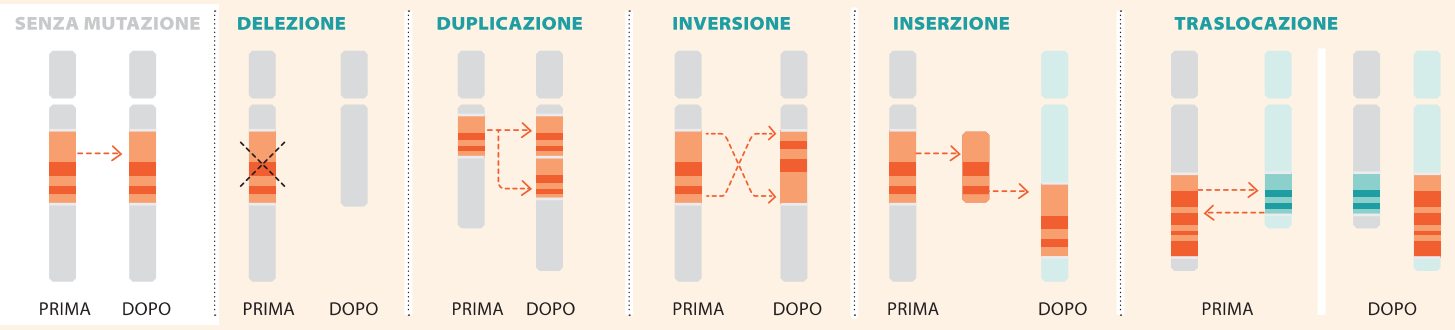


LE MUTAZIONI GENETICHE

FRAMMENTI DI DNA

In qualsiasi cellula durante il proprio ciclo cellulare possono verificarsi errori di duplicazione del DNA che si trasmettono poi alle cellule figlie

Ecco alcune tipologie di mutazioni:



L'ORIGINE DEI TUMORI

DA MUTAZIONI CASUALI FAVORITE DALL'AMBIENTE

La sfortuna più altri fattori dello stile di vita aumentano il rischio di tumori



Esposizione a raggi UV  
• Carcinoma basocellulare



Papilloma virus  
• Carcinoma di testa e collo da HPV-16



Radiazioni  
• Carcinoma follicolare della tiroide



Tabacco  
• Sistema respiratorio  
• Carcinoma del polmone



HCV  
• Carcinoma epatocellulare da epatite C



Alimentazione ricca di carne rossa / alcol  
• Intestino  
• Adenocarcinoma di colon-retto



Genomica  
• Cancro colorettale ereditario non poliposico (Sindrome di Lynch)



Genomica  
• Poliposi adenomatosa familiare del colon-retto

LA RICERCA

STAMINALI RIPARANO IL BRONCO

Una grave complicazione post operatoria risolta non con un ennesimo intervento come si faceva sinora, ma con un impianto di staminali del paziente stesso. Il tutto allo IEO di Milano. Il caso, uomo di 42 anni con asportazione di un polmone per mesotelioma pleurico, è descritto sulla edizione online del *New England Journal of Medicine* di ieri, una fra le più autorevoli riviste mediche internazionali. La tecnica è stata sviluppata da Francesco Petrella, vice direttore della Divisione di Chirurgia Toracica dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, in collaborazione con la Cell Factory del Policlinico di Milano e il Dipartimento di Scienze veterinarie per la salute, la produzione animale e la sicurezza alimentare dell'Università Statale, che ha sviluppato la fase di ricerca pre-clinica su modello animale. «Abbiamo prelevato le staminali dal midollo osseo del paziente, sottoposto all'asportazione del polmone destro per mesotelioma pleurico - spiega Petrella - Le abbiamo espanse e poi inoculate nell'area del bronco dove si era creata una fistola post-chirurgica, una sorta di "ferita aperta" tra il bronco e il cavo pleurico, dovuta alla mancata cicatrizzazione che normalmente segue la chirurgia. La metodica si è rivelata efficace nello stimolare la cicatrizzazione del bronco, evitando così altri interventi invalidanti. Oggi, a otto mesi dal trapianto di staminali, il paziente sta bene e non ha avuto recidive».

