

R2/LA COPERTINA

Buono o no, il sangue non mente
il test ematico svela ogni malattia

ELENA DUSI

È il primo luogo in cui le malattie, anche in assenza di sintomi, lasciano le loro tracce. Così, dopo decenni di studi, i ricercatori americani (e quelli italiani) hanno scoperto cosa può (e potrà) fare un semplice test ematico: individuare i tumori, le malformazioni dei bambini e, forse un giorno, l'Alzheimer e le altre demenze senili. Sostituendosi a biopsie e amniocentesi

Il sangue non mente

ELENA DUSI

LE MALATTIE non vengono mai in silenzio, anche quando sembrano senza sintomi. È il primo luogo in cui lasciano le impronte è il sangue. Come bottiglie in mezzo al mare, migliaia di messaggi in codice sul nostro stato di salute scorrono all'interno delle vene. Decifrarli non è semplice, ma a leggerne la lingua i ricercatori stanno imparando sempre meglio. Il guadagno che si può ottenere è infatti straordinario. Individuare tumori, malformazioni dei bambini, forse un gior-

no anche Alzheimer e altre demenze senili con un semplice esame del sangue può rivoluzionare non solo la diagnosi, ma anche il trattamento e quindi le possibilità di guarigione.

In un sistema pervasivo come quello circolatorio finiscono cellule provenienti da tutti gli organi del corpo, frammenti di materiale genetico, proteine che sono i prodotti di scarto di processi metabolici, di replicazioni e di morti cellulari avvenuti chissà dove. Non c'è periferia che non venga toccata da questa rete di smistamento. E per individuare la presenza di tumori o effettuare diagnosi prenatali nelle madri che rischiano di avere

un figlio *down* il test del sangue è già una tecnica matura, prontane nei prossimi anni a soppiantare procedure invasive come le biopsie degli organi colpiti dal tumore o l'amniocentesi in gravidanza. La frontiera, ancora tutta da verificare, riguarda invece la diagnosi di malattie del cervello come Alzheimer, depressione, demenze senili, psicosi.

La diagnosi prenatale è stato il punto di partenza di queste ricerche. Negli anni Settanta ci si accorse che alcune cellule dei bambini finiscono non si sa come nel sangue della madre (e vi restano per decenni). Ma solo dopo aver imparato a leggere il Dna umano (intorno al 2000) e a farlo a velo-

cià stratosferiche (in questi ultimi anni) è stato possibile usare questo materiale genetico per scoprire se il bimbo che nascerà ha la sindrome di *Down*. Il test del sangue, a differenza dell'amniocentesi, è in grado di rivelare un numero ancora ridotto di difetti genetici. Ma è solo questione di tempo perché la sua portata si allarghi. L'università della California a San Francisco all'inizio di aprile ha dimostrato che l'analisi del sangue materno è più efficace di amniocentesi e villocentesi, esami che portano con sé un rischio minimo di perdere la gravidanza. Su 16 mila donne studiate, 38 portavano in grembo un figlio *down*. Il test del

sangue le ha individuate tutte, mentre gli esami tradizionali ne hanno persi 8, hanno pubblicato i ricercatori sul *New England Journal of Medicine*.

Ma è nell'enorme battaglia contro il cancro che oggi si stanno concentrando gli sforzi per leggere l'impronta scritta dalla malattia sul sangue. Da un lato c'è la prospettiva di diagnosticare il tumore prima che dia sintomi, e con un semplice prelievo. Dall'altro la possibilità di monitorare, passo dopo passo, l'efficacia di una cura. «Il tumore è una malattia che cambia continuamente durante il trattamento. Il vantaggio dei test del sangue è poter verificare come varia la biologia del tumore in tempo reale, invece di dover ripetere una procedura invasiva e costosa come la biopsia tradizionale», spiega Massimo Cristofanilli, oncologo della Thomas Jefferson University di Philadelphia.

Ai congressi lo scienziato presenta il caso di una paziente che si è ammalata di cancro al seno nel 2007, a 55 anni. Nel 2013 la prima analisi del sangue ha mostrato che nel Dna del tumore c'era l'alterazione di un gene pericoloso, capace di far accelerare la malattia. Alla sua terapia è stato subito aggiunto un nuovo farmaco, più aggressivo. Il tumore è rallentato e la successiva analisi del sangue ha mostrato una riduzione della quantità di Dna alterato. Ma in un nuovo prelievo, a settembre del 2014, sono comparse nuove, numerose alterazioni contro le quali i farmaci precedenti erano evidentemente poco efficaci. Dopo l'esame del sangue, anche la Pet ha confermato l'aggravamento. Subito i farmaci sono stati adattati per rispondere all'avanzamento del tumore. «La concordanza fra le biopsie tradizionali e i test del sangue oggi raggiunge quasi il 90%», conferma Cristofanilli.

