

## Personaggio

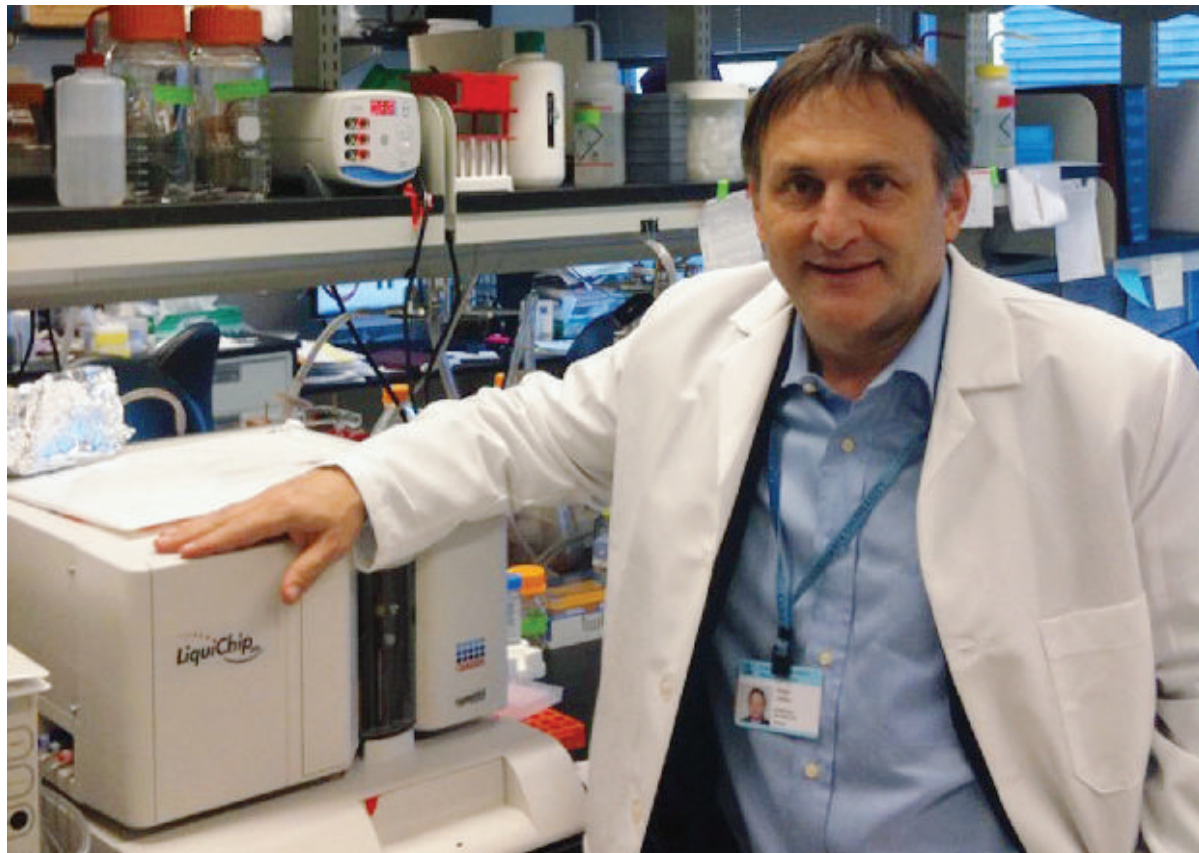
RICCARDO LATTANZI  
NEW YORK UNIVERSITYUn italiano  
celebrato  
in America

**L**o sviluppo dei tumori inizia con una cellula che «impazzisce» per un conto che non torna nel proprio patrimonio genetico. E' dalla fine del progetto Genoma, nel 2003, che aspettiamo di poter «assicurare» il contenuto dei cromosomi, ma resta lontano l'avvento di terapie geniche in grado restituirci le parti malfunzionanti di Dna. L'alternativa resta quella di intervenire quando si avvista un'anomalia, ma, data la rapidità con cui alcuni tumori si diffondono, non sempre è una strategia efficace.

