

Ecco perché nella ricerca medica è l'animale più adatto e finora insostituibile
 Un viaggio che inizia in Cina tremila anni fa per giungere alle scoperte
 del secolo scorso con le mutazioni genetiche e la target therapy
 sulla leucemia e altre malattie. Negli Usa e al Cnr l'avanguardia degli studi

Topolab

La "staffetta" con l'uomo per nuove cure

DAL NOSTRO INVIATO
 ARNALDO D'AMICO

BOSTON

Tutto ebbe inizio 3.100 anni fa coi "topi-fantasia". In Cina nel 12° secolo a.C. nasce la passione per l'allevamento e l'incrocio di questi piccoli mammiferi. Scopo: avere topi con pelo di lunghezza e colore diversi, manto omogeneo o pezzato, occhi neri, marroni o celesti e di varie taglie. Scelgono il topo perché piccolo, resistente, mangia di tutto e quindi facile ed economico da allevare. L'altissima prolificità (sino a cento cuccioli l'anno per femmina) assicura la veloce comparsa di mutazioni genetiche naturali e relativi caratteri del corpo diversi. Il topo desiderato si ottiene poi incrociando gli animalletti con i caratteri preferiti sino a che non si trasmettono di generazione in generazione. Con la stessa tecnica, dalle specie selvatiche sono state selezionate le piante da coltivare, gli animali da allevare per nutrire l'uomo, aiutarlo o tenergli compagnia. Masolo il topo è diventato il principale protagonista delle ricerche biomediche per una seconda caratteristica: la velocità. Nei suoi tre anni di vita concentra i tempi della malattie. Un tumore

che nell'uomo dà sintomi dopo dieci anni, in pochi mesi nel topo è ben sviluppato e rivela a quali farmaci è sensibile. Per questi motivi i piccoli roditori sono il perno della nuova strategia anti-cancro, (articolo a destra), la "staffetta topo-uomo" che dall'università di Harvard si sta diffondendo nel mondo. Ecco le principali tappe.

1940 - Epidemie di cancro in molte industrie fanno sospettare che questa malattia, allora rara, possa essere causata da sostanze chimiche. Ma quali, tra le centinaia a cui può essere esposto un operaio? Andrebbero somministrate una per una e vedere poi che succede. Sui topi si può fare, e negli anni successivi si reclutano altri animali, perché i risultati sui piccoli roditori non sono sovrapponibili all'uomo sempre. Ma ai topi si deve la definizione del potere cancerogeno di solventi, vernici, derivati del petrolio, amianto, radiazioni ionizzanti e ultraviolette in pochi anni. Può svilupparsi la prevenzione primaria: individuazione dei fattori di malattia (non solo del cancro) sul lavoro e nell'ambiente, eliminazione o contenimento dell'esposizione.

Sempre nel 1940, alla Harvard University, dove dall'inizio del secolo si studiava l'ereditarietà dei mammiferi sui topi, si osservano famiglie più colpite dai tumori. È la "predisposizione familiare al cancro". E i geni, allora appena "avvistati" dalla scienza, diventano il secondo fronte di ricerca medica. Clarence Little seleziona e incrocia topolini predisposti

ai cancro per creare i primi modelli animali che sviluppino differenti tumori. Scopo: accelerare la ricerca di cause e cure per il cancro. Ma si scontra con due difficoltà, che, di fatto, sono due scoperte i cui frutti arrivano ora: la prima è l'altissima variabilità genetica dello stesso tumore in differenti ceppi (topolini bianchi rispetto ai marroni o neri). La seconda è la trasmissione di caratteri ereditari non attraverso i geni allora conosciuti, quelli che fanno le proteine. La prima porta alla scoperta che un malato e il suo tumore hanno diverse sensibilità alle cure (è la terapia personalizzata di cui si parla oggi). La seconda apre alla scoperta che il Dna ha due codici genetici. Uno, già decifrato, con cui i geni producono le proteine, il secondo, da decifrare, regola il funzionamento dei geni, ed è quindi il reale depositario della vita. E delle malattie.

1974 - Si realizza il primo topo transgenico. Si impianta il Dna di un virus per capire se fosse quello che aveva contaminato i vaccini antipolio negli anni precedenti. L'esperimento lo accerta e rende sicura la produzione dell'antipolio. Ma fa scoprire anche come entrano in funzione i geni, conoscenza alla base della moderna biologia e medicina. Nel ventennio successivo il progresso dell'ingegneria genetica avvenuto grazie ai topi permette la scoperta di geni causa di: malattie ereditarie, del metabolismo, reumatiche e tumori, tanto per citare le più diffuse. Inoltre si vede che nella genesi di tutte le malattie, anche quelle infettive, il Dna ha sempre un ruolo più o meno determinate. Trasferendo nei topi i geni umani sospettati si scoprono varianti genetiche umane predisposte all'infarto, l'ictus, il diabete o la tubercolosi per fare pochi esempi.

