

La proteina della leucemia

“Ritarda la morte programmata delle cellule e scatena il tumore”



Il Dr. Jekyll: una persona tranquilla, dedita ai suoi interessi. Ma, bevendo la pozione che ha inventato per dare spazio al suo lato oscuro, ecco comparire Mr. Hyde. Un essere ripugnante e violento. E' questo alter ego a prendere il sopravvento, tanto che la pozione serve per tornare ad essere, per tempi sempre più brevi, il Dr. Jekyll. Fino al momento in cui non c'è più ritorno.

Lo strano caso del Dr. Jekyll e Mr. Hyde è la metafora per la leucemia linfatica cronica, che si manifesta di solito nell'adulto e può rimanere stabile - «indolente», come dicono i medici - per anni, spesso per sempre, senza bisogno di terapie. Sono necessari controlli periodici, ma non è questo a compromettere la qualità di vita del paziente. Tuttavia in alcuni, sotto l'apparenza quasi bonaria, la leucemia sta subendo una trasformazione: è subdola, perché si sviluppa senza segni premonitori. Solo al momento in cui si è completata si manifesta nella sua mostruosa natura. I pazienti devono subito sottoporsi alla chemioterapia, ma questa in molti casi non è risolutiva, anche perché si istaurano fenomeni di resistenza ai farmaci.

Recenti scoperte, però, stanno aprendo una nuova via che potrebbe rivelarsi risolutiva. E' dalla ricerca traslazionale che è emersa la nuova strategia. Due sono le domande cruciali: quali processi che regolano lo svolgimento delle funzioni cellulari sono alterati nelle cellule leucemiche? Esistono strumenti che permettano di prevedere se la malattia rimarrà stazionaria o diventerà aggressiva?

Per rispondere alla prima domanda è stato dimostrato che, a differenza di altri tipi di tumore, la leucemia linfatica cronica è una malattia di accresciuta durata di vita delle cellule neoplastiche, causata da difetti di apoptosi, cioè il processo tramite il quale, una volta che ha completato il suo ciclo o nel caso sia stata danneggiata, la cellula va incontro a suicidio. Questo processo non è solo indispensabile per un normale «ringiovanimento» dei tessuti, ma rappresenta un meccanismo di controllo del cancro, in quanto una cellula danneggiata che rimane in vita rappresenta una mina vagante che può, accumulando alterazioni nel Dna, diventare tumorale. Nella leucemia linfatica cronica, invece, i difetti di apoptosi fanno sì che le cellule tumorali si accumulino, ponendo le premesse per la loro trasformazioni maligna.

Le nuove strategie terapeutiche mirano a ripristinare selettivamente il processo di apoptosi nelle cellule tumorali, inducendone il suicidio. Non è un compito facile, perché il processo è complesso. Sono emerse tuttavia alcune molecole di fondamentale importanza per l'apoptosi stessa, la cui produzione è alterata proprio nella leucemia linfatica cronica. Per una di queste, che blocca l'apoptosi, nota come Bcl-2 e prodotta in quantità eccessiva nella leucemia linfatica cronica, sono stati sviluppati due nuovi tipi di farmaci, con meccanismo d'azione completamente diverso: uno blocca l'attività di Bcl-2 e l'altro la sua produzione. L'efficacia di questi farmaci è al momento valutata in trials clinici con risultati iniziali molto promettenti. Pur

Cosima Baldari Biologa molecolare

RUOLO: E' DIRETTRICE DEL LABORATORIO AL DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA EVOLUTIVA DELL'UNIVERSITÀ DI SIENA
IL SITO: [HTTP://WWW.UNISI.IT/ RICERCA/DIP/BIO_EVOL/DOC1_1.HTM# CURRICULUM](http://www.unisi.it/ricerca/dip/bio_evolo/doc1_1.htm#CURRICULUM)

essendo i farmaci tradizionali efficaci in molti casi, quelli nuovi, «personalizzati» in base alle caratteristiche molecolari, potrebbero permettere di superare i problemi di resistenza alle terapie che risultano nel fallimento delle attuali terapie.

Nel laboratorio che dirigo al dipartimento di Biologia Evolutiva dell'Università di Siena il mio gruppo ha identificato p66Shc, una molecola nota per rendere le cellule suscettibili all'apoptosi, come un altro potenziale bersaglio terapeutico nella leucemia linfatica cronica. Abbia-



mo dimostrato che la produzione di p66Shc è compromessa nelle cellule tumorali e che l'eccessiva produzione di Bcl-2 è causato da questo difetto. Si profila, così, un nuovo approccio per ripristinare la corretta produzione di Bcl-2 e l'apoptosi nella leucemia linfatica cronica, basato sull'induzione della produzione di p66Shc: è proprio su questo fronte che il mio gruppo sta impegnandosi, con il supporto dell'Airc.

Per quanto riguarda la seconda domanda - se si può prevedere se la malattia rimarrà stazionaria o no - anche qui ci sono novità. Sono stati identificati vari markers prognostici che aiutano a scegliere il tipo di cura più adatta, puntando sulle terapie più «robuste» nei pazienti con prognosi sfavorevole prima che la malattia si manifesti in forma aggressiva. Questi includono la presenza di determinate caratteristiche nei geni che controllano la produzione degli anticorpi, alcune anomalie cromosomiche e la produzione alterata di proteine, tra cui Zap-70, Cd38, e ora, sulla base dei risultati della ricerca Airc, p66Shc. La «potenza» predittiva di questi markers aumenta con il loro numero e molti laboratori - compreso il mio - sono impegnati nell'espandere il pannello di markers.

Questo permetterà di affinare le decisioni sulle terapie, permettendo un intervento su misura. Privando della sua pozione vitale prima che abbia preso il sopravvento sul Dr. Jekyll, Mr. Hyde, dovrà darsi per vinto.

Lo sapevi che?

Gli incontri dell'Airc con i ricercatori

■ Ventuno incontri con i ricercatori: è l'evento di punta della «Giornata per la ricerca sul cancro» organizzata dall'Airc per sabato 6 novembre. Aperti in tutta Italia al grande pubblico, ma soprattutto rivolti agli studenti delle scuole superiori, i «meeting» hanno l'obiettivo di sensibilizzare sul tema dell'interdisciplinarietà della ricerca. E, infatti, oltre ai ricercatori, quest'anno al tavolo dei relatori siederanno anche studiosi d'arte e artisti che spiegheranno i valori condivisi dai mondi della scienza e dell'umanesimo.

■ Informazioni: www.airc.it/index.asp.