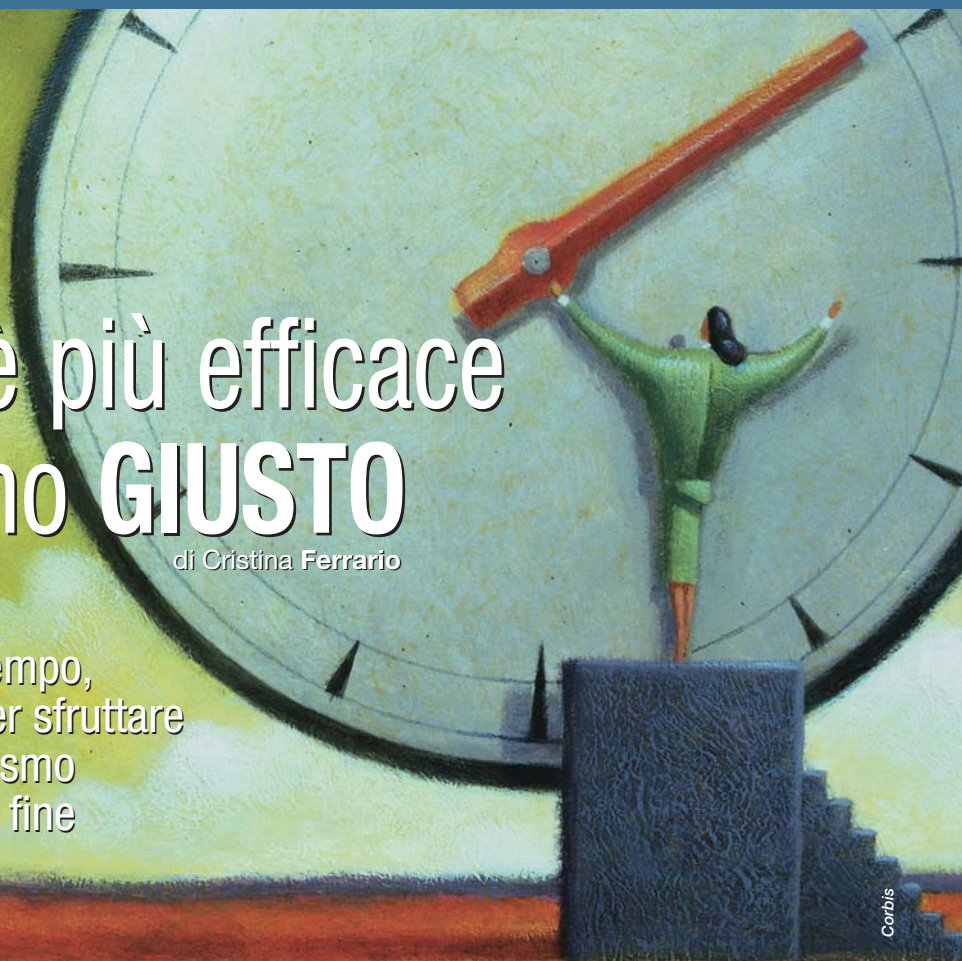


La terapia è più efficace se ha il ritmo GIUSTO

di Cristina Ferrario

Un nuovo filone di studio si concentra sul fattore tempo, cioè sul modo migliore per sfruttare i cambiamenti dell'organismo nell'arco della giornata al fine di ottimizzare le cure



Corbis

Sesso ci sentiamo 'schiavi dell'orologio', sempre attenti alle lancette che scandiscono i ritmi delle nostre giornate. E a quanto pare anche le nostre cellule fanno altrettanto: sono sempre più numerosi gli studi che dimostrano come anche i geni e le funzioni vitali sono regolati secondo ritmi chiamati circadiani (se hanno una cadenza di 24 ore) o talvolta circasettimanali o circamensili.

“Da tempo i medici sanno che molti processi fisiologici si presentano nell'uomo secondo precisi ritmi temporali” spiega Carlo Garufi, oncologo dell'Istituto Regina Elena di Roma e vicepresidente dell'Association pour la recherche sur le

temps biologique et la chronotherapie (ARTBC), una costola del Gruppo di cronoterapia dell'EORTC (Organizzazione europea per la ricerca e il trattamento del cancro). “Si pensi, per esempio, al ciclo mestruale, ma anche alla pressione cardiaca, che è sottoposta a ritmi circadiani ed è più bassa di notte che di giorno oppure alla temperatura e alla funzionalità renale”.