1992 - La "chirurgia dei geni" messa a punto sui topi al Mit da Mario Capecchi (il Nobel gli arriva nel 2007) porta alla scoperta negli animali, e poi nell'uomo, degli oncosoppressori. Sono geni che bilanciano l'azione degli oncogeni. Non so-

lo: possono riportare alla normalità una cellula tumorale. Il cancro non è più una malattia irreversibile. E bloccando gli oncogeni e/o stimolando gli oncosoppressori si prova a risanare le sue cellule, visto che la loro distruzione con la chemioterapia riesce in parte e solo momentaneamente.

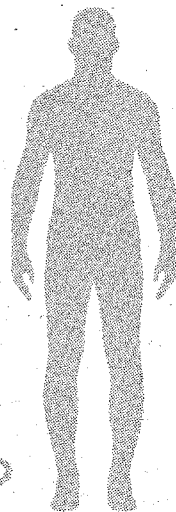
1997 - Il team di Pier Paolo Pandolfi, allora al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New York, inizia l'elaborazione di una nuova strategia di lotta al tumore tuttora in pieno sviluppo, la "terapia a bersaglio" che si basa su topi ingegnerizzati in modo da sviluppare un determinato tumore per sperimentare rapidamente vari farmaci, costruiti al fine di accendere o spegnere, stimolare o inibire geni chiave del tumore e di altre malattie. Da tutte queste scoperte nascono due filoni di ricerca strategici per la medicina: la "biblioteca dei topi mutanti" vicino a Roma, voluta dal Nobel Capecchi (articolo a sinistra) e ancora ad Harvard, l'"ospedale del topo" (a destra) dove Pier Paolo Pandolfi ed il suo gruppo stanno sviluppando la staffetta topo-uomo con la quale hanno già sconfitto una forma di leucemia.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Il potere cancerogeno dei solventi scoperto nelle sperimentazioni degli anni Quaranta negli Stati Uniti utilizzando il modello murino

PROGETTO GENOMA MAMMIFERI

Sono già stati generati 5.120 ceppi di topi. In ogni topo uno dei 22.000 geni è stato spento per scoprirne la funzione. Entro il 2030 l'operazione sarà completata



22mila GENI NEL TOPO | 23mila GENI NELL'UOMO

MALATTIE UMANE PIÙ DIFFUSE RIPRODOTTE NEI TOPI

Leucemie, anemia mediterranea, talassemia

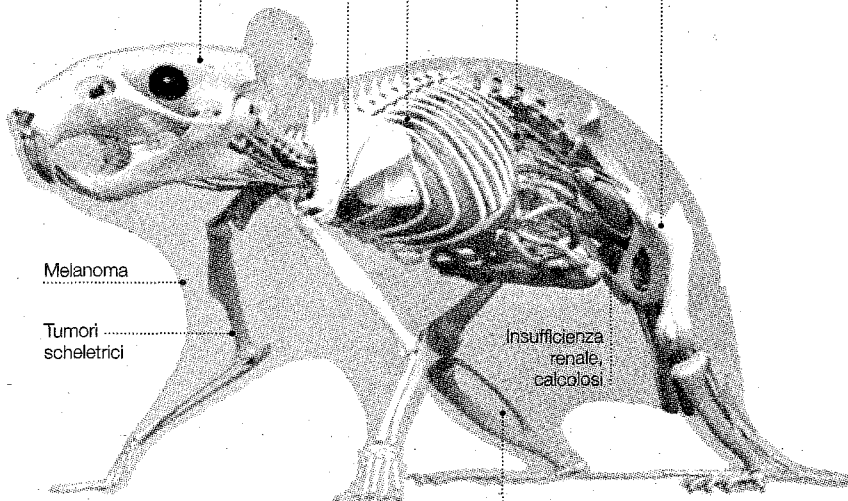
Alzheimer, malattia di Parkinson, sclerosi multipla

Aterosclerosi, ipertensione, infarto miocardico

Tumori polmonari di vari tipi

Cirrosi epatiche

Artrite reumatoide, artrosi



Melanoma

Tumori scheletrici

Insufficienza renale, calcolosi

Distrofia muscolare, sarcomi

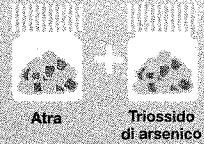
Diabete, obesità, disfunzioni ormonali

STAFFETTA ANIMALE-UOMO ANTI LEUCEMIA

Passo dopo passo come si è ottenuta la cura per la leucemia acuta promielocitica (Lap)

Si scoprono altri farmaci che con Atra guariscono i restanti casi

Si somministra Atra e triossido di arsenico, il 90% dei malati guarisce definitivamente



Il 90% dei tumori scompare

Si dimostra che il triossido di arsenico, un semplice composto chimico, insieme ad Atra elimina le staminali della Lap.

