

“E’ partito il maxi-progetto contro il carcinoma al seno”

Dalla cellula al sistema: i progressi degli studi sui “triplici negativi”

ONCOLOGIA/2

ELISA FRISALDI

Ogni cellula è un microcosmo armonico. Poi, quasi mai all'improvviso, il suo equilibrio interno si altera e compete alla ricerca scientifica riconoscere e «fotografare» i primissimi segnali di un cambiamento che, se non ostacolato, determina la trasformazione della cellula da sana a tumorale.

«Firme molecolari» del tumore: così Giannino Del Sal chiama questi segnali e qualunque tratto molecolare che caratterizzi le singole fasi della progressione della malattia. Direttore del Dipartimento di scienze della vita dell'Università di Trieste e responsabile di una delle équipe del Laboratorio Nazionale del Consorzio Interuniversitario per le Biotecnologie, Del Sal è uno studioso di cancro al seno - il tumore più frequente nelle donne - e si occupa di quel 20% che rientra sotto la definizione di carcinomi «triplici negativi», tumori molto aggressivi e con una particolare propensione allo sviluppo di metastasi.

È a lui che nel 2010 l'Airc ha affidato il coordinamento di un progetto quinquennale, finanziato con le donazioni del 5 per mille: si tratta di una squadra di 88 ricercatori, in 10 unità operative, che mira a identificare nuovi strumenti diagnostici, prognostici e terapeutici per questo tipo di tumori.

Perché «triplici negativi»? La definizione si riferisce al fatto che le cellule di questo sottogruppo di carcinomi non esprimono tre dei classici bersagli a cui mirano le attuali terapie: i recettori per gli estrogeni, quelli per il progesterone e la proteina Her2, appartenente alla famiglia dei recetto-

ri per il fattore di crescita epidermico umano EGF.

«Per questi tumori non esistono al momento terapie mirate - spiega Del Sal - L'unica arma a nostra disposizione è la chemioterapia, che funziona bene e in circa la metà dei casi migliora le condizioni cliniche delle pazienti. Purtroppo, però, come accade per molti pazienti oncologici, anche alcune di queste donne possono con il tempo sviluppare forme di resistenza ai trattamenti».

Colpire al cuore. «Le metastasi sono la principale causa di morte per tumore. Allo stato attuale i fattori che promuovono l'aggressività tumorale e il processo metastatico sono solo in parte compresi. Noi ci proponiamo di studiarli. Per esempio intendiamo affinare l'identikit di quelle cellule che, colpevoli dell'insorgenza del cancro, delle recidive e della resistenza ai trattamenti, sono considerate il cuore della malattia». Del Sal si riferisce alle cellule staminali tumorali e in particolare alle staminali tumorali della mammella. A partire da modelli cellulari studia

la capacità delle cellule tumorali di perdere forma e legami con il tessuto di appartenenza, di assumere tratti delle staminali e la propensione a invadere altri organi.

Il metodo. Il team italiano sta seguendo tre linee di ricerca principali: potenziare l'efficacia dei trattamenti chemioterapici che già funzionano, riuscire a predire quali pazienti possono trarne reale beneficio dalle terapie, individuare nuove molecole capaci di ostacolare il percorso metastatico. «I nuovi trattamenti potrebbero essere somministrati da soli oppure in combinazione con altri. A questo proposito ci stiamo occupando anche di “drug repositioning”, vale a dire di individuare tra i farmaci già efficaci per la cura di altre malattie quelli dotati di meccanismi d'azione ancora inediti e utili al fine di contenere l'aggressività dei carcinomi triplici negativi».

Le firme molecolari. È ormai chiaro che molti dei segnali della trasformazione tumorale provengono da fattori che, quando tutto va per il meglio, contribuiscono a tutelare la salute della cellula, controllandone la proliferazione, il funzionamento e la comunicazione con l'ambiente esterno, fino a programmarne la morte.

