

IEO SCOPRE LA “FIRMA MOLECOLARE” CHE PREDICE L’EVOLUZIONE DI UNO TRA I PIÙ DIFFUSI TUMORI DEL SENO

La scoperta, pubblicata oggi su Cell Reports, permette di evitare terapie non necessarie e apre la strada a terapie mirate. I risultati svelano inoltre una proprietà sconosciuta delle cellule staminali del cancro.

Milano, 15 gennaio 2019 - Un gruppo di ricercatori del Dipartimento di Oncologia Sperimentale dell’Istituto Europeo di Oncologia ha scoperto un nuovo set di geni – una cosiddetta “firma molecolare” – in grado di predire l’evoluzione di un tipo di tumore al seno molto diffuso, il Luminal B, e dunque di identificare le pazienti che possono evitare la chemioterapia, perché avranno comunque una prognosi favorevole. Il lavoro – dal titolo *P53 loss in breast cancer leads to Myc Activation, increased cell plasticity and Expression of a mitotic signature with prognostic value* - è pubblicato oggi sul Cell Reports, una delle riviste scientifiche più prestigiose al mondo per la ricerca molecolare di base. I ricercatori sono infatti pervenuti a questo risultato studiando i meccanismi molecolari che generano le cellule staminali del cancro. Hanno scoperto che le cellule tumorali possono ri-trasformarsi in cellule staminali tumorali (un fenomeno chiamato ri-programmazione), e identificato i meccanismi molecolari della ri-programmazione. Hanno posto dunque un nuovo tassello molto significativo nella conoscenza del modello di organizzazione e sviluppo della malattia, aprendo nuovi scenari di ricerca e cura.

“Le cellule staminali del cancro, le cellule madri della malattia, sono anche responsabili della ripresa della malattia – la recidiva – e della diffusione del tumore nell’organismo - le metastasi - e sono da più di dieci anni al centro della nostra ricerca”, spiega Pier Giuseppe Pelicci, Direttore della Ricerca IEO, Professore all’Università statale di Milano e referente dello studio. “Nel 2009 abbiamo scoperto il meccanismo biologico di duplicazione di queste cellule (la divisione simmetrica) e come bloccarlo con farmaci specifici. Oggi abbiamo scoperto che, sorprendentemente, le cellule cancerose prodotte dalle staminali, che formano la maggior parte del tumore, possono a loro volta ri-trasformarsi in staminali. Quindi, le cellule staminali del cancro hanno imparato sia come generarsi che come ri-generarsi” – evidenzia Pelicci. Il regista della ri-generazione non poteva che essere lo stesso gene che controlla la duplicazione delle staminali tumorali, il ben noto P53, in associazione con il gene MYC, altrettanto noto nell’ oncologia molecolare e legato a P53. Abbiamo scoperto che la cellula tumorale ri-genera le staminali quando si verifica una diminuzione di P53 e un aumento di MYC. E purtroppo l’asse p53-Myc è alterato nella stragrande maggioranza dei tumori, non solo quelli del seno. Questo asse è però anche un nuovo bersaglio terapeutico, che ci fornirà nuove possibilità, fino a ieri sconosciute, per frenare la progressione del tumore. Ciò è importante perché l’intervento sulle staminali può essere un intervento radicale, in quanto agisce sulla genesi della malattia, e non tanto sulla proliferazione cellulare, che ne è la conseguenza. La scoperta di oggi ci conferma che vincere la scommessa sulle staminali del cancro significa probabilmente vincere la scommessa contro la malattia”.

“La nuova firma molecolare che abbiamo scoperto è composta dai 189 geni regolati dai due geni registi P53 e MYC” - continua Thalia Vlachou, primo autore del lavoro insieme alla collega Angela Santoro-. “I tumori che hanno un’alta espressione di questa firma molecolare avranno una prognosi più sfavorevole perché le cellule cancerose ri-genereranno altre staminali e il tumore continuerà a crescere, mentre i tumori che hanno una bassa espressione cresceranno meno o non cresceranno per niente, e dunque potrebbero non essere trattati. I nostri risultati si basano sull’analisi di database clinici internazionali che riguardano i tumori del seno “Luminal B”, un tipo molto diffuso, circa il 40% di tutte le neoplasie della mammella, e che colpisce

prevalentemente le giovani donne. La maggior parte di queste pazienti vengono trattate con chemioterapia, anche se probabilmente molte di loro non ne avrebbero bisogno. Purtroppo, non abbiamo strumenti affidabili per riconoscere quali pazienti sono guarite dopo la chirurgia e potrebbero quindi evitare la chemioterapia. La nostra firma molecolare può aiutarci ad identificare le pazienti guarite e consentirci quindi di trattare solo quelle che ne hanno veramente bisogno. Un passo in avanti nella Personalizzazione delle cure. Svilupperemo la nostra firma molecolare a questo scopo. L'obiettivo a breve termine è organizzare un trial clinico che confermi i risultati di ricerca di base. Ma ci aspettiamo anche qualcosa di più. I geni che compongono la firma molecolare contengono infatti nuovi potenziali bersagli terapeutici, che valuteremo per sperimentare nuove terapie mirate per chi al momento non ha sufficienti possibilità di cura. E non solo per il tumore del seno. Abbiamo infatti scoperto un meccanismo che è alla base della crescita del tumore e che, in linea di principio, si applica a tutte le forme tumorali. Questo è il lato più affascinante del nostro lavoro dal punto di vista scientifico. Per una biologa molecolare come, studiare i meccanismi più intimi della crescita tumorale e scoprire qualcosa di potenzialmente utile per le pazienti è veramente un privilegio impareggiabile”.

La ricerca IEO è stata finanziata dai fondi europei dello European Research Council (ERC), dal Ministero della Salute italiano e con il contributo di AIRC e FIRC.

Link al paper: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124718320163?via%3Dihub>