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 equipe 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.

CASALE MONFERRATO

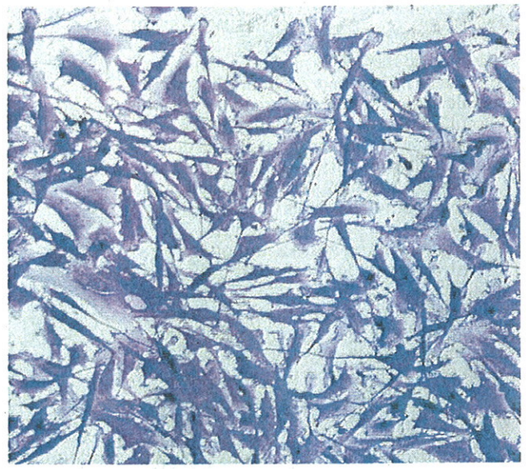
Massimiliano Francia

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



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 «cristal violet», che consente di evidenziarle meglio e di valutarne la vitalità (quelle morte non si colorano).

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?
Sta 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.

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'equipe 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'equipe di Stefano Biffo, responsabile dell'Unità di Istologia Molecolare dell'Istituto San Raffaele di Milano.

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

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'equipe 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 esprimevano 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 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 cominciato 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 riscontra con frequenza significativa nella popolazione. Sono due variazioni naturali che controllano il livello basale della mesotelina e che possono spigare - in parte - un livello elevato anche in assenza di patologia, consentendoci di capire i casi ambigui tra normalità e patologia.

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

E la terza linea di studi?
Riguarda la chemioresistenza, per individuare i geni che - mutando - possono rendere il tumore resistente al Cisplatino 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...