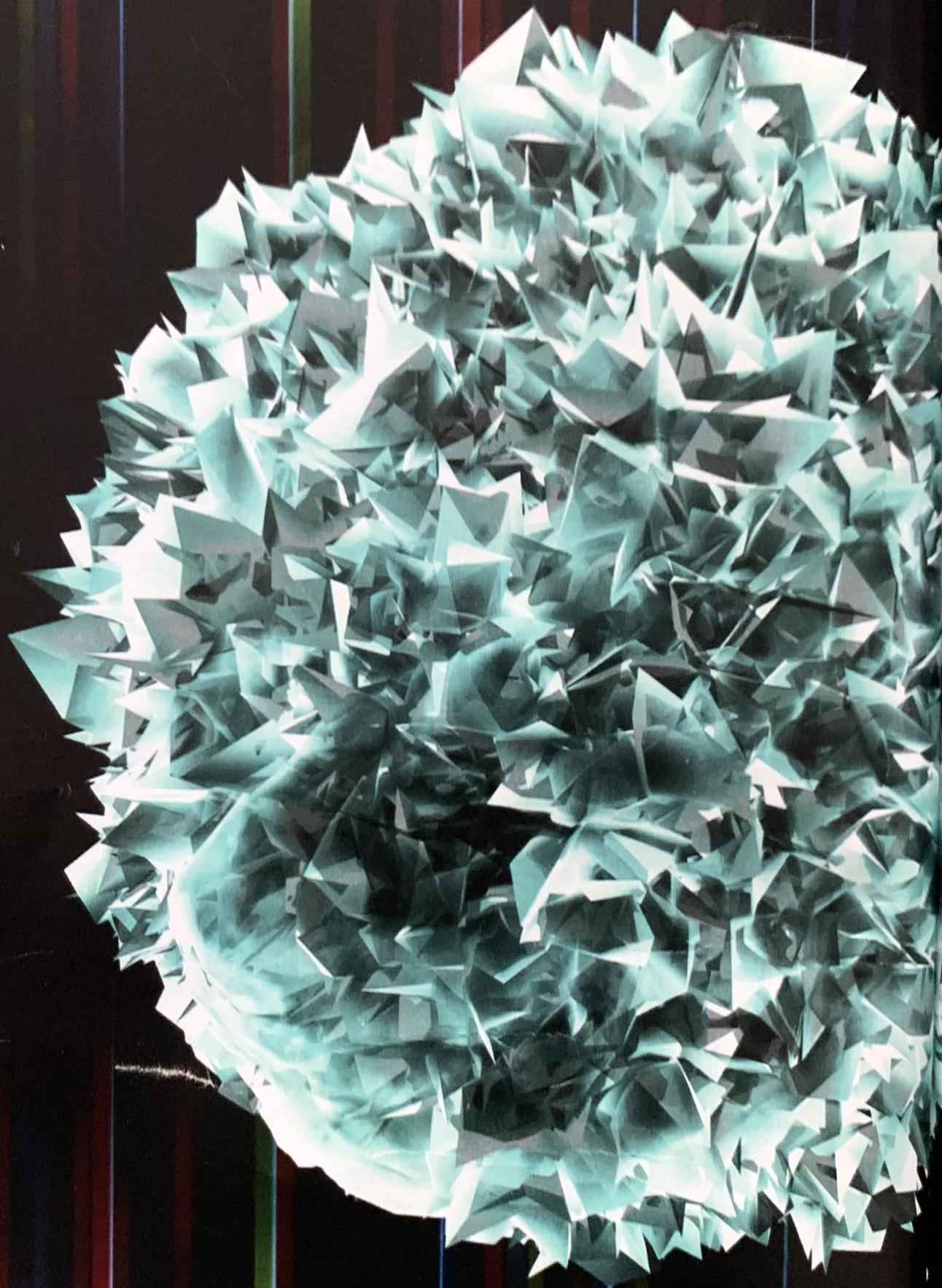


Visti al microscopio

Elaborazione
al computer di una
cellula cancerosa.
Le bande colorate
in alto e in basso
sono sequenze di dna.



