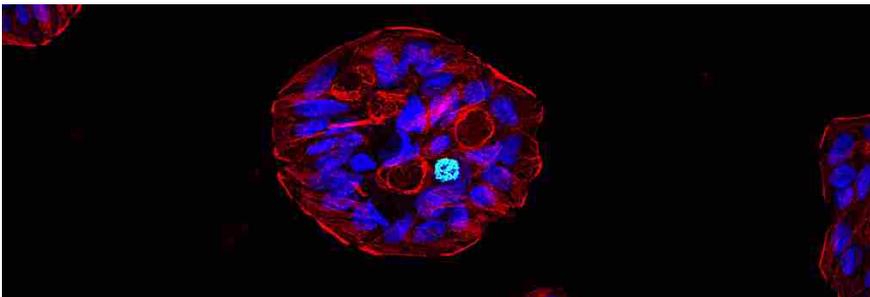


Terapie a bersaglio molecolare, studio italiano prova a spiegare perché alcuni tumori sono resistenti



Pubblicato il: 12 Luglio 2022

Redazione AboutPharma

Non tutti i malati oncologici rispondono alle terapie a bersaglio molecolare, una strategia innovativa che veicola il farmaco in modo specifico alle cellule tumorali che portano in superficie un determinato bersaglio. Consentendo così una maggiore precisione e una minore tossicità rispetto alle chemioterapie tradizionali. La loro efficacia è infatti limitata dallo sviluppo di tolleranze e resistenze da parte dei tumori, che possono così dare metastasi. Il perché insorgano questi meccanismi di difesa del tumore non è ancora chiaro, ma ha provato a capirlo un gruppo di ricercatori di quattro istituti italiani: Ifom, Università di Torino, Università Statale di Milano e Candiolo Cancer Institute Fpo Irccs di Torino. I risultati della ricerca – sostenuta da Fondazione Airc e da un grant Erc dell'Unione europea – sono stati pubblicati su Nature Genetics.

Capire i meccanismi della resistenza

Lo sviluppo di metastasi e di resistenza alle terapie sono la principale causa di ricadute nei pazienti oncologici. In alcuni casi la recidiva è rapida, ed è dovuta ad alterazioni genetiche già esistenti nella massa tumorale prima della somministrazione del trattamento. In altri casi invece il tumore riappare dopo molto tempo, anche anni dopo la

AP-DATE



SCELTE DALLA REDAZIONE



Tumore del fegato, un vaccino italiano anticancro è a caccia di sponsor



La via italiana al plasma, sognando l'autosufficienza

ABBONATI



diagnosi, e non sappiamo come e perché. La capacità di prolungare l'efficacia di un trattamento è a oggi limitata dalla scarsa conoscenza dei molteplici meccanismi che portano allo sviluppo della resistenza. Capire esattamente in che modo i tumori riescono ad opporre resistenza alle terapie è pertanto un quesito cruciale a cui rispondere per riuscire a sconfiggerli, rendendo le terapie a bersaglio molecolare più efficaci e offrendo ai pazienti qualità e aspettative di vita superiori.

Un approccio inedito

Per cercare le risposte il gruppo interdisciplinare, costituito da fisici e biologi, ha studiato la resistenza alle terapie a bersaglio molecolare da un punto di vista quantitativo e con un approccio inedito che combina la matematica alla biologia. Più precisamente, grazie agli strumenti matematici le cellule tumorali sono state caratterizzate nelle loro diverse sottopopolazioni, raggiungendo eccezionali livelli di dettaglio e approfondimento.

“I risultati ottenuti con gli esperimenti di laboratorio si sono arricchiti delle analisi matematiche e viceversa e la collaborazione è stata essenziale per la buona riuscita di questo progetto” spiega Alberto Bardelli, professore ordinario di Istologia presso il Dipartimento di Oncologia dell'Università di Torino e Direttore Scientifico dell'Ifom. “Da un lato le considerazioni teoriche preliminari basate sui modelli matematici ci hanno permesso di progettare gli esperimenti in maniera ottimale per i nostri scopi. Dall'altro, i risultati degli esperimenti di genetica e biologia molecolare ci hanno permesso di applicare modelli matematici per pensare a protocolli di trattamento innovativi, che possano in prospettiva portare a una riduzione della resistenza alle terapie”.

Le cellule “persistenti”

Cosa hanno scoperto i ricercatori lo racconta Mariangela Russo dell'Università di Torino e Candiolo Cancer Institute e prima autrice dell'articolo: “Abbiamo osservato che le terapie a bersaglio molecolare inducono nelle cellule tumorali la transizione a uno stato di letargo, rendendole in grado di tollerare temporaneamente il trattamento. Queste cellule, chiamate appunto ‘persistenti’, essendo tolleranti alla terapia, hanno potenzialmente tempo di acquisire mutazioni genetiche che le rendono in grado di replicarsi in presenza del farmaco, causando così una recidiva di malattia. I nostri studi ci hanno permesso di capire che la terapia induce un aumento significativo della capacità di mutare delle cellule persistenti: non solo le cellule tumorali persistenti hanno del tempo per sviluppare mutazioni a loro favorevoli, ma la terapia rende questo processo più veloce”.

