ANTONIO GIORDANO MD PhD DIRECTOR
Sbarro Institute for Cancer Research and Molecular Medicine and Center of Biotechnology College of Science and Technology - Temple University

a cura del dott. DAVIDE SPALLA

IL PROFESSOR ANTONIO GIORDANO SI È LAUREATO CON IL MASSIMO DEI VOTI IN MEDICINA A NAPOLI NEL 1986. HA CONSEGUITO LA SPECIALIZZAZIONE IN ANATOMIA PATOLOGICA ALL'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE E SUBITO DOPO SI È TRASFERITO CON UN DOTTORATO DI RICERCA NEGLI STATI UNITI, DOVE È STATO ALLIEVO DEL PREMIO NOBEL WATSON AL COLD SPRING HARBOR LABORATORY.

In quegli anni fu il primo a scoprire il collegamento diretto tra la regolazione del ciclo cellulare e lo sviluppo del cancro. Più specificamente dimostrò che, affinché le cellule normali si trasformino in neoplastiche, gli oncogeni devono interagire direttamente con le cicline, determinando una deregolazione del ciclo e, pertanto, l'insorgenza del fenotipo neoplastico.
Dal 1992, si trasferì a Philadelphia dove ebbe l'incarico, dapprima alla Temple University come Assistent professor, successivamente alla Thomas Jefferson University, come Professore ordinario di Patologia presso il Dipartimento di Patologia, Anatomia e Biologia Cellulare, infine nuovamente alla Temple University, dove è attualmente Direttore dello Sbarro Institute for Cancer Research and Molecular Medicine e Co-Direttore del Center for Biotechnology nel College of Science and Technology.

LEGAMI CON L'ITALIA
Dal 1° gennaio 2004 è Professore ordinario per chiara fama nel settore scientifico-disciplinare di Anatomia Patologica del Dipartimento di Patologia Umana ed Oncologia dell'Università degli Studi di Siena. Dal giugno 2006 promuove la Fondazione Onlus Human Health Foundantion Onlus di Spoleto ed è Presidente del comitato scientifico del CROM (Centro Ricerche Oncologiche di Mercogliano-AV). Di seguito elencate le ulteriori principali collaborazioni con Atenei Italiani e Fondazioni: Università La Sapienza e Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, Università Federico II di

Napoli, Università di Palermo, Università di Sassari, Dipartimento di Biologia di base e applicata dell'Università dell'Aquila, Università degli studi di Messina, Centro Riferimento Oncologico di Aviano, Fondazione Isal di Rimini.

PRINCIPALI SCOPERTE

A lui si deve, in primo luogo, una delle più importanti scoperte degli ultimi anni nel campo della ricerca contro il cancro: l'individuazione e la clonazione, nel 1993, di un nuovo gene oncosoppressore, l'RB2/p130, che ha funzione di primaria importanza nel ciclo cellulare controllando la corretta replicazione del Dna e prevedendo, essenzialmente, l'insorgenza del cancro. Le alterazioni, a livello di questi geni oncosoppressori, cioé una loro non-espressione o un cattivo funzionamento, lasciano via libera alle cellule neoplastiche di moltiplicarsi in modo incontrollato.

Nel 2000 è stato portato a termine uno studio di grande impatto scientifico internazionale sul carcinoma polmonare. La novità assoluta consiste nel primo esempio di impostazione di un modello di terapia genica che viene sperimentato in vivo sull'animale (topo) in cui era stato indotto un tumore polmonare. Utilizzando il gene RB2/p130 funzionalmente attivo e, come vettore, un retrovirus, si è dimostrato come la crescita tumorale si riduca in maniera drastica dopo una singola iniezione di RB2/p130. Nel 2001, un altro studio in esame un tema di grande rilevanza ed attualità scientifica.

I risultati di questo studio hanno aperto le porte ad una chiave di interpretazione molto suggestiva della patogenesi tumorale. Gli esperimenti effettuati sempre sull'animale (topo) dimostrano, infatti, come l'RB2/p130 possa funzionare anche come inibitore dell'angiogenesi (la neoformazione di vasi che nutrendo il tumore, è alla base della crescita neoplastica).

