

## LEUCEMIE: UN'ASSOCIAZIONE DI FARMACI MIGLIORA LA CURA

*L'acido retinoico associato ai farmaci anti-LSD1 aumenta la sopravvivenza nei modelli sperimentali di leucemia mieloide acuta. La scoperta IEO oggi sulla rivista "Science Advances"*

Milano, 9 aprile - I ricercatori del Programma di Nuovi Farmaci dell'Istituto europeo di Oncologia, guidati da Saverio Minucci, hanno scoperto come rendere più efficaci i farmaci che agiscono su LSD1, un gene alterato in molti tipi di tumori, incluse le leucemie. In particolare hanno dimostrato che associare l'acido retinoico agli anti-LSD1 migliora i risultati delle terapie contro le leucemie mieloidi acute. I risultati della ricerca, sostenuta da Fondazione AIRC, appaiono oggi sulla rivista *Science Advances*.

“Da molti anni studiamo LSD1 e siamo stati fra i primi gruppi coinvolti nella sintesi di alcuni farmaci che ne inibiscono l'attività – spiega il Professor Minucci, Direttore del Programma Nuovi Farmaci e docente dell'Università Statale di Milano -. Poiché alcune di queste molecole sono ora entrate in sperimentazione clinica, è importante approfondirne i meccanismi d'azione. Indagando questi processi, abbiamo scoperto che, molto spesso, se si utilizza solo il farmaco contro LSD1, le cellule tumorali non rispondono. Se però si aggiunge un altro farmaco, si può sbloccare la resistenza e ottenere una risposta. Abbiamo sperimentato questa ipotesi in modelli animali di leucemia mieloide acuta. Si tratta di una delle forme più gravi di leucemia, per la quale le opzioni terapeutiche sono ad oggi limitate. Associando all'anti- LSD1 l'acido retinoico, che da solo è utilizzato contro alcuni tipi di leucemia, abbiamo ottenuto un aumento significativo della sopravvivenza”.

“Finora si pensava che LSD1 operasse principalmente tramite la propria attività enzimatica e che i farmaci anti-LSD1 agissero bloccando questa funzione – continua Roberto Ravasio, primo autore dello studio -. Con il nostro studio abbiamo invece dimostrato che è possibile annullare geneticamente l'attività enzimatica di LSD1, senza tuttavia bloccare il suo effetto pro-tumorale. Abbiamo così scoperto che LSD1 agisce come una sorta di piattaforma, con cui interagiscono alcune proteine necessarie a bloccare il differenziamento cellulare, un processo fondamentale nella cancerogenesi. Abbiamo inoltre dimostrato che alcuni farmaci anti-LSD1, tra cui molecole da noi sintetizzate, sono in grado di bloccare la funzione di piattaforma, ed è questo l'effetto verosimilmente più importante per l'attività anti-leucemica”.

“Abbiamo le basi scientifiche necessarie per proporre di sperimentare in clinica i farmaci anti-LSD1 in combinazione con l'acido retinoico nelle leucemie mieloidi acute – conclude Saverio Minucci -. Inoltre, abbiamo capito meglio come funzionano sia LSD1, sia i farmaci anti-LSD1. Siamo pertanto convinti che i risultati che oggi appaiono su *Science Advances* possano contribuire concretamente a ottimizzare le terapie con questi farmaci, a partire dalla terapia delle leucemie.”

**REF: Targeting the scaffolding role of LSD1 (KDM1A) poises acute myeloid leukemia cells for retinoic acid-induced differentiation**