



# La guerra segreta tra metastasi e cellule immunitarie: "Adesso l'abbiamo filmata"

All'Istituto di Candiolo uno studio condotto con le biopsie liquide su alcuni casi di tumore al colon-retto "L'obiettivo finale è trovare una strada per sconfiggere il fenomeno della resistenza ai farmaci"

## ONCOLOGIA

ALBERTO BARDELLI  
ISTITUTO DI CANDIOLO - IRCCS

La battaglia che si ingaggia tra le metastasi di un cancro al colon e il sistema immunitario è stata «filmata» per oltre un anno grazie alla biopsia liquida, che consente di individuare il profilo genetico-molecolare del tumore a partire da un semplice prelievo di sangue. Non era mai successo.

Lo studio interamente italiano, concepito e coordinato all'Istituto di Candiolo-Irccs, è stato pubblicato sull'autorevole rivista scientifica «Cancer Cell» con il titolo: «Evoluzione radiologica e genomica delle metastasi durante il blocco di Her2 nel cancro del colon-retto». L'abbiamo messo a punto nel Laboratorio di oncologia molecolare e condotto con la ricercatrice Giulia Siravegna, dello stesso laboratorio, che si dedica allo sviluppo della biopsia liquida e ai meccanismi molecolari responsabili

delle recidive del tumore del colon-retto. È partito nel luglio 2015 e ha coinvolto le Università di Torino e di Milano, l'Ifom, il Niguarda Center di Milano e l'Istituto Oncologico Veneto di Padova.

### Punti di forza e debolezza

Una nuova frontiera della lotta contro il cancro è studiare in parallelo l'evoluzione del tumore e il sistema immunitario, analizzare le reciproche contromosse così da comprendere i punti di forza e i punti di debolezza del cancro e il terreno su cui snidarlo e combatterlo. A questo scopo abbiamo combinato la biopsia liquida a una nuova scienza, l'immunogenomica, e ricavato preziose informazioni. A Candiolo sono stati monitorati 30 pazienti affetti da cancro al colon retto con alterazione a carico del gene Her2. I pazienti erano parte del trial clinico «Heracles» che, sempre tra Candiolo e Niguarda, ha svelato l'efficacia della terapia anti-Her2 nei tumori metastatici del colon. Li abbiamo seguiti periodicamen-

te con la biopsia liquida, che può essere effettuata molto spesso e non comporta alcun rischio, al contrario della biopsia tradizionale.

L'obiettivo era comprendere lo scontro, le mosse e le contromosse delle cellule del tumore e di quelle del sistema immunitario: da un lato le metastasi, dall'altro i recettori delle cellule T, i Tcr, vale a dire il manipolo di assaltatori che vanno all'attacco delle metastasi. Nel sangue possiamo distinguere i frammenti di Dna circolante provenienti dal tumore rispetto a quelli provenienti dalle cellule sane. Quando i pazienti mostravano la comparsa di recidive, abbiamo analizzato il Dna tumorale circolante per scoprire

quali alterazioni molecolari potessero essere insorte ed essere quindi state causa della resistenza ai farmaci anti-Her2. Non solo: le biopsie liquide raccolte nel periodo di studio hanno permesso di osservare come le alterazioni fossero presenti anche mesi prima della progressione confermata radiologicamente.

La Tac, inoltre, ha mostrato quanto le lesioni tumorali rispondessero in modo diverso alla stessa combinazione di farmaci: alcune addirittura scomparivano, mentre altre crescevano. Per capire meglio il fenomeno è stato studiato in parallelo il tessuto neoplastico e il sangue di un paziente. È stata così osservata una grande eterogeneità molecolare tra le varie metastasi e all'interno di esse, fenomeno che spiega la diversa risposta a uno stesso trattamento farmacologico.

Ora la sfida va avanti: l'Airc, l'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, ha riconosciuto la validità della strada intrapresa a Candiolo e ha inserito il progetto nei sei in cui ha investito. Ci siamo posti come obiettivo di comprendere come il processo di metastatizzazione viene contrastato dal sistema immunitario. Abbiamo, infatti, notato che più un tumore muta e più diventa riconoscibile e attaccabile dal sistema immunitario e questa debolezza potrebbe essere sfruttata terapeuticamente.

### Progetto pluriennale

In un progetto, che durerà dai tre ai sette anni, pensiamo di sviluppare dei test da utilizzare nella pratica clinica che indichino quali sono le cure efficaci e quali quelle inutili. L'obiettivo è trovare la via per permettere di sconfiggere la resistenza che, a un certo punto, le metastasi sviluppano nei confronti dei farmaci. —



1. Alberto Bardelli è oncologo all'Istituto di Candiolo 2. Il sistema immunitario è una rete di mediatori chimici e cellulari