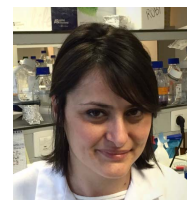


Nuove prospettive nella cura del melanoma: identificato un possibile target terapeutico nel cosiddetto "DNA spazzatura"

di Eleonora Leucci

Revisionato da Erica Repaci e Valentina Speranzini



Parole Chiave: Biologia, Biologia Molecolare, Medicina, Melanoma, Ricerca di Base, Ricerca in Vitro, Tumori

Permalink: <http://informa.aircerca.org/it/2016/04/05/aircercatori-news-nuove-prospettive-cura-melanoma-target-terapeutico-nel-dna-spazzatura/>

doi: 10.13140/RG.2.2.34811.62245



Sono una ricercatrice presso l'Istituto Fiammingo di Biotecnologie (VIB) e l'Università di Leuven (KU Leuven) in Belgio e l'articolo che segue spiega i risultati di uno studio preclinico sul melanoma, che io e Roberto Vendramin, un dottorando presso lo stesso istituto, abbiamo ottenuto sotto la supervisione del Prof. Jean-Christophe Marine e in collaborazione con l'Università di Gent (UGent). I risultati del nostro studio sono stati pubblicati questo mese sulla prestigiosa rivista Nature.

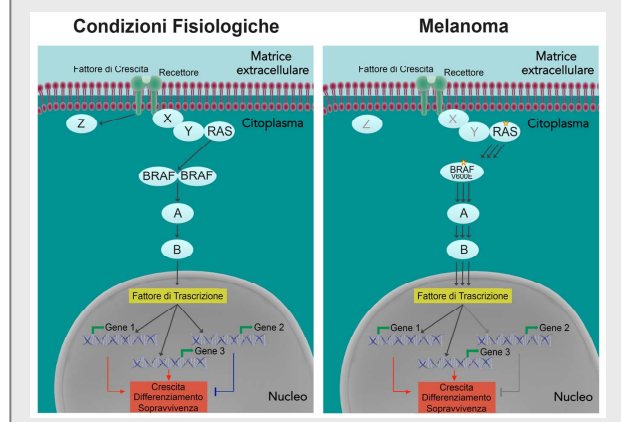
Il melanoma è un tipo di cancro della pelle particolarmente resistente alla chemioterapia convenzionale che tuttavia, se individuato nelle fasi iniziali, può essere curato tramite rimozione chirurgica. Sfortunatamente però, la sua identificazione non è un'impresa facile, di conseguenza molti dei pazienti arrivano in clinica già in stadio avanzato, quando ormai le cellule tumorali si stanno diffondendo nell'organismo [1]. Il melanoma deriva dalla trasformazione maligna dei melanociti, le cellule produttrici del pigmento della nostra pelle; tale pigmento, chiamato melanina, è essenziale per proteggerci dalle radiazioni ultraviolette [2]. La trasformazione maligna nel melanoma è causata principalmente da mutazioni che promuovono l'iperattivazione della cascata del segnale di RAS. Tali mutazioni di solito colpiscono RAS stesso o BRAF, più a valle [3]. Di recente sono stati sviluppati alcuni inibitori in grado di riconoscere e inattivare in maniera specifica l'attività di BRAF mutante (noto come BRAFV600E), e di conseguenza colpire selettivamente le cellule malate. Purtroppo però la mutazione è presente solamente nel 50% dei pazienti. Inoltre, nonostante l'efficacia del trattamento durante le fasi iniziali, tutti i pazienti sviluppano resistenza al trattamento con conseguente ricrescita della massa tumorale in pochi mesi [4].

di melanoma nel 90% dei pazienti ma non nei loro tessuti normali [6]. I lncRNA sono prodotti da tratti di DNA che fino a poco tempo fa erano considerati "spazzatura," in quanto mancanti delle informazioni necessarie per produrre le proteine, ovvero gli esecutori della maggior parte delle funzioni cellulari. In realtà studi recenti hanno dimostrato che queste molecole possono avere delle funzioni vitali in vari processi fisiologici e patologici incluso il cancro [7].

Durante le nostre ricerche ci siamo accorti che SAMMSON è localizzato prevalentemente nei mitocondri delle cellule cancerose. I mitocondri sono dei compartimenti all'interno della cellula, separati da una doppia membrana. Essi rappresentano le centrali elettriche della cellula e sono anche implicati nella sintesi di diversi componenti di cui è costituita la cellula stessa. Un danno importante e non riparabile a questi organelli quindi, una volta accertato, porterà alla morte della cellula. Nel nostro studio abbiamo dimostrato che in seguito all'eliminazione di SAMMSON, una proteina (chiamata p32) che normalmente è localizzata nei mitocondri ed è essenziale per il mantenimento della loro integrità, viene esclusa da questi compartimenti. Ciò innesca una cascata di eventi che porta a un serio danno strutturale dei mitocondri che culmina nella morte della cellula tumorale.

