

Nuove strategie terapeutiche per il cancro, un convegno ai Lincei

di Gerry Melino

Cancer challenge: new frontier, il 19 settembre, si propone di approfondire tre aspetti delle più avanzate innovazioni sperimentali: la degradazione delle proteine, i meccanismi di morte cellulare e la immunoterapia dei tumori

Sebbene la diagnosi e la terapia delle neoplasie sia nettamente migliorata negli ultimi anni, il numero delle vittime rimane purtroppo elevatissimo, mantenendo il cancro tra le primissime cause di morte in Italia, con oltre 180.000 decessi annuali. Inoltre, durante la recente epidemia da SARS-CoV-2, si sono verificati ritardi ed anomalie nella gestione delle malattie neoplastiche. Mentre la medicina del territorio è essenziale per una corretta diagnosi e terapia, si rendono necessarie nuove strategie terapeutiche che necessitano di approcci scientifici innovativi.

Il convegno *Cancer challenge: new frontier*, che si terrà il 19 settembre presso l'Accademia Nazionale dei Lincei si propone di approfondire tre aspetti delle più avanzate innovazioni sperimentali. Recentemente, infatti, nuove linee di ricerca scientifica hanno espanso le conoscenze sui meccanismi molecolari coinvolti, e che potrebbero aprire nuove strade di intervento terapeutico. Pertanto il convegno si propone di discutere tre dei temi di attuale maggior interesse: la degradazione delle proteine, i meccanismi di morte cellulare e l'immunoterapia dei tumori.

Il Dr. **Aaron Ciechanover** (Technion-Israel Institute of Technology, Haifa; Premio Nobel per la Chimica, 2004), tra i primissimi a delineare i meccanismi molecolari di degradazione delle proteine, discuterà gli ultimi aggiornamenti sulla selettività dei meccanismi di degradazione e su come questi potranno essere utilizzati per scopi terapeutici (proteolysis-targeting chimeras, PROTAC). In particolare, la ubiquitina-ligasi KPC1 è coinvolta nella regolazione del fattore di trascrizione NF-kB e, per mezzo di una fusione

specifica, porta alla degradazione selettiva (PROTAC) di NF- κ B con inibizione della proliferazione neoplastica. Inoltre, i meccanismi di degradazione N-terminali possono portare all'ossidazione della cisteina terminale, alterandone l'adattamento redox; aspetti metabolici che verranno ampiamente discussi dal Dr. **Wei Jia** (Hong Kong Baptist University). Il Dr. **Ivan Dikic** (Goethe-University, Frankfurt am Main) ha recentemente dimostrato come l'ubiquitinazione regola il funzionamento del reticolo endoplasmatico attraverso recettori endoplasmatici specifici (FAM134B) e recettori dell'autofagia (LC3B): presenterà le implicazioni in oncologia oltre che nelle malattie neurodegenerative. Infine, il Dr **Michele Carbone** (University of Hawai'i Cancer Center, Honolulu) discuterà della la proteina BAP1, che regola l'ubiquitinazione e degradazione proteica ed è mutata in risposta all'interazione geni-ambiente (sostanze tossiche quali l'asbesto) ed ha un ruolo primario nella formazione del mesotelioma. In sintesi, dalla prima descrizione molecolare della degradazione delle proteine, alcuni decenni fa, le conoscenze scientifiche sono arrivate a delineare meccanismi che hanno un'ottima prospettiva terapeutica per varie patologie umane.

