



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI MILANO

Ricerca italiana sulla copertina di Science. Ricercatori dell'IEO e dell'Università Statale di Milano identificano un nuovo marcatore prognostico, nonché bersaglio terapeutico per i tumori



Milano, 30 agosto 2024 - Un gruppo internazionale di ricercatori, coordinato dal prof. Stefano Santaguida, Group Leader presso il Dipartimento di Oncologia Sperimentale dell'Istituto Europeo di Oncologia e docente di Biologia Molecolare all'Università Statale di Milano, ha identificato in una proteina, chiamata p62, l'attore cruciale di un meccanismo molecolare in grado di sostenere i processi vitali della cellula tumorale, incluse le metastasi. I risultati dello studio, sostenuto da Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro e Fondazione Cariplo, sono stati pubblicati oggi sulla prestigiosa rivista *Science*, che ha dedicato alla ricerca la sua copertina.

Tutto parte dall'instabilità cromosomica, uno dei tratti che caratterizzano la maggior parte delle cellule tumorali e che consiste nell'alta frequenza di errori nella segregazione dei cromosomi nelle cellule figlie durante la divisione cellulare. Questa instabilità crea una situazione di caos cellulare che contribuisce ai programmi "anarchici" delle cellule tumorali, tra cui replicarsi all'infinito e sopravvivere agli attacchi esterni.

Inoltre l'instabilità cromosomica fa sì che le cellule tumorali abbiano diversi assetti di cromosomi (cariotipi). Ciò offre un vantaggio al cancro, dato che almeno alcune delle cellule del tumore avranno un cariotipo in grado di resistere ai farmaci, come ha scoperto di recente il gruppo del prof. Santaguida.

Un'altra conseguenza dell'instabilità cromosomica è la formazione di micronuclei, strutture anomale che si collocano al di fuori del nucleo primario della cellula e che sono in grado di indurre i cromosomi "sregolati" a catalizzare il caos cellulare. L'involucro di queste microstrutture è tuttavia molto fragile e spesso difettoso, per cui il DNA che contengono non è sufficientemente protetto; anzi, è di frequente esposto al citoplasma e subisce danni persistenti, che creano un ambiente favorevole allo sviluppo del tumore.

"Sapevamo da tempo che i micronuclei sono tumorigenici, ma non sapevamo perché. Con il nostro studio abbiamo capito che il problema originario è l'incapacità di riparare l'involucro nucleare e ci siamo impegnati a trovarne la causa. Abbiamo così scoperto che tale incapacità è legata a p62, una proteina multitasking con molteplici funzioni cellulari. Tuttavia, p62 non era finora mai stata collegata all'instabilità cromosomica", spiega Santaguida.

"Attraverso complessi meccanismi cellulari da noi identificati e caratterizzati nel dettaglio a livello molecolare, abbiamo dimostrato che p62 inibisce l'azione dei "riparatori" dell'involucro nucleare del micronucleo - prosegue il prof. Santaguida - Quest'ultimo, rimasto senza difese, collassa, lasciando i cromosomi contenuti in balia del caos. Così l'instabilità cromosomica aumenta e le cellule tumorali ne ricevono più di un vantaggio, diventando più forti, crescendo, difendendosi dai farmaci e migrando all'interno dell'organismo".

"La nostra scoperta ha un chiaro riscontro nella pratica clinica perché, dalle nostre analisi, risulta che tumori caratterizzati da instabilità cromosomica e con alti livelli di p62 hanno una prognosi peggiore. La proteina p62 potrebbe quindi da oggi essere considerata un marcatore prognostico e un importante bersaglio terapeutico" conclude il ricercatore.

Lo studio è stato condotto in collaborazione con eccellenti centri internazionali, tra cui, negli Stati Uniti, il Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York City, la Harvard Medical School di Boston, la University of Texas Southwestern di Dallas, il Fred Hutchinson Cancer Research Center di Seattle; in Israele l'Università di Tel Aviv; e in Italia l'Università di Palermo, l'Ospedale San Raffaele di Milano e l'IFOM di Milano.