

Intervista

ELISA FRISALDI

Un simbolo della fuga dei cervelli

“Mettere a fuoco il soggetto e poi ingrandire l'immagine, fino a vedere nel dettaglio un particolare importante, è oggi un delle imprese-chiave degli oncologi, impegnati a colpire la cellula staminale responsabile dello sviluppo iniziale del cancro e anche della sua eventuale ricomparsa.

«Ci troviamo in una fase della ricerca biomedica di grandissimo fermento. Negli ultimi 10 anni la ricerca sul cancro ruota attorno alla scoperta che non tutte le cellule di una massa tumorale sono uguali. Se non riusciamo a eliminare le “staminali del cancro”, queste ultime saranno sempre in grado di riformare il tumore, anche nei casi in cui i farmaci riescono a ridurre le dimensioni del 90,9%». Esordisce così Pier Paolo Pandolfi, 47 anni, oncologo di fama mondiale, che qualche mese fa ha scoperto una nuova strategia per bloccare la malattia: disattivare Skp2, un gene presente in modo anomalo in molti tumori. Bloccarne l'espressione con farmaci specifici significa riattivare il programma di invecchiamento che le cellule tumorali mettono a tacere per poter proliferare all'infinito.

Pandolfi, appassionato di filosofia e pianoforte, decide che nella vita avrebbe fatto il medico e lo scienziato. Originario di Roma, dove studia Medicina, frequenta l'ultimo anno di università a Perugia per laurearsi con uno degli scienziati più noti in Italia: Pier Giuseppe Pelicci, direttore del Dipartimento di oncologia sperimentale dell'Istituto Europeo di Oncologia, l'IEO. I risultati ottenuti gli permettono di fare il dottorato in Inghilterra e poi di essere reclutato negli Usa, al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New York. Dopo quasi 14 anni trascorsi lì, Pandolfi si trasferisce a Boston, dove, da circa tre anni, è il direttore scientifico di uno dei «Cancer Centers» dell'università di Harvard: quello del Beth Israel Deaconess Medical Center.

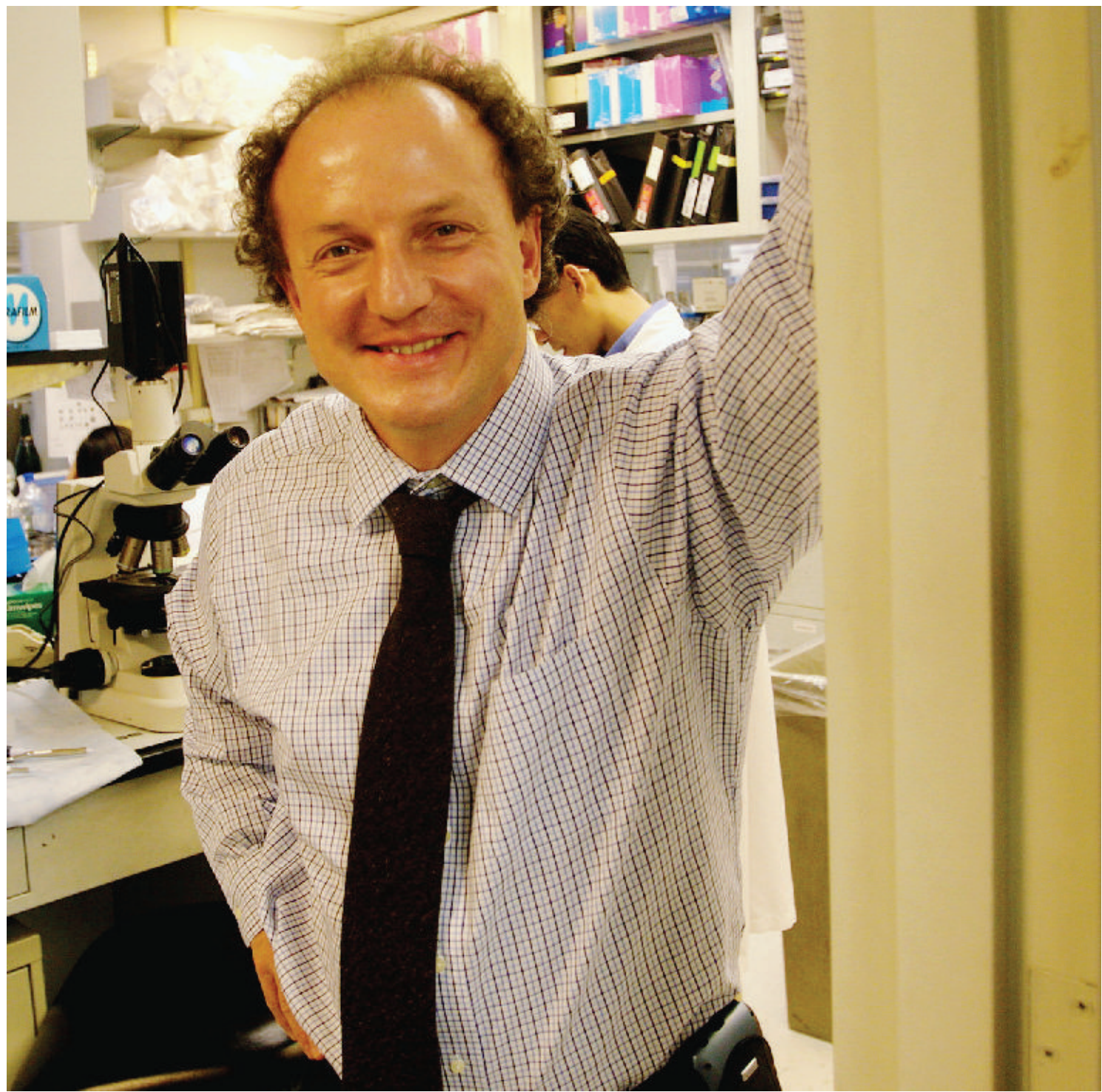
«Cittadino del mondo», come lui si definisce, è coinvolto in numerosi progetti internazionali e collabora con diversi centri di ricerca, tra cui il Centro di Biotecnologie Molecolari dell'Università di Torino.

