

L'ora della terra bruciata

Oncogenomica. I farmaci intelligenti non sempre riescono a colpire con efficacia un tumore. Si affaccia un'altra strategia: cambiare il microambiente che favorisce la crescita del cancro

ALBERTO MANTOVANI
ISTITUTO CLINICO HUMANITAS - IRCCS

Brian J. Druker, Nicholas B. Lydon e Charles Sawyers hanno ricevuto quest'anno uno dei premi più importanti per la medicina, il «Lasker Award», per lo sviluppo della prima classe di farmaci anti-tumorali mirati a colpire un'alterazione genetica che causa la leucemia mieloide cronica. Nel giro di 40 anni si è passati dall'identificazione di un cromosoma anomalo (detto «Filadelfia»), ad una terapia mirata ed efficace, che ha permesso di ottenere ottimi risultati nella cura di questo e di altri tumori. Il «Lasker 2009» fornisce dunque una buona occasione per riflettere sulle promesse e i risultati dell'oncogenomica.

La ricerca sta infatti vivendo un'importante fase post-genomica: dopo aver inizialmente identificato ed iso-

lato i geni di nostro interesse e successivamente sequenziato il genoma dell'uomo - oltre che di moltissimi animali e microorganismi - oggi letteralmente scaviamo («mining») in questo patrimonio fondamentale per estrarne informazioni e nuove ipotesi di lavoro. Nel settore della lotta ai tumori, in particolare, grazie all'avanzamento delle tecnologie siamo in grado di avere una sequenza completa dei genomi non solo degli individui, ma anche di alcuni tumori umani. E questo apre la strada a nuove possibilità diagnostiche e terapeutiche, come dimostrano alcuni studi pubblicati di recente su prestigiose riviste scientifiche.

Ad esempio, l'identificazione di geni coinvolti nella patogenesi della leucemia mieloide acuta, malattia tumorale delle cellule del sangue, consente di individuare nuovi bersagli di intervento terapeutico. Anco-

ra, uno studio sul cancro del polmone ha dimostrato che la caratterizzazione molecolare sistematica di questo tumore aiuta a fare una terapia mirata sulla base del recettore per «Egf». Questo si aggiunge ad altre situazioni in cui la carat-

Chi è Alberto Mantovani Oncologo

RUOLO: È PROFESSORE DI PATOLOGIA GENERALE ALL'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO E DIRETTORE SCIENTIFICO DELL'ISTITUTO CLINICO HUMANITAS-IRCCS
RICERCHE: DIFESA IMMUNOLOGICHE

terizzazione genetica dei tumori può orientare e guidare al meglio la mano dell'oncologo verso una terapia sempre più personalizzata. Fondamentale, quindi, proseguire gli studi e potenziare il trasferimento delle conoscenze che deriva-

no dalla genomica al letto del paziente, come sta facendo l'Airc con un progetto di oncologia clinica molecolare.

In questi anni la sempre migliore comprensione degli eventi genetici che causano tumore ha portato allo sviluppo di terapie mirate, le cosiddette «targeted therapies», che stanno avendo un forte impatto sulla cura. Il caso più clamoroso è proprio quello che è valso il premio «Lasker 2009» per la cura della leucemia mieloide cronica: un successo che, tuttavia, non si è ripetuto nella stessa misura con altri farmaci. E' ancora troppo piccola, purtroppo, la quota di tumori che vengono curati con terapie personalizzate: nonostante l'introduzione in clinica di nuovi farmaci più selettivi non riusciamo ad essere del tutto soddisfatti dei successi ottenuti, perché compaiono varianti del tumore sempre più resi-

stenti. Ossia sempre più adatte a sopravvivere all'ambiente, inteso sia come farmaci sia come microambiente che lo circonda.

Senza il microambiente, infatti, il tumore non sopravvive: lo hanno dimostrato numerosi studi. Una nuova frontiera terapeutica, dunque, si sta profilando nella lotta al cancro: colpire non solo le cellule tumorali, ma anche il microambiente che sta loro intorno, nel quale e grazie al quale crescono e proliferano. Oggi le strategie terapeutiche mirate a cambiare l'ecologia delle cellule tumorali stanno muovendo i primi importanti passi in clinica, ad esempio interrompendo i rifornimenti e riportando sulla «retta via» le cellule dell'immunità che, corrotte dal cancro, invece di combatterlo ne aiutano lo sviluppo. E si stanno rivelando complementari a quelle tradizionali.

