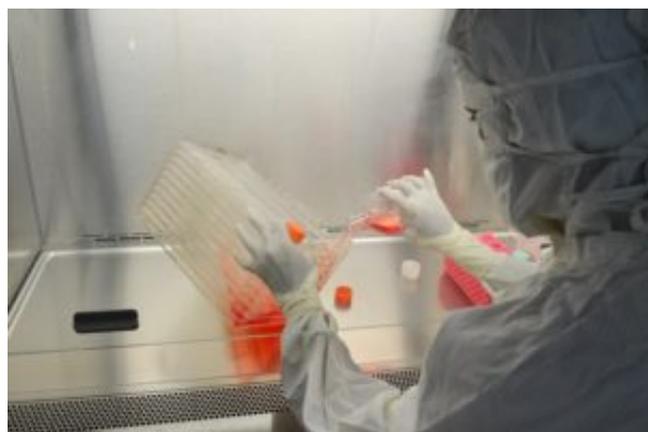




UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

*Un team di ricercatori dell'Università Statale di Milano e dell'Ospedale di Erlangen, rivela l'inaspettato ruolo dell'amiloidosi nel Mieloma Multiplo: processo patologico tipico delle malattie neurodegenerative, l'amiloidosi viene identificata per la prima volta in una malattia tumorale. La scoperta potrebbe essere la punta dell'iceberg per il coinvolgimento dell'amiloidosi in altre malattie infiammatorie. Lo studio è stato pubblicato su Immunity*



Milano, 22 luglio 2021 - Decine di milioni di persone sono colpite dal cancro ogni anno e ad oggi molte forme di cancro sono ancora malattie incurabili. Tra gli altri, il mieloma multiplo è causato dalla proliferazione delle cellule B nel midollo osseo ed è prevalente nelle persone di età superiore ai 60 anni. Il mieloma multiplo provoca sintomi estremamente gravi come degenerazione delle ossa, anemia, infezioni croniche e problemi renali. Sebbene siano disponibili diverse chemioterapie efficaci, circa un terzo dei pazienti non risponde ai trattamenti disponibili e anche nei pazienti che rispondono il mieloma multiplo va in remissione, cioè il tumore non è guarito ma è latente e può riprendere crescere.

È ampiamente accettato che i macrofagi, cellule che in condizioni fisiologiche uccidono ed eliminano le cellule morte e gli agenti patogeni, sono associati ai tumori (TAM). Tali TAM svolgono un ruolo centrale nel mieloma multiplo sostenendo il livello aberrante di infiammazione che facilita la sopravvivenza e la

crescita del tumore. Uno studio collaborativo tra i gruppi di ricerca del dott. Heiko Bruns dell'Erlangen University Hospital (Germania) e del prof. Stefano Ricagno dell'Università Statale di Milano, chiarisce le basi molecolari con cui i TAM sono in grado di mantenere in vita il tumore.

Il livello ematico di Beta-2 microglobulina (B2m) è stato utilizzato per valutare la gravità del mieloma multiplo sin dagli anni '80. I ricercatori hanno scoperto che l'aumentata concentrazione di B2m nel sangue non è un effetto del tumore, al contrario l'abbondanza di B2m è cruciale per il cancro poiché B2m supporta e promuove il meccanismo proinfiammatorio.

Infatti, B2m è interiorizzato nei TAM e si accumula in un compartimento cellulare chiamato lisosoma dove B2m dovrebbe essere digerita e degradata. Sorprendentemente B2m invece di essere distrutta, forma aggregati proteici chiamati fibrille amiloidi che danneggiano i lisosomi. Tale danno innesca una cascata di segnali molecolari con conseguente abbondante produzione di segnali pro-infiammatori, che facilitano la sopravvivenza e la crescita del tumore.

Quindi questo lavoro, pubblicato dalla prestigiosa rivista IMMUNITY, chiarisce gli eventi molecolari che consentono al mieloma multiplo di sopravvivere e prosperare.

Il dott. Bruns chiarisce che “i macrofagi sono cellule essenziali per difendere il nostro organismo dalle malattie. Molte di esse sono gravi proprio perché riescono a sfuggire all'azione dei macrofagi. Abbiamo visto che il mieloma multiplo utilizza una strategia più raffinata: sfrutta l'attività dei macrofagi a proprio vantaggio. La comprensione di come il mieloma multiplo riesca a raggiungere questo obiettivo è estremamente rilevante. Bloccare l'attività pro-infiammatoria dei TAM allevierà il problema della resistenza del tumore contro la chemioterapia e la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti”.

Il prof. Ricagno aggiunge “abbiamo capito che l'aggregazione amiloide di B2m supporta il tumore e questa nuova conoscenza è estremamente rilevante per la terapia: l'aggregazione amiloide B2m può essere utilizzata come nuovo bersaglio farmacologico anti-mieloma multiplo. L'amiloidosi è un processo che studiamo da molti anni e abbiamo in mente la progettazione di “trappole molecolari” che possano bloccare l'aggregazione di B2m riducendo così l'infiammazione”.

Il dott. Bruns e il prof. Ricagno osservano anche che “l'amiloidosi è un processo patologico ben noto, ma finora è associato a tipi completamente diversi di malattie umane, tali neurodegenerazioni, ma questo processo aberrante può essere ancora più diffuso nella malattia di quanto si pensi finora. Questo lavoro

potrebbe aver scoperto la punta dell'iceberg: abbiamo dimostrato che è coinvolto nella progressione del tumore ma possiamo renderci conto che l'amiloidosi è coinvolta anche in altre malattie infiammatorie”.