

Una ricerca della Società Italiana di Diabetologia SID

Scoperto un meccanismo per ‘disturbare’ la crescita dei tumori

- ***I tumori per crescere rapidamente ‘dirottano’ gli zuccheri circolanti nel sangue all’interno della cellula tumorale per rifornirsi di energia e ‘materiale’ da costruzione***
- ***Un farmaco antidiabetico – la metformina – sarebbe in grado di impedire questo ‘dirottamento’ rallentando in questo modo la crescita del tumore***

Roma, 25.3.2015. Una ricerca della Società Italiana di Diabetologia getta luce sui meccanismi messi in campo dal tumore per ‘dirottare’ il metabolismo cellulare a suo favore, per crescere sempre più velocemente. La metformina, un farmaco anti-diabete, sarebbe in grado di sventare questo ‘dirottamento’, andando così a ridimensionare i piani di crescita del cancro. Il tumore per favorire la sua crescita dirotta il metabolismo cellulare e lo plasma sulle sue necessità. Uno studio appena pubblicato sulla rivista scientifica *Cell Cycle*, a firma di **Barbara Salani** e colleghi del Dipartimento di Medicina interna dell’Università di Genova, ha chiarito i dettagli di questo ‘dirottamento’ e scoperto che la metformina, un farmaco molto importante per il trattamento del diabete, è in grado di ‘mettere i bastoni tra le ruote’ del tumore. Si tratta di una scoperta importante che si aggiunge alle altre, che suggeriscono un possibile ruolo di questo farmaco, come strategia anti-tumorale.

Al centro del dirottamento del metabolismo operato dal tumore c’è una proteina, la piruvato chinasi embrionale M2 (PKM2), che si comporta come il meccanismo per gli scambi di un binario, nel senso che è in grado di indirizzare verso un percorso di ‘proliferazione’ o verso uno più strettamente ‘metabolico’ le attività di una cellula tumorale. Questo enzima risulta iper-espresso in diverse forme di tumore e alcune sostanze, dette ‘fattori di crescita’ possono spingere sull’acceleratore della sua attività, portando così all’accumulo di una serie di sottoprodotti utili per la proliferazione cellulare e quindi alla crescita del tumore. Il fattore di crescita IGF1 (*Insulin-Like Growth Factor 1*) ad esempio, ‘spinge’ la PKM2 all’interno del nucleo, nella stanza dei bottoni della cellula,

dove l'enzima va a 'facilitare' una serie di processi che aumentano l'ingresso di glucosio nella cellula.

Il gruppo genovese ha però dimostrato che la metformina è in grado di contrastare l'azione dell'IGF1 e dunque l'entrata di glucosio nelle cellule tumorali. Questo farmaco sembra inibire l'azione di IGF1 sull'enzima PKM2, 'disinnescandone' l'attivazione, prodotta dal fattore di crescita.

L'alterazione del metabolismo del glucosio è uno dei 'marchi di fabbrica' del metabolismo delle cellule tumorali; i tumori sono infatti degli avidi consumatori di glucosio, che viene utilizzato per fornire 'carburante' alla rapida proliferazione cellulare, caratteristica delle neoplasie. Andando ad agire sulla PKM2, il tumore riesce a 'riprogrammare' il metabolismo della cellula, dirottandolo verso le sue necessità di crescita incontrollata.

La piruvato chinasi (PK) esiste in quattro forme diverse, tra le quali due sono le più importanti: la PKM2, l'unica 'regolabile' e attiva soprattutto durante lo sviluppo embrionario, e la PKM1 la forma 'adulta' che va a rimpiazzare la PKM2 durante lo sviluppo. Il tumore invece, per perseguire i suoi fini di crescita, inverte questo processo naturale e fa tornare in auge la forma embrionale, la PKM2, fatto questo che suggerisce un ruolo cruciale di questa proteina nella crescita dei tumori. Andando ad agire sulla regolazione di PKM2, il tumore 'riprogramma' quindi il metabolismo della cellula a suo favore, in modo cioè che le sue cellule riescano a crescere e a riprodursi rapidamente.