CRONOBIOLOGIA E CRONOTERAPIA

L'osservazione dell'importanza del tempo nella regolazione di quasi tutti gli aspetti della vita dell'uomo ha portato alla nascita della cosiddetta cronobiologia, “una disciplina

trasversale che riguarda tutti gli organismi”, come spiega Garufi.

Da diversi anni questa disciplina ha generato anche la cronoterapia, una forma di cura che tiene conto dei ritmi dell'organismo per la somministrazione dei farmaci.

Da numerosi studi è emerso infatti che somministrare al paziente un farmaco a una certa ora del giorno piuttosto che a un'altra può modificare in maniera sostanziale il risultato del trattamento: diminuiscono gli effetti collaterali e aumenta l'efficacia. E queste osservazioni sono valide anche in campo oncologico. “I principali studi di cronoterapia nel cancro riguardano il tumore dell'intestino e della mammella” spiega Garufi. “I risultati sono chiari. Per esempio, la

combinazione di chemioterapici più usata nel tumore dell'intestino (5-fluoracile più acido folinico e oxaliplatino) somministrata per infusione classica provoca forte diminuzione dei globuli bianchi, mentre per infusione modulata secondo l'orario, che prevede cioè la somministrazione dei singoli farmaci in momenti della giornata ben definiti, questo effetto è completamente assente. Questa particolare modalità di cura (in cui il fluoracile viene dato di notte e l'oxaliplatino di giorno) protegge il midollo”.

I risultati positivi ottenuti con la cronoterapia sono validi anche per trattamenti diversi dalla chemioterapia: un gruppo di ricercatori canadesi, per esempio, ha dimostrato che uno degli effetti collaterali più

fastidiosi della radioterapia per i tumori della testa-collo, le mucositi di bocca e gola che impediscono al paziente di deglutire, può essere limitato se il trattamento viene effettuato di mattina anziché di pomeriggio. E anche i nuovi farmaci intelligenti, come gli anticorpi monoclonali, potrebbero risultare più efficaci se somministrati secondo schemi temporali precisi, che tengano conto dei momenti in cui il bersaglio molecolare del farmaco è più accessibile e facilmente raggiungibile.

LA CURA A DOMICILIO

Dal punto di vista pratico potrebbe sembrare complicato applicare la terapia cronomodulata (cioè temporizzata) ai molti pazienti oncologici che si recano negli ospedali. “Fino a qualche anno fa questo era vero” afferma Daniele Generali specialista di tumore del seno presso il Centro di medicina molecolare dell’Ospedale di Cremona e autore di diversi studi sull’argomento. “Oggi però la situazione è cambiata grazie alla disponibilità di chemioterapie in compresse e di nuovi strumenti per la somministrazione, come le pompe a domicilio, che possono essere programmate in anticipo. Il vero ostacolo alla cronoterapia è spesso di tipo culturale: serve cioè più informazione su questi trattamenti”.

In effetti somministrare un farmaco tenendo conto del tempo non è solo possibile, ma è già una realtà in alcuni centri italiani.

“Oggi il paziente che si sottopone a chemioterapia cronomodulata viene spesso

trattato a casa sua” spiega Garufi. “Grazie alle pompe a infusione, infatti, il farmaco viene rilasciato nell’organismo secondo precisi dosaggi e tempi, stabiliti dai medici per ogni paziente”.

Secondo studi condotti negli Stati Uniti il paziente sottoposto a chemioterapia nella propria casa tollera meglio il trattamento anche perché riesce a mantenere dei ritmi di vita quotidiana che in ospedale vengono invece modificati.

La cronoterapia è quindi un trattamento che tiene conto del tempo, ma anche del paziente nella sua totalità, non solo in quanto malato di cancro. “Dobbiamo sempre avere chiaro che non ci troviamo di fronte a un tumore, ma a una persona” afferma Generali.

L'OROLOGIO BIOLOGICO MOLECOLARE

La sempre maggiore conoscenza della malattia e dei meccanismi molecolari che la determinano potrebbero portare addirittura a un approccio cronomodulato personalizzato, cioè si potrebbe arrivare a conoscere il ritmo di ogni singolo individuo e in base a questo creare una terapia ancora più efficace e priva di effetti collaterali.

Le vie da percorrere per arrivare a questi risultati passano sicuramente dalla ricerca di base, un valido strumento che ha già fornito importanti risposte per la cura del cancro.