Professore, le staminali appaiono decisive per elaborare nuove strategie anticancro: a che punto sono le nostre conoscenze?

«Variano molto da una tipologia di tumore all'altra. Abbiamo scoperto l'esistenza delle staminali del cancro studiando le leucemie. Ora l'interesse si è esteso a tumori solidi come mammella, polmone e prostata. Le conoscenze acquisite ci permettono di identificare con accuratezza la staminale delle leucemie e del tumore della mammella. Per quanto riguarda il tumore della prostata, invece, cerchiamo di individuare quale, fra tre possibili candidate, è la vera staminale, mentre gli studi sul tumore del polmone non hanno ancora dato risultati definitivi».

Perché lei ha scelto come «arma letale» il meccanismo dell'invecchiamento?

«Esistono tre modi di attaccare un tumore: indurre la morte programmata delle cellule malate (l'apoptosi), bloccarne la proliferazione usando dei farmaci che per questa caratteristica sono definiti citostatici oppure costringerle a invecchiare. Attualmente siamo in grado di riattivare il programma di senescenza nelle cellule tumorali della prostata: se trattiamo una prostata normale e una affetta da cancro, la prima non risponde



Fama mondiale
Pandolfi nel suo laboratorio di Boston. Pochi mesi fa ha scoperto il gene Skp2 che è presente in modo anomalo in molti tumori

“On-off: ecco gli interruttori dei tumori”

Tante staminali, dalle leucemie alla prostata
“L'arma letale è costringerle a invecchiare”

al farmaco, ma l'altra sì e, mentre le cellule della massa tumorale scompaiono, quelle dei tessuti rimangono vitali e attive».

In condizioni normali quali sono i meccanismi che attivano il processo di invecchiamento di una cellula?

«Il processo di invecchiamento ha inizio in seguito a un blocco irreversibile, che impedisce alla cellula danneggiata di proliferare. Ogni cellula ha dei regolatori, i “check point”, il cui compito è accendersi per segnalare la presenza di anomalie».

Qual è il destino di queste cellule?
«Le cellule senescenti vengono riconosciute dal sistema immunitario e rimosse dagli spazzini dell'organismo: i macrofagi. Si tratta di un

Lo sapevi che?