Cascata del segnale di RAS

Il nome RAS identifica una famiglia di proteine che sono implicate nella trasmissione di segnali all'interno della cellula. La cascata di RAS è innescata da stimoli provenienti dall'esterno, quali ormoni o fattori di crescita e causa un effetto domino che attiva una serie di proteine, tra cui BRAF, avendo come risultato finale la crescita, il differenziamento e la sopravvivenza delle cellule. Sebbene sia essenziale, RAS è stato anche il primo protooncogene identificato, ossia il primo gene la cui mutazione è causa di trasformazione maligna. Mutazioni di BRAF o RAS hanno infatti come risultato, l'attivazione incontrollata della cascata indipendentemente dalla presenza di stimoli esterni e hanno come conseguenza la crescita incontrollata delle cellule [5].



Nel corso del nostro studio, abbiamo identificato una molecola, più precisamente un lungo RNA non-codificante (*long non-coding RNA*, lncRNA), SAMMSON, che è presente all'interno delle cellule

È importante sottolineare che SAMMSON comincia ad apparire nelle cellule tumorali all'inizio della trasformazione e di conseguenza potrebbe essere sperimentato per diagnosticare precocemente la malattia, quando è ancora in uno stadio facilmente curabile. Inoltre la sua presenza nella maggioranza dei pazienti, esclusivamente nelle cellule maligne suggerisce che potrebbe essere anche un target terapeutico ideale. Per questo motivo, abbiamo testato gli effetti dell'inibizione di SAMMSON dapprima *in vitro*, su linee cellulari derivate da pazienti con diverso profilo genetico, e anche in cellule che avevano sviluppato resistenza agli inibitori usati in clinica, mimando quindi la ricaduta del paziente. In tutti i casi, l'inibizione di SAMMSON era in grado di causare la morte delle cellule tumorali in maniera massiccia. Incoraggiati da questi risultati, abbiamo testato l'efficacia di questa terapia lavorando con animali da laboratorio portatori di melanomi provenienti da pazienti in clinica. I nostri risultati mostrano che l'inibizione di SAMMSON ha risultati comparabili a quelli ottenuti con l'inibizione di BRAF mutato usato di routine in clinica. In entrambi i casi infatti si è potuto osservare una stabilizzazione della crescita tumorale. Inoltre, la combinazione del nostro inibitore con molecole comunemente usate in clinica come il Dabrafenib ha portato a una rilevante riduzione della massa tumorale.

È stato stimato che ogni anno 132.000 persone nel

mondo si ammalano di melanoma. Di questi solo il 50% di loro possiede la mutazione di BRAF che gli consentirà di essere sottoposti a una cura a base dell'inibitore di BRAF. Tutti loro svilupperanno presto o tardi resistenza al trattamento. L'altra metà dei pazienti, se lo stadio non è troppo avanzato, saranno sottoposti ad immunoterapia, ovvero la sollecitazione del sistema immunitario del paziente ad attaccare il tumore stesso, un trattamento che di recente ha dato risultati molto promettenti. Tuttavia, solo il 50% dei pazienti sottoposti ad immunoterapia risponde positivamente al trattamento andando tuttavia incontro a significativi effetti collaterali. Inoltre anche i pazienti sottoposti ad immunoterapia sono soggetti a ricaduta.

Nel nostro studio abbiamo dimostrato di poter virtualmente trattare il 90% dei malati di melanoma, inclusi i pazienti che hanno già sviluppato resistenza all'inibitore di BRAF mutato. Questo studio pre-clinico dunque, apre importanti prospettive per la cura del melanoma.

Bibliografia

- [1][2][3][4] Singh BP, Salama AK. Updates in Therapy for Advanced Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2016 Jan 15; 8(1). pii: E17.
- [5] Pylayeva-Gupta Y, Grabocka E, Bar-Sagi D. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. *Nat Rev Cancer*. 2011 Oct 13; 11(11):761-774.
- [6] Leucci E, Vendramin R, Spinazzi M, Laurette P, Fiers M, Wouters J, Radaelli E, Eyckerman S, Leonelli C, Vanderheyden K, Rogiers A, Hermans E, Baatsen P, Aerts S, Amant F, Van Aelst S, van den Oord J, de Strooper B, Davidson I, Lafontaine DL, Gevaert K, Vandesompele J, Mestdagh P, Marine JC. Melanoma addiction to the long non-coding RNA SAMMSON. *Nature*. 2016 Mar 24; 531(7595): 518-522.
- [7] Huarte M. The emerging role of lncRNAs in cancer. *Nat Med*. 2015 Nov; 21(11):1253-1261.

Autore: Eleonora Leucci

Eleonora Leucci si è laureata in Biologia Molecolare nel 2003 e ha ottenuto un Dottorato di ricerca in Biotecnologie Mediche nel 2007 presso l'Università di Siena, dove ha studiato il ruolo dei microRNA nell'insorgenza dei linfomi. Il suo studio sull'espressione del miR-34b nel linfoma di Burkitt è citato da tutti i testi di ematopatologia. Nel 2008 si è trasferita in Danimarca al BRIC (Københavns Universitet) per approfondire i suoi studi sugli RNA non-codificanti e il loro contributo allo sviluppo del cancro. Attualmente Eleonora è un ricercatore presso il VIB e KU Leuven dal 2012 dove studia il ruolo degli RNA non-codificanti nello sviluppo del melanoma.