

Il beneventano Antonio Iavarone e sua moglie Anna Lasorella, da anni tra i più celebri scienziati italiani all'estero, protagonisti di una ricerca destinata ad accelerare la lotta al più pericoloso cancro, il glioblastoma: scoperti i meccanismi della proteina ID2, che favorisce la crescita delle cellule cancerogene e le protegge dalle terapie mediche più avanzate

Due «cervelli» per curare il cervello

LA SCOPERTA

Mario Pappagallo

Uno dei tumori al cervello peggiori, perché difficile se non impossibile da curare, sembra aver svelato i suoi segreti. E questo avvicina il momento della sua sconfitta. Un team guidato da scienziati italiani da anni negli Stati Uniti ha individuato il meccanismo che favorisce il mantenimento delle cellule staminali neoplastiche del glioblastoma. Cuore di questo meccanismo è una proteina, chiamata ID2, in grado di attivare una cascata di eventi che promuovono sia lo sviluppo sia la progressione del male. È ormai una decina d'anni che l'attenzione dei ricercatori si è accentrata sulle staminali del cancro. Le peggiori, si nascondono alle cure, attivano i meccanismi di resistenza, ridanno vita al tumore in modo più forte di prima. Sono, in generale, queste cellule il segreto dell'incurabilità di un tumore, individuarle disinnescandole significa la vittoria.

Quelle del glioblastoma sono state smascherate nei loro segreti da coloro, italiani, che praticamente studiano questo cancro da una vita. Primi passi in Italia, a Roma, poi da decenni alla Columbia University di New York: Antonio Iavarone e Anna Lasorella. La rivista scientifica *Nature* ne consacra ora l'ennesima vittoria. Il team ritiene - e *Nature* riporta - che «disattivando» la proteina ID2 potrebbe essere possibile bloccare la crescita del tumore e i suoi ritorni di fiamma. Un obiettivo cui il team sta già lavorando. Il glioblastoma è il tumore più aggressivo che si sviluppa nel cervello: 2-3 nuovi casi all'anno ogni 100mila abitanti. Uno di quelli che l'Agenzia internazionale per la ricerca contro i tumori (Iarc) nel 2011 ipotizzò come collegabile con i campi elettromagnetici di radiofrequenza, cioè quelli emessi dai cellulari. Curarlo, come detto, non è facile. In molti casi è impossibile. E può avere inneschi diversi. E chi ne resta colpito è ancora da considerare un malato orfano di cura,

che nel 100% dei casi sviluppa una ricaduta entro 2 anni. Ricaduta che accorcia poi l'aspettativa di vita.

Contro questo tumore, appunto, da anni combatte la coppia di ricercatori italiani probabilmente più famosa al mondo. Iavarone e Lasorella, marito e moglie, «cervelli» in fuga, sempre insieme anche come firma sulle principali riviste scientifiche

mondiali. Nel 2012, per esempio, avevano già scoperto (pubblicazione su *Science*) un gene «mostro», inesistente naturalmente, derivato dall'unione per mutazione di due geni singoli: FGFR e TACC. Un bi-gene abnorme, presente solo nelle cellule tumorali. Causa della produzione della proteina che da sola è causa del glioblastoma. Bloccata lei, bloccato il tumore. E questo è quanto accaduto in vitro e su topi.

«Adesso - spiega Iavarone - stiamo cercando di disattivare farmacologicamente la proteina collegata alle staminali, per bloccare la crescita della malattia». La proteina ID2 agisce favorendo la riproduzione di una popolazione di cellule, le staminali tumorali, che danno inizio alla malattia, ne sostiene la crescita generando sempre nuove cellule e viene difficilmente eliminata anche da terapie molto aggressive come radioterapia e chemioterapia. L'importanza di questo studio consiste nell'identificazione dei meccanismi che attivano ID2, ma anche nella scoperta di come la proteina, quando è 'accesa' nel tumore umano, agisce per promuovere la crescita incontrollata delle staminali tumorali.

«Il nostro lavoro - interviste Lasorella, ricercatrice e docente di Pediatria e Patologia alla Columbia University e responsabile con Iavarone della supervisione del gruppo di scienziati che hanno firmato la pubblicazione su *Nature* - ha stabilito che ID2 rimane attiva a causa della ridotta concentrazione di ossigeno nel tumore in espansione. Quando è presente in forma inappropriatamente attiva, ID2 è in grado di bloccare il sistema di distruzione di due proteine chiamate Hypoxia Inducible Factor (Hif) alfa 1 e 2, della cui azione le cellule staminali tumorali si servono per sopravvivere in mancanza di livelli adeguati di ossigeno e nutrimenti». In pratica, ID2

«consente alle cellule più maligne del glioblastoma di adattarsi a condizioni sfavorevoli, sopravvivere anche in condizioni estreme e continuare a moltiplicarsi senza perdere l'identità staminale», spiega Lasorella. «È evidente - riprende Iavarone - che la disattivazione di ID2 priverebbe il tumore di un circuito indispensabile al suo mantenimento».