Oltre a RB2/p130 ha scoperto due importanti "guardiani" del genoma umano CDK9 e CDK10. I risultati ottenuti dal prof. Giordano con questi studi hanno avuto una vasta eco sulla stampa internazionale, in quanto aprono importanti prospettive nel campo della cura dei tumori, lasciano intravedere possibilità applicative del tutto nuove rispetto ai tradizionali trattamenti chirurgici e che mio-terapici.

Nel 2004 scopre l'NSPs (Novel Structure Proteins), una nuova struttura di proteine con un potenziale ruolo nelle dinamiche del nucleo durante la divisione cellulare. Una proteina in particolare (Isoform NSP5a3a) è altamente espressa nelle linee cellulari di alcuni tumori e potrebbe risultare un marker tumorale molto utile.

PUBBLICAZIONI

Il Prof. Giordano è autore di oltre 400 pubblicazioni su peer-reviewed journals, che includono volumi scientifici e articoli sulle più qualificate riviste scientifiche internazionali ed è detentore di 15 brevetti internazionali per la scoperta di nuovi geni e di nuovi metodi per la diagnosi e la terapia dei tumori.

Dal 1992 le sue ricerche vengono finanziate dalle più prestigiose agenzie americane: National Institute of Health, Dipartimento della Difesa Americano e Commonwealth dello Stato della Pennsylvania.

Lo Sbarro Institute (riferimento Aprile 2013) è al secondo posto come numero di pubblicazioni (220) secondo il Cell Cycle registry.

Il Prof. Giordano fa parte del Board editoriale delle seguenti riviste scientifiche:

Journal of Cellular Biochemistry
Journal of Cellular Physiology (Reviews Editor & Associate Editor)
La Clinica Terapeutica (Associate Editor)
Anticancer Research
Molecular and Cellular Differentiation (1994-1997)
Cancer Biology and Therapy (Associate Editor)
Cancer Therapy
Current Cancer Therapy Reviews
Journal of Molecular Biology and Biotechnology
Frontiers in Bioscience
Journal of Clinical Pathology and Molecular Pathology
The Women's Oncology Review (Associate Editor)
The Journal of Experimental & Clinical Cancer Research (Editor-USA)
Journal of Neurovirology
International Journal of Oncology
The Open Cancer Journal (TOCJ)
The Open Proteomics Journal (TOPROTJ)
BMJ Case Reports
International Journal of Biomedical Science
Genetics and Epigenetics Journal
Current Clinical Pathology and Oncology (Series Editor) The Open Breast Cancer Journal (TOBCANJ)
The Open Lung Cancer Journal (TOLCJ)
The Open Drug Safety Journal (TODSJ)
Gene Review Letters
World Journal of Clinical Oncology
World Journal of Biological Chemistry (WJBC)

PROFESSORE QUANTO PESA IL CORREDO GENETICO INDIVIDUALE NELL'INSTAURARSI DELLE PATOLOGIE TUMORALI?

Il tumore è una patologia multifattoriale, caratterizzata da una incontrollata crescita delle cellule dell'organismo, a seguito di danni al patrimonio genetico, che alterano alcuni meccanismi fisiologi-

ci finemente regolati. Può colpire persone di ogni età anche se gli anziani potrebbero essere colpiti con maggiore frequenza a causa dei danni genetici che tendono ad accumularsi con il trascorrere del tempo. Pur essendo il cancro una malattia genetica, oggi sappiamo che anche molti fattori ambientali influiscono sul suo sviluppo, pertanto, sarebbe più opportuno definirlo come una malattia genetica di origine ambientale.
Quindi, oltre alla predisposizione genetica, stili di vita, abitudini alimentari, luogo di residenza o tipo di attività professionale, contribuiscono all'aumento del rischio di sviluppare la malattia.

