

IFOM – ISTITUTO FIRCA DI ONCOLOGIA MOLECOLARE

Metabolomica

Dal metabolismo nuove strategie contro il cancro

Partendo dalla “fame di zucchero” delle cellule tumorali per arrivare agli studi su donne con tumore del seno, il viaggio della ricerca oggi passa anche dall’analisi del metabolismo.

a cura di
CRISTINA FERRARIO

“**A**nche le cellule hanno le loro “dipendenze” e quelle tumorali non fanno eccezione, come ci ricorda Christopher Bruhn, ricercatore nel gruppo che all’IFOM di Milano si occupa di Integrità del genoma e in precedenza titolare di una borsa iCARE 2014 cofinanziata da AIRC e Unione Europea: “È noto che le cellule tumorali sono

dipendenti dal glucosio. Comprendere i meccanismi molecolari alla base di questa dipendenza potrebbe aiutarci a sfruttarla come una sorta di tallone d’Achille del tumore”. Assieme ai colleghi del suo gruppo di ricerca, Bruhn è autore di un importante studio sull’argomento pubblicato sulla prestigiosa rivista *Nature Communications* e coordinato da Marco Foiani, direttore scientifico di IFOM e del programma Integrità del genoma.

BASTA UN POCO DI ZUCCHERO...

Il maggiore assorbimento di glucosio da parte delle cellule tumorali rispetto alle cellule normali viene oggi sfruttato a fini diagnostici, per esempio nella PET, per mettere in evidenza metastasi anche di piccole dimensioni. Quali sono i meccanismi responsabili di questa dipendenza? Una risposta arriva dallo studio di Bruhn e colleghi, che hanno dimostrato come alla base della glucosio-dipendenza delle cellule tumorali ci siano i meccanismi di protezione del genoma e, in particolare, alcune molecole chiamate istoni. Queste molecole sono indispensabili per permettere “l’impacchettamento” del DNA, cioè far sì che, nonostante i suoi due metri di lunghezza, il DNA di ogni singola cellula possa essere contenuto nel nucleo. “È stato dimostrato che le cellule tumorali hanno più istoni di quelle sane” precisa il ricercatore, che assieme ai suoi colleghi è partito da un modello di lievito – per certi versi più semplice da studiare rispetto alle cellule umane – per arrivare poi alle cellule

tumorali dell’uomo alla ricerca di un modo per “guarire” le cellule dalla dipendenza dal glucosio.

GENI, PROTEINE E TANTA INFORMATICA

“Abbiamo notato che alcune cellule di lievito che presentavano mutazioni nei meccanismi di risposta al danno al DNA avevano una elevata glucosio-dipendenza e morivano se le concentrazioni di zucchero si abbassavano” dice Bruhn. “Con uno screening dei geni di questi lieviti siamo riusciti a identificare gli istoni come molecole chiave in questo processo e a dimostrare che eliminandole si eliminava anche la dipendenza da glucosio” aggiunge.

Negli esperimenti successivi, basati anche su tecniche di metabolomica, i ricercatori sono riusciti a identificare i meccanismi precisi attraverso i quali gli istoni diventano protagonisti della dipendenza dal glucosio. “Ne sono emersi due in particolare, che nel lievito sono egualmente importanti e che ora stiamo studiando anche nelle cellule umane” afferma Bruhn, ricordando che la protagonista di questa seconda fase del progetto è la bioinformatica, con l’analisi di grandi quantità di dati. “Vogliamo capire se la quantità di istoni presenti in una determinata cellula tumorale possa renderla sensibile a farmaci diretti contro il metabolismo” spiega. “Alcuni farmaci che agiscono sugli istoni sono già approvati in clinica per diverse patologie e potrebbero essere utilizzati anche in questo contesto” conclude.

APPLICAZIONI

GRANDE SINERGIA TRA LABORATORIO E CLINICA

Si parla spesso di ricerca di base e di ricerca clinica come di due entità ben distinte, ma in realtà i recenti studi condotti sul metabolismo sottolineano ancora una volta come questa distinzione sia piuttosto fragile. “Per tutta la vita ho fatto il ricercatore e il medico, quindi mi sono sempre sentito a cavallo tra questi due diversi mondi che, come l’esperienza mi ha insegnato, sono in realtà un mondo unico” ha detto Federico Caligaris Cappio, direttore scientifico di Fondazione AIRC, durante la conferenza stampa di presentazione dello studio Breakfast. “AIRC sostiene la ricerca di base perché senza di essa si inaridirebbe la sorgente delle idee’ e non ci sarebbero più nuove informazioni disponibili, ma queste informazioni devono poi essere trasferite alla realtà dei pazienti” ha aggiunto.

Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

In questo articolo:

- metabolismo
- istoni
- chemioterapia

**COLAZIONE
CON LA RICERCA**

Colpire il cancro modificandone il metabolismo è l'obiettivo di uno studio clinico che vede la stretta collaborazione di **IFOM** e dell'Istituto nazionale dei tumori di Milano. Si chiama Breakfast e prevede di coinvolgere 90 donne tra i 18 e i 75 anni con tumore al seno triplo negativo e senza metastasi, allo scopo di valutare l'efficacia della dieta mediterranea ipocalorica in associazione con la chemioterapia sul metabolismo e il sistema immunitario. In pratica la dieta diventa una vera e propria terapia sperimentale che verrà studiata da sola o in abbinamento al farmaco antidiabetico metformina, noto per la sua capacità di ridurre i livelli di alcuni ormoni che promuovono la crescita del tumore.

L'obiettivo è riuscire ad aumentare gli effetti della chemioterapia attraverso la restrizione calorica e utilizzando una alimentazione ricca di prodotti della tradizione mediterranea: si tratta di una dieta da 1.800 calorie da suddividere in 5 giorni, da ripetere ogni 21 giorni per 8 cicli assieme alla chemioterapia. "Tale regime dietetico è in grado

di interferire con il metabolismo della cellula tumorale" afferma Claudio Vernieri, oncologo presso la Breast Unit del Dipartimento di oncologia medica ed ematologia diretta da Filippo de Braud di INT e direttore del programma Riprogrammazione metabolica nei tumori solidi in **IFOM**, finanziato anche da **AIRC**. "A differenza di quanto si potrebbe temere, è un regime alimentare ben sopportato" aggiunge, ricordando che le pazienti possono contattare in qualsiasi momento i medici che coordinano lo studio.

IFOM, l'Istituto di oncologia molecolare che svolge attività scientifica d'avanguardia a beneficio dei pazienti oncologici, è sostenuto dalla **FIRC**.