«Capire la sequenza di eventi di cui il glioblastoma, e probabilmente anche altri tumori umani, si sono dotati affinché il cancro continui a vivere - precisa Iavarone - è un passo importante verso nuove strategie di cura. Tuttavia, non è ancora una cura, ulteriori studi sono necessari prima che possa tradursi in terapia».

Insomma, il risultato è promettente, ma il lavoro alla Columbia sta già andando avanti. «Al momento - spiega Iavarone - stiamo perseguendo screening di composti chimici (quindi potenziali farmaci anti-tumorali) sia in simulazioni matematiche al computer che sperimentalmente. Questi screening sono basati

sulla nostra scoperta che la proteina ID2 deve legarsi alla proteina VHL per favorire la crescita delle cellule staminali tumorali. Pertanto, come abbiamo potuto osservare in laboratorio con strumenti genetici, un farmaco che blocca il legame tra ID2 e VHL, di cui ora conosciamo tutti i dettagli molecolari, potrà avere un eccezionale valore. Questi studi - conclude - sono tuttora in corso». La via era stata aperta nel 2012 dalla scoperta del bi-gene Fgfr-Tacc, frutto della mutazione e presente solo nei tessuti malati causa del tre per cento dei glioblastomi. Via via i meccanismi sono stati messi a fuoco. Andando a leggere il Dna dei tumori, le impronte digitali dei killer, molti misteri si sono chiariti e sempre più sottogruppi di uno stesso cancro vengono identificati, trovan-

do poi la chiave per sconfiggerli. In una logica di «personalizzazione» della cura. Iavarone, «papà» dei geni del glioblastoma ci crede: una «pallottola magica» contro il glioma è obiettivo

perseguibile. Spiega: «Già quando studiavamo il bi-gene abbiamo visto che la cellula tumorale "muore" quando blocchiamo l'attività di FGFR-TACC. Lo abbiamo visto nel topo e abbiamo iniziato studi clinici nei pazienti con

glioblastoma dipendente dalla fusione dei due geni». Sono solo un tre per cento, però. Il problema erano tutti gli altri. Che ora hanno nuove speranze dopo la scoperta di ID2 e di come bloccarla.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

I tempi della malattia

Può colpire sia bambini che anziani La sopravvivenza non oltre i 48 mesi

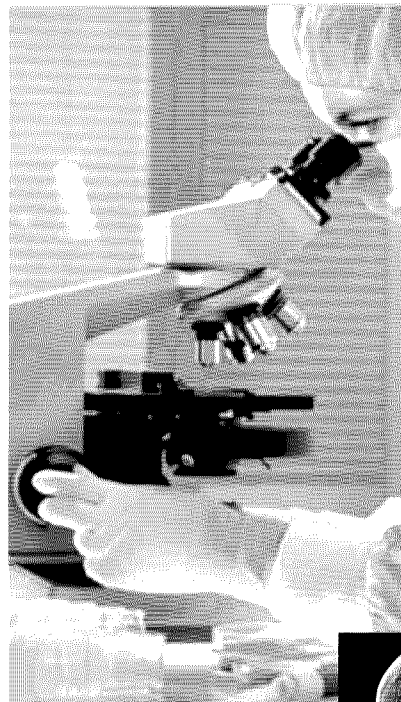
Il glioblastoma è il tumore più frequente e maligno del cervello. Colpisce a tutte le età, inclusi i bambini, ma è più frequente tra i 45 e i 70 anni. Purtroppo la chirurgia, combinata ai trattamenti radio e chemioterapici, non è ancora in grado di

curare e la sopravvivenza è inferiore ai due anni. Per questo aumentare le conoscenze sui meccanismi che promuovono il glioblastoma e lo rendono così difficile da curare è l'unica

strada per poterlo aggredire più efficacemente. In condizioni normali, la proteina ID2 viene disattivata quando le cellule smettono di dividersi e si differenziano. Nel glioblastoma, invece, è molto attivata.

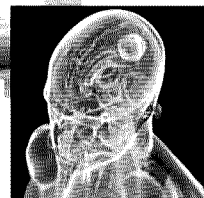


GLI ESITI
DELLO STUDIO
RIPORTATI
DALLA RIVISTA
«NATURE»



I volti
Antonio Iavarone e
Anna Lasorella,
gli scienziati
autori della
scoperta

SPERANZA
CONTRO
LA PIÙ GRAVE
PATOLOGIA
CEREBRALE



ORA L'OBIETTIVO
È TROVARE
UNA SOLUZIONE
FARMACOLOGICA
PER INTERVENIRE
SULLE STAMINALI

NEL 2012 AVEVANO
GIÀ SCOPERTO
IL «GENE-MOSTRO»
PRESENTE SOLO
NELLE CELLULE
TUMORALI