Anche nei topi dei 4 tipi genetici migliorati con l'Atra il tumore riparte. Indagini impossibili nell'uomo scoprono che Atra non colpisce le cellule staminali della leucemia

Cellule staminali della Lap

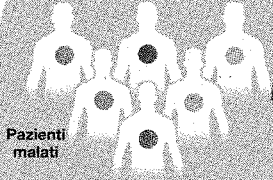
FORNITE: RIELABORAZIONE LA REPUBBLICA DA PANDOLFI LABORATORY, HARVARD UNIV.

gli oncosoppressori. Sono geni lanciano l'azione degli oncogeni. N lo: possono riportare alla normalità u lula tumorale. Il cancro non è più una mal: reversibile. E bloccando gli oncogeni e/o stim: gli oncosoppressori si prova a risanare le sue cell

95% PATRIMONIO GENETICO IDENTICO ALL'UOMO

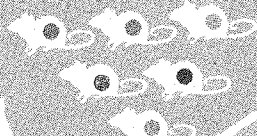
e

Si scopre che la Lap (leucemia acuta promielocitica) è di 6 tipi genetici diversi e che ogni tumore ha tutte le cellule di uno dei 6 tipi genetici diversi.



Pazienti malati

Si generano 6 ceppi di topi, ognuno con i geni umani di uno dei 6 tipi. Tutti i 6 ceppi sviluppano Lap e confermano che ognuno causa la stessa malattia



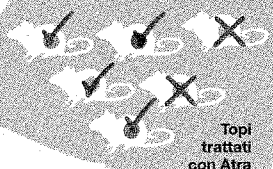
Topi malati

Le analisi indicano che un precursore della vitamina A, l'Atra, potrebbe "riparare" i danni prodotti dai 6 tipi genetici. E un farmaco noto, si può dare subito ai malati: funziona, ma non su tutti.

Acido retinico (Atra)



Si dà l'Atra, funziona su 4 tipi genetici. Si scoprono così i due tipi genetici di Lap che non migliorano con l'Atra



Topi trattati con ATRA

I tipi genetici di tumori che migliorano con ATRA sono quelli predetti nei topi. Ma insorge un problema: tutti i pazienti, dopo un po', non reagiscono più all'Atra, il tumore riparte



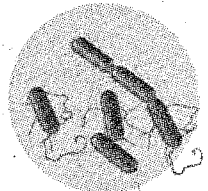
Malati trattati con ATRA

BIBLIOTECHE DI MUTATI

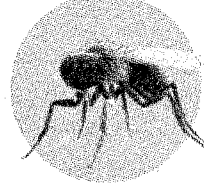
Principali forme viventi su cui si fa ricerca



TOPI



BATTERI / LIEVITI



MOSCIERINO DELLA FRUTTA



VERMI



RANE

Visita all'università di Boston dove il team dell'italiano Pier Paolo Pandolfi è vicino al successo

Prostata, la corsa contro il tempo tra le gabbiette-ospedale di Harvard

L'ospedale del topo occupa l'ottavo piano di un grattacielo di acciaio e cristallo azzurrino circondato dalle cliniche oncologiche della Harvard University. Nei sotterranei Tac, Risonanza magnetica e Pet a misura di topolini. In mezzo il laboratorio di ricerca di Pier Paolo Pandolfi. Siamo al Beth Israel Cancer Center dove si sta per sconfiggere il cancro della prostata.

La strategia è la staffetta topo-uomo che ha già sconfitto la leucemia acuta promielocitica. «Due i fattori che accorciano i tempi: i topi trasformati in malati e la rapida valutazione di nuovi composti, oltre al ripescaggio di vecchi farmaci», spiega Andrea Lunardi, giovane docente di Medicina nel team di Pandolfi alla Harvard Medical School che fa da "Virgilio" nel grattacielo.

