

UNO SCREENING GENICO SISTEMATICO A CACCIA DI NUOVI TARGET PER LA CURA DEI TUMORI DIPENDENTI DA EGFR

Più che triplicata la lista di enzimi che regolano lo smaltimento di EGFR (recettore del fattore di crescita epidermale, EGF), recettore chiave nello sviluppo di diversi tipi di tumore. Ampliare il numero di enzimi noti in questo frangente significa ampliare il numero di possibili bersagli terapeutici nella cura di queste forme di cancro. Questo il principale risultato di un nuovo studio, uscito recentemente sulla prestigiosa rivista “Current Biology” e firmato dall’equipe di Simona Polo, direttrice dell’unità di ricerca “Ubiquitina e trasmissione del segnale” presso l’Istituto Firc di Oncologia Molecolare (IFOM) di Milano.

Da anni il laboratorio di Simona Polo è impegnato nello studio del recettore dell’EGF, implicato nello sviluppo di diversi tipi di cancro (come il tumore ovarico, il tumore polmonare e il glioblastoma). I recettori sono un tipo di molecola adesa alla membrana delle cellule, che funge da “antenna” per captare segnali dalle altre cellule o dall’ambiente circostante: in questo caso, il segnale è costituito da una sostanza detta EGF, un fattore che stimola le cellule a crescere. Per evitare che la crescita cellulare vada fuori controllo (come nel caso di un tumore), i recettori dell’EGF (detti EGFR) vengono a volte “etichettati” con una molecola chiamata ubiquitina, che avvia una serie di comunicazioni nella cellula che portano a far inglobare e distruggere il recettore a cui l’ubiquitina è legata.

Gli enzimi che staccano l’ubiquitina dalle proteine, impedendone la distruzione, si chiamano DUB: finora nel processo di “de-etichettatura” (o meglio, di deubiquitinazione) dell’EGFR, spesso collegato al cancro, se ne conoscevano 5. Grazie ad uno screening sistematico mediante la tecnica dell’interferenza dell’RNA, questo nuovo studio del laboratorio IFOM ne ha portati alla luce altri 13. “L’ampliamento della conoscenza dei DUB coinvolti in questi meccanismi aumenta la gamma di possibili target farmacologici, da validare in studi futuri”, spiega Simona Polo.

Lo studio ha poi svelato nuove informazioni su USP9X, uno dei DUB che ha mostrato un maggiore impatto su EGFR fra i DUB emersi nello screening. Inaspettatamente, è stato scoperto che questo DUB non agisce direttamente nella deubiquitinazione di EGFR, ma deubiquitina una proteina del macchinario di regolazione dell’EGFR, che serve a promuoverne l’internalizzazione (e la sua conseguente degradazione). Insomma, USP9X permette alle proteine che portano l’EGFR al macero di funzionare bene, un ruolo chiave nella prevenzione di possibili tumori.

“Si tratta di uno studio di base, condotto totalmente nell’ambito del nostro laboratorio in IFOM, che aggiunge un pezzo al puzzle della comprensione di come viene regolato EGFR, così importante in ambito oncologico”, commenta Simona Polo. “E tuttavia lo screening che presentiamo in questo lavoro suggerisce che ci possano essere dei bersagli terapeutici diversi da quelli che già si conoscono in quest’ambito oncologico”.

Questo studio è stato possibile grazie al sostegno, tra gli altri, del programma Young Investigator di EMBO, del programma Network of Excellence FP6 della Comunità Europea e dall’Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro.

Dettagli editoriali

Titolo: USP9X controls EGFR fate by deubiquitinating the endocytic adaptor Eps15

Data di pubblicazione: Current Biology, 31 dicembre 2015

DOI:

Autori: Michol Giovanna Savio*, Nadine Wollscheid*, Elena Cavallaro, Veronica Algisi, Pier Paolo Di Fiore, Sara Sigismund, Elena Maspero, Simona Polo

* Le due autrici hanno contribuito in egual misura al progetto

Elena Bauer

Responsabile Comunicazione

IFOM Istituto FIRC di Oncologia Molecolare

Tel. +39 02/574303821 - +39 3387374364

E-mail: elena.bauer@ifom.eu - Web: www.ifom.eu