A determinare il comportamento cellulare maligno è il modo in cui alcuni di questi elementi, alterati o fuori controllo, agiscono in concerto. «Come ricerca di base ci stiamo concentrando, tra i vari aspetti, sulle funzioni delle forme mutate del fattore p53. Le mutazioni a carico del rispettivo gene, infatti, sono molto frequenti nei tumori umani e in particolare in quelli mammari. Stiamo inoltre analizzando al-

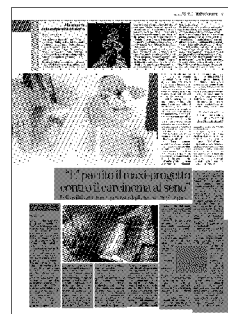
tri attori molecolari, come Notch, Pin1 o il soppressore tumorale Sharp1».

L'obiettivo più vicino. Nel 2013 si chiuderà il terzo anno di lavoro del progetto Airc e si dovrà valutare come trasferire alla clinica i risultati raggiunti. A oggi il team di Giannino Del Sal ha già a disposizione una manciata di nuovi marcatori, tra proteine e microRna, in grado di caratterizzare le diverse tipologie di carcinomi triplici negativi. «Abbiamo

già avviato, con risultati preliminari promettenti, le indagini per stabilire se la presenza o l'assenza di espressione di questi marcatori permette di prevedere quali pazienti risponderanno alla chemioterapia e quali no. Non mancano all'appello alcune molecole, che promettono di essere principi attivi efficaci nel fermare la malattia e che ora sono al gallo della sperimentazione».

Giannino Del Sal Biologo

RUOLO: È DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA ALL'UNIVERSITÀ DI TRIESTE E RICERCATORE NEL LABORATORIO DEL CONSORZIO INTERUNIVERSITARIO PER LE BIOTECNOLOGIE



Alla scoperta della complessità del cancro

STEFANO PICCOLO
UNIVERSITÀ DI PADOVA

■ Trovare una cura per il cancro è la sfida più grande. La difficoltà nasce dal fatto che non è una singola malattia, ma una serie di malattie diverse. Per esempio, il patologo può identificare otto tipi di cancro al seno al microscopio, ma il numero aumenta di molto se l'analisi si estende a livello del Dna, sull'identità dei geni malati che guidano la crescita tumorale e le metastasi.

Se questa complessità appare disarmante, permette però di «inquadrare» il paziente in modo più raffinato rispetto al passato. Molta strada resta ancora da fare, ma è chiaro che il riconoscere come malattie diverse ciò che precedentemente veniva confuso sotto lo stesso nome aiuti a definire decorsi clinici più prevedibili e ad approntare trattamenti «su misura», mirati alle specifiche cause che hanno scatenato un determinato tumore. In quest'ottica sono decine i nuovi farmaci già in uso per terapie sempre più personalizzate e molti sono in via di sperimentazione.

Perché questa eterogeneità? La risposta è l'instabilità genetica delle cellule maligne, che genera nuove varianti cellulari, dotate di «superpoteri». Tra questi, la capacità di resistere alla chemioterapia, che risulta quindi efficace nell'uccidere tutte le cellule tranne le «varianti» resistenti, un fenomeno che spiega come il cancro possa ritornare dopo una terapia apparentemente di successo.

Ma abbracciare il cancro nella sua complessità, genetica e cellulare, ha anche importanti implicazioni sul modo stesso di considerare la malattia dal punto di vista clinico: se un tumore si presenta con molteplici «identità», si deve essere pronti a contrastarlo sullo stesso terreno, utilizzando una combinazione di trattamenti che non lasci scampo alle sue proprietà di trasformista. Quindi, la cura per il cancro passa ancora una volta per la scoperta dei segnali aberranti che sostengono la crescita delle cellule maligne in categorie di pazienti sempre più definite e lo sviluppo delle corrispondenti contromisure. Ma anche attraverso la nuova consapevolezza che la complessità del cancro, se affrontata a viso aperto, può essere risolta e, con ciò, rivelare insospettati talloni d'Achille.