Questo processo è ulteriormente favorito e influenzato da alcune sostanze che funzionano da fattori di crescita per il tumore (come ad esempio l'IGF1), che provocano uno 'spostamento' della PKM2 all'interno del nucleo, nella stanza dei bottoni della cellula; qui la PKM2 va a modificare il metabolismo cellulare del glucosio e attiva alcuni geni implicati nella captazione del glucosio all'interno della cellula. E' dunque un po' come se PKM2 azionasse dei bottoni nella sala comandi, che spalancano i cancelli della cellula all'ingresso del glucosio, il combustibile preferito del tumore, per crescere e riprodursi a rotta di collo. Ma mentre i fattori di crescita accelerano e amplificano questo fenomeno, la metformina lo contrasta, andando ad annullare l'effetto dei fattori di crescita, come l'IGF1. Questo rafforza le speranze di quanti stanno studiando l'azione di questo farmaco anti-diabete all'interno di 'cocktail' di terapie anti-tumore, nella speranza di dimostrare che anche la metformina può dare un suo valido contributo nella lotta contro i tumori.

"Il trattamento con metformina – spiega la dottoressa Barbara Salani - si è rivelato molto efficace nel regolare il metabolismo delle cellule tumorali e impedire l'introito energetico indispensabile per la proliferazione e crescita di queste cellule. In uno studio parallelo, abbiamo osservato che questo farmaco può addirittura intercalarsi all'interno delle molecole e agire direttamente su di esse, impedendo al tumore di crescere. I nostri studi saranno funzionali allo sviluppo di nuovi farmaci antitumorali e di nuove indicazioni per farmaci già in uso in maniera da interferire con l'onco-metabolismo della cellula tumorale".

“La ricerca italiana sul diabete e le condizioni cliniche correlate, che si muove nell’alveo della Società Italiana di Diabetologia (SID), mostra sempre una grande vitalità – afferma il professor **Enzo Bonora**, Presidente della Società Italiana di Diabetologia – Lungi dal cullarsi sugli allori degli oltre 3000 lavori pubblicati negli ultimi 15 anni, infatti la SID continua a contribuire in maniera importante alle conoscenze sulla malattia, con i suoi circa 500 ricercatori attivi in tutte le Università e in molti ospedali italiani. E’ interessante sottolineare che questi risultati sono ottenuti con fondi molto limitati. Se le disponibilità economiche fossero maggiori, i risultati sarebbero ancora migliori. Per sostenere’ la ricerca in diabetologia è stata creata l’associazione ‘Diabete Ricerca’ (www.diabetericerca.org) che raccoglie contributi anche minimi con la filosofia che *poco da tanti, significa molto per la battaglia contro il diabete*”.

"IGF1 regulates PKM2 function through Akt phosphorylation".

Barbara Salani^{1,2,#}, Silvia Ravera^{3#}, Adriana Amaro², Annalisa Salis⁵, Mario Passalacqua^{4,6}, Enrico Millo⁵, Gianluca Damonte⁵, Cecilia Marini^{2,6}, Ulrich Pfeffer², Gianmario Sambuceti^{2,6}, Renzo Cordera^{1,2} & Davide Maggi^{1,2}.

¹Department of Internal Medicine (DIMI); ²IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro; ³Department of Pharmacy (DIFAR); ⁵Department of Experimental Medicine, Section of Biochemistry, and Center of Excellence for Biomedical Research (CEBR); ⁶Department of Experimental Medicine (DIMES), all at the University of Genova, 16132, Genova, Italy

Cell Cycle in stampa (Maggio 2015, n. 10)

Ufficio Stampa SID

Uff.st.SID@gmail.com

Maria Rita Montebelli 333 9203099

Andrea Sermonti 334 1181140