

# nuovi progetti anticancro: **LA PAROLA AI RICERCATORI**

**12 MAGGIO: NELLE PIAZZE D'ITALIA C'E' UN'AZALEA DA ACQUISTARE. OBIETTIVO: SOSTENERE LA SPERIMENTAZIONE CONTRO I TUMORI, CHE STA PER RAGGIUNGERE TRAGUARDI FINO A IERI IMPENSABILI. ECCO QUALI.**  
*di Marina Speich*

La ricerca ha un volto: è quello dei biologi, dei medici, dei fisici che investono ogni giorno le proprie energie per trovare nuove cure. Il loro mondo non è lontano, confinato tra computer supersofisticati, microscopi digitali e provette: è vicino al malato. Fino a ieri il rapporto con la nostra salute era mediato solo dal medico: oggi, più che mai, dipende da come i ricercatori operano e da quello che scoprono. Non a caso, chi conduce le sperimentazioni è sempre più spesso a contatto con gli specialisti dei reparti e il paziente. E molti medici, che vediamo nelle corsie degli ospedali, sono essi stessi ricercatori. Perché ogni malato, con la sua storia e il suo profilo genetico irripetibile, diventa un caso di studio. Uno stimolo per porre alla scienza nuove domande e per trovare le risposte: è il malato, in fondo, a suggerire quali sono i farmaci più promettenti, le cure più efficaci. Ecco perché l'Airc, l'Associazione italiana ricerca cancro, ha deciso di dedicare la Giornata dell'azalea (vedi a pag. 264) al «dialogo» paziente-ricercatore. Che ha permesso di mettere a punto le nuove armi per combattere il cancro. Dai farmaci superselettivi che uccidono solo la cellula tumorale ai sofisticati test per la diagnosi precoce, ecco 4 progetti. Raccontati dai protagonisti.

## **polmone: come anticipare la diagnosi**

Negli uomini quello al polmone è il tumore più diffuso. Tra le donne, almeno fino agli anni '70, era piuttosto raro. Oggi la situazione è radicalmente cambiata: dopo il cancro al seno e al colon, nel nostro Paese è il terzo per incidenza nella popolazione femminile (negli Usa è già al primo posto). Colpa del tabacco: le fumatrici sono sempre più numerose. E le vittime di questo «big killer», come lo chiamano gli oncologi, continuano ad aumentare. Anche perché questo tumore è subdolo: dà sintomi solo quando la malattia è già avanzata. Ma dalla ricerca arriva una buona notizia: sarà possibile diagnosticarlo in una fase precoce. La sperimentazione italiana è finanziata dall'Airc e coinvolge i più prestigiosi centri di ricerca di Milano, l'Istituto dei tumori e l'Ieo, l'I-



