



*Uno studio condotto dal Dipartimento di Medicina Molecolare della Sapienza in collaborazione l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma ha svelato un nuovo meccanismo molecolare per bloccare la crescita dei tumori caratterizzati da un'alterazione della via di segnale di Hedgehog, una via coinvolta nello sviluppo di numerose neoplasie. I risultati del lavoro sono stati pubblicati sulla rivista Nature Communications*



Roma, 5 agosto 2019 - La via di segnalazione di Hedgehog è fondamentale nel corretto sviluppo di un organismo, ma allo stesso tempo può diventare estremamente dannosa se stimolata in modo inappropriato. L'attivazione incontrollata di questa via è infatti responsabile dell'insorgenza di una vasta gamma di tumori, compreso il medulloblastoma, il tumore cerebrale più diffuso nell'infanzia.

Per questo motivo, comprendere i meccanismi che regolano la via di Hedgehog e studiarne il coinvolgimento nei processi che conducono alla formazione dei tumori, rappresenta un punto cruciale nello sviluppo di nuove strategie terapeutiche personalizzate e sempre meno tossiche.

Un team di ricerca guidato da Lucia Di Marcotullio del Dipartimento di Medicina Molecolare, in collaborazione con Doriana Fruci del Dipartimento di Oncoematologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, ha studiato il ruolo di ERAP1 (una proteina coinvolta nella risposta immunitaria) nella progressione tumorale, identificando in questa molecola un importante regolatore della via di Hedgehog e un promettente bersaglio terapeutico per la cura dei tumori. I risultati sono pubblicati sulla rivista *Nature Communications*.

I ricercatori impegnati in questo progetto, finanziato dall'Associazione Italiana Ricerca contro il Cancro (AIRC), hanno dimostrato in diversi modelli sperimentali sia in vitro, sia in vivo, che la proteina ERAP1, se inattivata, innesca una cascata di eventi virtuosi che determinano il blocco della crescita tumorale.

In un precedente lavoro il team aveva dimostrato che l'inattivazione del gene ERAP1 avvia un potente meccanismo di rigetto da parte del sistema immunitario mediato dai linfociti T citotossici e dalle cellule Natural Killer, due tipi di cellule immunitarie deputate all'attività antitumorale.

“In questo studio - spiega Lucia Di Marcotullio della Sapienza - aggiungiamo un nuovo tassello alla funzione di ERAP1 nella tumorigenesi dimostrando che l'inibizione di ERAP1 blocca la progressione tumorale su più fronti, agendo direttamente sulla proliferazione cellulare e indirettamente rendendo le cellule tumorali più suscettibili all'eliminazione ad opera delle cellule immunitarie”.

Questa nuova scoperta potrebbe avere grandissime potenzialità e offrire nuovi importanti scenari terapeutici. È inoltre molto probabile che anche in altri tumori, sia pediatrici che dell'adulto, l'uso di farmaci in grado di inibire ERAP1 possa aprire la strada per una nuova strategia terapeutica finalizzata alla cura dei tumori.

*Riferimenti:*

*ERAP1 promotes Hedgehog-dependent tumorigenesis by controlling USP47-mediated degradation of TrCP. Francesca Bufalieri, Paola Infante, Flavia Bernardi, Miriam Caimano, Paolo Romania, Marta Moretti, Ludovica Lospinoso Severini, Julie Talbot, Ombretta Melaiu, Mirella Tanori, Laura Di Magno, Diana Bellavia, Carlo Capalbo, Stéphanie Puget, Enrico De Smaele, Gianluca Canettieri, Daniele Guardavaccaro, Luca Busino, Angelo Peschiaroli, Simonetta Pazzaglia, Giuseppe Giannini, Gerry Melino, Franco Locatelli, Alberto Gulino, Olivier Ayrault, Doriana Fruci & Lucia Di Marcotullio - Nature Communications volume 10, Article number: 3304 (2019) DOI: 10.1038/s41467-019-11093-0.*