

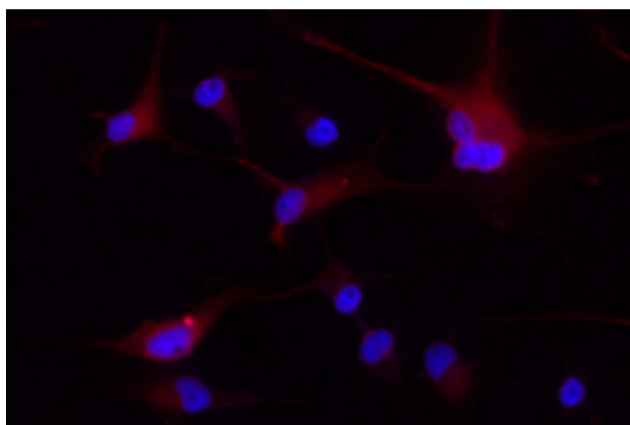
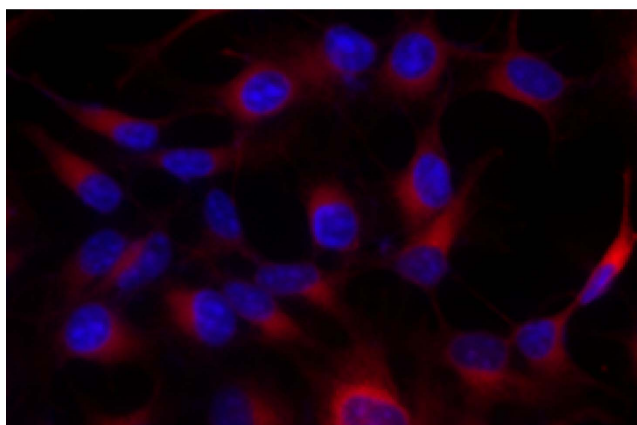
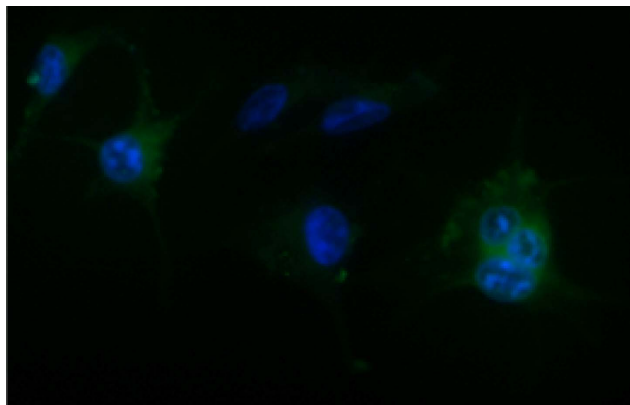
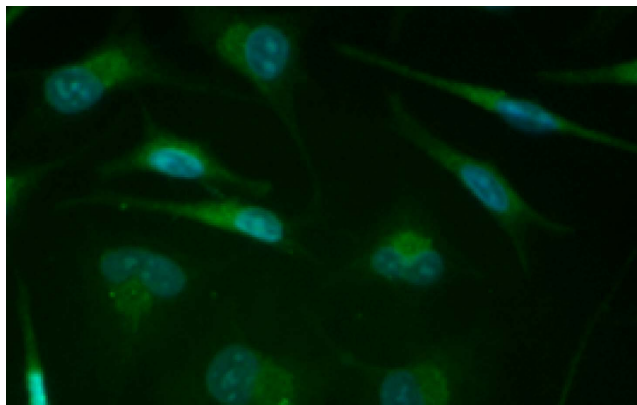
## Un nuovo bersaglio molecolare per la terapia del melanoma

di Pietro Mancuso e Rossella Tricarico  
Revisionato e impaginato da Federico Forneris



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

Permalink: <http://informa.airicerca.org/it/2019/02/04/airicercatori-news-nuovo-bersaglio-terapia-melanoma/>



**Un team di ricercatori italiani al Fox Chase Cancer Center di Philadelphia ha scoperto una nuova potenziale strategia per il trattamento del melanoma, basata sull'inibizione di un enzima chiamato TDG, fondamentale per la riparazione e la proliferazione delle cellule tumorali. Il loro articolo e' stato appena pubblicato sulla prestigiosa rivista internazionale Oncogene. La ricerca e' stata condotta da Pietro Mancuso, PhD, Doctor Europæus e da Rossella Tricarico, PhD.**

