



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

COLPIRE I MICRORNA POTREBBE SMASCHERARE LA VULNERABILITÀ NASCOSTA DELLE CELLULE STAMINALI DEL CANCRO AL SENO

Sulla rivista internazionale [Journal of Cell Biology](#) pubblicati i risultati di un nuovo studio firmato dai ricercatori dell'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT), dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) e dell'Università Statale di Milano. I dati aprono nuove prospettive per la cura del tumore mammario. La ricerca è stata sostenuta dalla Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro.

Milano, 6 aprile 2021 – È firmato da ricercatori esclusivamente italiani il recente studio pubblicato nel [Journal of Cell Biology](#) (JCB), prestigiosa rivista internazionale edita dalla Rockefeller University Press. **Nello studio sono stati identificati i microRNA necessari a mantenere le cellule staminali tumorali, che contribuiscono alla crescita dei tumori al seno e alla ricomparsa del tumore dopo il trattamento. I dati rivelano che è sufficiente bloccare questi microRNA per rendere le cellule staminali più vulnerabili ad alcuni farmaci.** Se i risultati ottenuti saranno confermati in studi clinici, le chemioterapie potrebbero in futuro risultare ancora più efficaci, migliorando la prognosi delle pazienti con forme aggressive di cancro al seno.

La ricerca è stata sostenuta da **Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro** e si inserisce negli studi condotti da Francesco Nicassio, coordinatore del Center for Genomic Science (CGS) dell'IIT-Istituto Italiano di Tecnologia a Milano. **In uno studio precedente, infatti, Nicassio e il suo gruppo avevano individuato un altro microRNA, il miR-34a, svelandone il ruolo inibitorio della proliferazione delle cellule staminali tumorali.** Diversamente dai miR-146a/b, il miR-34a non è presente nelle cellule staminali ma al contrario viene espresso dalle cellule più differenziate della mammella, che quindi non hanno più le proprietà staminali. Questa ultima ricerca introduce ulteriori elementi di comprensione delle componenti genetiche del cancro e apre a nuove possibilità per l'applicazione terapeutiche dell'RNA non codificante – obiettivo al centro della "RNA-initiative" di IIT (iRNA@IIT), di cui Nicassio è membro.

Lo studio è nato dalla **collaborazione tra il gruppo di ricerca di IIT guidato da Francesco Nicassio e quello guidato dal Prof. Pier Paolo Di Fiore, Group Leader presso l'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) e Professore ordinario dell'Università degli Studi di Milano**, che da anni studia la biologia delle cellule staminali della mammella.

Molti tumori, tra cui il **tumore della mammella, contengono una piccola popolazione di cellule staminali tumorali**, considerate il cuore alla base dello sviluppo del tumore. Le cellule staminali tumorali sono **spesso resistenti alle radio- e chemioterapie**, e quindi possono sopravvivere ai primi cicli di trattamento e promuovere la ricomparsa del tumore e le metastasi. Nel cancro al seno, ad esempio, i tumori contenenti un numero relativamente elevato di cellule staminali tumorali hanno una prognosi molto più sfavorevole rispetto ai tumori con un numero inferiore di cellule staminali. Riuscire a colpire queste cellule può quindi essere cruciale per il trattamento efficace del cancro al seno e di altri tipi di tumore.

Tra le molecole che potrebbero avere un ruolo importante nella biologia delle cellule staminali vi sono i **microRNA**, scoperti negli ultimi decenni. A dispetto della loro ridotta dimensione, queste



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

molecole controllano il destino e l'identità delle cellule regolando i livelli di centinaia di RNA "messaggeri" più lunghi che codificano per proteine.

"Il nostro obiettivo è identificare i microRNA necessari al mantenimento di cellule staminali tumorali e che possono rappresentare potenziali bersagli terapeutici nel cancro al seno", afferma Francesco Nicassio, coordinatore del CGS di IIT a Milano.

"Abbiamo identificato due microRNA strettamente correlati, miR-146a e miR-146b, presenti nelle cellule staminali della mammella e anche nelle cellule staminali del cancro al seno. I livelli di questi due microRNA tendono a essere molto elevati nei tumori al seno più aggressivi, i quali presentano un alto numero di cellule staminali tumorali", commenta Chiara Tordonato, ricercatrice presso IEO e Università di Milano, e prima autrice del lavoro. "Abbiamo ipotizzato che i miR-146a/b potessero essere necessari per mantenere il pool di cellule staminali tumorali. È stato sufficiente distruggere questi due microRNA nelle cellule tumorali derivate da pazienti per ridurre la capacità di tali cellule di formare nuovi tumori".

Nicassio e colleghi hanno determinato che i miR-146a/b regolano centinaia di RNA messaggeri, controllando così numerosi processi cellulari come il metabolismo e la replicazione del DNA.

*"Alcuni dettagli molecolari restano ancora da determinare, ma i nostri risultati mostrano chiaramente che **la riduzione dei livelli di miR-146a/b rappresenta un approccio potenzialmente in grado di superare alcune forme di farmacoresistenza in ambito clinico, smascherando una 'vulnerabilità nascosta' del tumore che può essere sfruttata per lo sviluppo di nuove terapie in grado di colpire le cellule staminali del cancro**", conclude Nicassio.*

L'eliminazione di miR-146a/b dalle cellule staminali tumorali potrebbe alterare questi processi in modi che rendono le **cellule più vulnerabili alla chemioterapia**. Infatti, i ricercatori hanno scoperto che la riduzione dei livelli di miR-146a/b ha reso le cellule staminali del cancro al seno oltre 20 volte più sensibili al metotrexato, migliorando significativamente la capacità di questo inibitore metabolico di limitare la crescita del tumore.

Credit: ©2021 Tordonato et al. Originally published in <Journal of Cell Biology>. <https://doi.org/10.1083/jcb.202009053>