

Prefazione

Se confrontata ad altre aree della ricerca biologica, l'oncologia molecolare è una scienza recente; i suoi inizi possono essere più o meno ricondotti a una scoperta fondamentale risalente al 1975. In quell'anno, il laboratorio di Harold Varmus e J. Michael Bishop a San Francisco, California, dimostrò che il genoma delle cellule normali contiene un gene, che essi chiamarono proto-oncogene, che ha il potenziale, se alterato, di provocare cancro. Prima di quella scoperta non sapevamo praticamente nulla sui meccanismi molecolari alla base dello sviluppo dei tumori; da allora si è andata accumulando una messe di informazioni che ci rivelano nell'insieme e in dettaglio come le cellule normali si trasformino in cellule neoplastiche, e come queste cooperino tra loro per generare tumori capaci di minacciare la vita di chi ne è affetto.

La letteratura scientifica sulla patogenesi del cancro è cresciuta in maniera esplosiva e oggi comprende milioni di articoli. Una tale quantità di informazioni sembrerebbe una benedizione celeste; dopotutto, sapere di più è sempre meglio che sapere di meno; in realtà, ci troviamo nella situazione imbarazzante in cui si trovano le persone ricche. Attualmente sembra che abbiamo troppe informazioni, il che rende difficile la concettualizzazione del cancro come un singolo *corpus* scientifico coerente, piuttosto che un variegato *collage* di scoperte che hanno solo vaghe relazioni reciproche.

Questo libro è scritto con un atteggiamento mentale molto più positivo, che guarda a questa sorta di mosaico come a un *corpus* scientifico basato su alcuni semplici principi in grado di unificare le differenti scoperte. La ricerca sul cancro è in effetti un campo che gode di una sua completezza concettuale, proprio come altre aree della ricerca biomedica o perfino altre scienze come la fisica e la chimica; la sbalorditiva varietà della letteratura sulla ricerca oncologica può in realtà essere compresa tramite i principi che le stanno alla base.

Prima della scoperta pionieristica del 1975 non sapevamo praticamente nulla sui meccanismi molecolari e cellulari responsabili della formazione dei tumori, anche se qua e là erano disseminati alcuni stimolanti indizi. Sapevamo per esempio che i carcinogeni spesso (ma non sempre) si comportano come mutageni; questo suggeriva che geni mutati fossero in qualche modo coinvolti nel programmare l'anomala proliferazione delle cellule neoplastiche. Sapevamo che lo sviluppo del cancro è spesso un processo molto lungo e protratto nel tempo. E sapevamo che le singole cellule tumorali si comportano in maniera molto diversa rispetto alla loro controparte nei tessuti normali.

Oggi, quasi quarant'anni dopo, comprendiamo come i geni mutanti regolino le diverse caratteristiche delle cellule maligne e come le caratteristiche di queste singole cellule condizionino il comportamento dei tumori. Molti di questi progressi possono essere ricondotti agli incredibili miglioramenti negli strumenti sperimentali. Le tecniche di analisi genetica, davvero primitive agli inizi, sono progredite a uno stadio tale da permetterci di sequenziare l'intero genoma di una cellula tumorale nel giro di pochi giorni, mentre lo stato delle cose era completamente diverso nel 1975, quando il sequenziamento degli oligonucleotidi rappresentava un'impresa formidabile! Dato il ruolo cruciale svolto dal genotipo nel determinare il fenotipo, sappiamo oggi, almeno in linea di massima, perché le cellule tumorali si comportano nel loro modo caratteristico. Da una parte, le differenze molecolari tra i diversi tipi di tumore suggeriscono che esistono nell'uomo centinaia di tipi di cancro diversi. Dall'altra, l'analisi molecolare e biochimica rivela che questa incredibile diversificazione in realtà manifesta un numero limitato di caratteristiche biochimiche e di processi molecolari comuni.

È curioso scoprire che molti di questi principi unificatori risalgono a scelte avvenute 600 milioni di anni fa. Una volta stabilite, le leggi e i meccanismi dello sviluppo degli organismi hanno regolato tutto quello che veniva dopo, compreso il comportamento delle cellule normali e neoplastiche. I moderni ricercatori sul cancro continuano a trarre vantaggio da questa rigida aderenza alle regole fondamentali della vita, conservate nel corso dell'evoluzione. Come emerge ripetutamente da questo testo, molto di quello che sappiamo sulle cellule tumo-

rali, e quindi sulla malattia neoplastica, lo abbiamo imparato studiando le cellule dei vermi, dei moscerini della frutta e delle rane. Queste leggi e questi principi sono più e più volte richiamati per spiegare il complesso comportamento dei tumori umani. In un contesto e in una prospettiva opportuni, esse possono essere usate per comprendere tutti i tipi di cancro umano.

