



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

*Il talidomide provoca la degradazione della proteina responsabile dello sviluppo di arti e orecchie durante lo sviluppo embrionale: a distanza di 60 anni dal ritiro dal commercio di questo farmaco, uno studio internazionale dell'Università degli Studi di Milano, del Tokyo Institute of Technology e della Tokyo Medical University ha svelato finalmente il meccanismo molecolare alla base della sua azione teratogena, visibile ancora ora in Brasile, dove il farmaco è usato per curare la lebbra e dove dal 2000 è nata una seconda ondata di "bambini talidomidici"*



Milano, 8 ottobre 2019 - Per la prima volta al mondo, uno studio coordinato dalla prof.ssa Luisa Guerrini, docente di Biologia Molecolare presso il Dipartimento di Bioscienze dell'Università degli Studi di Milano, ha dimostrato che l'azione teratogena del talidomide agli arti e alle orecchie è dovuta alla degradazione della proteina p63 durante lo sviluppo embrionale.

Lo studio, realizzato in collaborazione con il Tokyo Institute of Technology e della Tokyo Medical University, è stato pubblicato sulla prestigiosa rivista *Nature Chemical Biology*.

Il talidomide è un farmaco commercializzato per la prima volta in Germania nel 1956, e successivamente in 46 Paesi ad eccezione degli USA: tra il 1957 e il 1961 fu utilizzato per le nausee gravidiche, grazie anche ad una pubblicità che sottolineava la "sicurezza" del prodotto. All'inizio degli anni Sessanta un incremento di neonati con malformazioni degli arti fu correlato con l'assunzione materna di talidomide in gravidanza e nel 1961 furono pubblicati sulla rivista scientifica *Lancet* dati relativi alla correlazione tra malformazioni e assunzione di talidomide, rendendo pubblici i primi casi di anomalie fetale collegabili al talidomide. Il farmaco venne pertanto ritirato dal commercio nel dicembre del 1961

Il talidomide fu il primo farmaco riconosciuto come causante malformazioni (teratogeno) per l'uomo. L'esposizione materna nelle quattro-sei settimane dopo il concepimento è stata associata a gravi difetti di riduzione degli arti, malformazioni esofagee, duodenali, renali, anomalie dell'orecchio esterno e gravi difetti cardiaci. Tantissimi neonati morirono subito dopo la nascita, molti nei primi anni di vita per gravi difetti cardiaci e non vi è una stima degli aborti indotti dal talidomide.

In tutti questi anni, numerosi studi sono stati condotti per comprendere il meccanismo alla base della teratogenicità del talidomide ma nessuno è arrivato a conclusioni certe. Lo studio "p63 is a cereblon

substrate involved in thalidomide teratogenicity”, ha invece dimostrato l’azione del talidomide sulla degradazione della proteina p63 durante lo sviluppo embrionale.

La proteina p63 è essenziale durante lo sviluppo embrionale per la formazione degli arti, del palato, della pelle e del cuore. Ben cinque sindromi umane sono dovute a mutazioni nel gene p63 e i pazienti affetti da queste sindromi hanno malformazioni agli arti, al palato, al cuore e alla pelle.

Lo studio è partito dall’osservazione di Luisa Guerrini della similarità nelle malformazioni dei “bambini talidomidici” con quelle dei pazienti affetti da sindromi dovute a mutazioni in p63: l’idea iniziale è stata quindi che il talidomide potesse aver agito durante lo sviluppo embrionale sulla proteina p63.

Utilizzando lo zebra fish come animale modello, lo studio ha dimostrato che il talidomide provoca la degradazione della proteina p63 attraverso la molecola cerebron (CRBN). Il talidomide aumenta l’interazione di p63 con CRBN provocando danni alle pinne (corrispondenti agli arti) e alle vescicole otiche (corrispondenti alle orecchie) inducendo la degradazione della proteina p63. Aumentando sperimentalmente i livelli di p63 negli embrioni di zebra fish trattati con talidomide, si recupera il normale sviluppo delle pinne e della vescicola otica.

La vendita di talidomide è stata nuovamente approvata alla fine degli anni ‘90 nella maggior parte dei Paesi occidentali data la sua attività anti-tumorale, e sono stati adottati stretti sistemi di controllo al suo impiego, al fine di prevenirne l’esposizione in corso di gravidanza.

“Il disastro del talidomide non è però un caso chiuso - conclude la prof.ssa Luisa Guerrini - in quanto una seconda ondata di ‘bambini talidomidici’ sono nati a partire dall’anno 2000, specialmente in Brasile, dove il farmaco è largamente utilizzato per la lebbra. Questo studio, tuttavia, sarà sicuramente utile nel dirimere le richieste di indennizzo delle vittime del talidomide, in quanto dimostra che il farmaco non ha nessun effetto a livello del DNA ma solo un effetto transitorio a livello della proteina p63”.

Luisa Guerrini fa parte del comitato scientifico dell’associazione VITA (Vittime Italiane Talidomide) e si sta già battendo da tempo al fianco delle vittime del talidomide perché venga loro riconosciuto un giusto risarcimento.