Dall'Italia agli Usa

— Sono tutti italiani, originari di Napoli e Taranto, i cinque ricercatori del laboratorio di genetica appena nato a Houston, in Texas, per studiare i meccanismi molecolari che portano le cellule ad accumulare sostanze di scarto e che sono tipici di malattie come l'Alzheimer e il Parkinson. «Considero questo laboratorio un ponte oltreoceano per Telethon», ha spiegato il direttore dell'Istituto Telethon di Genetica e Medicina (Tigem), Andrea Ballabio, che l'ha ideato e che ne è il responsabile. I cinque giovani resteranno negli Stati Uniti per tre anni, il periodo garantito dal finanziamento di 2,5 milioni di dollari assegnato da un'associazione americana di pazienti.

meccanismo evolutivo che permette di liberarsi delle cellule meno efficienti e di stimolare la rigenerazione di tessuto sano. Se a ogni esposizione solare le cellule danneggiate dalle radiazioni UV andassero in senescenza senza essere attivamente rimosse, i nostri tessuti cutanei si ispessirebbero e perderebbero elasticità».

Com'è possibile indurre l'invecchiamento solo nelle cellule tumorali senza coinvolgere quelle sane?

«In una cellula tumorale i meccanismi di “check point” sono già in allerta a causa dei ritmi di proliferazione elevati. Le molecole che testiamo agiscono esasperando questi meccanismi, fino a indurre l'invecchiamento. Un tumore che risponde a questi farmaci è ben riconoscibile al microscopio, perché la rimozione delle cellule senescenti determina la riduzione della massa tumorale. Quello che però ci interessa capire in questa fase

della ricerca è quali di questi potenziali farmaci riescono a colpire e uccidere in modo specifico la staminale tumorale. È un risultato che abbiamo già raggiunto per il tumore della mammella e le leucemie e quindi procediamo con ottimismo».

Sono in corso dei «trials» clinici?
«Nel mio centro di ricerca i trials clinici finalizzati a testare l'efficacia dei farmaci che inducono senescenza sono due: il primo è rivolto ai pazienti leucemici e il secondo a quelli affetti da tumore della prostata. Ci tengo a chiarire che si tratta di trials in fase I, finalizzati a valutare l'eventuale tossicità dei farmaci. Solo se la prova darà esito negativo, si procederà alla valutazione della loro efficacia. Insomma siamo in una fase preliminare necessaria e importante, ma l'utilizzo clinico richiede tempo e risultati incoraggianti. Aggiungo che è illusorio pensare di sconfiggere il cancro colpendolo in un'unica direzione. I tumori sono malattie complesse che sviluppano resistenza al singolo farmaco in breve tempo e posso affermare con certezza che i tumori finora trattati con successo hanno richiesto l'utilizzo di almeno due o tre farmaci».

Può prevedere quando questa nuova classe di «farmaci intelligenti» entrerà nell'uso clinico?

«Si parla di mesi o al massimo qualche anno. In questo momento sono un centinaio le nuove molecole in sperimentazione clinica di fase I, interruttori da accendere o spegnere con l'intento di far suicidare o invecchiare le cellule tumorali. Trattandosi in entrambi i casi di meccanismi che riguardano la vita di tutte le cellule del nostro corpo, la speranza è di arrivare a farmaci efficaci nella cura di diverse tipologie di tumore».

Le staminali sembrano giocare un ruolo negativo: dobbiamo distinguere tra «buone» e «cattive»?

«No. Le staminali continuano a mantenere una valenza positiva. Semplicemente lo studio di quelle del cancro, le “cattive”, si incontra a metà strada con l'utilizzo delle staminali “buone”, preziose per la cura delle malattie degenerative. Nel primo caso l'obiettivo è eliminarle, nel secondo espanderle per rigenerare i tessuti malati».

Chi è Pier Paolo Pandolfi Genetista

RUOLO: È DIRETTORE SCIENTIFICO DEL BETH ISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER DELLA HARVARD UNIVERSITY (USA)

IL SITO: WWW.HMS.HARVARD.EDU/DMS/BBS/FAC/PANDOLFI.HTML