



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI MEDICINA, CHIRURGIA E ODONTOIATRIA
Polo Universitario S. Paolo

IL DIRETTORE

Cancro, le nuove frontiere terapeutiche nascono dai risultati della ricerca molecolare.

Il Dipartimento di Medicina Chirurgia e Odontoiatria dell'Università degli Studi di Milano fa il punto sulle novità nella ricerca e nella terapia.

MILANO. Mercoledì 1 dicembre, presso il Dipartimento di Medicina Chirurgia e Odontoiatria dell'Università degli Studi di Milano, si svolge una giornata dedicata alla ricerca in ambito oncologico. L'evento, **"Hot Topics in Oncologia"**, coinvolgerà ricercatori clinici e di base appartenenti sia al Dipartimento dell'Università degli Studi di Milano sia ad altri importanti istituzioni dell'area milanese impegnati nella ricerca oncologica. Il programma prevede la presentazione di letture magistrali sugli argomenti più attuali, tenute da ricercatori esperti, tra i quali:

Silvio Garattini	Istituto Mario Negri - Milano
Pier Paolo Di Fiore e Salvatore Pece	IFOM-DMCO - Milano
Emilio Bajetta e Paolo Radice	Istituto Nazionale dei Tumori - Milano
Silvano Bosari, Lidia Larizza e Paolo Foa	DMCO - Milano
Massimo Locati	istituto Clinico Humanitas - Milano

Anche i ricercatori più giovani presenteranno i loro lavori e in uno spazio poster sarà possibile esporre i risultati di ricerche ancora in fase di realizzazione. "Il Workshop Hot Topics in Oncologia è stato progettato come un'occasione per incontrarci con scienziati, docenti, giovani ricercatori e studenti dell'area milanese sul tema dell'oncologia per favorire e valorizzare le nostre collaborazioni scientifiche, iniziando dal dialogo e dal confronto tra gruppi di ricerca milanesi, come l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, l'Istituto Nazionale Tumori, l'Istituto Clinico Humanitas, strutture di grande rilievo nel panorama scientifico nazionale e internazionale" - afferma la Prof. **Anna Maria Di Giulio**, direttore del Dipartimento.

"Il nostro è il più ampio Dipartimento, in termini di numerosità di ricercatori e docenti, dell'Ateneo milanese e comprende il Polo Universitario San Paolo, sede del corso di laurea in Medicina e Chirurgia e il Campus di ricerca biomedica IFOM-IEO, centro di eccellenza nella ricerca sul cancro. Al suo interno operano ricercatori con competenze specialistiche nell'ambito della medicina rigenerativa, delle malattie cardiovascolari, delle malattie infettive e delle malattie rare; per queste ultime siamo Centro di Riferimento della Regione Lombardia.

Questo evento rappresenta sia per i ricercatori più affermati sia per i nostri giovani ricercatori un'occasione di confronto sui temi più innovativi della ricerca oncologica: i nuovi approcci molecolari e le nanotecnologie necessarie per svelare i meccanismi della trasformazione tumorale, le cellule staminali, i farmaci biologici e la terapia personalizzata, la predisposizione genetica allo sviluppo di neoplasie" - prosegue la Prof. Di Giulio. "Mi auguro che l'evento possa favorire proficui scambi di idee per l'avvio di nuovi progetti e fruttuose collaborazioni" conclude il Direttore del Dipartimento.

Anticipiamo parte dell'intervento di **Paolo Di Fiore**, Professore Ordinario di Patologia Generale presso il Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria dell'Università degli Studi di Milano.

Prof. Di Fiore, di che cosa si occupa il suo Dipartimento?

"Prevalentemente di carcinoma mammario e del polmone."

Si sente più spesso parlare di rivoluzione in ambito oncologico e, in alcuni casi, di raggiungimento di importanti traguardi. Perché adesso e a che traguardi ci si riferisce?

“Oggi stiamo vivendo un importante periodo storico-scientifico. A cinquant’anni dalla scoperta del DNA, stiamo riportando “il paziente al centro” delle cure, a un’umanizzazione della medicina dal punto di vista psicologico ma soprattutto biologico. Ogni paziente è un caso a sé, e finalmente stiamo cominciando a conoscerli in maniera soggettiva, con la prospettiva – in tempi ragionevoli – di trattarli come tali, con cure del tutto personalizzate. E’ oramai risaputo che i farmaci hanno effetti diversi a seconda del profilo genetico del singolo. Queste informazioni ognuno di noi le porta con sé, bisogna solo imparare a leggerle e ad agire di conseguenza, soprattutto nella somministrazione di farmaci altamente tossici come per esempio accade nel campo dell’Oncologia.”

Come?