**Oncologia.** Riflessioni dopo la ricerca su "sfortuna" e cancro. Secondo lo studio le staminali (che replicano di più) sono più esposte a mutazioni che portano in modo casuale alla malattia

Ma è la prevenzione il nostro vero amuleto

ADRIANA ALBINI\*

SI STIMA che in Italia siano diagnosticati 1000 tumori al giorno. Secondo il sito dell'Airc, l'Associazione italiana per la ricerca sul cancro, i decessi dovuti a

tumori maligni in Italia sono stati quasi 173.000 nell'anno 2013 (98.000 fra gli uomini e 75.000 fra le donne) ponendo il cancro tra le prime tre cause di mortalità. Di alcuni tumori conosciamo i fattori eziologici, ovvero le cause. Quello che complica il quadro è che un tumore non è dovuto, salvo in rarissimi casi, a un so-

lo evento, ma risulta dall'accumulo nel tempo di mutazioni a carico del DNA, il nostro materiale genetico. Trattandosi dunque di un fattore "statistico" il rischio di tumore è tanto più alto quanto più il DNA si "espone" alla mutazione e questo avviene solo quando la cellula replica e il DNA dà luogo a un filamento copia destinato alla cellula figlia. È in questo momento che può avvenire il danno. La recente pubblicazione dello scienziato americano Bert Vogelstein, assieme al matematico Christian Tomasetti, verte su questo tema. L'ipotesi è che le staminali dei nostri tessuti siano quelle che replicano di più e che quindi siano più esposte a mutazioni successive nel DNA e possano dar luogo a un tumore in modo "stocastico" (casuale), come il numero che esce dal lancio dei dadi. L'assunto è che se lanciamo più volte due dadi è più facile che esca un dodici ovvero, tradotto

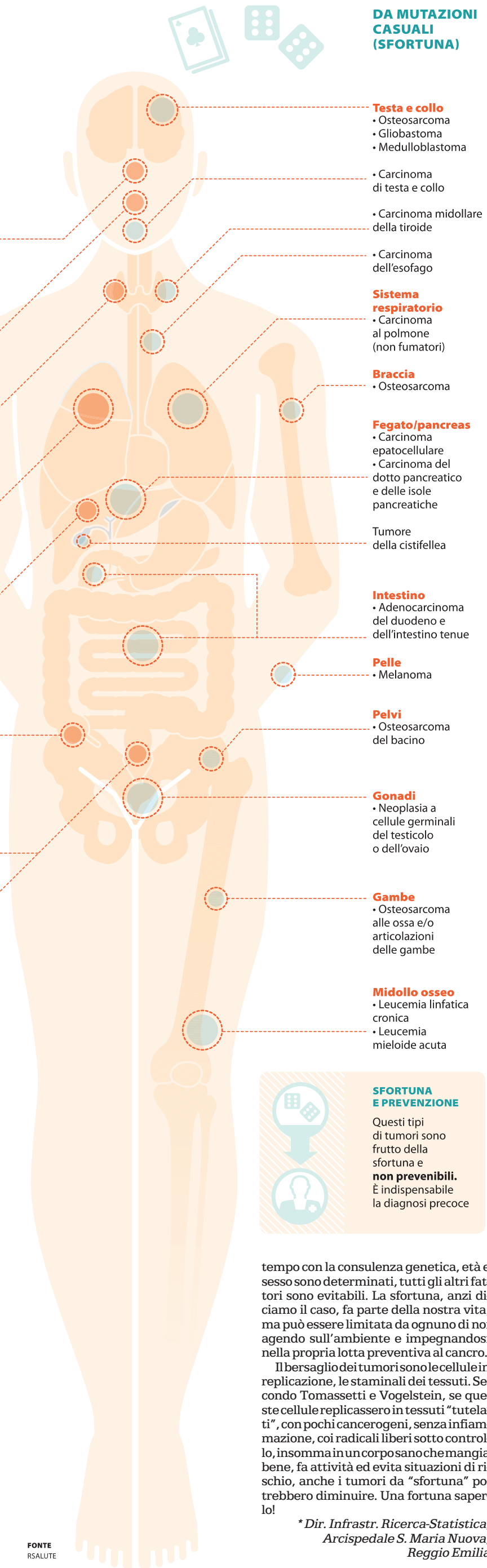
Ogni giorno diagnosticati in Italia mille tumori  
Il "fattore" statistico

