

DA UN FARMACO ANTIPSICOTICO SPERANZE PER TUMORE AL PANCREAS

Il carcinoma del dotto pancreatico è il più comune tumore che colpisce questa ghiandola. Le sue percentuali di guarigione sono minime, non solo a causa delle difficoltà di una diagnosi precoce, ma anche per l'assenza di un trattamento farmacologico specifico. Nuove speranze giungono da uno studio pubblicato su Scientific Reports dall'Istituto di nanotecnologia del Cnr, sede di Rende (Cs), in collaborazione con un team di ricercatori francesi e spagnoli. Una molecola utilizzata da tempo per curare gli stati d'ansia si è rivelata utile ad interferire nell'attività di una proteina a struttura disordinata, coinvolta nei processi di sviluppo del tumore al pancreas.

Il cancro al pancreas è uno dei tumori più letali e i farmaci finora a disposizione per combatterlo sono solo i generici trattamenti chemioterapici. Il coinvolgimento in questa patologia della proteina Nupr1, appartenente alla classe speciale delle 'proteine intrinsecamente disordinate', è stato dimostrato fin dagli anni '90 da un'équipe dell'Istituto nazionale della sanità di Marsiglia. L'obiettivo di individuare una molecola in grado di inibire questa proteina è stato ora raggiunto grazie a uno studio condotto dall'Istituto di nanotecnologia del Consiglio nazionale delle ricerche (Cnr-Nanotec) di Rende (Cs), in collaborazione con l'Università della Calabria e varie unità di ricerca spagnole, tra cui le università di Elche e di Saragozza, il Centro di malattie epatodigestive di Madrid e il Cancer Center di Marsiglia.

La ricerca è cominciata con lo screening di oltre mille farmaci già approvati per varie indicazioni terapeutiche, spiega Bruno Rizzuti del Cnr-Nanotec di Rende. L'uso combinato di tecniche sperimentali e di simulazioni al computer ha permesso di identificare alcuni di questi farmaci in grado di interagire con la proteina Nupr1. Esperimenti 'in vitro' hanno poi dimostrato che i composti selezionati sono capaci di diminuire la vitalità delle cellule tumorali, di ridurre le capacità di migrazione e di sopprimere completamente la possibilità di formazione di colonie. Il composto più efficace è una molecola nota come trifluoperazina, finora utilizzata solo per la sua azione antipsicotica è stato sperimentato 'in vivo' su cellule del tumore del pancreas umano trapiantate su modelli murini, e si è dimostrato in grado di arrestare completamente lo sviluppo della malattia. La molecola in questione ha avvalorato un'efficacia antitumorale superiore perfino ai più potenti trattamenti chemioterapici finora disponibili. Inoltre, lo studio prova che questa nuova molecola non costituirebbe solo un'alternativa ai farmaci già noti, ma può essere combinata con questi per aumentare l'effetto terapeutico complessivo.

Al di là delle possibili ricadute mediche future, e in attesa che si avvii la sperimentazione per l'uso di questo farmaco sull'uomo, questo lavoro segna un passo importante nella ricerca sulle 'proteine con struttura disordinata'. Secondo uno dei dogmi della biologia classica, aggiunge il ricercatore del Cnr-Nanotec, la conformazione di una proteina dovrebbe essere unica e ben definita per consentire a ciascuna di queste 'macchine molecolari' di svolgere una precisa funzione. Le 'proteine disordinate' rovesciano la validità di questo principio e, grazie alla loro struttura flessibile, sono in grado di svolgere molteplici funzioni di comunicazione e regolazione cellulare. Tuttavia, quest'assenza di elementi strutturali ben definiti appariva in passato un ostacolo invalicabile per procedere al design razionale di farmaci selettivi per contrastarne l'azione. La dimostrazione della possibilità di individuare molecole attive in grado di inibire le 'proteine disordinate' è un importante passo in avanti che cambia completamente lo scenario nella lotta a numerose patologie e apre la possibilità di moltiplicare il numero di bersagli molecolari che si possono colpire attraverso l'uso mirato di farmaci.

Immagine: (Sinistra) Modello molecolare del farmaco (in grigio) in interazione con alcune strutture della proteina disordinata (in verde e arancio); (Centro) Diminuzione 'in vitro' della

proliferazione delle cellule tumorali con l'uso del farmaco, comparata con l'uso di due tipici farmaci chemioterapici, o in assenza di trattamento. (Destra) Diminuzione 'in vivo' della crescita del tumore con l'uso del farmaco (dose di 10 mg/kg), comparata con una dose ridotta o in assenza di trattamento.

La scheda

Chi: Istituto di nanotecnologia (Cnr-Nanotec) - Licryl (Laboratorio Cristalli Liquidi) Uos di Rende (Cs)- Cemif.Cal (Centro di eccellenza per lo studio dei materiali innovativi funzionali)- Dipartimento di fisica - Università della Calabria; Instituto de Biología Molecular y Celular - Alicante, Spain; Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (Bifi), Universidad de Zaragoza - Spain; Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (Crcm), France; Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) - Zaragoza, Spain; Instituto de Investigaciones Sanitarias (IIS) - Zaragoza, Spain; Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área Temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Spain; Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario 'Lozano Blesa' - Zaragoza, Spain; Department of Medicine, University of Zaragoza, Spain.

Che Cosa: una molecola già utilizzata da tempo per curare gli stati d'ansia offre nuove speranze contro il tumore al pancreas. Studio pubblicato su Scientific Reports 'Identification of a Drug Targeting an Intrinsically Disordered Protein Involved in Pancreatic Adenocarcinoma' José L. Neira, Jennifer Bintz, María Arruebo, Bruno Rizzuti, Thomas Bonacci, Sonia Vega, Angel Lanas, Adrián Velázquez-Campoy, Juan L. Iovanna & Olga Abián. Year: 2017; Issue: 7; Article number: 39732; doi: 10.1038/srep39732 <http://www.nature.com/articles/srep39732>