“Come detto, il problema dei farmaci antitumorali non è l’efficacia, ma la tossicità. Come ottenere quindi farmaci che ne producano meno? Seguendo varie strade. Una di queste è rappresentata dai farmaci molecolari, che colpiscono selettivamente le alterazioni presenti nelle cellule tumorali. Visto che queste alterazioni non sono presenti nelle cellule normali, i farmaci risultano meno tossici. La seconda è la “stratificazione molecolare” della malattia. In pratica, identificando le alterazioni genetiche nel singolo paziente, siamo in grado di attuare terapie idonee per quel paziente specifico. Il Tarceva, farmaco usato per i malati di cancro al polmone, per fare un esempio, va somministrato solo su pazienti con l’EGFR mutato così come il Trastuzumab, utilizzato nel trattamento del carcinoma mammario, è efficace solo con il recettore HER2-positivo. Ma la prospettiva forse più interessante è quella di comprendere meglio, a fini terapeutici, il paziente e non solo la sua malattia. Di questo si occupa la farmacogenetica e la farmacogenomica, che eseguendo “fotografie” molecolari del paziente (non della malattia) ci indica come somministrare un farmaco (a che dosi, per esempio). Questo approccio non solo permette il miglior utilizzo di farmaci già a disposizione mentre se ne sviluppano di nuovi con gli approcci molecolari, ma ci permette anche la cura del paziente come un “unicum” individuo-malattia, piuttosto che curare la sola malattia. Il punto di arrivo è quello che chiamiamo “terapia personalizzata”. Va detto che questo non è ancora una realtà, ma le speranze sono che lo diverrà in tempi brevi” conclude il prof. Di Fiore.

Qual è la “macchina fotografica” molecolare?

Esiste oggi un metodo di sequenziamento del DNA, il Pyrosequencing, realizzato appositamente per studiare gli **SNPs** (mutazioni puntiformi o polimorfismi a singolo nucleotide). Sul DNA, composto da circa 3 miliardi di basi, basta una singola mutazione di uno dei 100.000 geni per modificare una delle proteine che danno suscettibilità a diverse malattie e/o diverse risposte ai farmaci. Più si studia in profondità e accuratezza, più si scopre l’importanza degli SNPs, che costituiscono il 90% delle mutazioni umane. Da qui la possibilità di indirizzare, attraverso test - che devono essere indispensabilmente di qualità – il dosaggio e quindi l’azione dei farmaci molecolari.

Questa è l’espressione della farmacogenetica e della farmacogenomica, scienze che studiano i fattori genetici alla base delle differenze nella risposta ai farmaci dei singoli pazienti, e che evitano un utilizzo spesso controproducente dei farmaci, causa di effetti collaterali troppo pesanti, talvolta letali. La rilevazione di queste mutazioni ha quindi un importante impatto nelle decisioni della pratica clinica: il farmaco giusto per il paziente giusto.

Come si è arrivati qui?

“Come detto,” continua il prof. Di Fiore, “dalla combinazione degli studi di genomica, di stratificazione molecolare della malattia e, speriamo sempre di più, dagli studi di farmacogenomica. Queste tecnologie avanzatissime ci offrono una miriade di nuove opportunità ma ci impongono scelte cliniche sempre più decise. Come la creazione di una nuova figura professionale, l’oncologo molecolare, indispensabile per un dialogo immediato ed efficace tra letto del malato e laboratorio. Figura di vasta competenza che ponga domande cliniche e al tempo stesso possieda le competenze necessarie per identificare gli itinerari di ricerca necessari alla soluzione delle domande stesse.”

Le terapie personalizzate costeranno di più? E i farmaci?

“E’ evidente che un paziente, se trattato in maniera più efficace e in tempi più rapidi, costa meno, sia per la migliore qualità della vita che gli si offre, sia per il minor periodo di degenza ospedaliera. E’ altrettanto ovvio che i farmaci molecolari sono costosi. Per ovviare al problema è necessaria un’inversione di rotta per quanto riguarda la ricerca e lo sviluppo. Oggi, per molti motivi, per un farmaco che arriva al paziente la casa farmaceutica ne studia cento che non hanno lo stesso successo, con la conseguente incidenza preponderante sui costi. Bisogna quindi ripensare il sistema e riportare in ambito accademico la ricerca e lo sviluppo farmacologico. Al momento il sistema è basato unicamente sul mercato e questo si concilia male, in molti casi, con le esigenze del paziente e dell’assistenza medica in generale. Occorre essere creativi, ed anche innovativi, per slegare, nei limiti del possibile, il sistema della scoperta farmacologica dalla pura ottica del mercato: qualcosa che forse abbiamo più possibilità di fare in Europa che in America.