



*Un risultato eccezionale ottenuto grazie alla collaborazione tra ricercatori internazionali, a metà strada tra la clinica e la ricerca scientifica. Nuove speranze per la diagnosi e la cura del tumore pediatrico del cervelletto*



Napoli, 2 marzo 2018 - Nei laboratori del CEINGE, il Centro di Ingegneria Genetica e Biotecnologie Avanzate di Napoli, è nata una nuova speranza per la diagnosi e cura del tumore pediatrico del cervelletto, il medulloblastoma-gruppo 3: i ricercatori hanno svelato la 'regia' delle metastasi e hanno sperimentato in vivo un nuovo farmaco in grado non solo di fermare la proliferazione metastatica, ma di invertire il processo da maligno in benigno. La molecola è stata testata su modelli murini ed è risultata pienamente efficace e senza controindicazioni. Ora dovrà essere sottoposta agli studi di tossicità e farmacodinamica nell'uomo, perché possa essere utilizzata a scopo terapeutico nei bambini.

Si tratta di un traguardo importante per la diagnosi e la cura di un tipo tumore pediatrico per il quale oggi esiste solo la possibilità di attuare un protocollo cosiddetto 'ad alto rischio'. In pratica non esiste terapia.

Lo studio, pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica internazionale *Brain* (Oxford, Journal of Neurology), è stato realizzato dall'equipe di ricercatori coordinata da Massimo Zollo, docente di Genetica presso l'Università Federico II di Napoli Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche e *Principal Investigator* del CEINGE, responsabile di Unità e della "Banca dei Gruppi Rari" presso il Dipartimento Assistenziale di Medicina Trasfusionale della Azienda Ospedaliera Federico II.



### **La ricerca: come sono stati definiti i meccanismi molecolari che coordinano le metastasi nel medulloblastoma di Gruppo 3**

Gran parte degli esperimenti, avviati da Pasquale de Antonellis, sono stati eseguiti da una giovane dottoranda della SEMM (Scuola Europea di Medicina Molecolare con sede al CEINGE). Veronica Ferrucci ha identificato il meccanismo di azione del processo metastatico che parte da medullosfere ‘cellule staminali tumorali’ presenti nel cervelletto e genera metastasi nella colonna spinale del bambino affetto.

Questa azione è stata replicata in modelli murini, che hanno subito xenotrapianto delle cellule di gruppo 3 ed è stato dimostrato che è possibile inibire il processo di proliferazione e di migrazione di queste cellule nel cervelletto dei topi le quali non sono più in grado di attivare il processo metastatico grazie all’uso di un nuovo farmaco messo a punto dal gruppo di ricerca e testato per la sua efficacia e tossicità nel modello murino.

Un altro dato presente nel lavoro dimostra che la combinazione tra le radiazioni alle cellule metastatiche di MB gruppo 3 e la presenza del farmaco raggiunge un effetto superiore rispetto al singolo utilizzo delle due componenti terapeutiche e che è quindi applicabile nell’ambito di protocolli di terapia ‘convenzionale’ per i tumori definiti ‘ad alto rischio’ nel bambino.

Inoltre, grazie agli studi di Next-Generation-Sequencing svolti nella facility del CEINGE e coordinati dal prof. Francesco Salvatore e dalla dott.ssa Valeria d’Argenio, sono state identificate le mutazioni occorrenti durante la progressione tumorale con il sequenziamento dell’intero genoma delle cellule metastatiche del bambino affetto da medulloblastoma del gruppo 3.

“In questo modo sono stati identificati altri nuovi *geni targets* - spiega Massimo Zollo - le cui mutazioni erano sconosciute per la terapia nell’uomo. Questo studio definisce per la prima volta che i tumori nel cervelletto del bambino presentano geni mutati che influenzano negativamente l’azione del sistema immunitario attivo nel cervello. Quindi l’approccio immunoterapeutico che agisce attraverso una sua specifica attivazione delle cellule immunitarie stesse per combattere il tumore deve essere usato con cautela proprio per la presenza di meccanismi genetici di evasione dall’azione del sistema immunitario nel combattere il Medulloblastoma”.

“Si tratta del primo lavoro che dimostra una efficacia di terapia nei tumori di gruppo 3 di Medulloblastoma - sottolinea Zollo - al momento lo studio dimostra efficacia in modelli murini e mostra assenza di tossicità nel topo, ma apre la strada all'utilizzo nell'uomo, che potrà essere attuato appena saranno completati gli studi di tossicità e farmacodinamica nell'uomo”.

**Un risultato eccezionale ottenuto grazie alla collaborazione tra ricercatori internazionali, a metà strada tra la clinica e la ricerca scientifica**

Un lavoro di squadra quello che ha portato a tale risultato, a metà strada tra sala operatoria e laboratori, tra clinica e ricerca scientifica. In tanti e con diversi know how hanno contribuito alla scoperta: genetisti, chimici, biochimici, farmacologi, structural biologist, chirurghi, patologi. Da Napoli a Londra, passando per Dusseldorf, Parigi e Uppsala, fino a Toronto e San Francisco.

Il lavoro coordinato dal prof. Zollo ha collaboratori italiani. In particolare, il team di neurochirurgia dell'Ospedale Santobono (prof. Giuseppe Cinalli, Dott.ssa Lucia Quaglietta). La prof.ssa Vittoria Donofrio (Santobono) ha curato l'aspetto patologico e clinico insieme al prof. Felice Giangaspero dell'Università la Sapienza di Roma e alla dott.ssa Angela Mastronuzzi dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma. Gli studi molecolari legati alla sintesi e alla definizione attraverso studi dinamici di interazione del farmaco con la proteina Prune-1 sono stati condotti dal prof. Aldo Galeone (Federico II di Napoli, dipartimento di Farmacia) e dal prof. Roberto Fattorusso (Università L. Vanvitelli).

Hanno partecipato allo studio anche laboratori di ricerca internazionali. In particolare, in Inghilterra il Cancer Research Institute (prof. Louis Chesler), col quale sono stati condivisi modelli murini del modello di medulloblastoma del gruppo 3, l'Istituto Curie di Parigi (prof. Olivier Delattre), l'Università di Dusseldorf in Germania (prof. Mark Remke ed dott. Pickard), l'Università di Uppsala in Svezia (prof. Frederick Swartling), l'Università di San Francisco, California USA (prof. William Weiss).

Infine, di enorme importanza è stata la collaborazione con il Sick-Kids Hospital di Toronto in Canada, coordinato dal prof. Michael Taylor, soprattutto con i suoi collaboratori, due scienziati italiani il dott. Pasqualino De Antonellis e dott.ssa Livia Garzia, ex studenti del prof. Zollo.