



Prof. Massimo Lopez

Primario della Divisione di Oncologia Medica II Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCSS Roma

1. I tumori sono malattie ereditarie?

Il cancro è una malattia genetica dovuta all'alterazione (per esempio, mutazione) di uno o più geni. In genere, sono interessati i geni la cui funzione consiste nel controllare che la moltiplicazione delle cellule avvenga in maniera ordinata. Se è presente un'alterazione, le cellule si possono riprodurre in maniera disordinata, infiltrare i tessuti vicini e diffondersi dappertutto nel corpo assumendo, pertanto, le caratteristiche di un tumore maligno.

La maggior parte delle mutazioni dei geni è acquisita e si sviluppa casualmente a carico delle cellule del corpo (*mutazioni somatiche*) durante la vita. In una piccola percentuale di casi (5-10%) la mutazione è ereditaria (*mutazione germinale*), cioè è presente nelle cellule riproduttive (uovo o spermatozoo) e può essere trasferita da una generazione a quella successiva, dai genitori ai figli.

Le mutazioni somatiche possono dare origine a tumori definiti *tumori sporadici*.

Le mutazioni germinali possono, a loro volta, costituire la base per l'insorgenza di tumori definiti *tumori ereditari*.

2. Che cos'è la consulenza genetica?

Gli enormi progressi registrati nel campo della genetica molecolare hanno consentito di identificare i principali geni coinvolti in varie sindromi tumorali ereditarie. Oggi, pertanto, è possibile valutare il rischio genetico in oncologia mediante test genetici effettuati e discussi preferenzialmente nell'ambito di un programma di consulenza genetica.

Il consultorio genetico è un processo di comunicazione che offre al soggetto (consultante) interessato la possibilità di comprendere la propria situazione in maniera chiara e di gestirla con l'aiuto di un professionista esperto (consultato)

3. Quando è utile la consulenza genetica e a chi la consiglia?

In oncologia, la consulenza genetica è rivolta a pazienti affetti da tumori o a loro familiari, con sospetta predisposizione allo sviluppo di un tumore ereditario, ed ha una finalità prevalentemente educativa.

Essa, infatti, è tesa all'educazione in tema di tumori eredo-familiari ed ha come obiettivi principali la stima, la comunicazione e la gestione del rischio, favorendo nel contempo l'autodeterminazione del soggetto nelle scelte conseguenti.

La consulenza genetica in oncologia consente di individuare soggetti ad alto rischio di sviluppare un tumore che sono indirizzati all'effettuazione del test genetico e soggetti a basso rischio per i quali non è necessario eseguire il test.

4. Cosa sono i test genetici e in cosa consistono?

Le mutazioni somatiche, che stanno alla base dei tumori sporadici, si verificano a carico del DNA di singole cellule e, quindi, l'alterazione genetica è riscontrabile **solo** nelle cellule derivate dalla cellula mutata (nel caso di tumori, pertanto, solo nelle cellule neoplastiche del paziente).

Le mutazioni germinali, invece, che stanno alla base dei tumori ereditari, sono rinvenibili in tutte le cellule del corpo poiché originariamente presenti nelle cellule germinali (uovo o spermatozoo) dalle quali derivano, appunto, tutte le cellule dell'organismo.

Un test genetico consiste nell'esaminare il DNA di una persona, estratto da cellule di un campione di sangue (per esempio, dai globuli bianchi) o talora da altri liquidi o tessuti corporei, per ricercare alterazioni correlate con una malattia.

I test genetici hanno una vasta applicazione in oncologia sia da un punto di vista diagnostico che prognostico e terapeutico. Molto interesse è, attualmente, riposto nei *test genetici predittivi* miranti ad individuare i soggetti a rischio di sviluppare una neoplasia (per il fatto di avere ereditato un gene alterato) prima della comparsa di segni e sintomi, cioè allorché sono sani.

Un test genetico predittivo, pertanto, dirà se è presente o meno una mutazione genetica correlata ad una determinata neoplasia. Se la mutazione è presente, lo sviluppo successivo di un tumore **non** è un evento obbligatorio poiché numerosi fattori possono influenzare la *penetranza* del gene, cioè la probabilità che la mutazione presente determini la malattia.

5. Quali sono i vantaggi e gli svantaggi?

Mentre un test diagnostico convenzionale (non genetico) riguarda principalmente la salute della persona che si sottopone ad esso, un test genetico ha spesso implicazioni per la salute dei parenti più prossimi (per esempio, figli e fratelli), anche se questi non si sono sottoposti direttamente al test.

Un test genetico non va fatto routinariamente e in assenza di presupposti validi poiché oltre a potenziali vantaggi, può avere anche risvolti negativi.

Vantaggi

- Possibile controllo dell'ansia attraverso la conoscenza dello stato dei geni, cioè presenza o assenza di mutazioni
- Se una mutazione è presente, possibilità di partecipare ad appropriati programmi di screening o di considerare opzioni terapeutiche chirurgiche preventive.

- Possibilità di programmare il proprio futuro (procreazione) e di decidere programmi preventivi sui propri figli
- Se la mutazione non è presente, potranno essere evitati screening, interventi chirurgici e test genetici sui discendenti, fuggendo nel contempo ogni forma di apprensione.

Svantaggi

- Nel caso di test positivo
 - a) Paura, ansia, disperazione, depressione
 - b) Conflitti familiari
 - c) Alterazione della propria immagine
 - d) Possibile discriminazione sul lavoro o in caso di stipula di un'assicurazione
- Nel caso di test negativo
 - e) Possibile senso di colpa per essere tra i fortunati della famiglia a non avere ereditato il gene alterato
 - f) Falso senso di sicurezza poiché si può pensare di non essere a rischio di sviluppare il cancro, mentre in realtà esiste lo stesso rischio della popolazione generale.

6. Quali sono le nuove cure contro il cancro?

Per molti anni, la terapia medica dei tumori si è basata sulla chemioterapia, cioè sull'uso di farmaci che esercitano un'azione tossica sulle cellule uccidendole. La chemioterapia è una terapia aspecifica che agisce indiscriminatamente su tutte le cellule, neoplastiche e normali.

Negli ultimi anni, i progressi conseguiti nella biologia dei tumori hanno consentito di individuare numerose alterazioni molecolari che possono costituire il bersaglio di farmaci che, a differenza dei farmaci chemioterapici tradizionali, hanno un'azione molto più specifica e possono, quindi, risultare meno tossici per le cellule normali.

E' nata, così, la terapia molecolare del cancro che si è già dimostrata efficace in varie neoplasie, quali la leucemia mieloide cronica, il mieloma, il cancro della mammella, il cancro del colon-retto, i tumori del rene, i tumori stromali gastrointestinali e così via.

E' verosimile che questo tipo di terapia avrà un notevole sviluppo nel futuro, sia da sola che in associazione alla chemioterapia tradizionale.

Intervista rilasciata dal Prof. Massimo Lopez