«Immaginiamo che in casa manchi di colpo l'elettricità a una lampada, alla tv e al frigorifero. Se ripariamo le tre prese di corrente, non sapremo cosa ha causato il danno, né se ci sono altre prese che non funzionano. Sarebbe meglio prendere una mappa della griglia elettrica e risalire al nodo comune. Allo stesso modo, per eliminare un tumore, serve una mappa con tutte le ramificazioni», spiega Andrea Califano, professore di bioinformatica alla Columbia University di New York. In collaborazione con Antonio Iavarone, docente di neuropatologia nel medesimo ateneo, Califano ne ha tracciata una per il glioblastoma multiforme, il tipo più letale di cancro al cervello.

Così si è risaliti ai due geni responsabili - il C/EBP e lo STAT3 - scoprendo che la loro attivazione in simultanea fa scattare una reazione a catena, che trasforma il glioblastoma nella forma più aggressiva. Per Califano «è stata una sorpresa, sia perché in condizioni normali questi geni non sono mai espressi insieme sia perché nessuno dei

due era mai stato collegato al tumore». Entrambi sono attivi, separatamente, solo durante lo sviluppo embrionale del sistema nervoso, mentre sono latenti in età adulta. La funzione di C/EBP è differenziare le staminali neurali in neuroni, mentre STAT3 le



# “I miei algoritmi sfidano il tumore”

## “Ho scoperto le metamorfosi di un cancro al cervello”

trasforma in astrociti, cellule che hanno funzione di sostegno per i neuroni. Dai test si è visto che, quando sono invece espressi insieme, le staminali neurali vengono riprogrammate in cellule mesenchimali, che il tumore usa per «fabbricare» tessuto connettivo con cui invadere altre zone del cervello.

Per validare la scoperta, gli studiosi hanno dimostrato che, «spegnendo» i due geni in alcune cellule di glioblastoma, queste perdono l'abilità di formare il tumore, una volta iniettate nel cervello di un topo. «Questo suggerisce che potremmo arrestare il glioblastoma nell'uomo, se conoscessimo il mix di farmaci capace di sopprimere i due geni». Scoprirlo e produrlo è ora l'obiettivo di Therasis, azienda che Califano ha fondato con Riccardo Dalla Fa-

vera, direttore del centro tumori della Columbia. Alla base di Therasis ci sono degli algoritmi, inventati dal team di Califano, che ricostruiscono l'evoluzione di un tumore e individuano i bersagli strategici da colpire con farmaci su misura.

Una volta costruita la rete, un altro algoritmo la interroga

per estrarre informazioni specifiche. Nel caso del glioblastoma, fornendo come input un profilo molecolare del tumore allo stadio iniziale e allo stadio finale, la rete ha permesso di ricostruire quali geni hanno trasformato il cancro nella forma aggressiva e in che sequenza si sono attivati. L'ultimo passo sarà la validazione sperimentale, in cui i geni vengono «accesi» e «spenti» in

topi Ogm per vedere se si comportano come previsto. E' la prima volta che si usa un simile approccio deterministico alla ricerca oncologica e presto l'attività molecolare dei farmaci via via sviluppati nei laboratori di Therasis sarà incorporata nel modello del network per simulare con precisione quali nodi colpire e quale sarà l'effetto sul tumore. «A quel punto passeremo dalla biologia dei sistemi alla medicina dei sistemi», spiega il professore, che della

prima è uno dei massimi esperti mondiali. Arrivato giovanissimo al Massachusetts Institute of Technology di Boston, con una laurea in fisica dell'Università di Firenze, dopo essersi occupato di visione robotica, a 29 anni Califano ha fondato il gruppo di biologia computazionale del centro di ricerca «TJ Watson» dell'Ibm e da allora non ha smesso di lavora-

re a modelli di regolazione genetica per analizzare il comportamento fisiologico e patologico delle cellule.

Oggi, a 49 anni, è il direttore del programma di biologia dei sistemi alla Columbia University e ha ottenuto 4,5 milioni di dollari per studiare le molecole farmacologiche che inibiscono i geni responsabili di linfomi, leucemie, glioblastoma e tumori alle ovaie. Un progetto ambizioso, che potrebbe rivoluzionare non solo le cure, ma anche la ricerca.

re a modelli di regolazione genetica per analizzare il comportamento fisiologico e patologico delle cellule.

Oggi, a 49 anni, è il direttore del programma di biologia dei sistemi alla Columbia University e ha ottenuto 4,5 milioni di dollari per studiare le molecole farmacologiche che inibiscono i geni responsabili di linfomi, leucemie, glioblastoma e tumori alle ovaie. Un progetto ambizioso, che potrebbe rivoluzionare non solo le cure, ma anche la ricerca.

