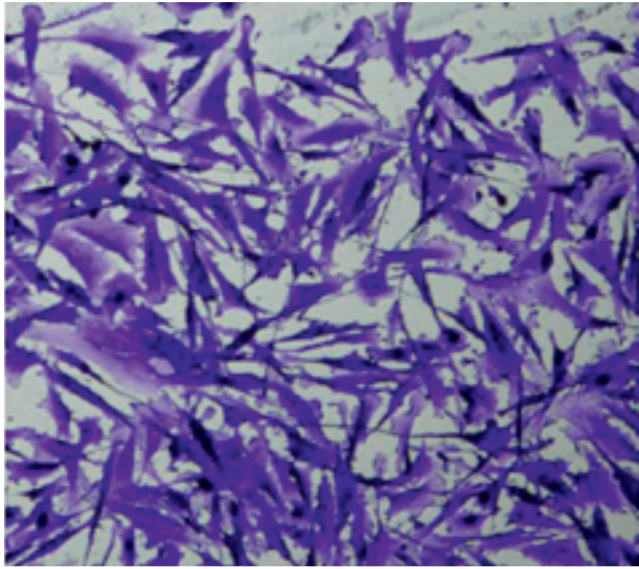


L'intervista ►► Stefano Landi, ricercatore dell'Università di Pisa

Caccia aperta ai geni responsabili della crescita del mesotelioma

Continua la serie di servizi dedicati alle ricerche scientifiche sul mesotelioma. Affrontiamo in questo numero il lavoro svolto dalla équipe del dottor Stefano Landi del CESME, il Centro Polidisciplinare per la Ricerca, la Prevenzione, la Diagnosi e il Trattamento del Mesotelioma Pleurico Maligno e delle altre Neoplasie Amianto Correlate della Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana.



gli altri studi...

SU WWW.MONFERRATO.IT IN «PROCESSO ETERNIT» I servizi pubblicati nei mesi dal nostro giornale scorsi si possono rileggere sul nostro sito www.monferrato.it

RICERCA 1/I 15 MICRO-RNA DEL MAL D'AMIANTO Panoramica delle principali ricerche e sperimentazioni svolte dai ricercatori che collaborano con la Fondazione Buzzi Unicem.

RICERCA 2/L'ORMONE CHE FA VIVERE DI PIÙ Le donne affette da mesotelioma hanno una prognosi e sopravvivenza migliori. Pare che la causa sia un recettore ormonale che agisce come soppressore della proliferazione cellulare in diverse patologie tumorali: chi esprime questo tipo di recettore vive più a lungo e stimolando la sua attività il tumore cresce molto più lentamente. Se ne sta occupando l'équipe della dottoressa Laura Moro dell'Università di Novara.

RICERCA 3/UNA PROTEINA RALLENTA IL TUMORE? Si chiama eIF6 ed è una delle proteine sotto «stretta sorveglianza» perché si ritiene che potrebbe avere un ruolo significativo nella crescita delle cellule tumorali del mesotelioma. È lo studio che sta conducendo l'équipe di Stefano Biffo, responsabile dell'Unità di Istologia Molecolare dell'Istituto San Raffaele di Milano.

Ma ha portato a qualcosa? Abbiamo individuato un manipolo di geni interessanti su cui intendiamo pubblicare un lavoro specifico.

Immagino che le anticipazioni non siano la sua passione... ma ce ne dica uno! Il gene della mesotelina - che è abbastanza conosciuto - è apparso up-regolato in una certa quota di pazienti e lo abbiamo ulteriormente studiato in collaborazione con l'équipe del prof. Justin Stebbing, collaboratore del Department of Surgery and Cancer, dell'Imperial College di Londra.

Perché in collaborazione? Perché abbiamo utilizzato le tecniche apprese nel gruppo di Stabbing per «spegnere» un gene e vedere cosa succede.

E che è successo? Nelle linee cellulari che esprimono mesotelina facendo il silencing del gene si riduce enormemente il potenziale maligno: crescita cellulare ridotta, aumento della apoptosi (morte cellulare) utilizzando il cisplatino.

Senta, se ho capito bene tutto ciò significa che i farmaci normalmente utilizzati diventano più efficaci e che la malattia diventa «stabile», cessa di progredire. Un risultato notevole, mi pare... Già, in vitro... Questo suggerirebbe che la mesotelina potrebbe essere un target terapeutico su alcuni pazienti, circa il 50%, che la sovraesprimono.

