

COMUNICATO STAMPA

NUOVO MARCATORE PROGNOSTICO DEL TUMORE ALLA MAMMELLA

Individuato nei laboratori del Campus IFOM-IEO di Milano un nuovo “circuito molecolare” di regolazione della proteina p53. La scoperta, pubblicata oggi su Nature, è subito utilizzabile in clinica come marcatore della prognosi e ha prospettive terapeutiche già in fase di sperimentazione.

Si chiama NUMB ed è in grado di regolare p53, una delle proteine fondamentali per conservare l'integrità del patrimonio genetico, e cioè per la protezione dell'organismo dai danni genetici che inducono il cancro. Senza NUMB, p53 non funziona più e le conseguenze possono essere serie: il tumore ha una prognosi meno favorevole ed è anche resistente alla chemioterapia. Lo hanno scoperto, con una serie di esperimenti su cellule di tumore umano della mammella, ricercatori dell'IFOM (IFOM Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare), dello IEO (Istituto Europeo di Oncologia) e dell'Università degli Studi di Milano. Assai interessanti sono le prospettive di applicazione clinica della scoperta. “Con NUMB – ha spiegato Pier Paolo Di Fiore, Direttore Scientifico dell'IFOM, Ordinario di Patologia Generale presso il Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria dell'Università degli Studi di Milano e uno dei due autori principali dello studio – abbiamo a disposizione un nuovo biomarcatore da utilizzare come indicatore prognostico del tumore della mammella. E, con uguale se non superiore rilevanza clinica, abbiamo un nuovo ‘circuito’ molecolare da modulare farmacologicamente per ripristinare le condizioni di normalità.”

L'impiego di NUMB come indicatore prognostico è praticamente attuabile da subito: basta valutare la quantità di NUMB presente nel tessuto prelevato dai pazienti. Giuseppe Viale, Direttore dell'Anatomia Patologica allo IEO, Ordinario di Anatomia Patologica presso il Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria dell'Università degli Studi di Milano e co-autore della ricerca, ha già inserito questa valutazione nella pratica clinica (si tratta di una colorazione immunoistochimica dei comuni preparati istologici utilizzati nella routine diagnostica. La prospettiva farmacologica è un po' più lontana, ma non lontanissima. “Abbiamo individuato – spiega Salvatore Pece, ricercatore allo IEO, Professore Associato presso il Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria dell'Università degli Studi di Milano e uno dei due autori principali dello studio – due possibilità di impiego terapeutico della nostra scoperta, che dovranno ora essere sperimentate in modelli pre-clinici e poi eventualmente passare alla fase di sperimentazione clinica.”

La ricerca è pubblicata oggi sulla rivista *Nature* ed è stata condotta grazie al sostegno della Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (FIRC) e grazie a finanziamenti specifici dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC), della Fondazione G. Vollaro (finanziamenti specifici a Salvatore Pece), della Fondazione Ferrari, della Fondazione Monzino e della Fondazione Cariplo (finanziamenti specifici a Pier Paolo Di Fiore).

Oncogeni e oncosoppressori

Per capire meglio la portata della scoperta, dobbiamo innanzitutto soffermarci su due termini ben noti agli scienziati: oncosoppressori e oncogeni. Gli **oncosoppressori** sono proteine in grado di difendere “naturalmente” l’organismo dai tumori, tanto che si possono definire dei “freni” per il cancro: p53 è uno dei più importanti oncosoppressori (la sua funzione è di bloccare il ciclo cellulare in presenza di danno genetico, per dare alla cellula il tempo di “ripararsi”). Gli **oncogeni**, viceversa, sono quei geni, e corrispondenti proteine, che svolgono un ruolo di potenziale facilitazione in meccanismi che possono dare il via alla degenerazione tumorale, come ad esempio la proliferazione cellulare. Gli oncogeni sono anche definiti “acceleratori” del cancro.

Lavorando su colture cellulari isolate da tumore umano della mammella, gli scienziati guidati da Di Fiore e Pece hanno individuato e caratterizzato il meccanismo di interazione della proteina NUMB con l’oncosoppressore p53: in pratica NUMB, quando è presente, lega p53 e ne impedisce la degradazione da parte di specifici circuiti molecolari, il che consente a p53 di essere presente nella cellula a livelli adeguati per espletare al meglio la propria funzione. Senza NUMB, p53 viene legata da un’altra proteina che ne blocca l’azione e la distrugge, e viene così a mancare la protezione dal tumore.

A conferma di questo meccanismo, uno screening genetico condotto su tessuti prelevati da 443 pazienti che erano state sottoposte a chemioterapia adiuvante, ha mostrato che in molti di questi tumori la proteina NUMB è assente o è presente in quantità scarsissime e che l’assenza di NUMB è in stretta correlazione sia con il peggioramento della prognosi, sia con la chemioresistenza. “La perdita di NUMB – spiega Pece – ha due conseguenze entrambe gravi: da una parte si traduce nella perdita dell’oncosoppressore p53, cioè viene a mancare la funzione di protezione contro il cancro. Allo stesso tempo, aumenta l’attività di un’altra proteina, che si chiama NOTCH e che è un noto oncogene”. Meno oncosoppressore e più oncogene sono un mix, che spinge le cellule a proliferare in modo incontrollato.

Applicazioni cliniche

“Utilizzare NUMB come marcatore prognostico – afferma Pece – ci può senz’altro aiutare a definire con maggior precisione la prognosi e a individuare un più adeguato trattamento farmacologico.” Ma gli scienziati non si fermano qui. Poiché, come abbiamo visto, l’assenza di NUMB determina sia l’inibizione dell’oncosoppressore p53, sia l’aumento dell’oncogene NOTCH, la prospettiva terapeutica è utilizzare farmaci che ripristinino l’equilibrio, diminuendo da un lato l’attività dell’oncogene, ed elevando dall’altro quella dell’oncosoppressore. In prospettiva, gli scienziati vorrebbero poter intervenire su tutto il meccanismo che, a partire da NUMB, inibisce l’oncosoppressore e aumenta l’oncogene. “Vorremmo identificare e caratterizzare – spiega Ivan Colaluca (IFOM, IEO), primo autore dello studio – il meccanismo responsabile della perdita di NUMB nei tumori. Perché in tal caso si potrebbe pensare di ripristinare farmacologicamente il livello della proteina ed eliminare, per così dire, il problema alla radice.”

Milano, 2 gennaio 2008

Ufficio Stampa IFOM

tel. 02 574303042 / 02 574303206 – fax 02 574303041 – cell.: 339 1779787

e-mail: [team-press\[at\]ifom-ieo-campus.it](mailto:team-press[at]ifom-ieo-campus.it)

Ufficio Stampa IEO

tel. 02 89075034 / 02 57489013 –cell.: 335 6150331

e-mail: [dfrancese\[at\]consulenti-associati.it](mailto:dfrancese[at]consulenti-associati.it) – [ufficio.stampa\[at\]ieo.it](mailto:ufficio.stampa[at]ieo.it)