Alle radici del cancro

MEDICINA

Un gruppo di ricercatori del Cancer genome project ha ottenuto la mappa completa del dna per due tipi di tumore: polmone e melanoma. In pratica, il catalogo dettagliato di tutte le mutazioni che trasformano una cellula sana in una malata. È un'indagine essenziale. Perché in futuro si potranno creare farmaci che hanno come bersaglio i geni mutati di ogni singolo paziente.

di LUCA SCIORTINO

La mappa completa del genoma di una cellula tumorale umana è pronta. Come dire che abbiamo una fotografia dettagliata di tutte le mutazioni presenti nei 2 metri di dna raggomitolati nei 46 cromosomi. Ciò che s'impara è moltissimo e rappresenta la base per un approccio diverso al tumore, quello che segnerà il futuro prossimo.

Più che di una sola mappa, bisognerebbe in effetti parlare di diverse mappe: *Nature* ha appena pubblicato quelle di un melanoma e di un tipo di tumore al polmone, il microcitoma, ma in precedenza erano stati sequenziati un cancro alla mammella, uno al rene e una leucemia; nei prossimi due anni arriveranno un'altra dozzina di sequenze di tumori da una collaborazione >

> tra il Cancer genome atlas program e l'Us National cancer institute in Bethesda nel Maryland.

Gli studi sul melanoma e sul tumore al polmone sono di grande interesse, anche grazie alle conclusioni tratte dagli autori, i ricercatori del Cancer genome project al Wellcome trust Sanger institute presso Cambridge (Regno Unito), guidati dal genetista Mike Stratton. Il risultato fondamentale, derivato dall'analisi di una cellula prelevata da una metastasi al midollo osseo di un paziente con microcitoma, è la presenza di 22.910 mutazioni, di cui 134 in zone cruciali, di particolari geni.

«Se paragoniamo il nostro genoma a un'enciclopedia composta da 46 libri (i cromosomi) e circa 40 mila pagine (i geni) costituite da circa 1.500 caratteri, in quel tumore al polmone ci sono 22.910 errori ortografici di vario tipo di cui 134 almeno potenzialmente in grado di stravolgere il senso dell'opera» esemplifica Alberto Bardelli, direttore del laboratorio di genetica molecolare all'Ircc di Candiolo (To) ed ex allievo di Bert Vogelstein, scienziato della Johns Hopkins University (Usa), pioniere delle terapie sul cancro basate sull'analisi genomica. Nel caso del melanoma con metastasi, in un paziente 43enne, le mutazioni erano 33.345, di cui 292 erano sostituzioni di basi singole in sequenze che codificano per proteine.

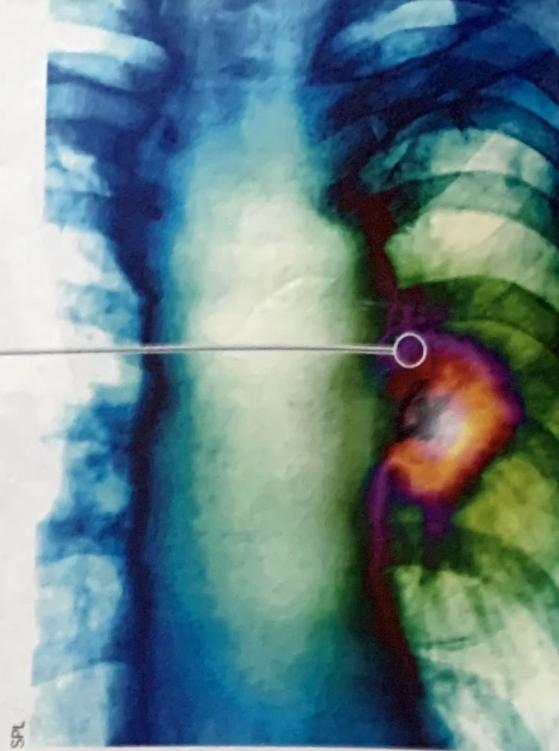
Il problema è capire quali di queste mutazioni sono comuni a tutti i pazienti colpiti da un particolare tipo di tumore, quali sono caratteristiche di un dato paziente, e all'interno di queste ultime quali sono causa di un certo tipo di cancro. Una situazione, insomma, molto complicata. Grazie alle comparazioni effettuate sia con sequenziamenti di cellule sane sia con quelli degli altri tipi di tumore, i ricercatori sono riusciti a dedurre importanti conclusioni. Hanno identificato alcune mutazioni attribuibili alle 60 sostanze cancerogene del tabacco: queste si legano ai componenti del dna e determinano errori nella replicazione. Anche se vi sono mutazioni che provocano il tumore al polmone non imputabili al fumo di sigaretta.