Sinceramente... non è che la mesotelina sia proprio una novità! Anni fa un informatore farmaceutico mi aveva proposto di scrivere un articolo su un kit per misurarla, come campanello di allarme. Non



Una foto del gruppo di ricerca che fa capo a Stefano Landi. Da sinistra Ombretta Melaiu, Monica Cipollini e Sonia Garritano. Dietro Landi e la professoressa Federica Gemignani

ne avevo fatto nulla...

È vero. Nonostante non si sappia chiaramente cosa faccia, la mesotelina è utilizzata come uno dei più promettenti «marcatori» diagnostici. È noto che nel siero delle persone affette c'è una elevazione (fino a 7-10 volte) di un piccolo frammento della mesotelina che viene rilevato in circolo e può essere proposto come marcatore per la sorveglianza delle persone esposte. Il test però non è molto specifico, perché ci sono pazienti senza alcuna crescita e persone sane che possono mostrare incrementi di circa 3 volte. Attualmente si misurano i livelli di mesotelina nelle persone ad alto rischio (ex-esposti ad amianto), nella speranza di poter intervenire precocemente con cure che potrebbero essere più efficaci.

Ma la novità...?

La mesotelina sembrerebbe avere un ruolo attivo nello sviluppo del tumore e potrebbe rivelarsi un importante bersaglio terapeutico. «Spegnendola» si potrebbe rallentare lo sviluppo della malattia.

E la seconda linea di ricerca? Riguarda ancora «il test» della mesotelina nel monitoraggio delle persone sane, ma esposte ad amianto. Abbiamo comin-

ciato a capire come si potrebbe migliorare la sensibilità e la specificità di questo test nel monitoraggio di persone ad alto rischio (ex-esposti ad amianto). Sembra ci siano soglie individuali in relazione a due polimorfismi genetici che modulano il livello «basale» di mesotelina.

Polimorfismi...?

Il polimorfismo è una variazione nella sequenza dei geni che si scontra con frequenza significativa nella popolazione. Sono due

IL «SILENCING»
Una tecnica che consente di «spegnere» un gene alla volta

tino o ad altri farmaci più innovativi come l'Imatinib o la Gemcitabina.

Come può essere utile questo tipo di scoperta?

Ci sono resistenze legate a mutazioni che rendono il target non più disponibile. Stiamo creando linee cellulari resistenti sia all'Imatinib che alla Gemcitabina e al Cisplatino per vedere con studi genetici quali target sono mutati nelle linee resistenti.

E a quel punto si cercherà di aggirare il problema... Ma come?

Le strategie vengono suggerite dai risultati stessi. Dipende dal tipo di mutazione. Una tipica resistenza identificata nelle cellule del cancro colonrettale - solo per fare un esempio - viene dalla estromissione del farmaco tramite una «pompa» che si trova sulla membrana cellulare e che è deputata a espellere fuori sostanze non desiderate. Per questo il farmaco identificato come estraneo fatica a raggiungere una concentrazione utile dentro la cellula. Ci sono farmaci che possono bloccare questa «pompa» e far aumentare le dosi efficaci di chemioterapico dentro le cellule tumorali. Ma questo, ripeto, è solo un esempio...

CASALE MONFERRATO

Massimiliano Francia

Dottor Landi da quanto tempo si occupa di mesotelioma? Vado a memoria, ma lavoriamo su questo forma di neoplasia almeno dal 2003. Le mie ricerche erano iniziate in Francia, quando lavoravo all'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), poi ero entrato in contatto con l'Istituto Tumori di Genova e successivamente con il dottor Luciano Mutti.

Di che studi si tratta?

Inizialmente erano studi sulla suscettibilità individuale, cercando marcatori genetici legati al rischio. Lavori realizzati grazie al finanziamento della Fondazione Buzzi e dell'NIH (il National Health Institute americano). Ultimamente abbiamo privilegiato altre linee di ricerca e il nostro impegno su questo patologia è ulteriormente incrementato con il coinvolgimento nelle ricerche di una dottoranda, Chiara De Senati e di una post-dottoranda, Ombretta Melaiu.

E cosa fate in particolare?

Le linee di ricerca sono tre...

Ce le spiega? In un linguaggio comprensibile a tutti? Certamente. La prima linea di

IL VETRINO

Nell'immagine sopra - scattata con un microscopio ottico da Ombretta Melaiu all'Imperial College - sono visibili cellule di mesotelioma (con la caratteristica forma stellata) colorate con «cristallo violetto», che consente di evidenziarle meglio e di valutarne la vitalità (quelle morte non si colorano).

ricerca mira a studiare i geni che sono aberrantemente regolati nel mesotelioma.