IL NEUROBLASTOMA

“Scoperto il complice della morte di tanti bimbi”

PAOLA MARIANO

Spiragli di luce nella cura di un tumore che si porta via molte giovanissime vite e contro il quale poco si può fare: il neuroblastoma, che colpisce il sistema nervoso periferico. Un lavoro di Lorena Passoni e coordinato da Roberto Luksch del reparto di oncologia pediatrica della Fondazione Irccs-Istituto Nazionale dei Tumori di Milano ha approfondito il ruolo di una proteina chiave, «Alk»: proprio questa potrebbe essere complice del 90% dei casi della malattia a uno stadio avanzato.

Publicato su «Cancer Research», e finanziato in gran parte dalle associazioni «Fondazione Neuroblastoma» e «Bianca Garavaglia», il lavoro è stato svolto in collaborazione con l'Istituto Gaslini e l'Istituto Tumori di Genova. Si dimostra, per ora in provetta, che, inibendo «Alk», le cellule malate muoiono. «Cerchiamo di capire i meccanismi d'azione - spiega Passoni - e siamo alla ricerca di molecole specifiche capaci di inibire «Alk» e che possano essere usate sui pazienti».

Il neuroblastoma, che in Italia registra 120 nuovi casi l'anno, è un tumore del sistema nervoso periferico che si sviluppa vicino ai reni e, nel 70% dei casi, al momento della diagnosi ha già prodotto metastasi. L'età media della diagnosi è appena due anni e il tumore colpisce di solito i bimbi sotto i sette anni. Nel mondo si è alla ricerca di bersagli farmacologici per annientare questo male e - precisa Passoni - «Alk», che è un recettore cellulare, era già entrata nella lista dei sospetti, perché le mutazioni a suo carico erano state legate ad alcuni casi di neuroblastoma. Così, il team italiano ha studiato «Alk» nei tessuti tumorali di 82 pazienti.

In questo modo ci si è accorti che la proteina è in eccesso nelle cellule tumorali e che le quantità crescono all'aggravarsi del tumore. «Alk» - spiega la ricercatrice - è presente nel tumore di più del 90% dei pazienti con malattia avanzata e metastatica. L'ipotesi è che sia importante durante lo sviluppo embrionale, dove deve avere un ruolo chiave nella formazione del sistema nervoso. Ma poi, dopo la nascita, dovrebbe smettere di funzionare. Invece nei malati, per motivi non noti, «Alk» resta accesa, e in quantità eccessive, e, così facendo, probabilmente apre le porte al cancro.

Al momento, a Philadelphia, sono in programma sperimentazioni cliniche su pazienti che hanno la forma mutata di «Alk», precisa Passoni, una mutazione già in precedenza legata ad una piccola quota di pazienti. La scoperta italiana, quindi, è importante, perché potrebbe estendere questi «trials» a un numero maggiore di bimbi. «Se si dimostrerà che, annientando «Alk» con inibitori specifici, il tumore regredisce, si aumenterà il numero di pazienti in questi studi clinici e si concluderà più velocemente la sperimentazione: altrimenti eventuali farmaci anti-«Alk» non possono essere autorizzati, aiutando tanti malati».

Personaggio

VALENTINA ARCOVIO

La maledizione del brevetto mancato

È un altro passo sulla via per battere il cancro. Peccato che nessuna azienda farmaceutica ritenga proficuo investire euro o dollari sonanti. Il motivo è semplice: su quella molecola non si possono fare brevetti e quindi non ci sarebbero ritorni da un eventuale investimento.

La regola delle «companies» è chiara: nessun brevetto, nessun guadagno. Anche se quel futuro farmaco potrebbe salvare tante vite. A raccontare questo paradossale meccanismo è Laura Soucek, cervello italiano emigrato negli Usa e ora ricercatrice all'Università della California di San Francisco (Ucsf). Lei è la «mamma» di questa promettente molecola - chiamata «Omomyc» - che in una serie di test si è rivelata essere in grado di «disarmare» i tumori.

«Credevo che non appena avessimo pubblicato i risultati delle nostre scoperte sulla molecola - spiega - sarebbero piovute tante richieste per trasformarla in un farmaco. Eppure, non c'è stata nessuna dimostrazione d'interesse». La colpa - ammette - è legata a un eccesso d'entusiasmo, complice anche un po' di ingenuità. Laura e i suoi colleghi, infatti, non hanno pensato a un dettaglio determinante: non basta che un farmaco funzioni contro una determinata malattia, ma per essere realizzato e diffuso dev'essere remunerativo.

