



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

**Mieloma multiplo:  
una sequenza di RNA può bloccare la comunicazione tra le cellule tumorali e il midollo osseo,  
mediata da vescicole extracellulari.**

*Alcuni ricercatori dell'Università degli Studi di Milano hanno scoperto uno dei meccanismi molecolari coinvolti nella comunicazione tra midollo osseo e mieloma multiplo, mediata dalle vescicole extracellulari rilasciate dal tumore stesso. I risultati della ricerca sostenuta da Fondazione AIRC sono pubblicati sulla rivista [Haematologica](#).*

Milano, 7 aprile 2022 – Silenziando l'oncogene NOTCH con molecole di RNA anti-senso è possibile bloccare la comunicazione patologica tra tumore e midollo osseo che favoriscono la progressione del mieloma multiplo.

Lo studio ha riguardato una particolare modalità di comunicazione tra mieloma multiplo e midollo osseo, ed è stato coordinato da **Raffaella Chiaramonte**, docente di Patologia Generale dell'Università degli Studi di Milano (Dipartimento di Scienze della Salute), in collaborazione con altri Dipartimenti dello stesso ateneo (Biotecnologie mediche e Medicina traslazionale, Scienze cliniche e di comunità, Oncologia ed Emato-Oncologia) e con l'Unità di Ematologia dell'Ospedale Valduce di Como e un gruppo di ricerca dell'Università degli Studi dell'Aquila. I risultati sono stati pubblicati sulla rivista [Haematologica](#).

Il mieloma multiplo è una neoplasia ematologica delle plasmacellule e la sua mortalità in Italia, in lieve calo, è di circa 4.1 persone ogni 100.000 all'anno. In generale, lo sviluppo e la progressione di un tumore sono legati anche alla propria capacità di modificare il comportamento delle cellule circostanti affinché rendano il microambiente tumorale più favorevole al cancro stesso. Da questo punto di vista il mieloma multiplo è un tipo di tumore che più di altri necessita del supporto del proprio microambiente. Proprio per questo, l'interazione tra mieloma e microambiente è ampiamente studiata per identificare nuovi approcci terapeutici che blocchino la crescita tumorale.

**Il dialogo costante** tra le cellule del mieloma e il microambiente midollare in cui risiedono **può essere mediato dal contatto diretto tra le varie componenti cellulari** presenti in tale nicchia e dal rilascio di fattori solubili. Inoltre, in base a una recente scoperta, tale comunicazione può essere anche alimentata da particelle di origine cellulare circondate da un doppio strato lipidico, **le cosiddette vescicole extracellulari**. Tali vescicole contengono diversi tipi di messaggeri molecolari, tra cui proteine, RNA, metaboliti, che possono essere così trasportati all'interno di cellule vicine e lontane.

**I ricercatori coinvolti in questo studio hanno scoperto uno dei meccanismi molecolari coinvolti nella comunicazione mediata dalle vescicole extracellulari rilasciate dal mieloma multiplo.**

All'interno di tali vescicole è stato, in particolare, identificato **l'oncogene NOTCH2** che viene da esse trasferito alle cellule della nicchia tumorale, dove altera le funzioni biologiche del microambiente. In particolare, le vescicole extracellulari prodotte da linee cellulari di mieloma multiplo o da cellule



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

di midollo osseo ottenute da biopsie di pazienti affetti dal tumore sembrano attivare due importanti processi associati alla progressione neoplastica. Il primo è l'angiogenesi tumorale, ovvero la crescita di vasi essenziale all'apporto di ossigeno e nutrienti necessari alla crescita tumorale e alla diffusione metastatica. Il secondo processo è la stimolazione del differenziamento di cellule ossee, chiamate osteoclasti, che potenziando la loro capacità osteolitica, ovvero la demineralizzazione del tessuto osseo, causano fratture e osteoporosi grave in oltre 80% dei pazienti, limitandone la qualità di vita.

Nello studio i ricercatori hanno cercato di riprodurre alcuni aspetti di questi processi nello zebrafish, un piccolo pesce utilizzato di frequente nella ricerca biomedica. Gli esperimenti con zebrafish sono stati effettuati in collaborazione con **Anna Pistocchi**, docente di Biologia Applicata del Dipartimento Biotecnologie mediche e Medicina traslazionale della Statale di Milano. In questi animali è stato possibile osservare che le **vescicole extracellulari possono veicolare il segnale dell'oncogene NOTCH2 anche attraverso i vasi sanguigni in sedi distanti tra loro**. I dati suggeriscono che tali vescicole possano favorire la creazione di un terreno favorevole a nuove sedi metastatiche, che sarebbero rese così più accessibili dalla formazione a livello locale di nuovi vasi e dalla degradazione della matrice ossea.

Quali potranno essere le ricadute di questo studio? *“Silenziando il gene NOTCH2 con molecole a RNA (shRNA) nelle cellule di mieloma, abbiamo verificato per la prima volta che è possibile bloccare il trasferimento dell'oncogene NOTCH2 attraverso le vescicole extracellulari, inibendone così i relativi effetti patologici. I risultati ottenuti aprono la via alla progettazione di nuove strategie terapeutiche basate su farmaci a RNA, volte a contrastare gli effetti patologici delle vescicole extracellulari nel mieloma multiplo e in altri tipi di tumore”*, chiude **Raffaella Chiamonte**.

La ricerca è stata condotta grazie al sostegno di **Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro**.

Ufficio Stampa

Università Statale di Milano

Anna Cavagna Tel. 02.5031.2983 Cell. 334.6866587

Chiara Vimercati Tel. 02.5031.2982 Cell. 331.6599310

[ufficiostampa@unimi.it](mailto:ufficiostampa@unimi.it)