

Giovedì **Scienza** 31ª Edizione

LASCIENZA IN DIRETTA SETTIMANA PER SETTIMANA

GIOVEDÌ 9 FEBBRAIO 2017

CANCRO, PERCHÉ?

Dai geni alle nuove terapie

ALBERTO BARDELLI

È professore ordinario all'Università di Torino e dirige il laboratorio di oncologia molecolare all'Istituto per la Ricerca e Cura del Cancro di Candiolo. Recentemente le sue ricerche hanno definito una nuova metodologia, chiamata biopsia liquida, che tramite un prelievo di sangue, utilizzando il DNA tumorale circolante, permette di monitorare la risposta alle terapie dei tumori coloretali. Ha conseguito il PhD all'University College di Londra e ha lavorato con Vogelstein alla Johns Hopkins University di Baltimora. Con questa esperienza nel 2004 Bardelli decide di tornare in Italia.

PER SAPERNE DI PIÙ

Siddhartha Mukherjee, *L'imperatore del male. Una biografia del cancro*, Mondadori 2016

WEB

www.airc.it

il sito dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro

www.ircc.it

il sito dell'Istituto di Ricerca e Cura del Cancro di Candiolo

COME L'EVOLUZIONE HA CREATO IL CANCRO

Riusciremo mai vincere la “guerra al cancro”?

Gli ultimi dati mostrano quanto sia lontana la prospettiva di vittoria in questo momento. Negli Stati Uniti, il rischio di sviluppare un cancro durante la propria vita è del 42% negli uomini e del 38% nelle donne, secondo l'American Cancer Society. Le cifre sono ancora peggiori nel Regno Unito. Secondo Cancer Research UK: il 54% degli uomini e il 48% delle donne si ammalano di cancro ad un certo punto della loro vita. I casi sono in aumento, visto che secondo Macmillan Cancer Support, dal 2015 ci sono 2,5 milioni di persone nel Regno Unito che vivono con questa malattia. Si tratta di un aumento del 3% ogni anno, o 400.000 casi in più in cinque anni.

Dati come questi mostrano che il cancro non è solo estremamente pervasivo, ma che sta anche diventando sempre più frequente. Ma perché così tante persone sviluppano questa malattia a un certo punto della loro vita?

Per rispondere a questa domanda dobbiamo comprendere che il cancro è un sottoprodotto sfortunato del modo in cui funziona l'evoluzione. Grandi e complessi animali come l'uomo sono vulnerabili al cancro proprio perché sono grandi e complessi.

Ma se è stato il processo evolutivo che ha creato il problema cancro, è il pensiero evolutivo che sta delineando trattamenti d'avanguardia in grado di ribaltare le probabilità in favore della nostra salute.

Per capire completamente come si forma il cancro, bisogna tornare al processo fondamentale che avviene nel nostro corpo: la divisione cellulare.

Ognuno di noi ha avuto origine quando un ovulo e uno spermatozoo si sono incontrati fondendosi. Nel giro di pochi giorni, questo ovulo e spermatozoo si sono trasformati in una sfera contenente poche centinaia di cellule. Al raggiungimento dell'età adulta circa 18 anni più tardi, quelle cellule si sono divise così tante altre volte che gli scienziati non riescono a mettersi d'accordo neanche con un'approssimazione di alcune centinaia di miliardi, più o meno l'ordine di grandezza della quantità di cellule contenute nel nostro corpo. La divisione cellulare nel nostro corpo è fortemente controllata. Per esempio, nella fase di crescita delle mani, alcune cellule, attraversato il “suicidio cellulare” - un processo chiamato apoptosi - ritagliano gli spazi tra le dita.

Il cancro si riproduce in modo del tutto simile al processo di divisione cellulare, ma con una differenza importante: una cellula cancerosa rompe tutte le regole di divisione controllata che le altre nostre cellule seguono. “E' come fossero un organismo diverso”, dice il biologo evolutivo Timothy Weil dell'Università di Cambridge nel Regno Unito, “meglio e più rapidamente la cellula si divide rispetto alle altre vicine, più guadagna sostanze nutritive, più avrà successo come cancro, con maggiore probabilità di sopravvivenza e crescita.”

La divisione delle cellule sane è caratterizzata da controllo e contenimento, mentre la divisione delle cellule cancerose avviene in modo selvaggio, una proliferazione incontrollata.

“Le cellule adulte sono costantemente sotto stretto controllo”, dice Weil. “Fondamentalmente il cancro è una perdita di controllo di queste cellule.”

