

Per tumori al seno, al polmone, alla prostata e al colon la percentuale delle guarigioni è aumentata dal 20 al 60%, mentre è scomparsa la mortalità per i tumori al testicolo



I farmaci somministrati al 60% dei pazienti hanno oggi effetti scarsi, quando non sono addirittura dannosi e tossici, ma il rimedio c'è: lo sviluppo di trattamenti specifici

Genetica, il farmaco è personalizzato

A ogni paziente il suo farmaco. È questa la promessa della farmacogenomica, l'ultima frontiera della ricerca biomedica, che mira a sviluppare farmaci personalizzati sul profilo genetico e metabolico di ogni paziente per migliorarne l'efficacia e sconfiggere patologie che ancora resistono alle armi della medicina. L'obiettivo è ambizioso, soprattutto in campo oncologico, dove si sono ottenute grandi vittorie, ma ancora molto resta da fare. La percentuale di guarigioni è aumentata dal 20 al 60% per i quattro grandi killer (il tumore al seno, al polmone, alla prostata e al colon), ed è quasi completamente scomparsa la mortalità per le leucemie infantili, i linfomi di Hodgkin, il tumore del collo dell'utero e il tumore del testicolo. Ma per il 60% dei pazienti i farmaci antitumorali somministrati oggi hanno scarso effetto, quando non sono addirittura dannosi e tossici.

Di sicuro, negli ultimi anni, la tecnologia ha messo a disposizione dei ricercatori strumenti d'indagine sempre più sofisticati e potenti. «Viviamo un momento altrettanto importante di quello della scoperta della struttura a doppia elica del Dna da parte di Watson e Crick all'inizio degli anni 50 — osserva Pier Giuseppe Pelicci, direttore del Dipartimento di oncologia sperimentale all'Istituto europeo di oncologia (Ieo) di Milano — perché dal 2000, con la conclusione del progetto Genoma umano, possiamo guardare a tutta la mappa del nostro patrimonio genetico e ci apprestiamo a capire come poche migliaia di geni provochino un migliaio di forme tumorali. In questo senso, più che di farmacogenomica nel senso di farmaci basati su profili genetici, è oppor-

tuno parlare di medicina molecolare, perché l'obiettivo è comprendere il linguaggio con il quale comunicano cellule e molecole per intervenire contro la malattia in maniera mirata».

Nel Dna umano ci sono appena 25mila geni, molti di meno dei più di 100mila che ci si aspettava fino a qualche anno fa, ma comprenderne la funzione e come sarà possibile intervenire a fini terapeutici contro il cancro è ancora una sfida aperta. La terapia genica, una delle grandi promesse della ricerca biomedica, si è rivelata poco adatta alla lotta ai tumori e i ricercatori si stanno concentrando su composti chimici in grado di agire selettivamente sui meccanismi delle cellule tumorali per bloccarne lo svilup-

po. Alcune di queste molecole sono già diventate farmaci, come per esempio il Glivec, che nel 2003 ha trasformato la leucemia promielode, fino ad allora incurabile e mortale, in una patologia guaribile nel 75% dei casi.

Molecole vincenti. Proprio in virtù della sua capacità di agire sui meccanismi molecolari che provocano il tumore, il Glivec, alla base del quale ci sono anche le ricerche sull'acido retinoico dell'équipe di Pelicci, si è dimostrato efficace anche contro altre forme di cancro, tra le quali un tipo di tumore intestinale. A questo sono seguiti altri farmaci genomici come l'Avastin (della Genentech), il Tarceva (sviluppato da Genentech e Roche), l'Iressa (dell'Astra Zeneca) e l'Erbitux (di ImClone e Bristol-Myers Squibb), ma la richiesta di nuove molecole è altissima, sia da parte dell'industria che dei pazienti. Attualmente l'attenzione è rivolt-

a a molecole chiamate antiangiogenesi, cioè in grado di affamare il tumore privandolo delle risorse

che richiama dai tessuti circostanti e facendolo perciò letteralmente morire di fame.

Molti ricercatori italiani sono all'avanguardia in questo campo e, in collaborazione con altri centri di ricerca in tutto il mondo, si muovono su due fronti.

