

TUMORE DEL SENO: UNA NUOVA POSSIBILITÀ DI CURA PER LE FORME PIÙ AGGRESSIVE

Milano, 19 maggio - Una nuova speranza per la cura dei tumori della mammella più aggressivi nasce dalle ricerche di un gruppo di ricercatori dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) coordinati da Salvatore Pece, professore ordinario di Patologia generale all'Università Statale di Milano e Direttore del Laboratorio "Tumori Ormono-Dipendenti e Patobiologia delle Cellule Staminali" dello IEO. I risultati dello studio sostenuto da Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro sono appena stati pubblicati sulla rivista *Nature Communications*. I ricercatori hanno scoperto un inedito meccanismo molecolare che, se attivato, altera il metabolismo delle cellule tumorali, favorendone la crescita incontrollata e la progressione verso la malattia metastatica. All'origine dell'intero processo c'è la proteina CDK12, che, se espressa in maniera esagerata – come avviene in oltre il 20% di tutti i tumori mammari umani – provoca la cascata di eventi che rendono il tumore aggressivo, resistente alle chemioterapie convenzionali e a rischio di metastasi. Dunque la presenza di CDK12 a livelli elevati da un lato costituisce la forza motrice della malattia, ma dall'altro – sottolinea il professor Pece – diventa un biomarcatore tumorale e un punto di vulnerabilità. Grazie a tale biomarcatore è infatti possibile identificare i tumori da colpire con farmaci anti-metabolici, privando così le cellule tumorali dell'energia necessaria per la loro moltiplicazione e costringendole in sostanza a morire di fame.

“Si tratta di una nuova strategia per combattere il cancro attaccandone il particolare metabolismo – spiega Maria Grazia Filippone, ricercatrice sostenuta dalla Fondazione Umberto Veronesi –. Si interferisce così con la capacità propria delle cellule tumorali a elevata espressione di CDK12 di utilizzare in modo esagerato il glucosio per alimentare la via metabolica del ciclo del folato. Questa a sua volta fornisce i costituenti necessari per la replicazione del DNA, sostenendo la replicazione cellulare e la diffusione metastatica.

“È noto da circa un secolo che le cellule tumorali presentano un metabolismo differente da quelle sane – continua Salvatore Pece –. L'utilizzo di farmaci anti-metabolici è stato tra le prime strategie messe in campo per combattere il cancro, in particolare il cancro della mammella. Tuttavia l'entusiasmo per questi farmaci da parte degli oncologi è progressivamente diminuito per la mancanza di marcatori per identificare in modo preciso le pazienti in grado di beneficiare selettivamente ed efficacemente di queste terapie. Nei nostri studi abbiamo integrato i dati ottenuti in esperimenti con animali di laboratorio con le analisi retrospettive di diverse coorti cliniche di pazienti con tumore mammario. I risultati risolvono il problema poiché indicano chiaramente che elevati livelli di CDK12 costituiscono un biomarcatore utilizzabile per selezionare le pazienti da trattare con terapia anti-

metabolica utilizzando un farmaco, il metotrexato, già disponibile nella clinica per la cura del tumore mammario”.

“Siamo andati oltre – aggiunge Daniela Tosoni, ricercatrice dello IEO che ha contribuito alla supervisione dello studio –. Sia in animali di laboratorio sia in coorti di pazienti abbiamo dimostrato che i tumori con elevati livelli di CDK12 risultano particolarmente sensibili a terapie anti-metaboliche a base di metotrexato anche nel caso di pazienti che abbiano sviluppato resistenza ad altri comuni tipi di chemioterapie, come taxani ed antracicline”.

“Questo studio rappresenta per noi motivo di grande soddisfazione – continua il professor Pece – non solo per la sua valenza scientifica ma anche per i risultati clinici. È infatti uno di quei rari momenti della ricerca in cui, dopo molti anni di studio, è possibile passare dalla ricerca di base all’applicazione concreta in ambito clinico. Abbiamo infatti a disposizione sia farmaci già immediatamente disponibili per la cura delle pazienti, sia un nuovo marcatore di aggressività tumorale e rischio metastatico che è, allo stesso tempo, un nuovo bersaglio di terapia mirata”.

Conclude il professor Paolo Veronesi, Direttore del Programma di Senologia dello IEO che ha osservato numerosi clinici attivamente impegnati nella realizzazione dello studio - “È un risultato straordinario e una ottima notizia per molte pazienti per cui avremo una nuova possibilità di cura. Siamo infatti nelle condizioni di avviare immediatamente studi clinici, in particolare nell’ambito della malattia metastatica, per le pazienti con elevati livelli di CDK12 e che abbiano fallito nella risposta ad altri tipi di chemioterapie. Se i risultati degli studi clinici confermeranno ulteriormente questi risultati, sarà possibile fornire a tali pazienti una prospettiva terapeutica concreta con protocolli che includano l’utilizzo di farmaci antimetabolici come il metotrexato”.