



TUMORE DELLA VESCICA: “SCOPERTO UN NUOVO MECCANISMO MOLECOLARE

LA PROTEINA NUMB È L'INTERRUPTORE PER LA DIAGNOSI DELLE FORME PIÙ AGGRESSIVE”

NUMB è la proteina che costituisce un biomarcatore nell'evoluzione del tumore alla vescica: la scoperta del meccanismo molecolare apre la strada a nuove strategie terapeutiche per combattere il cancro vescicale. Lo studio, condotto dal team di ricercatori dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) e dell'Università degli Studi di Milano e pubblicato su [Nature Communications](#), dimostra inoltre che i tumori vescicali superficiali e quelli profondi rappresentano stadi differenti di un unico processo patologico che evolve nel tempo, contrariamente a quanto ritenuto fino ad ora.

Milano, 4 dicembre 2024. **Una nuova speranza per la diagnosi e la cura dei tumori della vescica più aggressivi** nasce dalle ricerche di un gruppo di scienziati dell'**Istituto Europeo di Oncologia (IEO)** e dell'**Università degli Studi di Milano**. Lo studio sostenuto da **Fondazione AIRC** per la ricerca sul cancro è stato coordinato da **Salvatore Pece**, professore ordinario di Patologia generale e vice-direttore del Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia dell'Università Statale di Milano, Direttore del Laboratorio “Tumori Ormono-Dipendenti e Patobiologia delle Cellule Staminali” dello IEO.

I risultati hanno condotto i ricercatori a scoprire un inedito meccanismo molecolare, alla base dell'aggressività biologica e clinica dei tumori della vescica, che determina le prognosi più sfavorevoli. I dati sono appena stati pubblicati sulla prestigiosa rivista [Nature Communications](#).

All'origine dell'intero processo sembra esserci la proteina NUMB, che è normalmente espressa nella vescica normale, ma viene perduta in oltre il 40% di tutti i tumori vescicali umani. Tale perdita causa una cascata di eventi molecolari che rendono il tumore altamente proliferativo e invasivo, consentendogli di oltrepassare gli strati superficiali della mucosa vescicale per raggiungere gli strati più profondi. Tale evento rappresenta **il punto di svolta nella evoluzione clinica della malattia, determinando la progressione dei tumori vescicali superficiali, i cosiddetti non-muscolo-invasivi, verso tumori profondi, definiti muscolo-invasivi**, che richiedono l'intervento di rimozione chirurgica totale della vescica. Nonostante l'operazione radicale, queste forme di malattia sono caratterizzate da un decorso clinico spesso sfavorevole.

*“Dunque la proteina **NUMB** – spiega il professor Pece – funziona come un **interruttore molecolare**, che, se è spento, accelera la progressione tumorale e influenza il decorso clinico della malattia. Rappresenta quindi un **biomarcatore** molecolare che consente di identificare i tumori superficiali a elevato rischio di progressione verso tumori muscolo-invasivi”.*

*“**La nostra scoperta ha un forte e immediato potenziale di applicazione nella pratica clinica** – continua Salvatore Pece –. I criteri clinico-patologici utilizzati nella routine per predire il rischio di progressione dei tumori vescicali superficiali a tumori muscolo-invasivi sono infatti del tutto insufficienti e inadeguati a individuare i pazienti a basso rischio, che potrebbero beneficiare di trattamenti più mirati, di tipo conservativo, in protocolli di sorveglianza attiva. I pazienti ad alto rischio necessitano invece di trattamenti più aggressivi, quali la chemioterapia e l'asportazione chirurgica della vescica, che hanno purtroppo considerevoli effetti collaterali e un elevato impatto sulla qualità della vita”.*



*“Abbiamo analizzato il profilo molecolare sia in cellule in coltura e animali di laboratorio, sia in campioni di tumori umani privi dell’espressione di NUMB – spiega il dottor **Francesco Tucci, dottorando di ricerca presso la Scuola Europea di Medicina Molecolare e primo autore dello studio** –. Abbiamo così osservato che la perdita di NUMB attiva un complesso circuito molecolare che conduce all’attivazione di un potente oncogene, il fattore di trascrizione YAP. Quest’ultimo è alla base del potere proliferativo e invasivo delle cellule tumorali”.*

*“Siamo andati oltre – aggiunge la dottoressa **Daniela Tosoni**, ricercatrice presso il Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia dell’Università di Milano e dello IEO, che ha contribuito alla supervisione dello studio –. **In esperimenti di laboratorio abbiamo dimostrato che è possibile inibire la capacità proliferativa e invasiva delle cellule tumorali prive di NUMB, utilizzando farmaci in grado di colpire questo complesso circuito molecolare a diversi livelli**”. “I tumori della vescica privi di NUMB – continua Daniela Tosoni – sono quindi molto aggressivi ma anche altamente vulnerabili”.* **Sono infatti già disponibili alcuni farmaci molecolari impiegati in clinica per patologie differenti dal tumore vescicale, che potrebbero rapidamente essere sperimentati e adottati come trattamenti innovativi per prevenire la progressione clinica dei tumori vescicali superficiali ad alto rischio, privi della proteina NUMB.**

Nel 2023, in Italia, sono stati stimati 29.700 nuovi casi di tumore della vescica (il quinto più frequente dopo quelli della mammella, colon-retto, polmone e prostata).