«Il campo



più avanzato è quello degli inibitori delle chinasi, gli enzimi coinvolti in moltissime reazioni cellulari — spiega Elisabetta Dejana, ricercatrice dell'Università di Milano che lavora presso il campus dell'Ifom, l'Istituto di

oncologia molecolare finanziato dall'Airc —, perché sono composti chimici facili da monitorare e molto efficaci». Inoltre, trattandosi di piccole molecole, sono meno costose e possono venire somministrate per via orale come

pillole, migliorando la qualità di vita del paziente.

I centri di ricerca milanesi si sono rivelati molto prolifici nella messa a punto di questi farmaci di nuova generazione, alcuni dei quali potrebbero entrare a breve nei primi cicli di sperimentazione clinica. Presso l'Ifom l'équipe di Dejana ha identificato due proteine, la Ve-cadherin (vascular-endothelial cadherin) e la Jam (junctional adhesion molecule), le quali, inattivate, possono aiutare a bloccare la crescita tumorale. Presso l'Ieo è stato messo a punto il Saha (Suberoylanilide Hydroxamic Acid), un inibitore dell'istone-deacetilasi, che ha indotto la riduzione di tumori avanzati in otto pazienti nella seconda fase di sperimentazione clinica.

«Queste molecole non sono però la soluzione di tutti i problemi — avverte Dejana — e vengono ancora integrate con chemioterapie, ma migliorano significativamente l'efficacia delle cure».

La nuova frontiera. Non solo. «L'altra strada, ma ancor più di frontiera, è la ricerca di marcatori tumorali — spiega Raffaella Giavazzi, direttrice del Laboratorio per la terapia delle metastasi tumorali dell'Istituto Mario Negri di Bergamo, che coordina una rete di laboratori europei impegnati sui tumori solidi —. Lo scopo è identificare molecole prodotte esclusivamente dai vasi sanguigni che alimentano il tumore per utilizzarle come bersagli di bombe intelligenti, costituite da un anticorpo in grado di riconoscerle e agganciarle selettivamente e da un farmaco che potrebbe così agire localmente senza danneggiare i tessuti sani circostanti».

Le prospettive sono stimolanti, perché comprendere il linguaggio delle molecole significa rivoluzionare la medicina, ma i ricercatori sono cauti perché i passi da fare sono ancora molti. «Da un punto di vista scientifico il problema è identificare la sorgente della malattia — osserva Paolo Comoglio, direttore dell'Ircc, l'Istituto di ricerca sul cancro di Candiolo, a Torino —. Il cancro, infatti, è scatenato da mutazioni dei geni di pochissime cellule, le cellule staminali, che nella massa tumorale sono una piccola percentuale. Attualmente, dopo la decifrazione del genoma umano e la scoperta degli oncogeni e dei geni oncosoppressori (i responsabili del cancro), dobbiamo fare un altro passo avanti per identificare in quali cellule queste mutazioni hanno luogo».

PAGINA A CURA DI
Tommaso Luciani

TUTTI I TERMINI DA CONOSCERE**Anticorpi**

■ Proteine liberate nel sangue dai linfociti B, che riconoscono e attaccano in modo specifico sostanze estranee all'organismo.

Bersaglio terapeutico

■ Proteine o geni alterati che causano le malattie e che possono essere colpiti da farmaci su misura, in grado di distinguere tra tessuti sani e tessuti malati.

Biochip

■ Piccola piastra di vetro elettronica che permette di individuare, con una sola analisi, le migliaia di geni attivi in una cellula.

Chemioterapia

■ Terapia basata sull'utilizzo di sostanze chimiche e farmaci in grado di uccidere le cellule. La maggior parte dei chemioterapici antitumorali disponibili uccide le cellule tumorali interferendo con la sintesi del Dna e, quindi, con la capacità delle cellule di crescere e moltiplicarsi. Anche la chemioterapia, come la radioterapia, può danneggiare cellule normali, in particolare quelle che si dividono più rapidamente.