Negli ultimi anni le risposte infiammatorie ed i meccanismi di morte cellulare (apoptosi) sono stati ampiamente studiati nei tumori. Il Dr **Vishva Dixit** (vice Presidente Genentech, San Francisco) è stato tra i pionieri dello studio dell'apoptosi, aprendo la strada alla comprensione dei meccanismi molecolari dell'infiammazione (piroptosi, necroptosi, ferroptosi, entosi, inflammasoma) e su come questi componenti regolano le risposte innate del sistema immunitario. In particolare ha definito i componenti infiammatori proteasici (caspasi) ed i segnali di pericolo quali la proteina di membrana NINJ1 che regola le cellule immuni attivandole, e che quindi fa parte delle proteine associate al danno tissutale. Il Dr **Doug Green** (St. Jude Children's Research Hospital, Memphis) ha definito molecularmente i componenti dell'apoptosi e più recentemente della fagocitosa associata a LC3 (LAP) e di come questi meccanismi regolano le risposte immunitarie. Infine la Dr.ssa **Xin Lu** (Direttore Ludwig Cancer Institute, University of Oxford) presenterà i meccanismi di regolazione ed azione di p53, la proteina più mutata in tutti i tumori.

La definizione del recettore delle cellule T (T Cell Receptor) da parte del Dr **Tak Wah Mak** (Princess Margaret Cancer Centre, Toronto) in parallelo da Mark Devis ha permesso la comprensione delle risposte immunologiche ai tumori e,

successivamente, la definizione della funzione del CTLA-4 che ha portato il Dr Jim Allison (Premio Nobel per la Fisiologia o Medicina, 2018) alla formulazione delle moderne terapie immunologiche che hanno offerto dei risultati strabilianti in diversi tumori. Il Dr Mak ha inoltre contribuito alla formulazione di inibitori specifici contro la chinasi Polo-like-4 (PLK-4, regolatore della replicazione dei centrioli) o contro la isocitrato deidrogenasi, IDH (che altera i meccanismi di metilazione del DNA), approvata per leucemie, glioblastoma e colangiocarcinoma. Presenterà gli ultimi risultati e prospettive immunoterapiche. Il Dr **Carlo Croce** (The Ohio State University, Columbus) ha identificato e clonato la proteina Bcl-2, regolatore principale della morte cellulare (apoptosi) dimostrando il suo ruolo nelle neoplasie linfoidi, anche in congiunzione dei microRNA, ora sperimentati per diverse terapie neoplastiche. Il Dr. **Anas Younes** (Senior Vice President, Global Head di Ematologia, Astra Zeneca, New York), illustrerà le ultime innovazioni, incluso gli inibitori PLK-4 o Bcl-2 (Venetoclax) o recettori antigenici chimerici (CAR)-T, per i malati di neoplasie linfoidi. Infile il Dr. **Yufang Shi** (Soochow University) illustrerà gli ultimi sviluppi delle terapie cellulo-mediate usando cellule mesenchimali staminali o stromali

Avendo spaziato su questi tre temi principati (degradazione proteine, morte cellulare, immunoterapia) il Dr **Pierluigi Nicotera** (Direttore DZNE, Centro tedesco malattie neurodegenerative, Bonn) illustrerà le ultime innovazioni per le malattie neurodegenerative, un altro capitolo principale delle malattie umane, con tanti parallelismi molecolari con il cancro. Non solo esistono similitudine tra neurodegenerazione e cancro, come ad esempio il coinvolgimento della bioenergetica mitocondriale, i meccanismi di degradazione proteasomica o la regolazione epigenetica, ma recentemente linfociti sia T che B esprimono e regolano neurotrasmettitori classici quali la colina acetil-transferasi (ChAT) dimostrando un intimo legame tra risposte immunologiche e neurali, fortemente implicate nei tumori.

Sebbene vengono affrontati solo tre tempi principali, la discussione allarga gli orizzonti scientifici per l'identificazione di nuovi bersagli contro cui sviluppare farmaci innovativi. Chiaramente, una cooperazione internazionale deve non solo svilupparsi spontaneamente, ma dovrebbe scaturire come da una situazione di emergenza, sulla falsariga della crisi causata dal Covid-19. Questa interazione tra ricercatori della National Academy of Science US e

l'Accademia Nazionale dei Lincei sia una base per summit Science20 (S20) per cooperazioni inter-Accademie.

Articolo pubblicato il 13 settembre 2023 su

<https://www.huffingtonpost.it/guest/accademia-dei-lincei/>