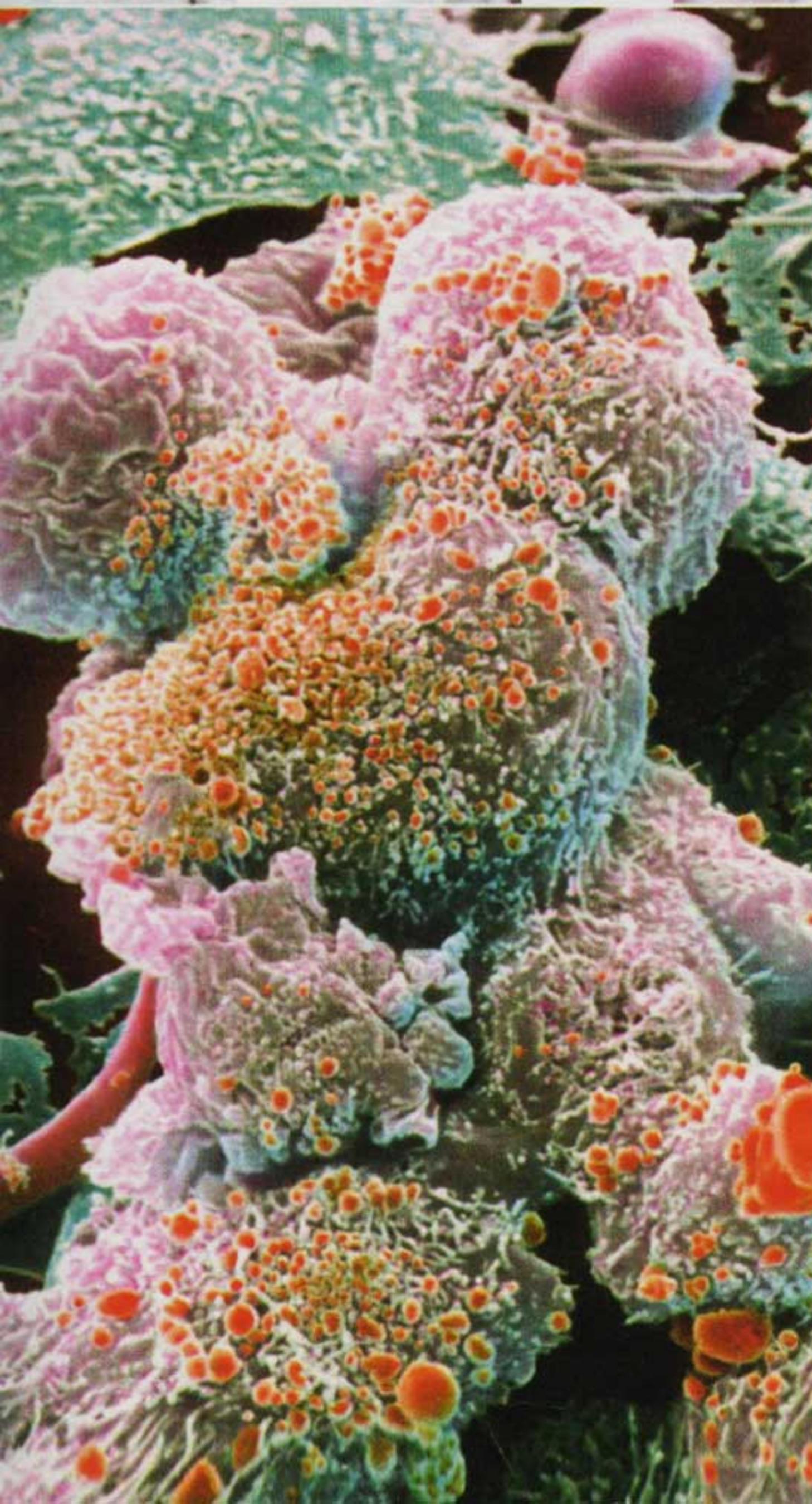


Gabriella Sozzi e una collaboratrice dell'Istituto tumori di Milano; Ugo Pastorino e Massimo Bellomi dell'Ieo.

## LA PAROLA AI RICERCATORI



Da sinistra: Mariagrazia Muraca, Beniamino Brancato, Marco Rosselli Del Turco, del Centro studi di prevenzione oncologica di Firenze, e le ginecologhe Sonia Sardi e Sandra Bucciattini. Sotto: una cellula tumorale al seno.



stituto europeo di oncologia. «L'idea è quella di sottoporre i forti fumatori, che sono soggetti ad alto rischio, a un esame del torace, la Tac spirale», spiega Ugo Pastorino, direttore della divisione di chirurgia toracica dell'Ieo. «Si utilizzano basse radiazioni e nessun mezzo di contrasto: è un esame poco tossico che viene abbinato all'analisi dei marker tumorali che hanno il compito di segnalare la presenza della malattia». «Fino a qualche anno fa era impossibile individuare questi marcatori perché non esistevano metodiche abbastanza sensibili per scoprirli», spiega Gabriella Sozzi, responsabile dell'unità di citogenetica molecolare dell'Istituto dei tumori. «Ora invece riusciamo a "vedere" specifiche alterazioni del Dna che sono associate allo sviluppo della maggior parte dei tumori polmonari. Con un particolare esame del sangue cerchiamo di individuare le modificazioni genetiche nei volontari che partecipano al nostro studio». «La strategia vincente è abbinare due tipi di esame che si completano a vicenda», dice Pastorino. «Se la Tac spirale individua un'anomalia, il test con i marcatori molecolari aiuta a capire se si tratta di una "spia" del tumore o no. Questo esame migliora così l'efficacia della Tac, perché determina il livello del danno genetico individuale e quindi il rischio di cancro. Ma in futuro potrebbe anche scoprire lesioni precancerose trattabili prima che si formi il cancro». I risultati dello studio pilota sono molto incoraggianti. E la possibilità di diagnosticare 4-5 anni prima il tumore diventa un traguardo possibile. Risultato: cambieranno completamente le prospettive di cura. E le guarigioni potrebbero passare dal 10% dei casi, come accade oggi, al 70%.