*“Al momento della **diagnosi iniziale** – spiega Salvatore Pece – i tumori della vescica si presentano in larga maggioranza come **tumori superficiali non muscolo-invasivi**, che sono generalmente caratterizzati da una buona prognosi. Solo in una percentuale ridotta si presentano invece sin dal principio come tumori profondi muscolo-invasivi, molto aggressivi e con decorso clinico meno favorevole. Per questo necessitano di chemioterapia e di intervento di cistectomia radicale. Questo ha fatto storicamente considerare i tumori superficiali e quelli profondi come due patologie differenti sin dal principio, guidate da differenti meccanismi molecolari. Tuttavia **circa il 20-30% dei tumori superficiali possono evolvere in tumori muscolo-invasivi**. L’esperienza clinica ci ha insegnato che i tumori muscolo-invasivi che derivano dalla progressione di tumori inizialmente superficiali rappresentano le **forme più aggressive e potenzialmente letali** di tumore vescicale”.*

*“I nostri studi – continua Pece – dimostrano invece che **i tumori vescicali superficiali e quelli profondi rappresentano stadi differenti di un unico processo patologico che evolve nel tempo**, guidato già dal principio da specifici meccanismi molecolari che possono essere ostacolati con farmaci precisi e mirati. Diventa quindi fondamentale identificare i meccanismi biologici alla base di questa evoluzione e sviluppare nuovi marcatori molecolari per identificare i pazienti con caratteristiche specifiche di aggressività. In questo contesto, la nostra scoperta apre la strada a nuove strategie terapeutiche per combattere il cancro vescicale in una elevata percentuale di pazienti che presentano tumori privi di espressione della proteina NUMB”.*

“Abbiamo anche identificato – continua Salvatore Pece – una nuova firma molecolare che consentirà di identificare con accurata precisione i pazienti che potranno beneficiare di trattamenti mirati con nuovi farmaci che colpiscono in maniera specifica i meccanismi molecolari che sono attivati a seguito della perdita di NUMB”.



“Questo studio sostenuto da AIRC rappresenta per noi motivo di grande soddisfazione – continua il professor Pece – non solo per la sua valenza scientifica ma anche per i risultati clinici. Rappresenta infatti uno di quei rari momenti della ricerca scientifica in cui, dopo molti anni di studio, è possibile effettuare il passaggio dalla ricerca di base all’applicazione in ambito clinico. Abbiamo ora a disposizione una nuova firma molecolare per misurare il rischio di progressione di malattia e al tempo stesso nuovi possibili bersagli di terapie più precise e mirate tramite l’uso di farmaci già disponibili nella pratica clinica”.

*“Questa ricerca è una ulteriore conferma della **qualità dei nostri ricercatori** - sottolinea il Direttore del Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia della Statale, **Gianluca Vago** - e dei risultati che otteniamo grazie alla **stretta collaborazione, ormai ventennale, con l’Istituto Europeo di Oncologia e il sostegno, altrettanto fondamentale, di AIRC**. Milano ha un potenziale unico per la ricerca nelle scienze della vita; fare rete è ancora più importante ora, come condizione necessaria per competere con le migliori realtà europee ed internazionali”.*

*“Lo studio, che ha visto impegnati in uno sforzo comune scienziati e clinici del nostro istituto, - conclude il professor **Roberto Orecchia**, Direttore dello IEO di Milano – è un risultato straordinario e una ottima notizia per molti pazienti per i quali abbiamo oggi una nuova possibilità di cura. **Abbiamo già brevettato la nuova firma molecolare emersa da queste ricerche e stiamo per avviare studi clinici per validarne l’utilizzo come marcatore, per identificare i pazienti ad alto rischio di progressione di malattia che potranno beneficiare nel prossimo futuro di una nuova prospettiva terapeutica con farmaci più precisi e mirati”.***

Ufficio Stampa Università degli Studi di Milano
Direzione Comunicazione ed Eventi Istituzionali
Chiara Vimercati - 331.6599310
Glenda Mereghetti - 334.6217253 - 02.5031.2025
Federica Baroni – 02.5031.2567 - 334.6561233
ufficiostampa@unimi.it