Diagnosi precoce

■ La diagnosi effettuata nelle fasi iniziali di sviluppo della malattia. L'individuazione precoce di un tumore offre non soltanto maggiori possibilità di cura, ma permette anche di attuare interventi meno aggressivi e di assicurare una migliore qualità di vita.

Dna

■ Acido desossiribonucleico. Molecola che contiene le informazioni genetiche della maggior parte degli organismi viventi. È formata da quattro basi azotate (adenina, citosina, guanina e timina), collegate tra loro a formare un filamento a doppia elica.

Farmacogenomica

■ È la disciplina che usa le informazioni ottenute dalla ricerca genomica e le normali tecniche di farmacologia per creare nuove molecole capaci di curare le malattie.

Fattori di rischio

■ Caratteristiche biologiche, situazioni e condizioni a cui è associato statisticamente un aumento delle probabilità di sviluppare una certa patologia. Possono essere di natura genetica in quanto ci sono degli individui che possiedono fin dalla nascita delle varianti di alcuni geni che li rendono più suscettibili allo sviluppo di una certa malattia rispetto alla popolazione generale.

Gene

■ Tratto di Dna che contiene le informazioni per costruire una proteina.

Leucemie

■ Sono i tumori maligni che interessano i linfociti o i granulociti, ovvero i globuli bianchi del sangue. Sotto forma liquida, sono cellule che scorrono nel sistema sanguigno.

Oncogeni e geni oncosoppressori

■ Gli oncogeni e i geni oncosoppressori sono geni che in condizioni normali sono coinvolti nella regolazione della crescita delle cellule. Gli oncogeni stimolano la proliferazione cellulare, mentre gli oncosoppressori la inibiscono.

Proteina

■ Grande molecola formata da aminoacidi uniti tra loro a formare una lunga catena. La catena si arrotola su se stessa dando alla proteina una struttura tridimensionale ben precisa.

Recettori

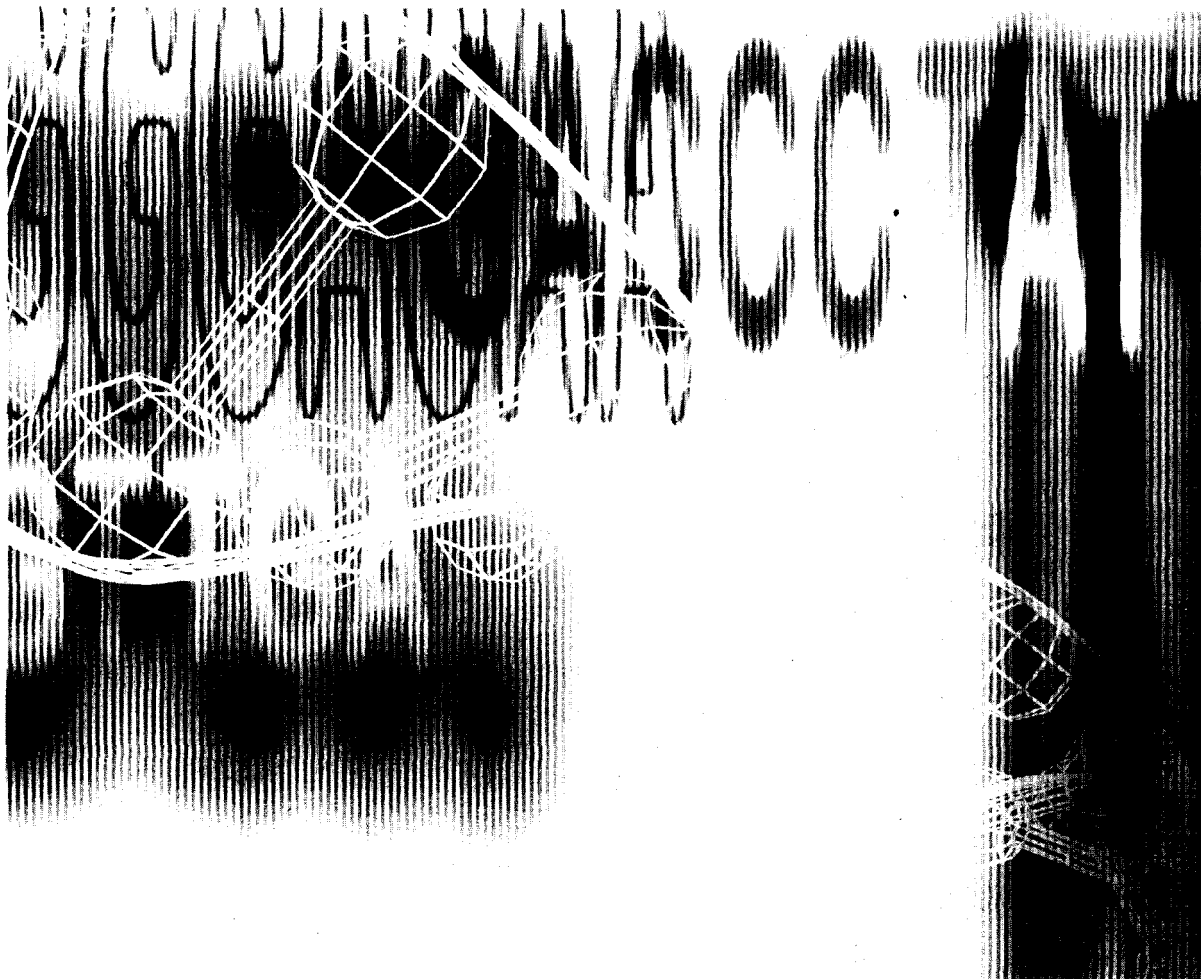
■ Proteine localizzate sulla superficie o all'interno delle cellule che sono in grado di riconoscere e legare in maniera selettiva una particolare sostanza di varia natura (per esempio un ormone, un antigene, uno zucchero) ma anche un microorganismo (un virus o un batterio). Conoscere queste mutazioni può essere utile per sintetizzare farmaci mirati che, una volta legati ai recettori modificati, siano in grado di bloccarne l'attività che favorisce la crescita tumorale.