EPIGENETICA: L'AMBIENTE ESTERNO PUÒ IMPATTARE SUL NOSTRO FENOTIPO? SE SI, COME POSSIAMO SFRUTTARLO PER RISINCRONIZZARE LA NOSTRA OMEOSTASI?
L'epigenetica è una branca della genetica che si occupa dei cambiamenti fenotipici ereditabili da una cellula, in cui non si osserva una variazione del genotipo. Più semplicemente, non si verificano variazioni a livello della sequenza genetica ma comunque una determinata alterazione molecolare riesce in qualche modo ad essere ereditata ed indurre un cattivo funzionamento di determinati geni. Oggi sappiamo che le informazioni provenienti dall'ambiente "innescano" pathways cellulari complesse e specifiche che modificano l'assetto epigenetico del genoma in modo via, via più stabile e trasmissibile da una generazione cellulare all'altra; che tali modifiche non sono in alcun modo "casuali", ma riguardano aree specifiche del genoma. Essendo l'epigenetica strettamente correlata alla relazione tra l'ambiente e l'individuo, conoscendo e prevenendo le cause ambientale possiamo sicuramente rimodulare alcuni meccanismi alterati.

IL COMITATO SCIENTIFICO DI CUI LEI È STATO PRESIDENTE, COORDINA L'ATTIVITÀ DELL'ISTITUTO SUPERIORE DELLA SANITÀ COADIUVANDO ATTIVITÀ DI RICERCA E POLITICHE SANITARIE. QUAL È LA CONNESSIONE TRA INQUINAMENTO E SVILUPPO DI PATOLOGIE TUMORALI, IN PARTICOLARE MODO NELLA REGIONE CAMPANIA?
L'idea è di implementare un vasto programma di Sanità pubblica ecologica, focalizzato sul monitoraggio dell'esposizione ad inquinanti ambientali con conseguenze dannose per la salute. Il progetto prevede non solo l'individuazione dei livelli di

inquinanti, dal suolo all'essere umano, ma anche l'individuazione di biomarcatori e di nuove formule efficaci di prevenzione primaria e secondaria.
Si auspica che i nostri studi porteranno alla individuazione e, successiva, necessaria bonifica dei siti inquinati; ciò è già una prima ed importante forma di prevenzione primaria per i cittadini. Il progetto prevede anche una riorganizzazione delle strutture sanitarie in modo che siano in grado di fornire un tipo di assistenza migliore per tutta la popolazione.
È importante sottolineare, in questo momento, che la tutela dell'ambiente è estremamente utile anche al fine di contrastare lo sviluppo di epidemie/pandemie.
Per quanto riguarda la regione Campania, l'unione della mia passione per la ricerca all'affetto per la mia regione di origine, ha fatto si che io mi interessassi alla questione purtroppo nota come "Terra dei Fuochi" (gestione illecita di rifiuti che affligge le province di Napoli e Caserta da decenni). Dopo una serie di denunce (sempre supportate da evidenze scientifiche), con il mio gruppo di ricerca, sono riuscito a condurre, con pochissimi mezzi economici, uno studio preliminare, osservazionale volto a dosare i livelli di alcuni metalli riscontrati nel sangue di pazienti oncologici residenti nelle suddette aree. Le nostre osservazioni, anche se preliminari, confermano alcuni studi precedenti per cui il livello di metalli tossici nel sangue dei pazienti oncologici in alcuni Comuni della Terra dei Fuochi è del tutto fuori norma. Il legame causale tra sviluppo tumorale ed esposizione a questi metalli è un fatto noto da tempo. Il superamento costante dei limiti di legge anche nel piccolo numero di individui esaminati nel nostro studio è un fatto di per sé allarmante, che quindi richiederebbe l'immediata estensione dell'analisi a una popolazione più ampia, così da avere una rappresentazione accurata sul fronte epidemiologico.