Il cancro può crescere in questo modo incontrollato solo se alcuni dei geni che normalmente bloccano ogni crescita cellulare accidentale - come ad esempio il gene p53 - muta come avviene nelle cellule tumorali.

Tuttavia, il nostro corpo è efficiente nell'individuare queste mutazioni intervenendo tempestivamente per distruggere le cellule mutate prima che possono causare danni.

Abbiamo diversi geni “correttivi” che inviano istruzioni per uccidere tutte le cellule danneggiate. “Milioni di anni di evoluzione hanno concorso a mettere a punto tutto questo”, dice Charles Swanton del Francis Crick Institute (UK). “E' un buon meccanismo, ma non abbastanza perfetto.”

La minaccia può provenire da un esiguo numero di cellule mutate che non vengono soppresse. Nel corso del tempo, una di queste cellule può crescere e generare divisioni in migliaia, poi decine di migliaia, di cellule tumorali. Alla fine potrebbero esserci miliardi di cellule in un tumore.

Questo porta a un problema veramente difficile. Una volta che la cellula originale mutata si è divisa e moltiplicata a formare un tumore, l'organismo ospite avrà il cancro fino a quando ogni singola cellula tumorale non sarà colpita e soppressa. Se solo poche di queste cellule sopravvivono, possono rapidamente moltiplicarsi e ricrescere in forma tumorale.

Le cellule tumorali non sono tutte eguali, tutt'altro: ogni volta che una cellula cancerosa si divide generandone un'altra, ha il potenziale per accogliere nuove mutazioni che influenzano il suo comportamento. In altre parole, si evolvono.

Come le cellule all'interno di un tumore mutano, divengono sempre più geneticamente differenziate. Poi l'evoluzione "lavora" per trovare quelle più cancerose.

La diversità genetica è "il sale della vita, è il substrato su cui agisce la selezione naturale", dice Swanton. Con questo egli intende l'evoluzione per selezione naturale, così come propose per primo Charles Darwin nel 1859.

Proprio come ogni singola specie - esseri umani, leoni, rane e persino i batteri - aumenta la loro differenziazione genetica nel corso del tempo, così fanno anche le cellule tumorali. "I tumori non si evolvono in modo lineare", dice Swanton "evolvono in modo evolutivamente ramificato, il che significa che non esistono due cellule in un tumore che siano tra loro uguali."

In effetti, le cellule di un tumore evolvono per diventare ancora più cancerose, "essenzialmente abbiamo a che fare con ramificazioni evolutive che creano diversità e "fitness", idoneità che permette alle popolazioni di cellule di sopravvivere alla terapia e infine di superare in astuzia il clinico", dice Swanton.

Il fatto che i tumori siano in costante mutamento del loro corredo genetico, è uno dei motivi per cui i tumori sono così difficili da "uccidere".

È per questa ragione per la quale Swanton, e altri ricercatori adottano un approccio evolucionistico nell'affrontare il cancro. Swanton, specializzato in tumori ai polmoni, è sia un medico sia ricercatore. Il suo lavoro ha svelato qualcosa che spera contribuirà a creare efficaci trattamenti mirati.

Si pensi all'evoluzione di un tumore come un albero con molti rami. Alla base dell'albero ci sono le mutazioni originali che hanno innescato il tumore: mutazioni che devono essere condivise da tutte le cellule tumorali.

In teoria, una terapia mirata contro quelle mutazioni di base, dovrebbe distruggere tutte le cellule del tumore. Si tratta di un approccio che alcune terapie già usano. Per esempio un farmaco chiamato EGFR therapy con obiettivo il cancro ai polmoni, è un inibitore di BRAF che attacca le proteine del gene difettoso che potrebbero portare a un melanoma.

Il problema è che queste terapie non funzionano così come si potrebbe sperare, anche in quelle più mirate, spesso emergono nel tempo resistenze: "queste si verificano perché ci saranno una o più cellule nelle sedi tumorali che possiedono una mutazione che li rende resistenti e più astute della terapia", sostiene Swanton.

In altre parole, alcuni dei rami dell'albero-cancro sono evoluti in un modo tale da renderli meno vulnerabili agli attacchi della terapia attraverso la mutazione di base, quella originale. Possono così schivare la terapia.

Swanton e i suoi colleghi hanno studiato il problema per vedere se sono in grado di sviluppare una terapia con un risultato più efficace.

Un tumore di massa media potrebbe contenere qualcosa come mille miliardi di cellule tumorali, alcune di queste possono essersi evolute in modo tale da rendere i tumori inattaccabili.