Screening

■ Test effettuato su un campione di popolazione definito a rischio per una certa patologia e finalizzato a migliorare la sopravvivenza delle persone affette. Nel caso dei tumori i programmi di screening prevedono il reclutamento di un certo numero di soggetti ritenuti a rischio sulla base di linee guida prestabilite e la successiva somministrazione del test diagnostico (per esempio il pap-test per il carcinoma della cervice uterina, la mammografia per il carcinoma della mammella, la determinazione del Psa nel sangue per il tumore della prostata).

Terapia genica

■ Tecnica usata per eliminare un difetto genico mediante intervento diretto sul Dna della cellula.



Elaborazione al computer della molecola del DNA con il suo codice genetico (Spf)

www.ecostampa.it

LE PRINCIPALI TAPPE STORICHE

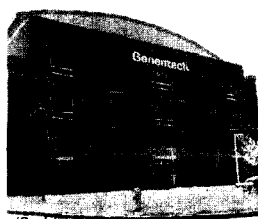
▶ 1953



(Corbis)

La scoperta è del 28 febbraio, pubblicata il 25 aprile su «Nature». L'articolo, firmato da James Watson e Francis Crick, rivela la forma a doppia elica della molecola del Dna che custodisce il nostro patrimonio genetico. Per questo lavoro i ricercatori riceveranno il premio Nobel per la medicina.

▶ 1974



(Corbis)

Il primo intervento di ingegneria genetica è stato realizzato sul batterio Escherichia coli, uno degli strumenti principali per la replicazione di materiale genetico. Nel '77 in California, nasce Genentech, la prima biotech-company. Il primo prodotto è l'insulina umana che verrà commercializzata nel 1982.

▶ 2001



(Aq)

Viene presentata la prima sequenza completa del genoma umano, completata dalla Celera di Craig Venter, che ha bruciato le tappe del sequenziamento. Venter ha operato insieme al consorzio internazionale di ricerca pubblica che è stato coordinato dall'americano Francis Collins.

▶ 2002



È cominciata l'era dei farmaci personalizzati con l'approvazione da parte della Food and drug administration statunitense della molecola Imatinib, conosciuta commercialmente come Glivec, messa a punto dalla società Novartis per il trattamento di forme particolari di leucemie.