PRENDENDO SPUNTO DA ALCUNE POPOLAZIONI ESTREMAMENTE LONGEVE POSSIAMO NOTARE UN DENOMINATORE COMUNE: RESTRIZIONE CALORICA E DIETA A BASSO INDICE GLICEMICO. SI PUÒ AFFERMARE CHE UNA DIETA PRIVA DI ALIMENTI RAFFINATI E RICCA DI ANTIOSSIDANTI DETERMINI UNA DIMINUZIONE IN TERMINI DI INCIDENZA E PREVALENZA TUMORALE?
L'incidenza delle patologie neoplastiche è in forte aumento e, di pari passo, è sempre più evidente la stretta correlazione che lega la trasformazione neoplastica ai fattori ambientali. Se si guarda agli studi sulla migrazione si scopre che, persone che migrano da una zona di alto rischio ad una di basso rischio

di cancro, o viceversa, nel loro corso della vita assumono i tassi di cancro del paese verso il quale si muovono, con ciò rendendo chiara la connessione tra cancro e ambiente.
Oltre l'inquinamento, gli stili di vita e la corretta alimentazione costituiscono una ulteriore e fondamentale arma di prevenzione contro lo sviluppo di tumori. Una alimentazione sana è rappresentata dalla ormai famosissima "Dieta Mediterranea" i cui effetti positivi sulla nostra salute sono ormai noti a tutti. Un ulteriore aspetto da tenere sotto controllo è riuscire a mantenere stabili i livelli di glicemia, scegliendo con attenzione i cibi da mangiare. Elemento principe della dieta mediterranea è, ad esempio, il pomodoro, alimento ricco di carotenoidi, tra cui il licopene, che è il più potente tra gli antiossidanti. In virtù di queste sue caratteristiche, il gruppo di ricerca da me coordinato studia le proprietà di alcuni tipi di pomodoro in relazione allo sviluppo di tumori.
In un lavoro, pubblicato sulla rivista scientifica Journal of Cellular Physiology nel 2018, abbiamo dimostrato che il trattamento con estratti totali di due varietà di pomodoro inibisce la crescita e le caratteristiche maligne delle cellule di cancro gastrico, aprendo la strada a studi futuri mirati all'identificazione di buone abitudini alimentari non solo come strategia di prevenzione antitumorale, ma anche come possibile sostegno alle terapie convenzionali.

QUALE È IL PAESE ATTUALMENTE PIÙ COLPITO DALLA PIAGA DEI TUMORI E PERCHÉ?

Il tumore può essere considerato come la patologia del secolo. Non è facile individuare la quale sia il paese più colpito per una serie di motivazioni: se da un lato i paesi industrializzati, oggi hanno a disposizione tecnologie all'avanguardia per diagnosticare precocemente questa malattia, dall'altra l'industrializzazione si accompagna un elevato livello di inquinamento ambientale che gioca un ruolo chiave nello sviluppo dei tumori. Diagnosticare precocemente la malattia è una arma vincente, abbiamo la possibilità e sappiamo studiare migliaia di geni contemporaneamente così come sappiamo che incentivare programmi di screening riduce l'incidenza di svariate patologie.
La soluzione sarebbe prevenire laddove è possibile e attrezzare ed istruire le popolazioni meno abbienti che in alcuni casi potrebbero addirittura non essere in grado di individuare la patologia.

AMERICA VS ITALIA. QUANTO INVESTONO GLI STATES SULLA RICERCA RISPETTO ALL'ITALIA?E QUANTO È DIFFUSO IL FENOMENO DEL BRAIN DRAIN?
Il governo degli Stati Uniti stanzia svariati milioni per supportare i progetti di ricerca.
L'Italia, però, in questa emergenza sanitaria mondiale si è distinta.
Finalmente è chiaro a tutti quanto sia importante, per una nazione, incentivare la ricerca scientifica.

COVID 19, SU QUESTO ARGOMENTO SONO TRANSITATE NOTIZIE DI OGNI GENERE, SMENTITE E CONFERMATE DI CONTINUO: QUANTO HANNO INFLUITO I MASS MEDIA SULL'ASPETTO PSICOLOGICO DELLA POPOLAZIONE?
Il virus ha colto la popolazione mondiale di sorpresa e, nonostante gli sforzi dalla comunità scientifica ancora oggi, del Covid-19 sappiamo poco. Quotidianamente apprendiamo nuove informazioni sul virus per cui ritengo eticamente scorretto far circolare notizie forvianti che, nel corso di questo anno, hanno indotto una parte della popolazione, ad assumer atteggiamenti poco responsabili e, tanto anche rispetto alla somministrazione del vaccino.
Il virus si può essere sconfitto solo con l'unità e la ressponsabilità.