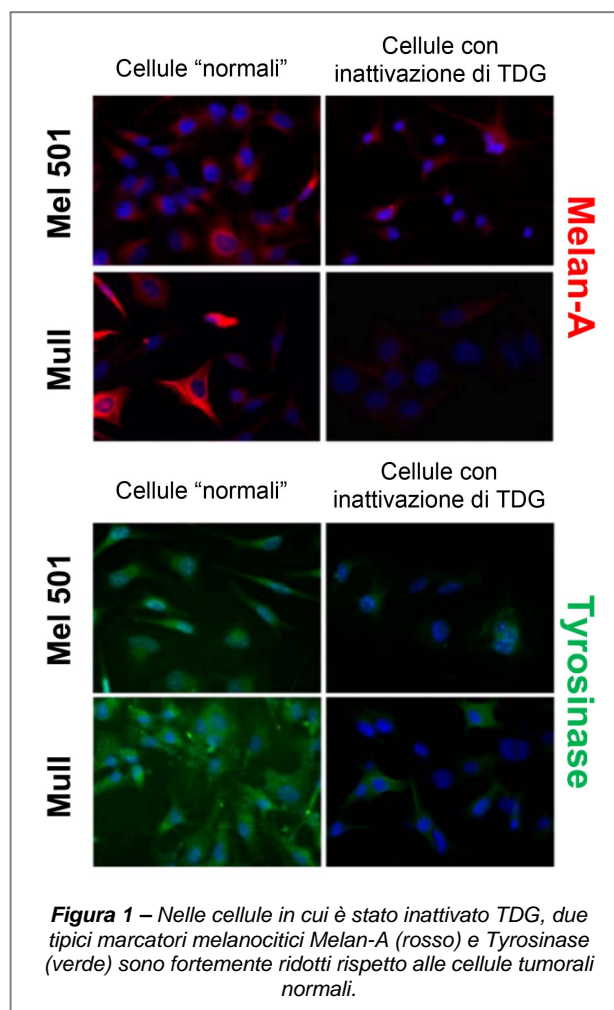
Il melanoma è un tumore maligno che origina dai melanociti, cellule deputate alla sintesi della melanina, pigmento scuro in parte responsabile del colore della pelle. Il melanoma è un tumore visibile a occhio nudo e ha origine da un neo preesistente che cambia forma o colore oppure dalla comparsa di un nuovo neo sulla cute integra. Si tratta di una neoplasia sempre maligna. Oltre che cutaneo può essere uveale (all'interno dell'occhio), sub-ungulare (sotto le unghie) oppure (rarissimamente ~1% dei casi) mucoso ed interessare il cavo orale, le mucose di testa e collo oppure genitali. [2-4].

Stime recenti indicano circa 90'000 nuovi casi di melanoma all'anno nei soli Stati Uniti (in Italia la sua incidenza è raddoppiata negli ultimi 10 anni con oltre 14.000 nuovi casi ogni anno -7.300 uomini e 6.700 donne – (fonte: Associazione italiana registri tumori). Nella maggior parte dei casi il melanoma cutaneo -se la diagnosi iniziale viene effettuata in tempo- viene asportato mediante rimozione chirurgica del tumore primario e la sopravvivenza a 5 anni ha raggiunto numeri davvero incoraggianti (~il 92% – fonte: cancer.net), tuttavia la forma metastatica della malattia ha una prognosi infausta perché è altamente resistente alla terapia. Ogni anno infatti questi tumori causano oltre 9.000 decessi. *“Il melanoma è classificato dal National Cancer Institute americano come un cancro “recalcitrante” perché può essere difficile da trattare nelle sue fasi avanzate a causa della resistenza ai farmaci”*. Queste le parole di Alfonso Bellacosa, MD, PhD, Professore di epigenetica presso il Fox Chase di Philadelphia che ha coordinato lo studio di cui vi parliamo. *“Per questo motivo, è estremamente urgente identificare nuovi bersagli molecolari”*.

Il laboratorio di epigenetica del Prof. Bellacosa ha fatto squadra con il laboratorio di Biologia dei Tumori del Prof. Tim J. Yen, PhD, di Philadelphia e attraverso collaborazioni nazionali tra cui quella con il Prof. Antonio Giordano (Università di Siena e Temple University) ed internazionali, tra cui quella con il Prof. Lionel Larue (Institut Curie, Francia), ha ipotizzato che le cellule di melanoma potessero essere distrutte agendo sul funzionamento di un enzima di riparazione del DNA chiamato Timina DNA Glicosilasi (TDG). Il funzionamento di questo enzima è fondamentale per salvaguardare sia il genoma che l'epigenoma delle cellule e quindi potrebbe favorire la crescita delle cellule tumorali.

Utilizzando delle tecniche di laboratorio per bloccare TDG, i ricercatori hanno riscontrato che inibire la produzione dell'enzima provoca la morte di cellule di melanoma (fig. 1) ed impedisce al contempo a queste cellule cancerogene di proliferare se iniettate nei topi, dimostrando così un effettivo impedimento della crescita del tumore (fig. 2). È importante sottolineare che i melanociti normali – le cellule che producono il pigmento della

pelle – non sembrano risentire dell'abbattimento di TDG: il che suggerisce che questa nuova possibile strategia terapeutica contro il melanoma potrebbe avere il grande vantaggio di salvaguardare le cellule normali.

