

COMUNICATO STAMPA

TUMORE DEL SENO: RAGGIUNTA UNA TAPPA STORICA PER L'EFFICACIA DEI FARMACI

Uno studio internazionale, appena pubblicato su Nature, definisce per la prima volta l'identikit del tumore del seno resistente ai farmaci, offrendo un nuovo strumento per la personalizzazione delle terapie. Fra agli autori del lavoro tre giovani medici-ricercatori IEO.

Milano, 17 marzo - La rivista scientifica *Nature*, una fra le più importanti al mondo, ha appena pubblicato i risultati di una ricerca internazionale - a cui hanno partecipato i tre giovani ricercatori **dell'Istituto Europeo di oncologia, Antonio Marra, Emanuela Ferraro e Luca Boscolo Bielo** - che segna una tappa importante nel miglioramento dell'efficacia delle terapie farmacologiche per il tumore del seno. I ricercatori hanno infatti individuato il profilo molecolare che causa la resistenza ai farmaci in questi tumori, permettendo di prevedere quale paziente svilupperà resistenza e quale no, e quindi di scegliere per ognuna la terapia giusta, potenzialmente in grado di ritardare lo sviluppo dei meccanismi di resistenza.

Le cause della resistenza ai farmaci dei tumori mammari, che progressivamente fa perdere efficacia alle terapie, sono state fino ad ora scarsamente analizzate dal punto di vista genetico. È noto che all'evoluzione del tumore contribuiscono mutazioni germinali (che avvengono nelle cellule riproduttive e sono ereditarie) e mutazioni somatiche (che avvengono in qualsiasi cellula dell'organismo e non sono ereditarie), ma non si era ancora definito come questi due tipi di alterazioni geniche influiscono sullo sviluppo della farmacoresistenza.

Attraverso un'analisi clinico-genomica integrata su oltre 5.800 pazienti, lo studio ha esplorato come le varianti patogenetiche germinali possano influenzare in modo determinante l'evoluzione e la resistenza ai farmaci del carcinoma della mammella. I ricercatori hanno così scoperto che alcune mutazioni genetiche ereditarie, come ad esempio del gene *BRCA2*, condizionano il modo in cui il tumore evolve e diventa resistente alle terapie.

“Abbiamo dimostrato che i tumori mammari con mutazione germinale di *BRCA2* hanno una forte predisposizione alla perdita del gene *RB1*, che rende instabile il DNA. Si produce così un meccanismo “a doppio colpo”: una fragilità genetica già presente, a causa della mutazione ereditaria, e l'instabilità del DNA favoriscono lo sviluppo della resistenza durante la terapia. Infatti, contro questi tumori risultano meno efficaci i trattamenti standard, quali ad esempio la combinazione di terapia endocrina ed inibitori di *CDK4/6*” spiega **Emanuela Ferraro**.

“Per contro abbiamo osservato che nei modelli sperimentali e nei dati clinici, i *PARP* inibitori sembrano funzionare meglio dei *CDK4/6i* nelle pazienti con *BRCA2*, aprendo nuove prospettive molto interessanti per l'utilizzo di questi farmaci in prima linea. Infatti è già stato avviato uno studio sulla scorta di questi risultati. I *PARP* inibitori sono da alcuni anni utilizzati con ottimi risultati contro il tumore al seno *HER2*-negativo e *BRCA1/2* mutato, sia metastatico che iniziale. Tuttavia questi ottimi farmaci sono stati utilizzati solo in seconda linea, cioè quando il primo farmaco ha smesso di essere efficace. I nostri nuovi dati indicano invece che dare priorità ai *Parp* inibitori nelle pazienti portatrici di mutazione *BRCA2*, può intercettare le traiettorie di perdita del gene *RB1* e ritardare così la resistenza ai farmaci” continua **Antonio Marra**.

“Al di là di questo risultato specifico, che può avere un immediato impatto clinico, in una visione più generale, abbiamo stabilito un modello per prevedere le traiettorie della resistenza ai farmaci sulla base della configurazione del genoma del paziente, dimostrando una volta di più l'importanza fondamentale di conoscere il profilo genetico prima del trattamento, per scegliere la migliore terapia possibile per ogni persona” conclude **Marra**.

Link allo studio: Safonov A, Lee M, Brown DN et al. Homologous recombination deficiency and hemizygosity drive resistance in breast cancer. *Nature Open Access*, 2026. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10197-0>

Ufficio stampa

Donata Francese: donata.francese@dfpress.it - 3356150331