sono strumenti molto particolari guidati dalle immagini” (cioè TAC, Risonanza magnetica, come spiegato bene dall’acronimo IGRT, Image Guided Radio Therapy) che ci consentono di visualizzare la massa tumorale e sparare con precisione su di essa il fascio di fotoni o elettroni”, spiega Giancarlo

Beltramo, direttore dell’Unità Cyberknife del Centro diagnostico italiano di Milano. Facile intuire come la maggiore accuratezza del ‘colpo’ garantisca, al contempo, migliori e più rapidi risultati nella lotta al cancro e la salvaguardia di porzioni sempre più grandi di tessuto sano. “Il Cyberknife, in particolare, ci sta dando riscontri ottimi. Quando il paziente è sul lettino la macchina fa continue radiografie durante tutto il trattamento radioterapico permettendo di ridefinire il bersaglio neoplastico in real time. In questa maniera, senza correre il rischio di coinvolgere parti sane di un organo, si può intervenire con dosi terapeutiche anche





Anche nei tumori sono presenti le cellule staminali. La ricerca sta studiando come colpirle. Nella foto: staminali del tessuto neurale

di propagare il male perché sono sterili. L'unica che può farlo è l'ape regina, cioè la cellula staminale. Questo comporta che, paradossalmente, un farmaco che possa uccidere la maggior parte delle cellule "non staminali" sembra provocare subito un effetto benefico (la massa si riduce sensibilmente), ma in realtà non uccide l'ape regina. Il risultato più a lungo termine, invece, è che il tumore ricompare in situ o altrove perché l'ape regina può anche emigrare".

La morale è che se venisse creato un farmaco in grado di colpire selettivamente le staminali tumorali il problema si risolverebbe sicuramente, anche se apparentemente la massa starebbe ancora al suo posto e ci metterebbe un po' di tempo a regredire.

Le staminali sono molto più resistenti delle altre cellule tumorali e la chemio sembra far loro un baffo. Ecco perché trovare un'altra via terapeutica è di fondamentale importanza. "In questo caso, però, abbiamo un altro problema.

Le terapie contro i tumori convenzionali non sempre eliminano le staminali. Queste poi possono creare delle recidive (A). Al contrario, farmaci selettivi per le staminali tumorali risolverebbero il problema in modo definitivo (B)

TERAPIA SPECIFICA CONTRO LE CELLULE STAMINALI TUMORALI

Regressione del tumore

B

TERAPIA ANTITUMORALE CONVENZIONALE

Metastasi o recidiva del tumore

A



Il CyberKnife presente al Centro Diagnostico di Milano (CDI)

molto elevate". La radioterapia di ultima generazione riesce a essere addirittura alternativa alla chirurgia in molti casi di tumore a polmone, fegato, cervello e prostata. Ma la tecnologia ha in serbo qualcosa di ancora più efficace, vediamo cosa. "Il sincrotrone, un acceleratore di particelle che ci consentirà di usare protoni e ioni di carbonio e di elio come 'proiettili' contro il tumore", assicura Beltramo. Sarà come colpire la massa neoplastica non più con dei fucili ma con delle bombe atomiche. Peccato che il sincrotrone costa appena... 120 milioni di euro, non sarà proprio una tecnologia alla portata di tutti.

Per studiare le staminali dobbiamo prima individuarle, ma queste cellule sono estremamente rare (da una su 5mila a una su 50mila nella massa tumorale) e comunque una volta prelevate non possiamo coltivarle in vitro al fine di aumentarne il numero".

Forse domani, progresso permettendo, si riuscirà a studiare anche il genoma delle "api regine". Quel che è certo è che le prospettive per il genere umano sono sempre più confortanti, la scienza, ormai, ha il cancro nel mirino. ■

MARCO MEROLA

È un giornalista specializzato in tematiche scientifiche e storiche

Scrivete a: biologo@bbcsience.it

LUGLIO 2014 / 73