in oncologia, due mutazioni oncogene in una cellula. Ma quante sono le staminali in un tessuto e quante volte si divideranno nel corso di una vita? È necessaria un'approssimazione perché nessuno sa come mettersi a contare quante sono le staminali e quante volte una cellula, mettiamo delle ossa lunghe, si divide nel tempo. Estrapolando questi dati un po' empirici, nel modo più matematico e ragionevole possibile gli scienziati della John Hopkins hanno provato a correlare il numero di divisioni delle cellule staminali postulate con l'incidenza dei tumori diagnosticati nell'organo di riferimento, ad esempio: osteosarcomi per le ossa. Camminando un po' sul filo del trapezio, il risultato del grafico pubblicato da Vogelstein ha comunque un senso biologico: più divisioni cellulari avvengono, e più il rischio di tumori sarà alto, infatti i tumori sono anche una funzione dell'età (un prezzo che paghiamo alla longevità?). Fin qui tutto (quasi) bene, perché appunto i calcoli sono relativi a conoscenze imprecise. Ma su questi dati gli autori propongono diverse conclusioni già assai dibattute. Secondo i ricercatori statunitensi, l'insorgenza per un certo numero di tumori tra quelli da loro studiati, è dovuta solo al numero di volte che la cellula si replica, il puro lancio dei dadi, e quindi, di conseguenza: non possiamo farci niente, le nostre staminali esistono, si dividono per funzioni fisiologiche, se siamo "sfortunati" qualcuna nel corso del processo replicativo subirà una mutazione del DNA, poine accadrà un'altra, fino a far sviluppare un tumore, in modo

INTERROMPERE IL CICLO VIZIOSO

- Non fumare
- Fare attività fisica
- Alimentazione sana
- Controlli, screening e diagnosi precoce
- Lotta a virus/batteri
- Chemioprevenzione
- Terapia del cancro

del tutto casuale. Ma è così? Almeno un terzo dei tumori sono prevenibili, e sono quelli di cui si conoscono le cause. Coi passi da gigante che stiamo facendo, questo numero di tumori prevenibili è destinato a crescere. Proprio per questo la ricerca sul cancro sta focalizzando molti dei suoi sforzi non solo sulle cure ma su tutto ciò che riguarda la possibilità di evitare l'insorgenza e/o la progressione di un tumore. I fattori di rischio noti, che impattano l'incidenza della maggior parte delle neoplasie sono: fumo di tabacco, alcol, cattiva alimentazione, sovrappeso e obesità, radiazioni UV, cancerogeni chimici, amianto, alcuni virus e batteri, geni ereditari di suscettibilità, status ormonale per mammella e prostata, l'età, il genere e infine situazioni patologiche dei tessuti, quali l'infiammazione cronica. L'ereditarietà si può conoscere per



**DA MUTAZIONI CASUALI (SFORTUNA)**

**Testa e collo**

- Osteosarcoma
- Glioblastoma
- Medulloblastoma

- Carcinoma di testa e collo

- Carcinoma midollare della tiroide

- Carcinoma dell'esofago

**Sistema respiratorio**

- Carcinoma al polmone (non fumatori)

**Braccia**

- Osteosarcoma

**Fegato/pancreas**

- Carcinoma epatocellulare
- Carcinoma del dotto pancreatico e delle isole pancreatiche

- Tumore della cistifellea

**Intestino**

- Adenocarcinoma del duodeno e dell'intestino tenue

**Pelle**

- Melanoma

**Pelvi**

- Osteosarcoma del bacino

**Gonadi**

- Neoplasia a cellule germinali del testicolo o dell'ovaio

**Gambe**

- Osteosarcoma alle ossa e/o articolazioni delle gambe

**Midollo osseo**

- Leucemia linfatica cronica
- Leucemia mieloide acuta

**SFORTUNA E PREVENZIONE**

Questi tipi di tumori sono frutto della sfortuna e **non prevenibili**. È indispensabile la diagnosi precoce

INFOGRAFICA PAULA SIMONETTI

tempo con la consulenza genetica, età e sesso sono determinati, tutti gli altri fattori sono evitabili. La sfortuna, anzi diciamo il caso, fa parte della nostra vita, ma può essere limitata da ognuno di noi agendo sull'ambiente e impegnandosi nella propria lotta preventiva al cancro.

Il bersaglio dei tumori sono le cellule in replicazione, le staminali dei tessuti. Secondo Tomassetti e Vogelstein, se queste cellule replicassero in tessuti "tutelati", con pochi cancerogeni, senza infiammazione, coi radicali liberi sotto controllo, insomma in un corpo sano che mangia bene, fa attività ed evita situazioni di rischio, anche i tumori da "sfortuna" potrebbero diminuire. Una fortuna saperlo!

