

## il caso

GABRIELE ARDITO  
MILANO

La malattia ha una sola «etichetta» ed è la più temuta dalle donne. Il tumore al seno è la forma di cancro più ricorrente, nel gentil sesso: 48mila le nuove diagnosi conteggiate nel 2015. Ma in realtà, dietro questo nome, si cela un rosario di condizioni tra loro diverse che rende le pazienti «uniche» al cospetto di oncologi, genetisti e chirurghi. A segnare la differenza è la «firma» genetica alla base della malattia, come confermato da un ampio studio condotto da un gruppo di ricercatori del Wellcome Trust Sanger Institute di Hinxton (Gran Bretagna) e pubblicato sulle colonne della prestigiosa rivista «Nature». Un aspetto mica da poco, che potrebbe avere come ricaduta l'estrema «personalizzazione» delle cure, peraltro già avviata.

**La ricerca**  
È stata condotta dal Wellcome Trust Sanger Institute di Hinxton (Gran Bretagna) e pubblicata sulle colonne della prestigiosa rivista «Nature»



GETTY

# Ecco la mappa dei 93 geni che causano i tumori al seno

Uno studio dell'Università di Cambridge pubblicato su "Nature" Il futuro è una terapia personalizzata per ogni tipo di malattia

### A caccia di mutazioni

Gli scienziati s'erano posti come obiettivo quello di «rintracciare» tutte le mutazioni del Dna sospettate di innescare la malattia. Così hanno passato in rassegna l'intero genoma delle cellule tumorali di 560 pazienti affetti da un cancro al seno: 556 donne e quattro uomini. Lanterino alla mano, i ricercatori hanno lavorato per trovare conferma delle «driver mutation», alterazioni che si riscontrano nella maggior parte dei casi di malattia e che a essa sono ormai associate. La loro priorità, però, era quella di scoprire quali trasformazioni «passeggere» risultassero associate alla più diffusa neoplasia femminile. Motivo per cui nessuna porzione del Dna è stata esclusa dalla ricerca: introni (sequenze non codificanti), esoni (le porzioni di geni che vengono trascritte in Rna e poi tradotte in proteine) e sequenze intergeniche.

Il lavoro è stato lungo, ma la fatica non è stata sprecata. Da ieri si sa infatti che la «radice» di un tumore al seno potrebbe risiedere nell'alterazione di 93 geni, scoperti alterati nelle cellule neoplastiche e non in quelle utilizzate come «controllo». La

**48**  
mila  
nuovi casi  
Sono quelli ogni anno di tumore al seno nel mondo

capacità di modificare la loro struttura - in maniera unica o combinata - potrebbe non concretizzarsi sempre con la stessa frequenza. Di un aspetto, però, il gruppo di ricerca inglese è abbastanza convinto. Al setaccio potrebbero essere sfuggite alcune mutazioni, ma è sulle regioni di Dna indicate che bisogna puntare il mirino per dichiarare scacco matto al tumore al seno.

### Trattamenti ad personam

Il risultato ha avuto ampia eco in poche ore. Mai prima d'ora era stato svolto un lavoro di ricerca dell'origine molecolare della malattia di così ampia portata. Per avere conferma che i nuovi geni mutati fossero

realmente associati al tumore al seno, gli autori dello studio hanno incrociato le mutazioni osservate con i dati ottenuti da simili indagini condotte negli anni scorsi. Così è stato possibile avere la riprova di alcune informazioni già note, ma soprattutto identificare altri possibili «punti di innescò» della malattia. Responsabili delle più frequenti mutazioni all'interno delle cellule colpite dalla malattia sarebbero dodici diversi eventi di sostituzione di basi azotate e sei forme di duplicazione e delezione genica. La conoscenza del profilo genetico del tumore al seno è dunque sempre più ampia, a tredici anni dalla mappatura completa del ge-

**13**  
anni fa  
È quando si fece la mappatura completa del Genoma: è composto da oltre 20 mila geni

noma umano: composto da poco più di ventimila geni. Un passaggio considerato cruciale da Mike Stratton, direttore del Wellcome Trust Sanger Institute, perché «tutte le neoplasie dipendono da mutazioni che avvengono nel Dna delle nostre cellule: identificarle è il primo passo per mettere a punto terapie mirate».

Non c'è un tumore al seno uguale per tutte. Ma da ieri per tutte le donne c'è una speranza in più. Le cure del futuro saranno messe a punto sulle caratteristiche del singolo paziente. È su questo terreno che si punta a sconfiggere una volta per tutte la malattia.

© BY NC ND ALCUNI DIRITTI RISERVATI

## Candiolo-Niguarda Un cocktail contro il cancro al colon

ALESSANDRO MONDO

Nella metà dei casi i tumori hanno smesso di crescere, nell'altra metà sono regrediti. In una paziente la massa tumorale è completamente scomparsa da tre anni e mezzo.