## in menopausa, meno rischi per il seno

«La terapia ormonale sostitutiva migliora decisamente la qualità di vita delle donne in menopausa. Riduce infatti sintomi fastidiosi come le vampate di calore, le sudorazioni notturne, l'insonnia, l'irritabilità, l'osteoporosi...», spiega Mariagrazia Muraca del Centro studi di prevenzione oncologica di Firenze. «Ma le donne sottoposte a questa cura per lungo tempo hanno un rischio più alto (dal 2 all'8%) di sviluppare un tumore al seno». C'è un modo per «arginare» un effetto collaterale così pericoloso? «E' quanto cercheremo di dimostrare con uno studio su scala nazionale, finanziato anche dall'Airc, che coinvolge 8.500 italiane in menopausa. In Toscana parteciperanno 2.000 donne. L'idea è di combinare la terapia ormonale sostitutiva con il tamoxifen, un farmaco utilizzato da oltre 20 anni per curare il cancro al seno. E' un composto in grado di bloccare i recettori degli ormoni estrogenici a livello della cellula tumorale mammaria: le impedisce quindi di replicarsi. E diversi studi hanno dimostrato che il tamoxifen è in grado non soltanto di curare, ma anche di prevenire questo cancro nelle donne sane. In pratica, questo farmaco è potenzialmente in grado di "proteggerci" dal tumore. Ecco perché si è pensato di abbinarlo alla terapia ormonale sostitutiva. L'obiettivo del nostro studio, coordinato da un grande protagonista della ricerca contro il cancro, Umberto Veronesi, insieme ad Andrea Decensi dell'Ieo di Milano, è di dimostrare che la somministrazione contemporanea dei farmaci è in grado di mantenere i benefici e insieme di ridurre i rischi di entrambi i trattamenti. Il principale effetto collaterale del tamoxi-



## LA PAROLA AI RICERCATORI



fen è infatti un lieve aumento del rischio di tumore all'endometrio. Ma nelle donne che usano la terapia ormonale sostitutiva i progestinici contenuti nella cura sembrano neutralizzare proprio l'effetto di questo farmaco sull'endometrio. Non solo: nel nostro studio verrà somministrata una dose molto più bassa di tamoxifen rispetto a quella usata per la cura del tumore al seno (5 mg. al giorno invece di 20 mg.). E' una sfida affascinante: l'obiettivo è di migliorare la qualità di vita delle italiane in menopausa e contemporaneamente ridurre il rischio di essere colpite da un tumore alla mammella. Prevenire quindi la malattia, combattendola ancora prima che si formi. E i risultati del nostro studio potrebbero davvero cambiare profondamente la vita di molte donne».

### cervello: per colpire solo il bersaglio

Fino a qualche anno fa gli italiani percorrevano migliaia di chilometri per farsi curare all'estero. Oggi non è più così. Il nostro Paese può contare su alcuni centri oncologici tra i migliori d'Europa. E in certi casi si è addirittura invertita la direzione dei «viaggi della speranza». Un esempio? La divisione di medicina nucleare di un centro dell'Emilia-Romagna, l'ospedale Bufalini di Cesena, che richiama ogni anno almeno un centinaio di pazienti dall'estero. Qui il dottor Pietro Riva, direttore del reparto, è stato tra i pionieri di una nuova terapia contro i tumori al cervello. «Queste neoplasie, che colpiscono le cellule gliali, sono molto aggressive», ci spiega Riva. «Non si possono diagnosticare precocemente e nel passato i pazienti morivano entro un anno dall'intervento chirurgico. Da qualche tempo, grazie anche ai finanziamenti dell'Airc, siamo riusciti a mettere a punto una nuova arma: la radioimmunoterapia. L'idea è di portare una carica radioattiva molto forte solo sulle lesioni tumorali. Per fare questo si usano gli anticorpi monoclonali: molecole che, una volta iniettate nel cervello, vengono attratte in modo specifico dalle cellule neoplastiche. Funzionano come calamite naturali, che guidano l'atomo radioattivo verso l'unico obiettivo: il tumore. Le radiazioni non danneggiano il tessuto sano e le cellule malate rimaste dopo l'intervento vengono distrutte. Risultato: i pazienti, spesso giovani, vivono meglio e più a lungo». Ma è una tecnica utilizzabile per altri tumori? «Sì, è efficace anche per il cancro all'ovaio, allo stomaco, all'intestino e contro i linfomi. Ha il vantaggio di essere una cura davvero selettiva. Gli anticorpi sono "proiettili intelligenti" che arrivano a destinazione attirati solo dalla cellula tumorale. E grazie alle ricerche su questi "missili radioattivi" oggi possiamo davvero curare persone che solo pochi anni fa avrebbero avuto poche speranze».

Le fiale che contengono gli anticorpi monoclonali e Pietro Riva, che li utilizza per curare il cancro al cervello.