Con l’esperienza quotidiana in reparto, infatti, i medici si sono resi conto che l’efficacia e la tossicità di un farmaco possono variare in base all’ora di somministrazione, ma solo

I geni del tempo

Come i membri di un’orchestra che suonano secondo un ritmo per creare una piacevole melodia, così anche molti nostri geni si muovono a tempo e la loro espressione varia nell’arco della giornata con una cadenza ben definita. Il direttore di questa orchestra molecolare è un gene denominato Clock (in inglese ‘orologio’) che produce una proteina in grado di modulare l’espressione di molti altri geni secondo precisi ritmi giornalieri.

Il percorso circadiano parte dal cervello, e in particolare dall’ipotalamo, per arrivare alle cellule dei singoli organi grazie a specifici messaggeri. Spetta a Clock il compito di gestire il buon funzionamento di questo complesso orologio presente nell’uomo (e nei mammiferi in genere) ma anche nelle piante e negli organismi più semplici come i batteri, costituiti da una sola cellula.

L’importanza di questi meccanismi è testimoniata proprio dal fatto che i ‘geni del tempo’ (Clock, Bmal1, Per e Tim, solo per citarne alcuni) si sono conservati nel corso dell’evoluzione e sono presenti in tutti gli organismi viventi.

Ma esiste un legame tra ‘geni del ritmo’ e cancro? Gli studi sull’argomento sono molto numerosi e i risultati decisamente stimolanti. Di certo esistono elementi di contatto tra geni del ciclo circadiano e geni che regolano il ciclo cellulare, cioè la successione di eventi che scandiscono la vita delle cellule, spesso alterati nel cancro.

Per esempio è stato dimostrato che Per e Tim interagiscono con Atm e Atr, due proteine essenziali per garantire alla cellula la capacità di riparare i danni al DNA causati dalle radiazioni. Inoltre l’espressione di Per diminuisce in alcuni tumori umani, mentre Clock può influenzare la struttura del DNA e di conseguenza la possibilità che i geni vengano trascritti in modo corretto.



Tempi diversi per uomini e donne

Secondo i risultati di uno dei più ampi studi dell'Organizzazione europea per la ricerca e il trattamento del cancro, gli orologi biologici di uomini e donne non seguono lo stesso ritmo.

Lo studio ha coinvolto oltre 500 pazienti con tumore del colon-retto e ha dimostrato che la somministrazione cronomodulata dei farmaci chemioterapici è più efficace di quella tradizionale per gli uomini, mentre per le donne si rivela addirittura più pericolosa.

“Non si tratta di un risultato fallimentare” dice Carlo Garufi, uno degli autori dello studio. “Grazie a questi dati ci siamo infatti resi conto che esistono importanti differenze tra uomini e donne. Evidentemente la modulazione dell'orologio biologico è ancora più raffinata di quanto pensassimo”.

il lavoro dei ricercatori in laboratorio può spiegare perché questo avviene.

Ormai è noto che almeno il 15 per cento dei geni noti del nostro organismo subisce una regolazione durante la giornata che si traduce in una maggiore o minore 'attività' del gene stesso nei diversi

orari. È normale dunque che un farmaco interagisca in modo diverso con il proprio bersaglio nelle diverse ore del giorno.

“Nelle cellule del cancro anche l'orologio biologico non funziona o, meglio, è regolato secondo ritmi diversi rispetto a quello delle cellule sane” chia-

risce Daniele Generali, e questa caratteristica fa di loro un ottimo bersaglio per la cronoterapia.

Per esempio, nel cancro le cellule si riproducono più velocemente rispetto al tessuto normale: ai fini di una terapia ottimale bisognerebbe individuare il momento in cui le cellule sane sono meno attive e non si stanno replicando, mentre quelle del tumore sono in continua divisione: quello è il momento migliore per somministrare la terapia e minimizzare i danni al tessuto sano.

Per aiutare i medici a capire qual è il momento più opportuno esistono oggi anche complessi programmi informatici che sono in grado di ricreare

una sorta di 'cellula virtuale'. “Sono programmi molto sofisticati” spiega Generali, che ha avuto modo di utilizzarli anche nel corso del suo dottorato di ricerca a Oxford, in Gran Bretagna. “Tengono conto delle molte variabili che possono influenzare l'impatto di un farmaco sulla cellula”.

Grazie a queste nuove tecnologie, i ricercatori sperano di scoprire il più rapidamente possibile quali sono i tumori che seguono particolari ritmi di sviluppo e quindi di approfittarne. Prima, però, bisognerà cambiare anche l'organizzazione degli ospedali, che non sempre è pronta a recepire innovazioni in contrasto con l'attuale modalità di cura.

Nelle cellule del cancro l'orologio biologico va in tilt

Una guida ai ritmi circadiani