È il risultato della sperimentazione di «Heracles», una delle nuove frontiere nell'oncologia di precisione, su 27 pazienti: uno studio durato quattro anni e finanziato con 16 milioni dall'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, nato dalla sperimentazione preclinica condotta all'Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro di Candiolo dai professori Livio Trusolino, Andrea Bertotti e Alberto Bardelli che hanno individuato la combinazione terapeutica. La ricerca, messa a punto dalla dottoressa Silvia Marsoni, responsabile del Centro studi clinici dell'Istituto di Candiolo, e dal professor Salvatore Siena, dell'Ospedale Niguarda e dell'Università Statale di Milano, puntava ad un obiettivo preciso: compiere un salto di qualità nella cura contro alcune forme di cancro al colon, il secondo per frequenza con 40-50 casi l'anno ogni 100 mila abitanti. Uno studio multicentrico, coordinato dal gruppo di Niguarda e che ha coinvolto l'Istituto Oncologico Veneto e la Seconda Università di Napoli.

Quattro anni dopo, la missione, di cui ha dato conto la rivista scientifica «Lancet Oncology», può dirsi compiuta. Significa nuove prospettive di cura ai pazienti con tumore metastatico al colon caratterizzato da una mutazione al gene HER2: pazienti refrattari al trattamento standard con i farmaci biologici attualmente in uso. Durante la sperimentazione 27 ammalati sono stati trattati con una combinazione di due farmaci diretti specificamente contro il bersaglio HER2 del tumore. In sintesi, spiega Paolo Comoglio, direttore scientifico dell'Istituto di Candiolo, il tumore viene analizzato non più in base all'organo colpito ma alle mutazioni genetiche che lo hanno originato. I risultati? Straordinari.

© BY NC ND ALCUNI DIRITTI RISERVATI

## Intervista

VALENTINA ARCOVIO  
GENOVA

# “Un passo verso le cure personalizzate ma ci vorrà ancora tempo”

La specialista: “Ora il problema è capire i legami tra mutazioni diverse e i perché di alcune forme di resistenza ai farmaci”

«La conoscenza delle varianti genetiche responsabili dello sviluppo del tumore del seno ci consentirà di sviluppare trattamenti personalizzati più efficaci di quelli già esistenti». A parlare è Lucia De Mastro, direttore dell'Unità Sviluppo Terapie Innovative al San Martino-Istituto Tumori di Genova, nonché il volto dell'Azalea della Ricerca, la campagna dell'Associazione italiana per la ricerca sul cancro contro i tumori femminili, che partirà la prossima domenica, in occasione della Festa della Mamma.



**Lucia De Mastro**  
Direttore dell'Unità Sviluppo Terapie Innovative al San Martino-Istituto Tumori di Genova

Le terapie davvero su misura per ciascuno arriveranno tra alcuni anni ma resto ottimista

Come la conoscenza dei geni del cancro al seno potrà aiutarci a sconfiggere questa malattia?

«La conoscenza di queste alterazioni genetiche ci hanno già fatto fare enormi progressi nel tratta-

mento del tumore della mammella. Pensiamo ad esempio ai geni BRCA1 e BRCA2, la cui conoscenza ha permesso ad alcune donne di agire prima della comparsa del tumore. Come nel caso dell'attrice Angelina Jolie che si è sottoposta a una doppia mastectomia preventiva. Ma risultati importanti sono stati anche registrati nello sviluppo di trattamenti mirati efficaci».

Può farci qualche esempio?  
«Uno dei tumori della mammella più aggressivi è quello caratterizzato dalla presenza del gene alterato Her2. Fino a 30 anni fa era difficile riuscire a curare le pazienti affette da questo tipo di

**8**  
maggio  
Il giorno della festa della mamma L'Azalea della Ricerca, la campagna dell'Airc sarà presente in tutte le piazze italiane per raccogliere fondi da devolvere alla ricerca

cancro. Anche dopo la chemioterapia, in molti casi il tumore ritornava a crescere. La scoperta del gene alterato Her2 ha poi portato alla realizzazione di un anticorpo monoclonale, il trastuzumab, che va a colpire il prodotto del gene malato. Dopo la sua introduzione, il trattamento di questo tumore è cambiato a tal punto che le pazienti con il cancro che presentano questa mutazione genetica hanno più probabilità di guarire rispetto alle pazienti senza questa mutazione».

Quindi, con questa nuova lista di geni «cattivi» avremo a disposizione un trattamento per ogni paziente?

«Non è così semplice. Non è detto che un trattamento mirato alla singola mutazione funzioni sempre e per tutti i pazienti. Spesso il tumore ha più mutazioni. Altre volte, invece, il tumore sviluppa forme di resistenza anche ai farmaci mirati. Quindi non dobbiamo aspettarci che in futuro avremo un farmaco mirato efficace per ogni tipo di tumore».

Ma per alcuni sarà così?  
«E' possibile. Questi farmaci mirati consentono anche di ridurre significativamente gli effetti collaterali della chemioterapia tradizionale. Certo, in molti casi i farmaci biologici vengono somministrati con la chemioterapia. Non è escluso che, in futuro, per alcuni tipi di tumore al seno si potrà dare alle pazienti solo un farmaco mirato, come è successo per la leucemia mieloide cronica».

Di che tempi parliamo?  
«Non nell'immediato. Ci vorranno decenni. Ma sono ottimista. Grazie alla ricerca stiamo raggiungendo risultati importanti in clinica».

© BY NC ND ALCUNI DIRITTI RISERVATI