COMUNICATO STAMPA

TUMORE AL SENO: SCOPERTA UNA NUOVA VIA DI "ATTACCO AL CANCRO"

Un gruppo di ricercatori dell'IEO e dell'Università Statale di Milano ha identificato un nuovo meccanismo cellulare all'origine della crescita e della diffusione metastatica del cancro al seno, che potrebbe essere bersaglio di farmaci mirati. I risultati dello studio, sostenuto da Fondazione AIRC, sono appena stati pubblicati sulla rivista "Signal Transduction and Targeted Therapy" del gruppo "Nature".

Milano, 19 novembre 2026 - Un gruppo di ricercatori dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) e dell'Università Statale di Milano ha identificato un meccanismo cellulare inedito coinvolto nella progressione del tumore al seno, nella disseminazione delle cellule tumorali e nella formazione di metastasi. Il gruppo, coordinato da **Sara Sigismund** e **Pier Paolo Di Fiore** – entrambi group leader all'IEO e professori presso il Dipartimento di Oncologia ed Emato-oncologia dell'Università di Milano –, ha inoltre caratterizzato una molecola in grado di interferire con tale processo e inibire la crescita e l'invasività della malattia. I risultati dello studio, sostenuto da Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro, sono stati recentemente pubblicati su *Signal Transduction and Targeted Therapy*, rivista ad alto fattore d'impatto del gruppo *Nature.*

In sintesi i ricercatori hanno dimostrato che la espressione in eccesso della proteina Epsina-3 induce l'endocitosi della E-caderina, un recettore presente sulla superficie delle cellule mammarie che ha la funzione di mantenere la stabilità e le giunzioni fra le cellule (l'endocitosi è il processo con cui la cellula ingloba elementi presenti al proprio esterno). Se tali giunzioni vengono perse o destabilizzate, la cellula diventa capace di migrare. Tuttavia, una volta che la cellula ha raggiunto tramite il circolo sanguigno un nuovo organo, deve riformare le giunzioni per riprendere a dividersi e dare origine a una metastasi.

"L'endocitosi è da tempo associata alla tumorigenesi, ma mancavano prove dirette del suo ruolo causale nella progressione tumorale e nella formazione di metastasi. In questo studio abbiamo identificato e caratterizzato a livello molecolare una forma di endocitosi finora sconosciuta nelle cellule epiteliali mammarie. Abbiamo infatti dimostrato che la proteina Epsina-3 regola l'endocitosi della E-caderina. Se l'Epsina-3 è espressa in eccesso, come avviene in quasi il 50% dei tumori al seno, le cellule continuano a internalizzare l'E-caderina presente sulla superficie cellulare e a riciclarla nuovamente alla membrana. Ciò causa una destabilizzazione delle giunzioni tra le cellule, che continuano a formarsi e a rompersi, senza però determinare una completa perdita dell'E-caderina stessa. Ne derivano due vantaggi per le cellule tumorali: da un lato esse possono così separarsi, iniziare a muoversi e a migrare verso altri organi; dall'altro lato, una volta raggiunto il sito metastatico, possono rapidamente riformare le giunzioni tra le cellule e proliferare grazie ancora all'E-caderina, che non è completamente persa. L'Epsina-3 ha quindi un ruolo causale nello sviluppo delle metastasi del cancro al seno, ma non solo, perché contribuisce anche alla genesi del tumore primario. Il rimodellamento delle giunzioni induce, infatti, una cosiddetta *transizione epitelio-mesenchimale parziale*, nella quale le cellule mantengono sia caratteristiche epiteliali, associate alla proliferazione, sia caratteristiche mesenchimali, associate alla migrazione. Quest'ultimo stato le rende più plastiche e capaci di adattarsi a condizioni sfavorevoli, quali ipossia e carenza di nutrienti, facilitando così sia la crescita del tumore primario sia la metastatizzazione", spiega **Sara Sigismund.**

Nel complesso, questi risultati indicano che i cambiamenti dinamici delle interazioni tra cellula e cellula mediate dalla E-caderina, coinvolti nella plasticità delle cellule tumorali e nella disseminazione metastatica, derivano da una modulazione dinamica e reversibile dei meccanismi dell'endocitosi che regolano la disponibilità della E-caderina sulla membrana cellulare.

"È importante sottolineare che il meccanismo endocitico identificato in questo studio rappresenta un potenziale bersaglio terapeutico nei tumori al seno metastatici caratterizzati da elevati livelli di Epsina-3. In collaborazione con i ricercatori dell'Institut Curie in Francia e dell'Università di Lund in Svezia, abbiamo già caratterizzato una molecola in grado di interferire con l'endocitosi della E-caderina in esperimenti in cellule tumorali in coltura e in organoidi, ossia colture in tre dimensioni di più tipi cellulari, di origine murina. Il prossimo passo sarà la sperimentazione animali di laboratorio e in organoidi derivati da campioni di pazienti. Parallelamente andremo

a indagare perché e come Epsina-3 sia espressa in eccesso in alcuni tumori. I risultati pubblicati oggi aprono un nuovo capitolo di ricerca per trovare una diversa via di attacco al cancro" aggiunge **Sigismund.**

"I dati raccolti con questo studio rappresentano un ulteriore passo in avanti in un progetto ormai più che decennale per caratterizzare il ruolo di Epsina-3 nei tumori del seno. Questa ricerca dimostra come l'integrazione di tutte le componenti biomediche – dalla ricerca molecolare all'anatomia patologica, fino alla clinica – sia necessaria per garantire un reale progresso in oncologia. Si tratta di un approccio che avviene quotidianamente all'IEO, che pone la ricerca al centro della propria strategia per il beneficio dei pazienti. Riusciremo ora ad usare Epsina-3 quale bersaglio terapeutico per lo sviluppo di nuovi farmaci? È la sfida che ci accompagnerà per i prossimi anni" conclude **Di Fiore**.

PUBBLICAZIONE

Fardin, A., Benvenuto, A.F., Schiano Lomoriello, I. *et al.* Glycolipid-lectin driven endocytosis as a therapeutic vulnerability in breast cancer. *Sig Transduct Target Ther* **11**, 491 (2026). https://doi.org/10.1038/s41392-026-03026-3

Ufficio Stampa IEO
Donata Francese
Cell. 335.6150331
donata.francese@dfpress.it

Ufficio Stampa Università Statale di Milano
Chiara Vimercati, cell. 331.6599310
Glenda Mereghetti, cell. 334.6217253
Federica Baroni, cell. 334.6561233
Laura Zanetti, cell. 334.1053159
ufficiostampa@unimi.it