Un esperimento “da Nobel”

Nel dettaglio, per arrivare a tali risultati i ricercatori hanno usato un metodo molto simile a quello originariamente utilizzato, nel 1943, da Salvador Luria e Max Delbrück per studiare lo sviluppo di resistenza nei batteri. Un esperimento pionieristico che diede un impulso fondamentale alla moderna genetica sperimentale e si dimostrò cruciale per lo sviluppo della biologia molecolare, al punto che i due scienziati ricevettero il premio Nobel per la fisiologia o la medicina nel 1969.

“Lo stesso approccio era però stato utilizzato finora in modo assai limitato nelle cellule umane, verosimilmente per la complessità e la durata degli esperimenti richiesti” spiega Marco Cosentino Lagomarsino, di Ifom e Università degli Studi di Milano. “Occorre infatti campionare e caratterizzare tantissime cellule, nel nostro caso ottenute da pazienti affetti da tumore al colon retto, sia durante il trattamento farmacologico che in condizioni normali di crescita”.

Predire il comportamento delle cellule tumorali

Grazie agli strumenti forniti dalla fisica teorica, i ricercatori sono infine riusciti a tradurre gli esperimenti eseguiti in laboratorio in un linguaggio

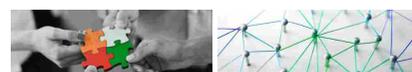


RUBRICHE



■ **Le donne dormono peggio degli uomini e soffrono più di insonnia**

■ **Disegno degli studi clinici: la rivoluzione dei nuovi principi statistici**



■ **Dall'asma all'osteoporosi: le comorbidità associate alla dermatite atopica negli adulti**

■ **Contro l'antibioticoresistenza servono reti di sorveglianza locali**



■ **Trasparenza nelle sperimentazioni cliniche: le nuove indicazioni Ema sulla privacy**

■ **Insonnia e rischio cardiovascolare, un rapporto bidirezionale che andrebbe sfruttato**

matematico. Questi strumenti in particolare hanno permesso di interpretare e predire con maggiore precisione il comportamento delle cellule tumorali durante i trattamenti. “Abbiamo così potuto quantificare la capacità delle cellule tumorali di diventare persistenti e di riuscire in seguito a sviluppare mutazioni genetiche che comportano resistenza alle terapie” precisa Simone Pompei di Ifom, co-primo autore dell’articolo. “In questo modo abbiamo calcolato che le cellule persistenti mutano fino a 50 volte più velocemente delle cellule tumorali. Questo significa che le cellule persistenti, anche se presenti in piccolo numero, comportano un’alta probabilità di recidiva”.

Prospettive future

I risultati ottenuti nello studio oltre a portare una maggiore comprensione dei meccanismi molecolari alla base della resistenza alle terapie aprono a nuove possibilità per prevenire l’insorgere della resistenza e impedire lo sviluppo di metastasi. “In prospettiva – auspica Cosentino Lagomarsino – dal punto di vista molecolare, si potrebbe agire sui meccanismi che portano le cellule tumorali ad aumentare il proprio tasso di mutazione, possibilmente impedendo tale incremento. I dati preliminari di esperimenti in corso sembrano promettenti”.

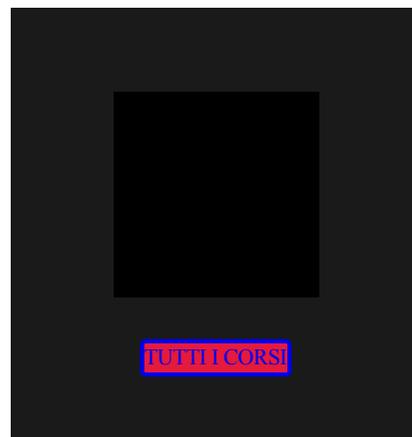
Anche dal punto di vista dei modelli matematici, il potenziale aperto dai risultati dello studio è estremamente promettente e nel tempo potrebbe portare a trattamenti mirati e calibrati su ciascun tumore e paziente. “Guidati da modelli matematici infatti, i medici potrebbero modulare le dosi e i tempi di somministrazione dei farmaci antitumorali in modo da minimizzare la probabilità di recidiva di malattia” conclude Bardelli. Il prossimo passo sarà trasferire il protocollo – per ora applicato solo a linee cellulari – a esperimenti preclinici più significativi, come colture cellulari in tre dimensioni derivate da campioni tissutali ottenuti da pazienti.

Tag: [Airc](#) / [candiolo cancer institute](#) [fpo](#) [irccs di torino](#) / [Erc](#) / [ifom](#) / [terapie a bersaglio molecolare](#) / [Università di Torino](#) / [università di milano](#) /

CONDIVIDI



FORMAZIONE



QUICK LINKS

SEGUICI SU

AP-DATE

CONTATTI