

Radioterapia, l'arma in più

Oncologia. Scoperta italiana: "Il segreto è inibire un oncogene che favorisce le metastasi"
"Ecco come il trattamento combinato con un farmaco riesce a eliminare le cellule tumorali"

CARLA BOCCACCIO
UNIVERSITA' DI TORINO

La radioterapia garantisce ottimi risultati nella cura dei tumori. Nelle sue forme tecnologicamente più avanzate offre anche importanti vantaggi rispetto ad altre modalità terapeutiche. Uno di questi è la possibilità di concentrare gli effetti distruttivi delle radiazioni sul tumore, lasciando pressoché intatti i tessuti sani. Talvolta, però, è difficile anche per la radioterapia eliminare in modo definitivo tutte le cellule. Da tempo si sa che alcune cellule del tumore possono resistere alle radiazioni, sviluppare meccanismi di difesa e causare la recidiva dopo il trattamento. Studi recenti hanno dimostrato che la «radioresistenza» è una prerogativa specifica delle «cellule staminali del cancro». Queste sono definibili come la «radice del tumore». Spesso costituiscono solo una piccola percentuale delle cellule della massa tumorale, ma sono probabilmente le responsabili dell'insorgenza del tumore, della sua persistenza nel tempo a dispetto delle terapie e della sua disseminazione sotto forma di metastasi.

I ricercatori stanno tentando di scoprire i meccani-

smi della radioresistenza per inattivarli e aumentare l'efficacia della terapia. L'obiettivo è riuscire a debellare anche le cellule staminali del cancro. In uno studio appena pubblicato sul «Journal of the National Cancer Institute» abbiamo dimostrato che le cellule tumorali si difendono dalle radiazioni attivando un programma genetico che ne favorisce la sopravvivenza e addirittura ne può scatenare la fuga dalla massa tumorale, bersagliata dalla radioterapia.

Con il dottor Pietro Gabrielle e il gruppo del professor Paolo Comoglio, nel quadro di una ricerca finanziata dal programma AIRC «5 per mille» sull'oncologia molecolare, abbiamo scoperto che la risposta di difesa alla radioterapia è orchestrata dall'oncogene MET, studiato da tempo nel nostro Istituto. Quando le radiazioni danneggiano la parte più preziosa della cellula, cioè il DNA, un campanello d'allarme molecolare attiva l'oncogene. A sua volta, il gene MET aziona processi capaci di riparare i danni indotti dalle radiazioni e risveglia i «muscoli» della cellula, spingendola ad allontanarsi dalla zona irradiata. Ciò può causare la disseminazione metastatica. La risposta è simile a quella osservata, tempo

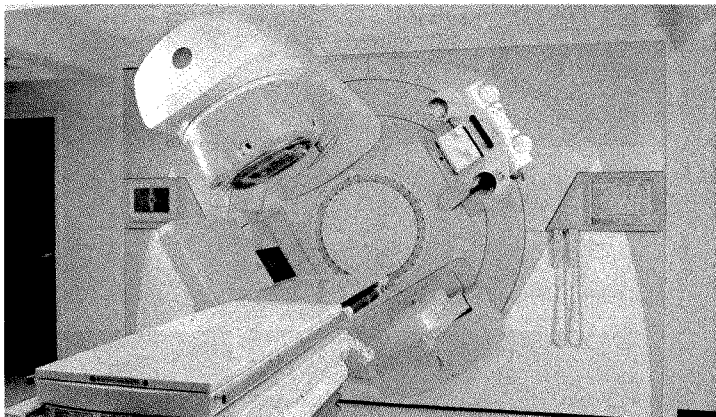
fa, in pazienti resistenti alla terapia «antiangiogenetica». Questa terapia distrugge i vasi sanguigni che portano nutrimento e ossigeno al tumore e provoca il «soffocamento» delle cellule. Nel nostro Istituto era già stato osservato che le cellule tumorali registrano la privazione dall'ossigeno tramite un sensore molecolare che attiva il gene MET. Anche in questo caso, come in quello dei tumori trattati con la radioterapia, l'oncogene promuove la sopravvivenza e la disseminazione delle cellule alla ricerca di condizioni ambientali più favorevoli.

A Candiolo abbiamo dunque ricostruito il percorso che parte dal danno causato dalle radiazioni, passa per l'attivazione dell'oncogene e termina con lo scatenamento della risposta di autoconservazione delle cellule malate. A questo punto la domanda è stata: «E' possibile rendere le cellule tumorali più vulnerabili alle radiazioni (e ad altri tipi di terapia), inibendo i meccanismi di difesa scatenati da MET?». Per rispondere abbiamo generato alcuni modelli sperimentali di tumori spesso trattati con la radioterapia, quali il glioblastoma e il carcinoma mammario. Abbiamo quindi sottoposto le cellule derivate da questi tumori a protocolli radioterapeutici equivalenti a

quelli praticati ai pazienti. Allo stesso tempo abbiamo messo a punto un protocollo in cui la radioterapia è stata combinata con un farmaco capace di bloccare MET. Abbiamo così osservato che l'inibizione farmacologica del gene ha compromesso le capacità delle cellule tumorali di difendersi dalla radioterapia. Il trattamento combinato ha perciò eliminato le cellule tumorali in modo più efficace del semplice trattamento radioterapico.

Questi studi hanno un valore «preclinico», perché forniscono la dimostrazione di principio che un farmaco, ancora in fase sperimentale ma pronto per essere somministrato ai pazienti (l'inibitore di MET), potenzia gli effetti della radioterapia. In una fase immediatamente successiva, attraverso studi clinici controllati, studieremo se l'inibitore del gene MET possa rendere più rapidi e duraturi gli effetti della radioterapia.

Mentre gli studi clinici sono in fase di allestimento, le ricerche continuano in laboratorio. Come osservato da esperti di radiobiologia che hanno commentato il nostro lavoro, è molto probabile che l'oncogene sia attivo nelle «cellule staminali del cancro» e che i farmaci anti-MET siano capaci di abbatterne la resistenza alle radiazioni, favorendone l'eliminazione.



La terapia
Nelle sue forme più avanzate offre importanti vantaggi rispetto ad altre modalità: uno di questi è la possibilità di concentrare gli effetti distruttivi delle radiazioni sul tumore lasciando pressoché intatti i tessuti sani

Carla Boccaccio
Patologa clinica

RUOLO: E' PROFESSORESSA DI ISTOLOGIA ALL'UNIVERSITA' DI TORINO E «GROUP LEADER» DELLA DIVISIONE DI ONCOLOGIA MOLECOLARE ALL'IRCCS DI CANDIOLLO (TORINO)