Secondo i ricercatori, 15 sigarette, in media, causano una mutazione. E,

Sono come tanti errori di ortografia

22.910
le mutazioni individuate dai ricercatori in un particolare tipo di cancro al polmone, il microcitoma (nella foto, polmone con tumore).

33.345
le mutazioni presenti nel melanoma.



sempre nella media, ogni vittima ne ha fumate 18 mila. Uno degli scienziati ha così sintetizzato: «Fumare un pacchetto di sigarette è una sorta di roulette russa: come il pallino si ferma in un punto o in un altro, così la mutazione atterra in una zona del genoma o

in un'altra. Se finisce su un gene del cancro, è un guaio».

In futuro questi studi porteranno probabilmente a un diverso approccio nella lotta al cancro: «Fino a poco tempo fa le terapie venivano stabilite in base all'esame istologico. Ma tumori si-





15

sigarette fumate



1

mutazione genetica

mili all'analisi istologica possono essere diversi geneticamente. E talvolta un paziente viene sottoposto a un approccio terapeutico che non si confà del tutto al suo tumore». La disponibilità di mappe genetiche dettagliate dei tumori promette la possibilità di diagnosti-

care quali geni sono mutati e di indirizzare il malato verso specifiche terapie. Così potrà accadere che due persone con esami istologici simili vengano curate in maniera diversa.

Previsioni realistiche perché basate sull'esperienza recente. Il caso del tu-

more al colon retto è indicativo: «In un primo momento erano stati introdotti due farmaci, il cetuximab e il panitumumab, in grado di agire nella fase delle metastasi. Ma ci accorgemmo subito che pazienti con tumori indistinguibili all'analisi istologica rispondevano diversamente alle cure» riferisce Bardelli. «I tumori erano diversi dal punto di vista genetico, alcuni pazienti beneficiavano delle cure e altri no».

Così negli ultimi tre anni i ricercatori del gruppo di Bardelli hanno cercato di capire se vi fossero mutazioni specifiche presenti solo in alcuni malati e non in altri. «Un gene, detto Kras, è mutato nei pazienti che non rispondono ai farmaci. Insieme agli oncologi dell'ospedale Niguarda di Milano abbiamo messo a punto un test per identificare la mutazione nei malati». Se il costo del test è di soli 200 euro, quello di una terapia con cetuximab o panitumumab è fra i 20 e i 30 mila euro. Inoltre, dalla ricerca al test clinico sono passati tre anni. Il passo successivo sarà selezionare i pazienti esaminando le mutazioni di altri geni per stabilire quale possa essere la cura più efficace.

Se il caso del colon retto rappresenta un esempio di come potrebbe cambiare l'approccio al tumore, le ricerche pubblicate su *Nature* invitano a valutare le difficoltà: «Geni mutati in un altissimo numero di pazienti sono presenti in diversi tipi di cancro. È chiaro allora che hanno un ruolo di causa nella crescita di vari tipi di tumore. Altri geni, però, sono mutati in pochi pazienti e in questo caso la situazione è più complicata: per poterne fare un bersaglio di terapie bisogna prima comprenderne la funzione».

Nonostante gli aspetti ancora non chiari, lo studio di Stratton indica la presenza di mutazioni solo in una percentuale di pazienti affetti da cancro al polmone. «Su questa base potremo predisporre terapie su misura per ogni singola persona. Stiamo inoltre lavorando per identificare le mutazioni e indicare le terapie più efficaci utilizzando esami meno invasivi di quelli attuali: attraverso analisi molecolari su un prelievo di sangue, delle feci o delle urine» precisa Bardelli.

Commenta l'oncologo Umberto >

SIMPLY CLEVER



Sequenze sotto osservazione

LA RICERCA IN ITALIA Una tecnica innovativa negli studi di genomica del cancro: l'hanno utilizzata i ricercatori diretti da Francesca Ciccarelli, giovane esperta in biologia evolutiva computazionale che, dopo aver lavorato nel Laboratorio europeo di biologia molecolare di Heidelberg, in Germania, è tornata in Italia all'Istituto europeo di oncologia, grazie a fondi Airc (Associazione italiana per la ricerca sul cancro).

