

### **Scoperta IEO: così si potranno fermare le metastasi del melanoma**

*Una molecola di RNA è in grado di limitare la capacità delle cellule di melanoma di formare metastasi e sviluppare farmacoresistenza. I risultati della ricerca, sostenuta da Fondazione AIRC, sono stati pubblicati sulla rivista Embo Reports.*

Milano, 26 febbraio - Un gruppo di ricercatori del Dipartimento di Oncologia Sperimentale dell'Istituto Europeo di Oncologia, guidati da Luisa Lanfrancone e Pier Giuseppe Pelicci, ha dimostrato il ruolo di una molecola "lunga" di RNA (long non-coding RNA) nella disseminazione metastatica del melanoma. La molecola si chiama TINCR ed è in grado di limitare la capacità del melanoma di formare metastasi e di sviluppare resistenza alle nuove terapie. I risultati della ricerca sono pubblicati su *EMBO Reports*

Il melanoma cutaneo è la forma più aggressiva di tumore della pelle a causa della particolare propensione delle sue cellule ad acquisire precocemente due proprietà: quella di invadere i tessuti circostanti e sviluppare metastasi in organi distanti, e quella di acquisire resistenza alle nuove terapie, tra cui farmaci molecolari e immunoterapia.

"I long non-coding RNA sono delle molecole di oltre 200 nucleotidi – spiega Marine Melixetian, prima autrice dell'articolo – che hanno un ruolo in diversi processi fisiologici della cellula. Noi abbiamo scoperto che, nel melanoma in stadio precoce, lo "stato proliferativo" delle cellule, cioè quello in cui esse si riproducono ma non formano metastasi, è mantenuto da un particolare long non-coding RNA, denominato TINCR. Quando TINCR è presente in alta concentrazione, come nei melanomi in stadio iniziale, le cellule proliferano ma il tumore non metastatizza; viceversa, quando la concentrazione di TINCR è bassa, le cellule diventano invasive e il melanoma metastatizza".

Esistono infatti due tipi di cellule del melanoma: cellule proliferanti e cellule invasive. Questi due tipi cellulari non sono determinati dalle alterazioni genetiche del melanoma, ma dai segnali che provengono dall'ambiente esterno, il cosiddetto micro-ambiente tumorale. La stessa cellula può passare da uno stato proliferativo a uno invasivo e viceversa. Nei melanomi in fase iniziale prevalgono le cellule proliferanti. Durante la crescita del melanoma, alcune cellule proliferanti diventano invasive, si staccano dal tumore e migrano in tessuti lontani. Una volta che le cellule invasive hanno raggiunto i tessuti, rientrano in uno stato proliferativo e consentono quindi la crescita delle metastasi. La storia del melanoma è quindi la storia di un continuo cambiamento delle proprietà delle sue cellule, un fenomeno chiamato "plasticità": da proliferative, nel melanoma iniziale, a invasive, nel melanoma più avanzato che rilascia le prime cellule metastatiche, a proliferative di nuovo, nella metastasi che cresce.

"Ci siamo posti l'obiettivo di 'controllare' questa plasticità – continua Lanfrancone – per bloccare la trasformazione da cellula proliferativa a invasiva e prevenire le metastasi, che sono la causa della mortalità dei pazienti con melanoma. Per far questo era necessario però comprendere i meccanismi coinvolti nella plasticità. Da lì siamo partiti e così abbiamo scoperto la funzione di TINCR".

I ricercatori sono quindi andati oltre, e si sono chiesti se e come fosse possibile intervenire su questi passaggi di stato.

“Abbiamo scoperto che TINCR è una leva per modificare la plasticità delle cellule del melanoma che può essere usata per ridurre la sua capacità di metastatizzare e aumentare la sensibilità ai farmaci già disponibili – aggiunge Pelicci – Abbiamo dimostrato che alzando i livelli di TINCR nelle cellule del melanoma metastatico si riduce la loro capacità di invadere i tessuti circostanti, limitando così la formazione di metastasi. Non solo, ma la perdita dello stato invasivo restituisce al melanoma sensibilità ai farmaci molecolari, come gli inibitori di BRAF e MEK”.

“Ora stiamo attivamente lavorando – conclude Pelicci – per trasformare questa scoperta in un beneficio per i pazienti. Stiamo seguendo due direzioni. Vogliamo innanzitutto capire se i livelli di TINCR nel tumore sono predittivi della probabilità del paziente di sviluppare metastasi, e in caso usare queste informazioni per indirizzarlo a terapie preventive. Inoltre vogliamo identificare i geni controllati da TINCR che possano essere colpiti da farmaci mirati, al fine di individuare o sviluppare nuove terapie di prevenzione delle metastasi nel melanoma”.