«Quando pubblici i risultati di una scoperta - dice Laura - non puoi più brevettarla. E, se non hai un brevetto, nessuna azienda vuole rischiare di produrre qualcosa su cui non può guadagnarci in esclusiva. La nostra colpa, quindi, è stata quella di non aver voluto rallentare la ricerca e di aver voluto mettere subito a disposizione di tutti le nostre conoscenze».

Così, ora, non ci sono gli sponsor, e quindi i soldi, per trasformare «Omomyc» in una cura. Ancora una

Attacco al pancreas

Ogni anno il cancro del pancreas colpisce circa 60 mila persone in Europa e 32 mila negli Stati Uniti: a seconda dell'estensione del tumore al momento della diagnosi la prognosi è considerata generalmente grave

LE FUNZIONI
Produce una serie di enzimi che contribuiscono alla digestione e ormoni (come l'insulina) che contribuiscono a regolare il metabolismo degli zuccheri

CAUSE E FATTORI DI RISCHIO
Fumo
Dieta ricca di grassi animali
Diabete
Eccesso di alcol
Inquinamento chimico

LA MALATTIA
Si manifesta con sintomi minori, fino a quando raggiunge uno stadio avanzato
Tasso di sopravvivenza: 3-6%

LE TERAPIE
Chirurgia
Chemioterapia e radioterapia

LA RICERCA
Lo studio di Laura Soucek, pubblicato su «Nature Medicine», dimostra che l'inibizione dei «mastociti» - le cellule infiammatorie spesso coinvolte nelle allergie - può bloccare i vasi sanguigni del tumore, causandone la regressione

“La molecola va ma chi la vuole?”

volta la ricercatrice italiana ha trovato un muro di indifferenza. Ancora una volta perché, da quando è iniziata la sua carriera da ricercatrice, Soucek si è imbattuta in una serie di ostacoli che le hanno impedito di esprimere tutto il suo talento. Dopo essersi laureata all'Università La Sapienza di Roma con il massimo dei voti, durante il dottorato in Genetica e Biologia Molecolare ha creato «Omomyc»

Chi è Laura Soucek Biologa molecolare

RUOLO: È RICERCATRICE AL DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ DELLA CALIFORNIA DI SAN FRANCISCO (UCSF) IL SITO DELLA UNIVERSITY OF CALIFORNIA-SAN FRANCISCO: [HTTP://WWW.UCSF.EDU/](http://www.ucsf.edu/)

insieme con l'Istituto di biologia e patologia molecolari (Ibpm) del Cnr. Un risultato che da solo avrebbe dovuto garantirle le chiavi di un laboratorio e uno stipendio da vera scienziata. Eppure, a Laura è stato

riservato tutt'altro trattamento. «Mi sono ritrovata con uno stipendio ridicolo, mille euro al mese, e contratti di 3 mesi in 3 mesi. E poi non mi sono stati offerti né fondi e né i mezzi per dimostrare il valore di «Omomyc»».

Così - prosegue - «ho deciso di imbarcarmi per un'avventura che allora pensavo sarebbe durata soltanto un anno. Sono andata nel laboratorio di Gerard Evan, al Centro di Ricerca sul Cancro della Ucsf, con una borsa di studio del Cnr. Poi sono stata assunta dall'Università di San Francisco e sono rimasta molto di più di quanto avrei immaginato». Ed è proprio lì che ha scoperto un altro modo di fare ricerca, con mezzi e stipendi migliori. «Qui se sei bravo - dice - ti premiano, una logica semplice, ma che in Italia è rara». Così in due anni ha pubblicato due importanti articoli. Il primo, su «Nature

Medicine», è uno studio sui modelli di cancro al pancreas, in cui è stato dimostrato che l'inibizione dei «mastociti» - le cellule infiammatorie spesso coinvolte nelle allergie - è sufficiente a bloccare i vasi sanguigni del tumore, causandone la regressione. Il secondo, su «Nature», riguarda l'inibizione di un oncogene - gene che promuove la crescita dei tumori - chiamato «Myc»: «I nostri risultati dimostrano che inibirlo può avere straordinari risultati nella cura del cancro al polmone».

Adesso - si consola la ricercatrice - «non resta che una soluzione. E' quella di progettare una molecola identica a «Omomyc», ma più piccola, per poterla brevettare e, finalmente, attirare l'attenzione delle aziende». Un'altra idea brillante, che stavolta si augura Laura Soucek - non resti soltanto sulla carta.