

# Lo scienziato che ha rivoluzionato la lotta **contro il cancro**

MICRO-SCOPERTE, MACRO-INTUZIONI E STRATEGIE SULLA 'MATERIA NERA DELLA MEDICINA', DI UNO DEI PIÙ GRANDI GENETISTI DEL CANCRO AL MONDO.

di Raffaella Quieti



Caption 1 "Come la 'materia oscura', i MicroRNA sono intorno a noi ma risulta difficile identificarli. La loro presenza o assenza, determina lo sviluppo di diversi tipi di malignità".

Scopritore della funzione del MicroRNA, nuova classe di geni la cui presenza o assenza determina la progressione del cancro, Carlo Croce è il genetista a capo di tre dipartimenti della facoltà di medicina dell'Ohio State University, negli USA. Nel Novembre 2002 un suo studio prova come la Leucemia Linfocitica Cronica, sia causata dalla perdita di due geni MicroRNA, il cui target è l'oncogene BCL2.

Da allora, Carlo Croce ha rivelato alla comunità scientifica l'interazione dei MicroRNA con gli oncogeni ALL1, TCL1, FHIT e LZTS1, trasformando di fatto il modo di intendere la genetica del cancro.

**Prof. Croce, in che modo si è evoluta, grazie alle sue scoperte, la strategia della comunità scientifica contro il cancro ?**

Attualmente si è in grado di colpire con maggiore accuratezza il bersaglio, i geni che hanno subito alterazioni specifiche, e che determinano il comportamento delle cellule neoplastiche. Oggi si creano farmaci o approcci terapeutici per colpire con precisione questi target. La maggioranza delle manifestazioni del cancro è dovuta alla somma di alterazioni genetiche e somatiche nelle cellule del nostro corpo. Modificare queste alterazioni all'inizio del processo neoplastico vuol dire aumentare la speranza di colpire precisamente il bersaglio ed uccidere selettivamente il neoplasma. Siamopassati quindi dall'utilizzo di trattamenti non discriminanti, come

quelli utilizzati negli anni '80, a base di farmaci che colpivano soprattutto cellule altamente proliferanti, ma che apportavano notevoli effetti collaterali, alle attuali terapie a bersaglio, altamente discriminanti. E siamo giunti alle prime cure basate su MicroRNA. Test clinici hanno infatti provato come ad esempio l'ABT737 e l'ABT263 della Abbott siano farmaci dalla validità altamente selettiva verso le cellule neoplastiche.

Caption 2 : abbiamo già a disposizione farmaci la cui azione è basata sui MicroRNA, e stiamo sviluppando diversi markers diagnostici e prognostici.

**Quando ha scoperto la connessione tra MiRNA e cancro ?**

Dopo 7 anni di tentativi, nel 2000 abbiamo scoperto che i responsabili della leucemia CLL (Chronic lymphocytic leukemia) erano due geni miRNA (miR-15 e miR16), e non i geni che codificano proteine. Nel 68% dei casi di CLL questi geni sono assenti o ridotti. Questa scoperta ha costituito il primo legame che abbiamo esposto tra miRNA e cancro. Successivamente abbiamo creato una mappa di tutti i miRNA conosciuti, e ci siamo resi conto che molti erano presenti in regioni coinvolte in riarrangiamenti cromosomici nel cancro. In seguito abbiamo sviluppato il primo micro-chip che ci ha permesso di verificare l'espressione globale di miRNA nei tessuti normali rispetto ai tessuti cancerogeni. Quindi abbiamo analizzato le funzioni dei vari miRNA sul cancro specifico dell'uomo, per verificare se agissero come oncogeni o come geni soppressori di tumore.

