

PARTE DAL CERVELLO LA MOLECOLA COMPLICE DELLE METASTASI

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 la capacità di migrare in nuovi siti. Per aderire le une alle altre e alla matrice extracellulare, e così formare dei tessuti compatti e impermeabili, le cellule hanno bisogno di speciali molecole. Si tratta delle molecole di adesione.

Il ruolo della molecola di adesione L1 era fino ad oggi ben noto nello sviluppo cerebrale: sue mutazioni provocano infatti una complessa sindrome neurologica detta CRASH (Corpus callosum agenesis, Retardation, Adducted thumbs, Spastic paraplegia, Hydrocephalus). Uno studio condotto al Campus IFOM-IEO di Milano da Ugo Cavallaro, direttore del programma Adesione cellulare nella progressione neoplastica e nell'angiogenesi della Fondazione IFOM (Istituto FIRC di Oncologia Molecolare) in collaborazione con Maria Rescigno, direttrice del programma Immunologia delle cellule dendritiche e immunoterapia del Dipartimento di Oncologia dell'Istituto Europeo di Oncologia rivela sulle pagine della rivista *The Journal of Experimental Medicine* che L1 in realtà gioca un ruolo chiave anche nel sistema immunitario, aprendo delle interessanti prospettive terapeutiche nella cura sia dei tumori sia delle patologie del sistema immunitario.

Tramite un approccio sperimentale in vitro e in vivo, lo studio condotto da Cavallaro ha osservato per la prima volta il ruolo di questa molecola di adesione neurale nella cascata di eventi che innesca la risposta immunitaria: L1 è espressa sulla superficie delle cellule dendritiche, vale a dire le cellule "sentinella" che trasportano gli antigeni dai tessuti periferici ai linfonodi, innescando così l'attivazione dei linfociti e quindi la risposta immunitaria. Per far questo, le cellule dendritiche devono entrare e uscire dal sistema circolatorio (vasi sanguigni e linfatici), ed è proprio qui che interviene L1, regolando il processo di attraversamento della parete dai vasi da parte delle cellule dendritiche. 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 "transmigrazione".

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 per i pazienti affetti da sindrome CRASH che sono soggetti a frequenti infezioni generalmente

considerate conseguenza del deficit neurologico, 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 tipi tumorali come il tumore al colon, il melanoma e il carcinoma ovarico – precisa Cavallaro – esprimono alti livelli di L1 che correlano con il potenziale invasivo e metastatico. Come dimostrato in altri contesti, spesso le cellule tumorali utilizzano meccanismi molto simili a quelle 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».

La ricerca è stata condotta grazie al sostegno dell'AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro), della Fondazione Telethon, della Fondazione Cariplo, del Ministero italiano della Salute, dell'Association for International Cancer Research, dal Cancer Council Victoria e dall'Australian Health and Medical Research Council Fellowship.

Italia Salute

http://italiasalute.leonardo.it/Copertina.asp?Articolo_ID=354