Ma che succede se una terapia mira a due di queste mutazioni di base allo stesso tempo? Molte meno cellule si saranno evolute in modo da essere immuni a entrambe le forme di attacco.

Swanton e i suoi colleghi hanno "masticato" a lungo i numeri per vedere a quante mutazioni base nel "tronco" del cancro avrebbero dovuto mirare simultaneamente per garantire il successo su ognuna delle cellule tumorali. Tre è il numero magico. I loro calcoli suggeriscono che il targeting a tre mutazioni di base allo stesso tempo è come "tagliare il tronco alla base", con il risultato di distruggere ogni singola cellula del tumore.

Tuttavia, questo approccio, non sembra essere "a buon mercato": per funzionare richiede ai ricercatori di studiare il tumore di un individuo e stabilire quali siano le specifiche mutazioni di base in modo da determinare quale giusto cocktail di terapie può essere somministrato.

"Quello che abbiamo elaborato è un approccio in cui, con il sequenziamento dei tumori, produciamo gli antigeni di base paziente per paziente", spiega Swanton.

Anche Alberto Bardelli, ricercatore sul cancro del colon-retto presso l'Università di Torino, si è ispirato alla teoria dell'evoluzione per cercare di superare la resistenza ai farmaci.

"Ero molto deluso dal fatto che tutti i tumori diventassero resistenti", dice del suo lavoro precedente.

Bardelli ha dunque utilizzato l'evidenza di tale resistenza ai farmaci per sviluppare una nuova terapia anti-cancro. Comincia con il provocare le cellule cancerose resistenti, che chiama "cloni", i pazienti a cui viene somministrata una determinata terapia farmacologica vengono monitorati per rilevare quando un particolare "clone" canceroso prende il sopravvento nel tumore, sviluppando una resistenza ai farmaci. Bardelli sospende poi il trattamento con il farmaco eliminando così la pressione evolutiva che ha permesso al clone di avere così tanto successo. Senza questa pressione altri tipi di cellule del tumore possono avere ancora la possibilità di prosperare. Essi "contrattaccano" il clone dominante, il cancro comincia così una efficace guerra contro se stesso.

Quando alcuni di questi altri cloni hanno “guadagnato terreno”, è il momento di modulare nuovamente la somministrazione dei farmaci, proprio perché questi nuovi cloni non dovrebbero ancora aver sviluppato una resistenza. Bardelli la chiama “la guerra dei cloni”.

“Mettiamo i cloni contro i cloni, aspettiamo per vedere chi vince per togliere la pressione e sospendere il farmaco. I vincitori a questo punto non sono più adatti e iniziano a scomparire mentre altri prendono il sopravvento, in questo modo utilizziamo le mutazioni contro altre mutazioni.

“Voglio utilizzare quelle cellule che non sono colpite dalla terapia per combattere le altre che hanno successo.”

Per il momento non è certo se questa tattica possa funzionare o meno. Nel frattempo, a partire dall'estate del 2016, il team di Bardelli ha iniziato uno studio clinico.

Questi approcci evolutivi possono rivelarsi molto promettenti, allo stesso tempo rimane importantissimo però comprendere meglio i molti modi di attivazione che possono in prima istanza innescare il cancro.

Tratto dall'intervista a cura di Melissa Hogenboom, *How cancer was created by evolution*, 2 giugno 2016 - sito web della BBC



Il premio per i ricercatori under 35 diventa “grande”: da quest’anno in tutta Italia!

Istituito nel 2011, il **Premio GiovedìScienza** nasce per incoraggiare impegno ed attenzione dei protagonisti della ricerca per la comunicazione scientifica. Fin dalla prima edizione si è confermato vetrina dell’eccellenza scientifico-tecnologica del nostro territorio. Per tutti i partecipanti una preziosa occasione per divulgare i risultati della propria ricerca: il merito scientifico è la base di valutazione per selezionare i 10 finalisti, una sfida a colpi di immagini e parole decreterà il vincitore.

Alla sua seconda edizione, il **Premio GiovedìScienza Futuro** dedicato ai ricercatori che presentano - oltre al progetto scientifico - uno studio di fattibilità.

Novità del 2017, il **Premio Speciale Elena Benaduce**, riservato a lavori di ricerca nell’ambito delle Scienze della vita che si distinguono per la particolare attenzione alla persona e alla qualità della vita.

In palio premi in denaro, l’opportunità di *raccontare* la scienza al pubblico di GiovedìScienza e di partecipare a percorsi di tutoraggio.

BANDO E REGOLAMENTO SU

www.giovediscienza.it