Oggi, a 49 anni, è il direttore del programma di biologia dei sistemi alla Columbia University e ha ottenuto 4,5 milioni di dollari per studiare le molecole farmacologiche che inibiscono i geni responsabili di linfomi, leucemie, glioblastoma e tumori alle ovaie. Un progetto ambizioso, che potrebbe rivoluzionare non solo le cure, ma anche la ricerca.

Star della ricerca  
Califano è stato protagonista il 25 febbraio scorso del primo incontro organizzato dal «New York Chapter» della fondazione Issnaf (Italian Scientists and Scholars in North America Foundation)

ANALISI

## La sfida parte dai vaccini terapeutici

SEGUE DA PAGINA 25

ALBERTO MANTOVANI  
ISTITUTO CLINICO HUMANITAS - IRCCS

Negli anni, altri virus sono stati riconosciuti come causa di cancro: quello dell'epatite (tumore del fegato), del Papilloma (tumore dell'utero) e del sarcoma di Kaposi. Recentemente è stato suggerito che il virus Xmrv sia coinvolto nel cancro alla prostata, malattia in cui è evidente la connessione tra neoplasia e infiammazione.

Uno studio Usa, condotto dall'équipe di Judy Mikovits del Whittemore Peterson Institute (Nevada), ha mostrato una correlazione tra lo stesso Xmrv e la «Chronic fatigue syndrome»: molte persone affette dalla sindrome, infatti, sembrano essere infettate da questo retrovirus, anche se su questo c'è ancora incertezza. I dati, sebbene pubblicati su una rivista autorevole come «Science», necessitano di conferme.

Per immunologi, virologi e oncologi si profila dunque una nuova sfida: approfondire gli studi per verificare e stabilire che il virus non sia solo uno «spettatore innocente», che agisce in combinazione con altri virus, ma sia effettivamente causa della malattia. Se questo venisse confermato, le implicazioni sarebbero notevoli. Prima fra tutte l'utilizzo di armi immunologiche, ossia i vaccini, per la prevenzione oltre che per la terapia del cancro della prostata.

Grazie alle scoperte degli ultimi anni, si fa strada una nuova strategia: colpire non le cellule tumorali, bensì il micro-ambiente in cui - e grazie al quale - crescono e proliferano. Con queste premesse si sono sviluppate strategie innovative come i vaccini preventivi, per esempio per l'epatite B e il Papilloma virus, efficaci per prevenire i tumori del fegato e del collo dell'utero. E se questa è realtà, una sfida per la ricerca sono i vaccini terapeutici - somministrati in pazienti già affetti da tumore - basati sul riconoscimento, da parte del sistema immunitario, di strutture presenti sulla cellula tumorale, e sull'utilizzo di cellule «sentinella» capaci di scatenare la risposta immunitaria. In questa direzione si lavora in tutto il mondo, compresa l'Italia grazie al sostegno dell'Airc.

### Chi è Andrea Califano Fisico

RUOLO: E' PROFESSORE DI BIOINFORMATICA ALLA COLUMBIA UNIVERSITY DI NEW YORK  
IL SITO: HTTP://WWW.C2B2.COLUMBIA.EDU/CALIFANOLAB/INDEX.PHP/CALIFANO\_INFO

\*più il prezzo del quotidiano

# Sfide matematiche

SEIDE MATEMATICHE  
I classici della matematica ricreativa

## Paradossi, giochi di logica e rompicapi.

Sfide matematiche, l'imperdibile collezione che riunisce i paradossi, i rebus, i giochi di logica e gli indovinelli che da sempre hanno affascinato i più grandi matematici di tutti i tempi. 15 volumi finemente rilegati che raccolgono i grandi classici della matematica ricreativa.  
**Stimola la tua capacità di risolvere i problemi!**

Nelle edicole di PIEMONTE, LIGURIA (esclusa SP) e VALLE D' AOSTA, nel RESTO D' ITALIA su richiesta (Servizio M-DIS)

DA GIOVEDÌ 11 MARZO  
IN EDICOLA LA 4ª USCITA A € 9,99\*

**GIOCHI MATEMATICI - ENIGMI E ROMPICAPI**  
di Ian Stewart

SERVIZIO CLIENTI: N° VERDE 800 011 959

**LA STAMPA**

www.lastampa.it/lastampacollection