

## Neurofibromatosi, identificata una nuova molecola con attività antitumorale

Uno studio italiano apre la strada a un possibile approccio terapeutico diretto contro la proteina esochinasi 2

Il gruppo di ricerca di Andrea Rasola, Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Padova, sostenuto anche dall'associazione Linfa OdV nel progetto "Togliamo energia al tumore", ha pubblicato un importante studio nel quale viene identificata una molecola con attività anti-tumorale. Il lavoro è intitolato "Hexokinase 2 displacement from mitochondria?associated membranes prompts Ca<sup>2+</sup>?dependent death of cancer cells" ed è stato pubblicato sulla prestigiosa rivista EMBO Reports.

I pazienti affetti da neurofibromatosi (circa ventimila solo in Italia) hanno fin da bambini un'elevata propensione a sviluppare vari tipi di tumori, fra cui i neurofibromi, complesse neoplasie del sistema nervoso per le quali non vi sono cure.

Con questo nuovo studio i ricercatori hanno identificato una proteina, esochinasi 2 (HK2), che viene espressa in grande quantità dalle cellule tumorali, mentre è molto meno presente nelle cellule non tumorali. Nelle cellule maligne, HK2 ha una duplice funzione: ne stimola il metabolismo, fornendo loro l'energia per crescere in modo incontrollato e disordinato, e le protegge da segnali che potrebbero ucciderle. HK2 è quindi una proteina molto importante per rendere pericolose ed aggressive le cellule tumorali, e costituisce un ideale bersaglio per terapie anti-neoplastiche. Tuttavia, un farmaco che blocchi le funzioni di HK2 non è stato finora sviluppato, perché rischierebbe di avere effetti collaterali sulle cellule sane, che usano proteine molto simili a HK2 per il loro normale metabolismo. Un eventuale farmaco potrebbe "confondersi" e colpire indiscriminatamente cellule sane e maligne.

Il gruppo del Prof. Andrea Rasola ha quindi escogitato un approccio alternativo per colpire HK2. Ha infatti scoperto che non è solo importante ciò che HK2 fa, ma anche dove si trova nelle cellule tumorali: i mitocondri, ossia le centraline energetiche cellulari. I ricercatori si sono accorti che allontanando HK2 dai mitocondri delle cellule tumorali, queste muoiono nel giro di pochi minuti. Hanno quindi costruito una molecola, chiamata peptide diretto contro HK2 (HK2pep), che raggiunge il tumore, entra selettivamente nelle cellule neoplastiche, va a cercare al loro interno HK2 e la sposta dalla sua posizione mitocondriale. Nel giro di 15-30 minuti le cellule tumorali, incluse quelle dei neurofibromi, muoiono. HK2pep si attiva solo quando arriva in prossimità di un tumore e uccide solo le cellule neoplastiche, perché solo loro hanno bisogno che HK2 stia sui mitocondri per sopravvivere.

Il lavoro è stato condotto da Francesco Ciscato, del gruppo di Rasola. Vi hanno partecipato anche numerosi studiosi del Dipartimento di Scienze Biomediche (DSB), del Dipartimento di Medicina (DIMED), del Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche (DISCOG)

dell'Università di Padova, e dell'Istituto di Chimica del Riconoscimento Molecolare del CNR di Milano; fra questi ricercatori vi sono anche Ionica Masgras, che da anni lavora sulla NF1 in collaborazione con Rasola, e la presidente di Linfa, Federica Chiara.

Questo lavoro apre quindi la strada ad un nuovo approccio anti-neoplastico. Il gruppo di Andrea Rasola sta adesso proseguendo gli studi per capire con maggior dettaglio come rendere HK2pep efficace sui neurofibromi plessiformi e sulla loro controparte maligna.

Il progetto è stato reso possibile dal sostegno dell'Associazione Italiana Ricerca Cancro (AIRC) e dal Neurofibromatosis Therapeutic Acceleration Program della Johns Hopkins University di Baltimora, USA, ma anche di associazioni di pazienti come la padovana Linfa (Lottiamo Insieme contro le Neurofibromatosi) e Piano for Life Onlus.

<https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/neurofibromatosi/16171-neurofibromatosi-identificata-una-nuova-molecola-con-attivita-antitumorale>