



A Gerusalemme per l'impiego della biologia molecolare al fine di diagnosticare e successivamente monitorizzare le malattie neoplastiche ematologiche

Nel 1994 sono stato invitato in Israele per uno stage presso il Dipartimento di Ematologia dell'Hadassah University Hospital di Gerusalemme. Per sfruttare tale opportunità ho ottenuto un grant dalla Fondazione Catanese per lo Studio e la Cura delle Malattie Neoplastiche del Sangue (Fon.Ca.Ne.Sa.) e sono partito per la Città Santa, punto di incontro delle tre religioni monoteistiche. Non nascondo che all'entusiasmo, legato al fatto di recarmi in uno dei più prestigiosi centri di ricerca e cura in campo ematologico a livello internazionale, si associaava un certo timore, dovuto insieme al pensare di dovermi trovare in un Paese in cui si parlavano lingue a me sconosciute e soprattutto perché erano presenti forti tensioni politico-religiose fra israeliani ed arabi. In realtà tutte le mie paure si rivelarono infondate. L'utilizzo della lingua inglese è infatti largamente diffuso in Israele a tutti i livelli, sia all'esterno dell'ospedale che all'interno. I dialoghi fra medici, sia durante le visite che effettuavamo in reparto che nei frequenti meeting, spesso si svolgevano in inglese essendo l'Hadassah Hospital un centro di eccellenza, in cui convergevano numerosi medici provenienti da svariate nazioni. Inoltre, proprio in quel periodo si stava avviando il processo di pace nel Medio Oriente, con un etto miglioramento dei rapporti arabo-israeliani e ciò risultava evidente anche in ospedale. I malati curati in Ematologia, ad esempio, non erano solo ebrei ma fra essi vi erano anche numerosi palestinesi. Le mie esperienze precedenti mi avevano portato ad occuparmi, prima in California presso il DNAX Research Institute di Palo Alto, USA e successivamente presso l'Istituto di Immunologia Clinica dell'Università di Milano, di tecniche di biologia molecolare volte allo studio dei mediatori della risposta immune. A Gerusalemme ho potuto osservare l'impiego della biologia molecolare al fine di diagnosticare e successivamente monitorizzare malattie neoplastiche ematologiche.

Durante lo stage, oltre che apprendere tecniche diagnostiche, ho anche potuto effettuare un lavoro di ricerca su una nuova classe di molecole, le tirfostine, in grado di inibire l'attività delle proteino tirosinkinasi e sulla loro applicazione volta ad indurre la morte cellulare (apoptosi) di cellule linfomatose. I risultati di questo studio, pubblicati su *Cancer Research*, insieme a quelli ottenuti in altri prestigiosi centri internazionali hanno aperto nuove prospettive per la cura di neoplasie ematologiche e non. Infatti in numerosi tumori si registrano elevati livelli di attività tirosino-kinasica, che è poi correlata alla di sregolata crescita cellulare, non presenti nelle

cellule normali dell'organismo.

Farmaci che esercitano un blocco a tale livello consentono di colpire il tumore in maniera più efficace ma soprattutto selettiva.

IL farmaco attualmente di maggior successo nella cura della Leucemia Mieloide Cronica (LMC), l'imatinib (Glivec), è proprio un inibitore della tirosin-kinasi deregolata bcr/abl presente in questi malati. A proposito di LMC, a Gerusalemme ho partecipato ad uno studio, su un grande numero di pazienti affetti da tale malattia, a vari stadi, volto a valutare la metilazione del promoter del gene *abl* 1. Lo studio di tale promoter, che è risultato essere ipermetilato negli stadi avanzati di malattia, può essere utile nei pazienti a stadio iniziale per valutare il periodo di insorgenza della malattia stessa. Un ulteriore importante dato acquisito nello studio è che il trattamento dei pazienti con interferone alfa, ma non con altre terapie farmacologiche, è in grado di revertire l'ipermetilazione del promoter di *abl* 1, rallentando probabilmente il decorso della patologia. I dati ottenuti sono stati pubblicati su *Blood*. La collaborazione, tuttora in corso, è proseguita con il follow-up dei pazienti affetti da LMC e con lo studio di soggetti affetti da Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) con cromosoma Philadelphia (simile a quello dei soggetti affetti da LMC).

Siamo riusciti a dimostrare che solo un sottogruppo dei pazienti affetti da LLA (quelli con trascritto



molecolare di tipo p210 e non quelli con p190) hanno un'ipermetilazione del promoter del gene *abl* 1. I risultati di questo studio sono stati pubblicati su *Leukemia*.

Anche in questo caso si aprono nuove prospettive terapeutiche, in quanto tali risultati suggeriscono che farmaci ipometilanti potrebbero essere utili nel trattamento delle suddette neoplasti ematologiche. Al mio rientro a Catania, la notevole esperienza culturale e professionale acquisita mi ha certamente aiutato nello start-up del laboratorio di Biologia Molecolare, cui la Fon.Ca.Ne.Sa. ha contribuito con l'acquisto di alcune apparecchiature, e che ormai è una realtà consolidata tanto da eseguire più di 2000 test l'anno.

Ho anche riportato con me uno splendido ricordo delle tante persone incontrate e che mi hanno aiutato sia umanamente che professionalmente nonché dei luoghi splendidi da un punto di vista paesaggistico, ma anche storico, religioso e archeologico che, nei pochi ritagli di tempo rubati al

lavoro, ho visitato in terra Santa.

Giuseppe Palumbo

Medico Ematologo

**Questo articolo è estratto dal libro pubblicato nel 2006 in occasione del ventennale della Fondazione*