

La terapia diventa sempre più su misura

ELISA FRISALDI



Paolo Comoglio
Elisabetta Dejana
Oncologi

RUOLI: IL PRIMO È PROFESSORE DI ISTOLOGIA ALL'UNIVERSITÀ DI TORINO E DIRETTORE SCIENTIFICO ALL'IRCC DI CANDIOLO. LA SECONDA È PROFESSORE DI PATOLOGIA ALL'UNIVERSITÀ DI MILANO E DIRETTRICE DEL LABORATORIO DI BIOLOGIA VASCOLARE DELL'IFOM

I BERSAGLI

Si analizzano i complessi meccanismi delle metastasi e dell'angiogenesi

La ricerca oncologica si proietta sulla «tailored therapy», la terapia calibrata sul tipo di tumore, e i trattamenti più efficaci prevedono l'uso combinato di farmaci diversi, somministrati insieme o in successione. Lo spiegano Elisabetta Dejana, direttrice del laboratorio di Biologia Vascolare dell'IFOM (Istituto FIRC di Oncologia Molecolare), e Paolo Comoglio, direttore Scientifico dell'FPO - Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro di Candiolo.

«Lo studio sull'uomo ci mette di fronte a una complessità maggiore rispetto ai modelli di laboratorio», spiega Dejana. E l'attenzione punta anche su metastasi e angiogenesi, i meccanismi biologici che consentono alle cellule maligne di staccarsi dal tumore originario e generarne altri (nel primo caso) e di creare un proprio sistema vascolare grazie a cui ricevere nutrimento (nel secondo caso). «I trials clinici che associano la terapia antiangiogenica e quella antimetastatica sono in corso e tra un paio d'anni valuteremo i risultati», sottolinea Comoglio. Se, infatti, la maggior parte dei farmaci usati nelle sperimentazioni ha ottenuto l'approvazione di agenzie come Fda ed Emea, l'obiettivo è individuare quali sono le combinazioni più efficaci.

Nel mirino ci sono i fattori di crescita coinvolti nella formazione dei vasi sanguigni, tra cui VEGF (Vascular endothelial growth factor) e PDGF (Platelet derived growth factor), oltre a efrine e semaforine, e i geni deputati al controllo dei processi metastatici, i «master», tra cui l'oncogene Met. La scelta del tratamen-

to più efficace va cercata tra l'enorme quantità di dati prodotta dalle analisi molecolari fatte sul singolo paziente. A oggi alcune delle domande-chiave per arrivare alla risposta sono: quali fattori di crescita sono più espressi? Conviene bloccare la formazione dei vasi sanguigni o in certe fasi potenziarla? Il gene Met è mutato o no? «In certe condizioni - dice Dejana - non è sufficiente bloccare il fattore di crescita vascolare più espresso. La sua assenza può determinare una reazione a catena, in seguito alla quale altri intervengono a sostituirlo. E, inoltre, anche se sembra un controsenso, nel caso di tumori aggressivi la cura può comprendere l'iniziale stabilizzazione dei vasi sanguigni, condizione indispensabile affinché i chemioterapici riducano la massa tumorale. Solo in un secondo tempo il blocco della vascolarizzazione può indurre un'ulteriore riduzione della neoplasia».

D'altra parte, «la metastasi non è un'alterazione del metabolismo cellulare, ma una risposta fisiologica delle cellule staminali del cancro alle variazioni dell'ambiente - sottolinea Comoglio -. Le staminali del cancro sono probabilmente le uniche in grado di formare metastasi. Anche se qualunque tumore rilascia ogni giorno milioni di cellule, si tratta di cellule adulte, derivate dal differenziamento delle staminali del cancro e non in grado di formare colonie autonome».

Ciascun tumore - com'è noto - può essere invasivo o metastatico. Nel primo caso

infiltra i tessuti e induce l'angiogenesi, circondandosi di nuovi vasi sanguigni. Nel secondo caso sfrutta il sistema circolatorio o i vasi linfatici. «L'oncogene Met - spiega Comoglio - controlla il processo metastatico in due modi. Quando è espresso nella forma non mutata, fa in modo che le cellule tumorali, sofferenti per la carenza di ossigeno o per i farmaci, migrino verso condizioni più favorevoli. Quando è in forma mutata (in una frazione tra l'1 e il 3%), è il diretto responsabile della malattia. In questi casi il trattamento farmacologico, mirato alla causa primaria, sembra dare buoni risultati».

E il futuro cosa riserva? Lo «screening» dei pazienti sulla base delle mutazioni diventerà standard (queste analisi preliminari sono già disponibili all'IRCC di Candiolo). Intanto, all'IFOM, si studiano gli «zebrafish»: questi pesciolini, che producono larve trasparenti, sono stati modificati geneticamente in modo da rendere fluorescenti i vasi sanguigni e seguirne lo sviluppo. «I farmaci antiangiogenesi entrano nelle larve e bloccano la formazione dei vasi - racconta Dejana -: così indaghiamo i nuovi trattamenti».



L