Negli Stati Uniti le sperimentazioni delle "biopsie liquide" sono ormai avanzate e coinvolgono migliaia di pazienti, in genere in fase di metastasi. Quando i *trial* saranno completati — fra circa un paio di anni — i test del sangue diventeranno disponibili per tutti. Per tumori difficili da individuare in fase precoce come pancreas e ovaio i prelievi potrebbero rappresentare un salvavita. Ma più in generale osservare a tu per tu l'evoluzione del cancro potrebbe mettere in discussione il sistema delle cure attuali. Analizzando nel sangue il Dna rilasciato dal tumore della prostata, Paul Workman e i suoi colleghi dell'*Institute of Cancer Research* di Londra si sono accorti che alcuni farmaci rischiano

addirittura di selezionare le più resistenti fra le cellule del tumore.

Qualora questo avvenisse, solo una biopsia liquida permetterebbe di mutare subito rotta nella cura. La ricerca è stata pubblicata a settembre dell'anno scorso su *Science Translational Medicine*. «Sappiamo che le cellule del tumore possono evolversi e cambiare con il tempo», racconta Workman. «Questo potrebbe permettergli di diventare resistenti ai farmaci che usiamo per combatterle. Per evitarlo, è fondamentale analizzare periodicamente dei campioni del tumore, ma questo è molto difficile con le biopsie tradizionali. I test del sangue ci permettono di evitare che un trattamento favorisca la selezione delle cellule più cattive».

Se gli Usa sono all'avanguardia in un settore della medicina ad alta tecnologia (la lettura rapida del Dna ha bisogno di sequenziatori avanzati e l'analisi dei dati di computer potenti), l'Italia non sfigura certo al loro cospetto. L'Istituto Tumori di Milano e l'Istituto Europeo di Oncologia hanno appena sperimentato due "biopsie liquide" che cercano nel sangue tracce molto piccole di materiale genetico dei tumori del polmone. Le "pistole fumanti" che indicano la presenza di un cancro sono molecole chiamate microRna. Le sperimentazioni, finanziate dall'Associazione per la Ricerca sul Cancro (Airc), dalla fondazione Monzino e dalla fondazione Veronesi sono state effettuate a Milano su un gruppo di forti fumatori. «Incrociando i dati della Tac spirale con quelli del test del sangue abbiamo individuato i microRna utili per la diagnosi precoce e il monitoraggio

della malattia», dice Gabriella Sozzi, direttrice del laboratorio di genetica dei tumori dell'Istituto Tumori. «I microRna non vengono rilasciati solo dalle cellule tumorali, ma dall'organo stesso, che una volta colpito reagisce alla malattia e si prepara a ospitarla». L'Istituto Tumori è alla ricerca di altri mille volontari, forti fumatori di almeno 50 anni, per portare avanti la sua sperimentazione (informazioni su www.biomild.org). Rispetto alla Tac spirale, costosa e non sempre precisa (potrebbe vedere tumori che non esistono), i test del sangue promettono di risparmiare, tempo, ansia e denaro. «Se oggi ci vogliono 10 mila Tac per diagnosticare 100 tumori — spiega Fabrizio Bianchi, responsabile del laboratorio di genomica e bioinformatica dell'Istituto europeo di oncologia — domani facendo uno screening preliminare con i mi-


croRna ne basteranno solo 3.108».

© RIPRODUZIONE RISERVATA


“A Milano l'Istituto tumori cerca mille volontari over 50 per sottoporsi agli esami sperimentali”

Rispetto alla Tac i nuovi prelievi promettono di far risparmiare tempo, ansia e denaro


I nuovi test



Diagnosi dei tumori (sostituiscono biopsie)




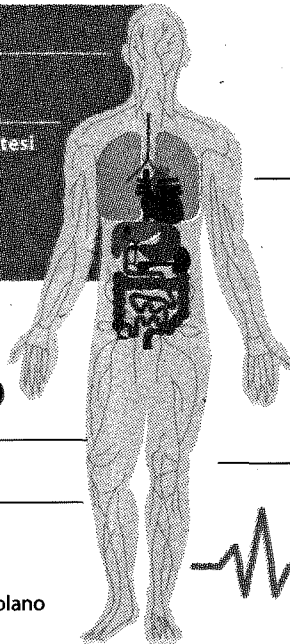
Diagnosi prenatali (sostituiscono amniocentesi e villocentesi)



Diagnosi delle demenze senili (ancora in fase di studio)

Come funzionano le diagnosi dei tumori (o "biopsie liquide")

- 
- I tumori rilasciano nel sangue le loro tracce:
- 
- Intere cellule
- 
- Frammenti del loro Dna
- Micro Rna (piccole molecole che regolano l'espressione dei geni)



Cosa permettono di fare

Diagnosi precoce
le tracce dei tumori nel sangue compaiono prima che la malattia manifesti i sintomi

Trattamento personalizzato:
a differenza delle biopsie tradizionali, i test del sangue possono essere ripetuti spesso. Le terapie possono essere adattate all'evoluzione della malattia

