



Partner di **Associated Press**

Medicina/ Parte dal cervello molecola complice delle metastasi

Scoperta apre strada a nuovi bersagli farmacologici e terapie

Roma, 13 mar, (Apcom) – Parte dal cervello la molecola complice delle metastasi.

Lo hanno scoperto ricercatori del Campus Ifom-leo di Milano, che, hanno individuato un ruolo inedito della molecola di adesione neurale L1 nella regolazione del sistema immunitario. La scoperta apre la strada a nuove opportunità terapeutiche non solo per le patologie a base autoimmune, ma anche contro le metastasi correlate al tumore al colon, al melanoma e al carcinoma ovarico. Lo studio, che è stato condotto grazie al sostegno dell'AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro) e della Fondazione Telethon, è stato pubblicato sulla rivista *The Journal of Experimental Medicine*. L'interazione tra le cellule del nostro organismo gioca un ruolo fondamentale nella risposta immunitaria e nello sviluppo di molte patologie, comprese le neoplasie e la formazione di metastasi. Nei tumori infatti, le cellule perdono le connessioni presenti normalmente, e acquisiscono le capacità di migrare in nuovi siti. Per aderire le une alle altre e alla matrice extracellulare, e formare così dei tessuti compatti e impermeabili, le cellule hanno bisogno di speciali molecole che si chiamano "molecole di adesione", che vengono espresse sulla membrana di vari tipi di cellule del sistema immunitario. Fino ad oggi il ruolo di queste molecole era noto nello sviluppo celebrale: le sue mutazioni possono provocare, infatti, una complessa sindrome neurologica detta CRASH (Corpus callosum agenesis, Retardation, Adducted thumbs, Spastic paraplegi, Hydrocephalus).

Ora, è stato scoperto che L1, in realtà, gioca un ruolo chiave anche nel sistema immunitario. La scoperta è avvenuta nell'ambito del programma "Adesione cellulare nella progressione neoplastica e nell'angiogenesi", condotto da Ugo Cavallaro direttore del programma della Fondazione Ifom (Istituto FIRC di Oncologia Molecolare), con la collaborazione di Maria Rescigno, Dipartimento di Oncologia dell'Istituto Europeo di Oncologia, direttrice del programma "Immunologia delle cellule dendritiche e immunoterapia". Cavallaro ha osservato, per la prima volta, tramite sperimentazione in vitro e in vivo, il ruolo di L1 nella cascata di eventi che innesca la risposta immunitaria, dove la molecola viene espressa sulla superficie delle cellule dendritiche, le cellule "sentinella" che trasportano gli antigeni dai tessuti periferici ai linfonodi, innescando l'attivazione dei linfociti e, quindi, la risposta immunitaria.

Per far questo, le cellule dendritiche devono entrare e uscire dai vasi sanguigni e linfatici, ed è proprio qui che interviene L1, regolando il processo di attraversamento delle cellule dendritiche della parete dei vasi. Lo studio ha, inoltre, dimostrato che a seguito di stimoli infiammatori anche le cellule endoteliali (che rivestono i vasi) iniziano a produrre L1, ed è il legame tra L1 delle cellule dendritiche e L1 delle cellule endoteliali che favorisce l'interazione tra i due tipi cellulari e la "trasmigrazione".

Oltre a offrire una comprensione più approfondita di come funzionano le nostre difese immunitarie, questa scoperta apre le porte a interessanti approcci terapeutici per diverse patologie: "nel caso di risposta immunitaria "eccessiva" come, ad esempio, nelle malattie

autoimmuni – spiega Cavallaro – sarebbe possibile prevenire l'interazione tra cellule dendritiche e parete vascolare neutralizzando L1 con uno specifico anticorpo.

Mentre nei pazienti affetti dalla sindrome CRASH che sono soggetti a frequenti infezioni, localizzare la disfunzione di L1 nelle cellule dendritiche rappresenterebbe una causa più diretta e anche più trattabile terapeuticamente”.

La ricerca apre promettenti prospettive anche per l'individuazione di nuovi bersagli farmacologici nelle terapie anticancro: “alcuni tumori, come il tumore al colon, il melanoma e il carcinoma ovarico – precisa Cavallaro – esprimono alti livelli di L1 che sono correlati con il potenziale invasivo e metastatico. Come dimostrato in altri contesti, spesso le cellule tumorali utilizzano meccanismi molto simili a quelli del sistema immunitario per entrare nei vasi sanguigni e metastatizzare, per cui inattivare L1 potrebbe rappresentare una valida strategia anti-disseminazione”.

“La presenza di L1 – aggiunge Maria Rescigno – potrebbe inoltre aiutare le cellule cancerose a sfuggire al controllo del sistema immunitario, chiarendo un fenomeno frequente in molti tumori noto come “immuno-evasione”. Infatti in seguito all'espressione aberrante di L1, le cellule dendritiche potrebbero essere indotte a migrare al linfonodo drenante in uno stato di parziale attivazione che potrebbe favorire lo sviluppo di linfociti T “tollerogenici”, che inibiscono, cioè, la risposta immunitaria verso il tumore”.

Apcom