STRESS, TUMORI E DIFESE IMMUNITARIE. QUALI RELAZIONI CAUSA - EFFETTO ?
I dati attualmente disponibili in letteratura scientifica non sono ancora sufficienti per dimostrare che lo stress costituisca una causa diretta di cancro. Sicuramente, condizioni di stress prolungate possono contribuire ad aggravare o peggiorare la prognosi.
Il paziente oncologico è un paziente fragile sotto ogni punto di vista; non è una malattia facile da affrontare e, pertanto, è consigliabile imparare a gestire lo stress.
Per quanto riguarda il sistema immunitario, invece, esso svolge un ruolo chiave, è la prima barriera che una cellula cancerosa deve affrontare: le difese immunitarie spesso sono in grado di riconoscere la cellula come anomala e di distruggerla prima che si possa replicare o diffondere.
Il nostro sistema di difesa naturale può essere stimolato ad agire in modo specifico contro il cancro ed infatti attualmente disponiamo dei cosiddetti vaccini anticancro che agiscono potenziando il sistema immunitario contro uno specifico tumore.

NAPOLI O PHILADELPHIA 76ERS?
Troppo semplice. Sono un Napoletano prestato agli Stati Uniti. Sulla squadra di calcio del Napoli ho condotto e pubblicato uno studio intitolato: "*Genomic analysis reveals association of specific SNPs with athletic performance and susceptibility to injuries in professional soccer players*", in cui è stato analizzato l'impatto dei programmi di allenamento e dei regimi nutrizionali personalizzati dai medici ed allenatori dell'SSC Napoli, con lo scopo di migliorare la performance atletica e ridurre l'incidenza di infortuni fisici. Studi in tale direzione sono in corso anche per altre squadre di calcio.

10) PROGETTI FUTURI?
La mia attività di ricerca, da quando nel 1993, ho individuato e clonato il gene oncosoppressore RBL2/p130, si è focalizzata sullo studio dei meccanismi di deregolazione del ciclo cellulare nel cancro. Ma oggi è ben noto che il tumore è una patologia multifattoriale e che tra le varie cause dello sviluppo c'è anche l'esposizione ad inquinanti ambientali.
Mi occupo di studiare precise alterazioni molecolari al fine di identificare nuove strategie terapeutiche per il mesotelioma ed il tumore al polmone, la cui eziologia è correlata all'esposizione ad inquinanti ambientali. Contestualmente, da anni, mi interesso alla situazione campana, meglio nota come "Terra dei Fuochi", incoraggiando studi di biomonitoraggio, per incentivare attività di bonifica e provare a far ridurre l'incidenza di svariate patologie.
Ancora, valuto le potenzialità benefiche di alcuni alimenti che possono apportare benefici in termini di prevenzione e di miglior efficacia di trattamenti chemioterapici.
Infine, mi sto dedicando attivamente allo studio del nuovo virus Sars-Cov 2.
Tutti questi studi sono solo apparentemente scollegati tra loro, ma il fine ultimo e comune è di migliorare la qualità della vita dei pazienti e ridurre l'insorgenza di patologie severe.

RINGRAZIANDOLA PER IL TEMPO CONCESSO, LA SALUTIAMO CON UN' ULTIMA DOMANDA… CHE CONSIGLIO DAREBBE AD UN GIOVANE LAUREANDO IN MEDICINA DESIDEROSO DI INTRAPRENDERE UNA CARRIERA LUNGIMIRANTE NELLA RICERCA?
Come scienziato posso dire che la pandemia ci ha "ricordato" che la scienza è un diritto che dobbiamo alla popolazione mondiale, che bisogna sempre incentivare.
È difficile affermare che la pandemia abbia avuto anche dei riscontri positivi, ma sforzandoci a cercarli, uno di questi è sicuramente il fatto che il ruolo della scienza ha finalmente avuto la sua rivincita.
Rispetto ai giovani li incoraggerei alla ricerca scientifica perché "senza ricerca non ci può essere futuro".