



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

I ricercatori dell'Italian Institute for Genomic Medicine (IIGM) e dell'Università degli Studi di Milano, in collaborazione con il Barts Cancer Institute (BCI) della Queen Mary University di Londra hanno scoperto che l'oncogene FOXA1 ha una funzione chiave nel controllo dello "splicing" alternativo, alla base della variabilità genica e proteica all'interno delle cellule. La pubblicazione su Cell Reports



Torino, 28 settembre 2022 - I ricercatori dell'Italian Institute for Genomic Medicine (IIGM) e dell'Università degli Studi di Milano, congiuntamente a collaboratori presso il Barts Cancer Institute (BCI) della Queen Mary University di Londra, hanno identificato un nuovo ruolo per un noto oncogene del tumore alla prostata, FOXA1. In particolare hanno dimostrato che tale oncogene ha una funzione chiave nel controllo di un importante processo cellulare, lo "splicing" alternativo, che è alla base della variabilità genica e proteica all'interno delle cellule.

I risultati, pubblicati oggi sulla rivista [Cell Reports](#) rivelano che il gene FOXA1 è in grado di influenzare la nascita di varianti geniche nel cancro. L'identificazione di tali varianti può aiutare a predire la prognosi della malattia e le varianti stesse possono rappresentare nuovi bersagli farmacologici per migliorare la sopravvivenza dei pazienti.

L'autore principale dell'articolo, il prof. Matteo Cereda, Group Leader presso IIGM e professore associato presso il dipartimento di Bioscienze dell'Università Statale di Milano, ha dichiarato: "Il cancro alla prostata è il tumore maschile più comune al mondo e il più letale tra i tumori negli uomini. L'eterogeneità genetica della malattia rende la diagnosi e il trattamento ancora difficili. La conoscenza dei fattori che determinano la variabilità genica ci aiuterà a comprendere meglio la malattia e a migliorarne il trattamento".

Lo splicing alternativo del RNA è il processo mediante il quale i diversi segmenti di DNA che compongono i geni vengono trascritti e assemblati in sequenze di RNA con combinazioni diverse. Queste combinazioni sono note come "varianti di splicing", o varianti trascrizionali o isoforme di RNA, e forniscono le istruzioni per produrre proteine.

Attraverso lo splicing alternativo, un singolo gene può dunque codificare per più proteine, diverse tra loro per funzione all'interno della cellula e per livelli di espressione. Lo splicing alternativo è quindi un processo fondamentale di regolazione dell'espressione genica, in grado di generare diversità genetica e, di conseguenza, proteica all'interno delle cellule sane. Tuttavia questo processo è alterato in molti tipi di cancro, incluso il cancro alla prostata.

In questo studio, il gruppo ha analizzato in maniera estensiva grandi quantità di dati provenienti dal sequenziamento del trascrittoma di 500 tumori primari e metastatici della prostata. Questo ha portato a identificare il gene FOXA1 come regolatore chiave dello splicing alternativo nel cancro alla prostata. FOXA1 può controllare la nascita di varianti di splicing che influenzano la gravità della malattia e la prognosi per i pazienti.

FOXA1 regola finemente lo splicing alternativo nel cancro alla prostata

FOXA1 è un tipo di proteina nota come fattore di trascrizione "pioniere". I fattori di trascrizione controllano la frequenza di trascrizione dei geni in RNA per produrre le proteine all'interno delle cellule. In quanto fattore di trascrizione pioniere, FOXA1 "fa da apripista" ai successivi fattori di trascrizione favorendone il loro legame al DNA. È stato dimostrato che le mutazioni geniche a carico di FOXA1 guidano l'inizio e la progressione del cancro alla prostata.

Analizzando lo splicing alternativo nei tumori primari alla prostata e nei modelli cellulari di tumore alla

prostata, il gruppo di ricercatori ha scoperto che alti livelli di FOXA1 riducono la diversità proteica a favore di varianti di splicing che portano un beneficio funzionale alle cellule tumorali. In particolare gli studi hanno rivelato che FOXA1 favorisce la produzione di varianti di splicing che sono presenti a livelli elevati all'interno delle cellule e, in maniera opposta, limita la produzione di varianti fisiologicamente espresse a bassi livelli. Questo meccanismo si traduce in una riduzione della variabilità di giunzione nel cancro alla prostata.

“Abbiamo così dimostrato che uno dei primi attori della regolazione della trascrizione del DNA è anche responsabile della messa a punto dello splicing alternativo e quindi della produzione di determinate molecole di RNA”, afferma Matteo Cereda.

Il co-autore senior dell'articolo, dott. Prabhakar Rajan, Group Leader al BCI e urologo al Barts Health NHS Trust, aggiunge: “La scoperta di un meccanismo di fine regolazione della produzione di RNA da parte di un regolatore di splicing alternativo potrebbe significare che FOXA1 sia in grado di spingere le cellule del cancro alla prostata ad agire in un modo specifico”.

Potenziati nuovi bersagli per il trattamento del cancro alla prostata

Per determinare se lo splicing alternativo controllato da FOXA1 abbia un impatto sulla sopravvivenza dei pazienti, il gruppo ha analizzato i dati clinici di oltre 300 pazienti con cancro alla prostata primario, disponibili presso il database The Cancer Genome Atlas.

Sebbene alti livelli di FOXA1 riducano la variabilità dettata dal processo di splicing, il gruppo ha scoperto che FOXA1 è in grado di aumentare la produzione di due isoforme di RNA contenenti uno specifico segmento genico, noto come esone, la cui presenza nei campioni di pazienti può avere un forte valore prognostico.

Utilizzando modelli cellulari di cancro alla prostata, i ricercatori hanno mostrato che l'inclusione di uno di questi segmenti in una variante trascrizionale, la cui produzione è regolata da FOXA1, conferisce un vantaggio proliferativo alle cellule tumorali. Esso può a sua volta tradursi in una prognosi più sfavorevole per i pazienti.

“Abbiamo dimostrato che la regolazione dello splicing alternativo e, in particolare, l’inclusione nelle varianti trascrizionali di specifici esoni conservati a livello evolutivo, ha un impatto sulla recidiva del cancro alla prostata. Il nostro studio fornisce ulteriori basi per procedere nella direzione di una medicina di precisione, mirata a correggere i difetti del RNA”, dichiara Matteo Cereda.

Il gruppo si propone ora di valutare se le varianti di splicing identificate in questo studio possano rappresentare un valido bersaglio farmacologico per il trattamento del cancro alla prostata.

La ricerca è stata condotta in collaborazione con FPO IRCCS Candiolo Cancer Institute (Candiolo, IT). Le ricerche di Matteo Cereda sono sostenute da Fondazione AIRC, Fondazione Compagnia di San Paolo e Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro Onlus attraverso la Fondazione del Piemonte per l’Oncologia.

Le ricerche del dott. Rajan su questo argomento sono state sostenute da finanziamenti di Cancer Research UK, Barts Charity, Orchid Charity, The Royal College of Surgeons of England e The Urology Foundation.