Se questi principi fondamentali sono oggi chiari, continuano a sfuggirci alcuni dettagli cruciali. Questo spiega perché la moderna ricerca oncologica sia ancora pervasa da un grande fermento, e perché praticamente ogni mese vengano annunciate nuove, affascinanti scoperte, che pur aprendo nuove prospettive non mettono in discussione la solidità delle verità acclarate che questo libro si sforza di esporre. Tali principi erano già evidenti quando fu pubblicata la prima edizione in lingua inglese di questo libro; è consolante concludere che la loro validità non è stata minata da tutto quello che è venuto dopo.

In parte, questo testo è stato scritto come una sorta di “chiamata alle armi”, perché per far progredire la ricerca oncologica è necessaria una nuova generazione di ricercatori. Il loro apporto è così importante poiché le lezioni apprese sull’origine del cancro, esposte così approfonditamente in questo volume, non sono state ancora applicate con successo per aprire nuove vie nella prevenzione e nella cura di questa malattia. Questo aspetto rappresenta la principale fonte di frustrazione della ricerca sul cancro: le lezioni apprese sulle sue cause sono state raramente seguite, come il giorno segue la notte, dallo sviluppo di cure definitive.

Ebbene sì, ci sono ancora aspetti essenziali che restano in ombra e solo parzialmente risolti. Non riusciamo ancora a capire come le cellule tumorali creino le metastasi responsabili del 90% della mortalità per cancro. Sappiamo abbastanza poco sul ruolo svolto dal sistema immunitario nel prevenire il cancro. E mentre sappiamo moltissime cose sulle singole molecole di trasduzione dei segnali che entrano in funzione in ciascuna cellula umana, non comprendiamo chiaramente come i complessi circuiti formati da tali molecole prendano le decisioni di vita o di morte che condizionano il destino delle singole cellule del nostro organismo. Sono quelle decisioni alla fine a determinare se una delle nostre cellule inizi o meno il cammino che la porterà alla proliferazione tumorale e infine a generare una neoplasia potenzialmente letale.

La ricerca oncologica contemporanea ha dato un contributo importante a numerose altre aree della ricerca biomedica. Di conseguenza, molto di quello che apprenderete da questo libro sarà utile per capire diversi aspetti dell’immunologia, della neurobiologia, della biologia dello sviluppo, nonché di un’altra decina di campi della ricerca biomedica. Buon viaggio!

Robert A. Weinberg, Cambridge, Massachusetts, marzo 2013

Prefazione all’edizione italiana

Non crediamo sia necessario o opportuno aggiungere niente a quanto lo stesso Robert A. Weinberg ha scritto nella presentazione all’edizione originale del suo volume. La qualità, la chiarezza e il rigore metodologico con cui il lettore viene condotto, quasi per mano, attraverso gli sviluppi delle conoscenze che negli anni si sono andate accumulando sulla biologia dei tumori sono assolutamente mirabili, e ogni commento non può che essere pleonastico e ridondante.

Ci preme soltanto sottolineare un aspetto menzionato dallo stesso Autore, ossia il fatto che questo libro sia stato scritto come una sorta di “chiamata alle armi” per i giovani ricercatori che si affacciano alla ricerca oncologica. Queste nuove forze troveranno in esso una vera e propria Bibbia delle conoscenze, oltre che una serie di illuminanti finestre aperte sul futuro. In quest’ottica non possiamo non essere felici ed orgogliosi del fatto che l’Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC) abbia ritenuto di concedere il suo patrocinio per un’iniziativa che si sposa perfettamente con la missione che da 50 anni anima il suo operato. È soprattutto grazie all’AIRC che la ricerca oncologica italiana ha progredito fino a raggiungere livelli qualitativi altissimi, ed è sempre soprattutto grazie all’AIRC che i giovani ricercatori che vogliono affrontare il complesso mondo della biologia dei tumori hanno potuto, possono e potranno rispondere a questa “chiamata”.

Alberto Amadori