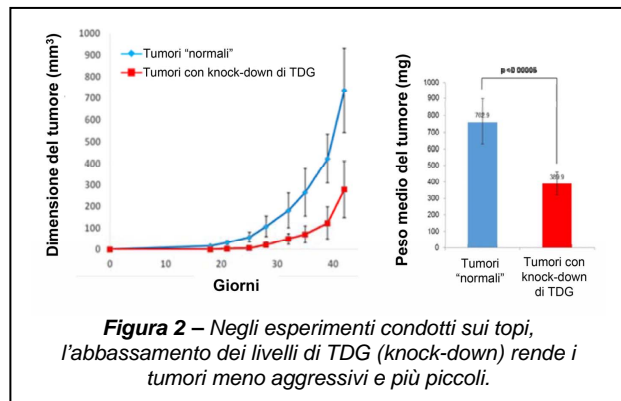


**Figura 1** – Nelle cellule in cui è stato inattivato TDG, due tipici marcatori melanocitici Melan-A (rosso) e Tyrosinase (verde) sono fortemente ridotti rispetto alle cellule tumorali normali.

*“Questi risultati suggeriscono che TDG può fornire funzioni critiche specifiche per le cellule tumorali che lo rendono altamente adatto come bersaglio molecolare di nuovi farmaci antimelanoma”*, ha detto il Prof. Bellacosa. *“Bloccando in maniera coordinata sia la riparazione del DNA che il profilo epigenetico, l'inattivazione di TDG potrebbe rappresentare un approccio completamente nuovo alla terapia contro il melanoma.”* Il team ha inoltre identificato alcune molecole in grado di inibire TDG: la sfida ora è quella di trovare inibitori ancora più potenti ed efficaci per poter aprire la strada a futuri sviluppi farmacologici attraverso studi pre-clinici e clinici.

*“Gli esperimenti in vivo sui topi hanno pienamente confermato le nostre ipotesi”* (ha detto Mancuso) *“attualmente stiamo cercando di ottimizzare questo processo di inibizione e di trovare al contempo ulteriori molecole di nuova generazione in grado di svolgere al top questa funzione entro i 2-3 anni”*

(stima realistica!), confidando in una stretta collaborazione con le case farmaceutiche che hanno già dimostrato parecchio interesse ed entusiasmo nei confronti del nostro studio, quando abbiamo depositato un [brevetto internazionale](#) contenente i nostri primi risultati sperimentali”.



## Bibliografia

- [1] Mancuso, R Tricarico *et al.* (2019) Thymine DNA glycosylase as a novel target for melanoma, *Oncogene*, DOI: 10.1038/s41388-018-0640-2.
- [2] AIRC, Il Melanoma Cutaneo, Guida Tumori Online.
- [3] Fondazione Umberto Veronesi, Il Melanoma, Glossario delle Malattie Online.
- [4] Humanitas Research Hospital, Melanoma, Informazioni sulle Malattie Online.

## Autore: Pietro Mancuso

Il Dr. Mancuso (PhD / Doctor Europaeus) ha studiato biologia a Palermo e nel suo percorso ha avuto modo di lavorare in diversi sedi universitarie italiane oltre al King's College di Londra, l'Institut Curie di Orsay (Francia) e il Fox Chase Center di Philadelphia (USA). Nel laboratorio del Prof. Bellacosa Mancuso ha svolto un ruolo fondamentale per il progetto Thymine DNA Glycosylase (TDG), prima di assumere una nuova opportunità come post-Doc alla Temple University Lewis Katz School Of Medicine, negli Stati Uniti. La linea di ricerca di Mancuso si è concentrata sull'enzima di riparazione TDG ed il suo potenziale ruolo come bersaglio per la terapia contro il melanoma.

## Autore: Rossella Tricarico

La Dr. Tricarico (PhD in genetica molecolare) ha studiato biologia a Bari, dopodiché ha trascorso un periodo di ricerca post-laurea a Firenze prima di iniziare il PhD all'Università Cattolica di Roma. Anche la Dr. Tricarico ha svolto un ruolo importante per il progetto Thymine DNA Glycosylase (TDG) nel laboratorio del Dr. Bellacosa in cui è attualmente ricercatore associato. L'argomento principale della sua ricerca è quello di caratterizzare il ruolo degli enzimi Base Excision Repair MBD4 / MED1 e TDG nell'instabilità genomica ed epigenomica nello sviluppo e nel cancro. Attualmente, questa ricerca si concentra sulla caratterizzazione del ruolo di TDG nella delezione dell'imprinting utilizzando modelli murini in vivo.