### i farmaci intelligenti del futuro

All'origine del tumore ci sono alcuni difetti genetici. Piccoli errori del Dna che fanno «impazzire» la cellula e ne inducono la replicazione incontrollata. Semplificando molto, possiamo dire che il cancro insorge quando le cellule si scambiano informazioni scorrette. «I farmaci del futuro saranno in grado di bloccare o correggere un simile "errore di comunicazione". Saranno "intelligenti" perché colpiranno solo il meccanismo che fa impazzire la cellula, senza colpire a caso le molecole», dice Silvia Soddu, ricercatore del centro sperimentale dell'Istituto Regina Elena di Roma. Questi farmaci «figli della biologia molecolare», in grado di riparare i danni del Dna, sono ancora un obiettivo lontano. Ma anche nei laboratori italiani si stanno mettendo le basi per «costruirli». «Il mio gruppo di lavoro, che abbiamo potuto creare grazie al finanziamento dell'Airc, è partito per esempio dallo studio sul P53, un gene molto importante per i tumori», spiega Silvia Soddu. «E' in-

L'équipe che ha scoperto il ruolo della proteina HIPK2: da sin. Gabriella D'Orazi, Silvia Soddu, Laura Ciuffuni, Valeria Recco, Andrea Prodosmo, Barbara Cecchinelli del Regina Elena di Roma.





# LA PAROLA AI RICERCATORI

fatti alterato nel 50% dei casi di neoplasia, e nell'altro 50% non funziona perfettamente. «Questa molecola è un punto di smistamento dei messaggi che si scambiano le cellule. Facciamo un esempio: il fumo, i raggi solari, alcune sostanze chimiche possono danneggiare il nostro Dna. Alcune molecole se ne accorgono e lo "dicono" al P53. Questo gene deve prendere delle decisioni: se il danno non è grave, ordina alla cellula che sta per replicarsi di fermarsi. Si attivano allora tutta una serie di molecole in grado di riparare il Dna. Poi la cellula può ripartire. Se invece il danno è molto grave e non può essere corretto, il P53 preferisce che la cellula muoia: le ordina di suicidarsi. L'obiettivo: non far passare alle "cellule figlie" l'alterazione del Dna. In questo modo il P53 difende il nostro organismo. Nelle persone malate di tumore, però, questa molecola non funziona bene: o comincia a passare le informazioni sbagliate o si fa ingannare (gli viene detto "guarda, il danno è riparabile" quando non è vero). Risultato: si moltiplicano le cellule alterate e si sviluppa il tumore. Nel nostro laboratorio abbiamo individuato una molecola, chiamata HIPK2, che passa l'informazione che "il danno non si può riparare" e che quindi è necessario che la cellula si suicidi. Adesso stiamo cercando di capire se nei pazienti con un tumore l'HIPK2 è alterata o no. Il passo successivo sarà quello di trovare un farmaco "su misura" in grado di interagire con questa molecola, in modo che all'organismo trasmetta gli "ordini" giusti. Certo, noi coltiviamo cellule, lavoriamo con provette e microscopi, non vediamo malati. Ma cerchiamo di capire i meccanismi biologici che sono alla base della malattia. I risultati non sono immediati, ma sappiamo che prima o poi avranno un risvolto per la vita del paziente. E' una sfida della conoscenza».

Marina Speich



## Il fiore della ricerca

Per aiutare la ricerca basta un piccolo gesto: comperare una delle 750 mila azalee in vendita **domenica 12 maggio**: a distribuirle, in 2.800 piazze italiane, saranno centinaia di volontari (per gli indirizzi: tel. [840001001](tel:840001001) o cliccare su [www.airc.it](http://www.airc.it)). Torna quindi per il 18° anno consecutivo la giornata organizzata dall'Airc, Associazione italiana ricerca cancro, e il suo fiore-simbolo, l'azalea: ormai diventata per gli italiani un ponte immaginario con il mondo della sperimentazione antitumore. Un'iniziativa che offre a ogni cittadino l'occasione di partecipare in modo concreto alla grande battaglia contro il cancro. Se verranno infatti acquistate tutte le piante (ognuna costa 13 euro), potranno essere immediatamente investiti in ricerca **ben 10 milioni di euro**. Un finanziamento importante, perché le sperimentazioni richiedono budget sempre più forti. Qualche esempio? Per studiare un farmaco oncologico dell'ultima generazione, ottenuto grazie ai progressi della biologia molecolare, il costo globale si aggira intorno ai 92 milioni di euro. Una cifra che comprende le borse di studio per i ricercatori, le apparecchiature e i vari materiali indispensabili. Basta pensare che il prezzo di una piccola boccetta di anticorpi supera i 500 euro. E le nuove terapie? Un ciclo di «radiofarmaci» che colpiscono in modo superselezionato il cervello costa almeno 1.000 euro. Mentre il progetto che abbina il tamoxifen e la terapia sostitutiva nelle donne in menopausa costa 5-6 milioni di euro.