Aberrantemente?

Geni normalmente espressi nei tessuti sani che fanno parte dei meccanismi normali di regolazione del ciclo cellulare ma che - se aumentano o diminuiscono di «livello» - possono influire sull'insorgenza e lo sviluppo del cancro. Abbiamo svolto uno screening di questi geni valutando l'espressione genica in tessuti di mesotelioma e confrontandola con tessuti sani, come controllo.

Senta, trattate molti casi di mesotelioma?

A Pisa vengono seguiti più della metà di tutti i casi di mesotelioma della Toscana, oltre ad un monitoraggio continuo e attento di quasi un migliaio ex-esposti.

Mi stava parlando dello screening...

Sì, le stavo dicendo che abbiamo svolto uno screening sistematico di circa 150 geni per capire se fossero o no deregolati.

... che funzionano male e causano lo sviluppo del tumore? Esatto... Come dicevamo...

E il risultato dello screening?

Sto portando a esiti interessanti in corso di validazione con sperimentazioni ad hoc.

Ma la prudenza è d'obbligo...

Sicuramente, perché in vitro e in vivo le risposte possono cambiare anche in modo radicale. È in ogni caso opportuno verificare il meccanismo su linee cellulari diverse fra loro.



L'audizione della casalese Giovanna Patrucco durante il processo di 1° grado al Tribunale di Torino. Sotto: la locandina della fiaccolata

Amianto Il 14 febbraio inizia il procedimento in Corte d'Appello a Torino

Giustizia, secondo round!

Giovedì 7 febbraio fiaccolata per ribadire l'impegno

L'AFEVA «La cittadinanza, i giovani, le associazioni, i familiari partecipano»

CASALE MONFERRATO

Comincia nel giorno di San Valentino - il 14 febbraio - il processo d'Appello Eternit. Il secondo grado di giudizio rappresenta una fase di fondamentale importanza per la giustizia sulla vicenda Eternit perché la Corte d'Appello dovrà riesaminare il verdetto alla luce delle obiezioni sollevate sia dalla difesa, sia dalla Procura, sia dalle parti civili e valutare se vi siano o meno i presupposti per una riformulazione della sentenza. La condanna stabilita dal giudice in prima battuta (16 anni di carcere) è infatti stata impugnata dalle difese dei due imputati, lo svizzero Stephan Schmidheiny e il belga Louis de Cartier, ritenuti responsabili dal Tribunale di Torino di disastro doloso permanente e omissione dolosa di misure antinfortunistiche, che continuano a proclamarsi non colpevoli, minimizzando le proprie responsabilità nella dirigenza della multinazionale dell'amianto, che se-



condo l'accusa e il tribunale, era invece di loro proprietà. Accettare la condanna senza impugnarla avrebbe del resto significato acconsentire

che diventasse definitiva ed esecutiva, con la probabilità che venisse spiccato un mandato di cattura internazionale. E proprio per l'enorme importanza che la sentenza di secondo grado assume per la vicenda amianto non solo per Casale e l'Italia ma per il mondo intero l'AFEVA e i sindacati invitano a «rafforzare l'impegno di lotta e di partecipazione della nostra comunità territoriale fino al pieno raggiungimento dei nostri obiettivi di giustizia». Per questo hanno deciso di promuovere una manifestazione pubblica con la fiaccolata giovedì prossimo, 7 febbraio. Il ritrovo è previsto in piazza Castello a Casale alle 17,45. Verso le 18 il corteo si muoverà snodandosi per le vie del centro cittadino. «È molto importante partecipare alla fiaccolata - dice Romana Blasotti, presidente dell'AFEVA - per non dimenticare e per essere presenti a fronte al grande lavoro dei magistrati di Torino. La lotta non è finita, abbiamo ancora tanto da lavorare per ottenere giustizia, ricerca e bonifica... per non dimenticare. Invito tutti a non mollare e a partecipare come sempre fino a non dover più soffrire per l'amianto».

mas.fra.

UNA SANITA' DALLA PARTE DELLA SOFFERENZA

Prevenzione, ricerca, umanità e diritti

Cristina BARGERO Daniele BORIOLI

Ernesto BERRA

Ignazio MARINO

Lunedì 4 febbraio. Ore 18:00
Salone del Parco del Po
Viale Lungo Po - Gramsci, 10 - Casale Monf.to

Partito Democratico

committente responsabile: Guido Ratti