



Milano, 1 ottobre 2020 - Il tumore della mammella è la forma di cancro più diffuso fra le donne. L'insorgenza delle metastasi rappresenta lo stadio più avanzato di questa patologia e la sua principale causa di morte. La comprensione dei meccanismi che portano alla metastatizzazione è pertanto fondamentale per sviluppare terapie più efficaci e personalizzate.

Il nostro organismo è dotato di meccanismi di difesa in grado di ostacolare la proliferazione e la diffusione delle cellule tumorali. Tuttavia, i tumori più aggressivi eludono tali meccanismi, rilasciando dei mediatori che modificano i tessuti sani circostanti e creano così un microambiente favorevole alla crescita tumorale e alle metastasi.



*Prof. Giannino Del Sal*

“Di fatto i tumori e le loro metastasi non sono costituiti solo da cellule cancerose, ma somigliano a complessi organi alterati all’interno dei quali vengono reclutati anche diversi tipi di cellule non tumorali a loro volta perturbati dalle cellule maligne - spiega Giannino Del Sal, docente di Biologia applicata al dipartimento di Scienze della Vita dell’Università di Trieste, responsabile del programma “Segnalazione, microambiente tumorale e metabolismo cellulare” dell’IFOM - Queste cellule insieme a una struttura extracellulare di sostegno (la matrice extracellulare), forniscono supporto alle cellule tumorali creando il microambiente tumorale”.

L’insieme di questi elementi costituisce pertanto una sorta di ecosistema aberrante che aumenta l’espansione del tumore e la sua propagazione nell’organismo, tuttavia i meccanismi molecolari che lo regolano risultano ancora poco chiari.

“Se riuscissimo a comprendere le regole di questo intricato ecosistema - precisa Del Sal, da agosto 2020, Capo Gruppo del Laboratorio di “Cancer Cell Signalling” all’ICGEB di Trieste - sarebbe più semplice individuare bersagli terapeutici mirati”.

Come può la comunicazione tra le cellule tumorali e il proprio ecosistema conferire loro la capacità di acquisire caratteristiche metastatiche? Su questo interrogativo si è concentrato, grazie al sostegno di Fondazione AIRC, il gruppo di ricerca diretto da Giannino Del Sal. Avvalendosi di un approccio tecnologico all’avanguardia, che unisce spettrometria di massa, microscopia elettronica e in super risoluzione, i ricercatori dell’Università di Trieste sono riusciti a svelare

un meccanismo cruciale nel processo di metastatizzazione che è riconducibile alla trascrizione di miR-30d, un microRNA oncogeno attivo durante la mutazione di p53.

I risultati dello studio, pubblicati recentemente sull'autorevole rivista scientifica *Nature Communications*, hanno evidenziato come le cellule tumorali che presentano l'oncoproteina p53 mutata subiscano alterazioni della struttura e della funzione dell'apparato di Golgi, l'organulo cellulare che funziona da stazione di maturazione, smistamento e rilascio di proteine verso l'esterno della cellula.

“Le alterazioni strutturali delle cellule maligne - illustra Del Sal - causano localmente il rilascio incontrollato di mediatori che influenzano le caratteristiche fisiche del tessuto tumorale creando una matrice più rigida, e al contempo richiamano cellule normali all'interno del tessuto tumorale influenzandole a favore del tumore”.

La comunicazione così instaurata fa sì che le cellule dei vasi sanguigni siano attivate in modo da incrementare l'apporto di ossigeno e nutrienti all'interno del tumore, richiamando cellule dello stroma che rimodellano la matrice extracellulare e stimolano le cellule tumorali a invadere i tessuti circostanti.

“Abbiamo utilizzato metodi all'avanguardia e sofisticate tecniche di microscopia, grazie all'esperienza dell'Unità di microscopia elettronica di IFOM - spiega Valeria Capaci, prima autrice della ricerca - che ci hanno permesso di osservare che l'apparato di Golgi delle cellule tumorali si riorganizza, favorendo un incremento della secrezione”.

“Inoltre - prosegue la ricercatrice - il rilascio di fattori che viene stimolato da p53 mutata esercita la propria influenza sia sul tumore primario sia in sedi secondarie, potenziando l'insorgenza di metastasi”.

Sulla base di queste scoperte, il gruppo guidato da Giannino Del Sal si prefigge di identificare i meccanismi molecolari con cui le cellule del tumore e il microambiente cooperano. “Una migliore comprensione di questi processi - conclude Del Sal - è fondamentale per sviluppare terapie più mirate sia per controllare la crescita del tumore sia per interferire con la diffusione delle cellule tumorali metastatiche nell’organismo. Siamo grati a Fondazione AIRC per aver capito l’importanza di questa ricerca e averla sostenuta”.

*Link alla ricerca: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-17596-5>*