



L'interruttore molecolare che regola la strategia dell'invasione metastatica (IFOM)

Uno studio condotto dalla Fondazione Istituto Firc di Oncologia Molecolare (IFOM) di Milano apre la strada a nuove opportunità farmacologiche contro le metastasi dei tumori: la scoperta pubblicata su Cell.

Meglio trasformarsi in "palle elastiche" o allungare "tentacoli" capaci di muoversi anche in spazi estremamente ridotti? È la decisione strategica di volta in volta adottata dalle cellule delle metastasi per intrufolarsi negli interstizi tra i tessuti dell'organismo caratterizzati da una struttura connettiva più stretta e così insediarsi in organi lontani dal tumore primario. Uno degli "interruttori molecolari" che consentono di passare da una modalità all'altra (un complesso formato dalle proteine RAB5 e RAC) è stato appena individuato da un team di scienziati dell'IFOM (Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare) di Milano. La scoperta compare oggi sulla prestigiosa rivista scientifica internazionale Cell ed è il risultato di uno studio condotto dai gruppi di Pier Paolo Di Fiore (Direttore Scientifico dell'IFOM e Professore Ordinario di Patologia Generale presso il Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria dell'Università degli Studi di Milano) e Giorgio Scita (direttore del gruppo di ricerca IFOM "Dinamica della regolazione del segnale nella motilità cellulare" e Professore Associato di Patologia Generale presso il Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria dell'Università degli Studi di Milano) e colleghi.

Interessanti le prospettive di applicazione terapeutica: "Le strade finora tentate dal punto di vista farmacologico – spiegano Scita e Di Fiore – si basavano sull'inibizione di alcune proteine, le cosiddette 'metallo proteasi', in grado di creare spazi dove il tumore si può insediare. Ma questi tentativi sono falliti, perché si è visto che le strategie delle modalità di migrazione delle metastasi sono molto diversificate e non dipendono sempre dalle metallo proteasi. Se queste proteine non funzionano, le cellule metastatiche possono cambiar forma e adattarsi a passare attraverso spazi molto piccoli. Ci interessava allora capire il funzionamento, a livello molecolare e cellulare, di questo sistema di adattamento. E RAB5 e RAC fanno proprio questo, agendo praticamente come 'interruttori' della strategia di migrazione, favorendo il passaggio da stato 'ameboide' a stato 'mesenchimale'. Possiamo quindi considerarli due nuovi e interessanti bersagli terapeutici."

La ricerca è stata sostenuta da finanziamenti dell'AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro) e della Fondazione Cariplo.

Motilità cellulare e metastasi: risultati e prospettive terapeutiche

L'endocitosi è essenziale nella regolazione del traffico intracellulare in molti importanti processi fisiologici, normali e patologici, in particolare nel conferire alle cellule la capacità di migrare. È quindi importante nel sistema immunitario, dove le cellule devono poter "accorrere" velocemente a riparare il danno (un'infiammazione o una ferita). Oppure nello sviluppo dell'embrione, o nella formazione dei globuli rossi. In processi patologici la capacità di migrare è anche una prerogativa delle metastasi tumorali. Ed è proprio per questa ragione che i gruppi di Di Fiore e Scita studiano i meccanismi biochimici che controllano lo spostamento cellulare. Grazie a una metodologia sperimentale molto innovativa (pochissimi altri centri europei la impiegano) che accoppia l'*imaging* cellulare (una tecnica di visualizzazione cellulare ad alta risoluzione e in tempo reale) alla generazione di tessuti artificiali, i ricercatori sono riusciti a determinare la modalità di migrazione. "Ci siamo accorti – spiegano i due scienziati – che in particolari condizioni la morfologia cellulare cambiava drammaticamente mentre le cellule si muovevano. E che il cambiamento era determinato da una molecola, sulla quale abbiamo quindi concentrato la nostra attenzione." Poi si sono accorti che le molecole erano due: RAB5 e RAC (della famiglia delle GTPasi. "Entrambe le molecole – continua Scita – rappresentano bersagli terapeutici potenziali. Lo confermano gli esperimenti che abbiamo condotto *in vitro* e *in vivo*: inibendo, per mezzo della genetica molecolare, l'attività di RAB5 e di RAC si può cambiare la modalità di migrazione delle cellule metastatiche."

Trovati i nuovi bersagli, dunque, il prossimo passo sarà identificare quelle sostanze in grado di bloccare l'attività. "Ciò potrebbe in futuro consentire – concludono Di Fiore e Scita – di rallentare o addirittura bloccare la disseminazione metastatica di molti tumori solidi di origine epiteliale, come il melanoma, il tumore del colon e quello dell'utero."