\*Dir. Infrastr. Ricerca-Statistica, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

FONTE RSALUTE

© RIPRODUZIONE RISERVATA

## Terapie. In Italia la molecola dell'Ariad per i rari casi di mieloide cronica e linfoblastica. Storia esemplare

# Il nuovo farmaco per le leucemie della startup diventata adulta

DAL NOSTRO INVIATO  
ELVIRA NASELLI

**D**A PICCOLA startup ad azienda che ha puntato su nicchie di mercato, dove le multinazionali non hanno interesse ad arrivare. E così, passo dopo passo, o meglio dopo aver venduto una prima molecola a Merck per 200 milioni di dollari, la piccola Ariad, laboratori e uffici a Boston, nel quartiere delle aziende farmaceutiche di Cambridge, ha deciso che corre da sola. Puntando sull'oncologia e sulle piccole molecole. E cercando di mettere a punto farmaci che riescono a funzionare quando quelli disponibili falliscono, o i malati sviluppano mutazioni o resistenze. È il caso di po-

natinib, già utilizzato negli Stati Uniti da dicembre 2012, e che adesso, dopo qualche anno di uso compassionevole, arriva anche in Italia in questi giorni.

La nuova molecola si è rivelata efficace per i malati di Leucemia mieloide cronica (Lmc) in alcune fasi della patologia e per i pazienti con Leucemia linfoblastica acuta Philadelphia positiva, che ha un decorso più aggressivo della Lmc. In entrambe le tipologie il farmaco è riuscito a funzionare lì dove i malati avevano sviluppato resistenze o intolleranze ai farmaci comunemente utilizzati, o in caso di mutazioni particolari.

Non parliamo di grandi numeri, per fortuna. Ma ogni anno in Italia vengono diagnosticati circa mille nuovi casi di Lmc, e il sal-

do dei malati nel 2013 era di circa 7880 pazienti. Questo nuovo primo farmaco di Ariad, secondo il trial Pacesu pazienti in fase cronica, permette all'80 per cento dei malati di avere una risposta positiva al farmaco dopo due anni di terapia. Per la Leucemia linfoblastica acuta Philadelphia positiva, poi, ponatinib «rappresenterà una nuova e validissima opzione di trattamento — spiega Fabrizio Pane, presidente della società italiana di Ematologia — spesso anzi l'unica alternativa. Per questi pazienti, infatti, vengono a mancare opzioni terapeutiche dopo la perdita o la mancata risposta alla terapia iniziale».

Ma come nasce ponatinib? «Facciamo esattamente l'opposto delle grandi aziende — racconta Tim Clackson, presidente Ricerca e sviluppo — ovvero partiamo non dalla molecola ma dall'obiettivo che vogliamo raggiungere, inserendoci dove ci sono spazi dovuti all'inefficacia delle terapie. Alla base della Lmc, per esempio, ci sono due proteine che si combinano male, così come nella variante Philadelphia positiva ci sono due proteine mutanti. Ponatinib è un inibitore di queste due proteine, il più potente finora. Il cancro si evolve di continuo, sfuggendo e resistendo al farmaco, ma la struttura stessa di ponatinib evita nei pazienti trattati subito che si sviluppino possibili mutazioni». Il prossimo obiettivo di ricerca è il cancro al polmone non a piccole cellule: è in corso un trial che dovrebbe portare l'anno prossimo all'approvazione di un nuovo farmaco.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

ASSI  
STEN  
ZA

### Seno Ieo

Lo stile di vita è importante ma anche una eventuale diagnosi precoce e la tempistica lo è. L'Istituto Europeo Oncologico (IEO) di Milano ha lanciato da tempo il "Programma di Senologia", una sorta di dipartimento costituito dall'insieme delle unità e delle divisioni medico-oncologiche che lavorano insieme per ottimizzare i processi di diagnosi, terapia e ricerca di base e clinica nello specifico della mammella. «A un anno dalla partenza di questa diversa strutturazione delle varie competenze medico-scientifiche, siamo nel pieno della fase operativa — afferma Alberto Luini, co-direttore del Programma Senologia — tutte le figure che ruotano attorno alla donna con un problema al seno sono in presa diretta tra loro attraverso discussioni e incontri multidisciplinari sui casi che a loro volta vengono divisi per categoria ossia, tumori in situ, tumori in donne ad alto rischio genetico, tumori in donne anziane o giovani e così via. Il Programma rientra nel progetto delle breast unit». I tempi, dall'ingresso in Istituto, al sospetto, all'accertamento di diagnosi e alla scelta terapeutica, sono brevissimi, 6-7 giorni, l'esecuzione di un test genetico può richiedere 48 ore in più. Tra gli obiettivi del Programma di Senologia: semplificare il percorso diagnostico-terapeutico e favorire l'accesso delle donne con neoplasia mammaria all'interno di studi clinici. In più l'e-book "Senonlosai", di cui il dottor Luini è co-autore (scaricabile con meno di 1 euro). (mp. salmi)

© RIPRODUZIONE RISERVATA