

*Comunicato stampa*

## NOTCH: il bersaglio terapeutico nel 30% dei tumori polmonari

Milano, 14 dicembre 2009 - Si chiama **NOTCH** ed è un gene già noto per essere coinvolto nella formazione e nello sviluppo dei tumori. Ma fino ad oggi il suo ruolo nei tumori era stato dimostrato solo per alcuni tipi di leucemie, mentre non era ancora ben chiaro per i tumori solidi che costituiscono il gruppo più frequente di neoplasie umane. Ora uno studio in pubblicazione sulla rivista scientifica **PNAS** e condotto al **Campus IFOM-IEO** di Milano da scienziati e medici dell'**IFOM** (IFOM Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare), dello **IEO** (Istituto Europeo di Oncologia) e dell'**Università degli Studi di Milano**, ha dimostrato che più di un terzo dei tumori polmonari mostrano una alterazione funzionale di NOTCH.

In un'ampia percentuale di questi casi l'alterata attività dell'oncogene NOTCH è causata dalla perdita dell'espressione del suo antagonista biologico: la proteina NUMB, già caratterizzata in passato dallo stesso gruppo di ricercatori come gene soppressore della crescita tumorale nel cancro della mammella. "In passato - spiega **Pier Paolo Di Fiore**, uno dei due autori principali dello studio, Responsabile in IFOM del programma di ricerca "Determinanti genetici della trasformazione neoplastica e della progressione tumorale" e Professore Ordinario di Patologia Generale presso il Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria dell'Università degli Studi di Milano - avevamo già osservato che la perdita di controllo esercitato dalla proteina NUMB sulla funzione di NOTCH è coinvolta nello sviluppo del cancro della mammella e oggi sappiamo che questo accade anche nel cancro del polmone." Tuttavia - continua Di Fiore - nel cancro del polmone, l'assoluta novità è costituita dal fatto che l'alterata attività di NOTCH può essere causata - in circa il 10% dei casi - dalla presenza di mutazioni interne alla struttura del recettore. Queste mutazioni alterano primariamente la funzione di NOTCH, determinandone auto-attivazione indipendentemente da qualunque altro meccanismo. Questa lesione genetica era già stata osservata in alcuni tipi di leucemie, ma mai prima in tumori solidi."

Ma non è tutto: i ricercatori hanno già individuato la strategia terapeutica per revertire il potenziale di crescita tumorale determinata da NOTCH, utilizzando cellule tumorali isolate da tessuti di pazienti con cancro polmonare. Quindi la scoperta apre delle promettenti prospettive di applicazione clinica per combattere quella che rappresenta la prima causa di morte nei Paesi industrializzati. "In NOTCH - ha spiegato **Pier Paolo Di Fiore** - abbiamo individuato un bersaglio molecolare di importanza fondamentale nella formazione e nella progressione del cancro del

polmone. Al tempo stesso, abbiamo dimostrato l'efficacia antiproliferativa sulle cellule tumorali di farmaci in grado di inibire la sua attività trascrizionale”.

“Attraverso uno studio retrospettivo utilizzando campioni di biopsie tessutali di pazienti con tumore del polmone, abbiamo stabilito che i tumori polmonari con alterazione di NOTCH presentano un andamento clinico meno favorevole”, spiega **Giuseppe Viale**, Direttore del Dipartimento di Anatomia Patologica allo IEO e Professore Ordinario di Anatomia Patologica presso il Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria dell'Università degli Studi di Milano e co-autore della ricerca. “L'aver identificato NOTCH come indicatore prognostico e predittore di risposta alla terapia con farmaci mirati ad inibirne la funzione e' di fondamentale importanza nella prospettiva di una concreta applicazione clinica di queste scoperte“ – precisa **Salvatore Pece**, uno dei due autori principali dello studio, Ricercatore allo IEO e Professore Associato di Patologia Generale presso il Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria dell'Università degli Studi di Milano. Già nel prossimo futuro sarà possibile disegnare studi clinici in pazienti con cancro del polmone, per verificare l'efficacia di farmaci – gli **inibitori dell'enzima gamma secretasi** - che interferiscono con il meccanismo di attivazione di NOTCH, inibendone la funzione in maniera mirata e bloccando così la proliferazione delle cellule tumorali”.

La ricerca sarà pubblicata sul prossimo numero di PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences) ed è stata condotta grazie al sostegno principale dell'**Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro** (AIRC), oltre che del **MIUR**, del **Ministero Italiano della Salute**, della **Comunità Europea**, della **Fondazione Ferrari**, della **Fondazione Cariplo** e della **Fondazione Monzino**.

Ufficio Stampa IFOM - Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare  
Via Adamello 16 – 20139 Milano - tel. 02 574303042/ 02 5693821 - +39 3387374364 - fax 02 574303041  
e-mail: [team-press@ifom-ieo-campus.it](mailto:team-press@ifom-ieo-campus.it) – [elena.bauer@ifom-ieo-campus.it](mailto:elena.bauer@ifom-ieo-campus.it)

Ufficio Stampa IEO  
tel. 02 89075034 / 02 57489013 –cell.: 335 6150331  
e-mail: [dfrancese@consulenti-associati.it](mailto:dfrancese@consulenti-associati.it) - [ufficio.stampa@ieo.it](mailto:ufficio.stampa@ieo.it)