**Quali sono le maggiori difficoltà che affronta nella lotta contro il cancro ?**

Il problema fondamentale è la mancanza di fondi per effettuare molta più ricerca fondamentale, necessaria allo sviluppo di nuove strategie di diagnosi e prognosi. Il problema insito al cancro, è che ogni forma tumorale è dovuta ad alterazioni genetiche multiple. Le alterazioni iniziali sono seguite da mutazioni successive. Quando vi sono diverse alterazioni inoltre, le cellule neoplastiche mutano con più frequenza. Ciò rende la malattia più sfuggitiva ai trattamenti. I mutanti quindi diventano resistenti anche a terapie ad ampio spettro, e vi saranno sempre alte probabilità che delle cellule mutate siano sfuggite alla terapia. Il cancro è una malattia genetica, ma le cellule tumorali, durante la progressione neoplastica, acquistano l'abilità di ipermutare e di sfuggire alla terapia (se la trovi ripetitiva questa frase si può eliminare). Per questo diventa sempre più importante intervenire all'inizio della degenerazione, utilizzando farmaci che colpiscano diverse tappe del processo neoplastico. Prendiamo l'esempio dell'oncogene BRAF, mutato ad alta frequenza nel melanoma. La casa farmaceutica Plexikon, ha sviluppato un farmaco che ha come target le mutazioni del BRAF. Il paziente che presenta una mutazione del BRAF con melanoma metastatico, se trattato con inibitore del BRAF, vede la maggioranza del tumore sparire. Il prodotto dell'oncogene è altamente sensibile al farmaco. Ma

rimangono sempre cellule che sfuggono al trattamento. La vita del paziente si allunga, ma i tumori ritornano. Anche se il paziente, naturalmente, vive meglio.

Le mutazioni BRAF si osservano anche in una percentuale dei tumori al colon ed al retto. I pazienti che presentano questa mutazione, non rispondono

bene al trattamento, perché l'alterazione si verifica tardi. Esiste quindi un contrasto notevole fra la risposta del paziente in cui malattia neoplastica si è verificata per mutazione genetica iniziale, e la risposta del paziente vittima di uno sviluppo più tardivo di tale mutazione. Nel secondo caso, anche un intervento specifico non dà i risultati sperati.

**Si parla di un grande 'intuito medico' che lei ha avuto nell'identificare i microRNA, è una caratteristica innata o appresa ?**

L'intuito proviene da una serie di qualità: bisogna conoscere bene la materia, e nello stesso tempo avere la capacità di osservare le questioni fondamentali, e porsi domande importanti.

Il cercare la risposta ai quesiti di base aiuta ad aguzzare l'ingegno ed a creare l'intuizione. È importante avere esperienza, la volontà di dedicare una vita al proprio lavoro, la perseveranza anche in seguito agli inevitabili insuccessi, e naturalmente nel nostro campo è necessario avere fortuna. Inoltre trovo imprescindibile la scelta di collaboratori stimolanti, che apportino idee nuove e coraggiose. Nella ricerca non bisognerebbe avere preconcetti. Non bisogna farsi condizionare da quello che si conosce, naturalmente senza andare contro la razionalità scientifica delle idee.

Come già accennato, nel 1993 nel Fels Institute, avevamo sequenziato il gene BCL3 coinvolto in una leucemia acuta, che non codificava per una proteina. In quegli anni però, il dogma era che tutti i geni importanti codificavano per una proteina. Se avessimo seguito quell'indizio, avremmo scoperto il precursore del micro RNA, il miR142.

**Quali qualità la rendono eccellente nella sua professione ?**

Ritengo di essere capace di analizzare la malattia in maniera fondamentale : ho la fortuna di riuscire a passare dalla comprensione della base molecolare della malattia, allo sviluppo di metodologie diagnostiche. Dal letto del paziente fino alla comprensione molecolare. Per poi tornare dalla comprensione molecolare al paziente, con in mano tecniche diagnostiche specifiche. Lo sviluppo recente di farmaci che colpiscono le mutazioni precoci di alcune forme di carcinoma fanno sperare. Si inizia a colpire ad esempio le mutazioni del BRAF, che si verifica all'inizio del melanoma. Una volta spianata la strada verso la comprensione della 'materia nera della scienza', bisogna organizzarsi per una comprensione del meccanismo del cancro più immediata e completa, per contrastare la rapidità di mutazione della malattia che globalmente, uccide quasi 8 milioni di persone all'anno.