Titolare di un «grant start-up» dell'Airc, Ciccarelli ha scoperto che, nella sindrome di Lynch, coinvolta in forme ereditarie di cancro al colon, vi sono instabilità genetiche prima che la malattia si manifesti (lo studio è stato pubblicato su *Plos Biology*). «Perché compaia il cancro serve che, oltre alla copia mutata del gene, trasmessa per via ereditaria, muti anche quella sana» spiega. «Abbiamo scoperto che basta una sola copia mutata del gene perché i meccanismi che riparano il dna dopo la replicazione siano compromessi».

Contrariamente alla classica mappatura del genoma, il metodo usato analizza il singolo filamento di dna e ha permesso il sequenziamento di oltre 450 mila filamenti. La scoperta consentirà una maggiore specificità diagnostica, poiché l'alterazione è presente anche nel sangue e negli altri tessuti. «Inoltre possiamo conoscere meglio i sistemi di riparazione del dna, per future applicazioni pratiche». (Daniela Ovadia)



Sabato 30 gennaio tornano le Arance della salute dell'Airc: nelle piazze italiane saranno offerti, per un contributo di 9 euro, 3 kg di arance rosse di Sicilia (www.airc.it, tel. 840001001).

> Veronesi: «Gli studi su *Nature* rispondono alla promessa della rivoluzione del dna in oncologia: identificare i geni mutati e modificarli, o intervenire con molecole in grado di agire selettivamente su di essi. Il contributo scientifico è molto importante sul fronte della cura, piuttosto che su quello della prevenzione e della diagnosi precoce. In questo caso si analizza il dna del tumore quando è già comparso, anche se non si esclude che la conoscenza dei geni mutati possa permettere di risalire alle cause. Per la prevenzione ci serve invece conoscere il profilo genetico della persona sana per individuare il suo livello di rischio. A quel pun-

to possiamo proteggerla con programmi preventivi speciali. Come facciamo per le donne sane che hanno ereditato i geni *Brca 1* o *Brca 2* mutati, a rischio maggiore di tumore a seno e ovaio».

Nel tumore al polmone alcuni studi suggeriscono differenze tra sessi che, forse, le sequenze genetiche potranno confermare. Franca Melfi, chirurgo del di-

partimento di chirurgia toracica all'Università di Pisa, spiega: «A parità di abitudine al fumo, la donna sembra avere un rischio di tumore del polmone da 1,2 a 1,7 volte maggiore dell'uomo. Una conclusione ancora controversa, tuttavia è certo che esistono fra i due sessi differenze biologiche, ormonali, genetiche. Queste possono essere alla base di una diversa suscettibilità a sviluppare tumori del polmone».

Per esempio, il metabolismo della nicotina nella donna è diverso rispetto all'uomo, come precisa Melfi. Inoltre meccanismi di detossificazione dai cancerogeni del tabacco non sono uguali, così come quelli in grado di riparare i danni indotti nel dna dai cancerogeni.

Il radicale mutamento nelle strategie anticancro è in fondo il risultato del Progetto genoma umano proposto dal Nobel Renato Dulbecco negli anni 80. Paolo Vezzi, ex vicecoordinatore di quel progetto al Cnr, racconta: «Quando abbiamo iniziato, nel 1987, c'erano perplessità sull'utilità del programma, ora si iniziano a raccogliere i primi frutti anche nella ricerca sul cancro». Cruciale sarà la velocità di sequenziamento: «Si possono sequenziare decine di milioni di basi ogni giorno, 1.000 volte il numero che riuscivamo a raggiungere noi».

Nonostante questi progressi, comunque, lo sforzo resta enorme: «Queste operazioni dovranno essere ripetute per molte migliaia di genomi del cancro prima di ottenere una caratterizzazione esauriente. Il fatto positivo è che i dati vengono via via messi in rete così che tutti i ricercatori possono avvantaggiarsene» dice Vezzi. C'è da scommettere che in futuro arriveranno molte novità su questo fronte. ●



Indagini di laboratorio
Una fase di ricerca di analisi molecolari.