L'ottavo piano è occupato da centinaia di gabbiette che ospitano 3-4 esemplari. Su ognuna, dei codici indicano la cartella clinica informatizzata che, come quella dei pazienti, riporta il diario clinico, i risultati di analisi del sangue, radiologiche, biopsie, eventuali interventi e radioterapie. E la diagnosi di tumore e come si è sviluppato: da un frammento di quello del paziente, dai geni del tumore del paziente "ingegnerizzati" nel topo o dai geni dell'animale omologhi a quelli umani in cui è stato riprodotto lo stesso danno genetico. «Così questi simulacri viventi del paziente oncologico - aggiunge Lunardi - lo accompagnano, spesso lo precedono data la maggiore velocità con cui possiamo ottenere

risposte nell'ospedale del topo, in tutto il percorso diagnostico e terapeutico, compresi i trattamenti integrati farmaci-chirurgia-radioterapia. E poi nella sperimentazione dei farmaci».

«Grazie al 95% di geni comuni con l'uomo - racconta Lunardi - i risultati sui topi così trattati possono predire bene quelli sugli uomini. Per questo servono sempre più modelli animali e sempre più fedeli nel ricapitolare la patologia umana. Purtroppo le colture di cellule umane, ben più economiche, sono meno affidabili. È tanto tempo che sono in coltura dove cambiano il loro Dna così tanto da diventare più distante dall'uomo di quello del topo».

Riguardo alla cura «non sperimentiamo solo farmaci nuovi. Molti dei "candidati" che mettiamo nella staffetta topo-uomo li peschiamo nei magazzini dei centri di ricerca farmacologica - dice Pandolfi - Migliaia di molecole in uso per altre malattie o che, superate le prove tossicologiche iniziali, non hanno dato i benefici cercati. Ha funzionato con leucemia promielocitica, sta funzionando col cancro della prostata. Grazie ai nostri "modellini murini" stiamo mettendo a punto specifiche combinazioni di farmaci che fermano i diversi tipi di cancro della prostata (stratificati su base genetica) quando questi diventano resistenti alle cure attuali», conclude Pier Paolo Pandolfi.

(a. d'a.)

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Per saperne di più

Il centro

A MONTEROTONDO TRA GENI E MUTANTI

Tra dieci anni sapremo la funzione del 95% dei geni dell'uomo. Ora ne conosciamo un quarto, pari a 5.120 geni. Che è il numero dei ceppi di topi in cui è stato inattivato uno dei 22 mila geni del loro Dna. Geni che risultano identici al 95% di quelli dei mammiferi superiori, compreso l'uomo. Spegne uno alla volta si scopre la funzione assoluta. «È una raffica di sorprese ogni volta - spiega Glauco Tocchini Valentini, coordinatore Cnr di Emma (European Mouse Mutant Archive) e del Programma di sviluppo internazionale del campus A. Buzzati-Traverso di Monterotondo - Se, ad esempio, un gene ha una funzione nota nel cervello, l'inattivazione fa scoprire alterazioni anche nei reni o nelle ossa o in altri organi ancora. Con lo spegnimento di tutti i 22 mila geni murini saranno, di fatto, completati realmente i genomi

dei mammiferi, compreso il nostro». Infatti, i progetti Genoma del topo e dell'uomo, completati nel 2002 e nel 2003, hanno solo decifrato i miliardi di "lettere" contenute nei rispettivi Dna. È come se, di un enorme libro scritto in una lingua sconosciuta, si potessero leggere tutti i caratteri ma non le parole. Spegner i geni è il modo più veloce e accurato per "leggere" le parole. L'altro importante settore di ricerca del campus è la generazione di topi con mutazioni, con la precisione anche di una singola delle migliaia di "lettere" cui è composto un gene, per generare malattie umane. A Monterotondo ne sono stati realizzati mille, dei 20 mila creati sinora nel mondo da vari laboratori. E qui ne vengono conservati in totale 3.500 perché l'istituto è "archivio-fornitore" di topi e altri animali mutanti ai laboratori di ricerca nel mondo. Ogni settimana dai laboratori del Cnr partono almeno 4 spedizioni di animali, o più spesso embrioni e seme congelati, destinati a Boston, Shanghai e altre capitali della ricerca medica. E 350 di questi hanno già fruttato

importanti scoperte mediche in campo diagnostico e clinico. «Questo è il Cern delle scienze della vita» dice Donald O'Carroll venuto dalla New York university a indagare sulla rigenerazione del sangue, per illustrare l'intreccio di collaborazioni mondiali che ha lo snodo qui dove non a caso hanno collaborato o interagito quattro Nobel, compreso l'ultimo, Sir John Gurdon (a. d'a.)

© RIPRODUZIONE RISERVATA

