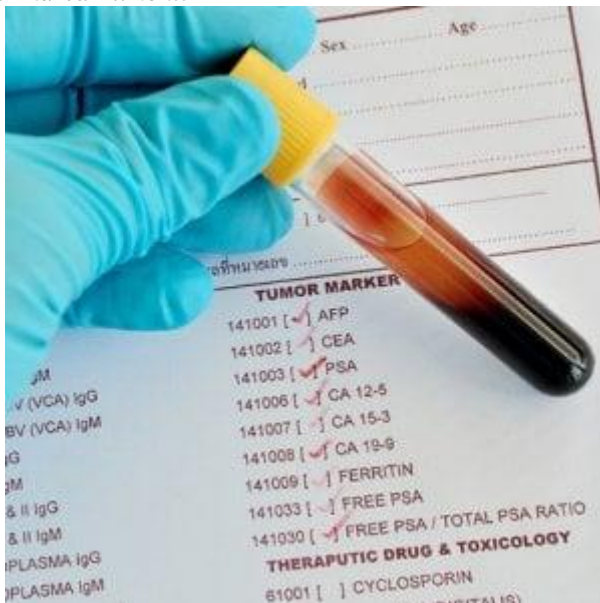


Tumore alla prostata: le metastasi si nutrono di grassi

di AGNESE FERRARA La Repubblica 15 gennaio 2018

Le scoperte, pubblicate oggi su *Nature Genetics* e *Nature Communications*, sono dei ricercatori della Harvard University diretti dall'italiano Pier Paolo Pandolfi e dell'Institute of Oncology Research dell'università della Svizzera italiana di Bellinzona diretto da Andrea Alimonti



UN'ALIMENTAZIONE ricca di grassi di derivazione animale è in grado di attivare le metastasi e, di fatto, rendere mortale il cancro. Se la correlazione statistica fra dieta e tumori è già stata più volte dimostrata, i ricercatori del Beth Israel Deaconess Medical Center (Bidmc) della Harvard Medical School di Boston, hanno scoperto i meccanismi molecolari con cui le cellule del cancro alla prostata avviano il processo di metastasi, ovvero si diffondono in altre parti del corpo. Identificati questi processi indotti dai grassi sono anche riusciti a bloccarli somministrando dei farmaci allo studio per combattere l'obesità. Per la prima volta quindi si riesce a intervenire sulla proliferazione tumorale. La scoperta è frutto di due ricerche pubblicate oggi su *Nature Genetics* e *Nature Communications*, e punta il dito sull'ambiente come fattore chiave in grado di interagire direttamente sui tumori rendendoli più aggressivi, oltre ai fattori genetici. Sempre su *Nature Genetics* di oggi un'altra indagine, condotta all'Institute of Oncology Research dell'università della Svizzera italiana di Bellinzona conferma l'importanza dei grassi nello sviluppo del tumore alla prostata aggiungendo un ulteriore tassello alla scoperta

“Il **tumore alla prostata** viene detto indolente da noi ricercatori perché cresce piano restando latente - spiega Pier Paolo Pandolfi, direttore del Cancer Center Institute al Bidmc, che ha diretto le scoperte - . La sua mortalità è calata del 40% negli Stati Uniti in questi ultimi 25 anni ma, se avvia le metastasi, diventa inevitabilmente fatale e la correlazione con il tipo di alimentazione era già stata ipotizzata tanto che la diffusione di questo tumore è molto più elevata negli Stati Uniti che in altre nazioni dove si assumono meno grassi di derivazione animale, come nei paesi asiatici, tipo il Giappone, dove l'incidenza è di circa il 10%. Quando però gli asiatici si trasferiscono negli Stati Uniti l'incidenza cresce al 40% avvicinandosi a quella di chi nasce qui”.

Pandolfi precisa: “Sapevamo che il gene soppressore PTEN svolgeva un ruolo importante nella prevenzione del cancro alla prostata. La sua perdita parziale di attività infatti si riscontra nel 70% dei casi e, quando si perde del tutto, partono le metastasi ma le nostre osservazioni di laboratorio ci indicavano che non bastava l'assenza di questo gene a innescarle. Così abbiamo cercato di identificare altri geni coinvolti nel processo e abbiamo notato che un altro soppressore del tumore, il PML, tendeva ad essere presente nei tumori localizzati e non più in quelli già diffusi. Abbiamo visto che nel 20% dei tumori con metastasi erano carenti sia il gene soppressore PTEN che il PML. Abbiamo generato tumori senza PTEN a quelli senza PTEN e PML, questi ultimi erano molto più aggressivi e metastatizzavano. Inoltre abbiamo scoperto che le cellule senza PTEN e PML producono da sole grandi quantità di lipidi. Dunque, ci siamo detti, il grasso nei tumori senza PTEN e PML potrebbe essere alla base delle metastasi ed è sul ruolo del grasso nel favorire le metastasi che abbiamo concentrato le nostre ricerche”.

Gli scienziati avevano ancora un nodo da sciogliere: come mai nei topi di laboratorio il tumore alla prostata produce metastasi molto raramente? Da qui l'intuizione: se fosse l'alimentazione dei topi a proteggerli dall'aggressività del tumore? Afferma Pandolfi: “Ci siamo resi conto che i topolini di laboratorio mangiano essenzialmente vegetali. E' una dieta quasi vegana di sicuro più vicina alla dieta asiatica che alla “dieta McDonald's”. Abbiamo quindi provato a introdurre nella loro dieta i grassi animali e, per la prima volta, sono comparse le metastasi anche in quei tumori indolenti, non metastatici, in cui manca la sola funzione del gene PTEN”.

Una volta ottenuto un modello di ricerca e individuati i meccanismi molecolari alla base del processo che avvia le metastasi gli scienziati hanno somministrato ai topi un farmaco attualmente in fase di studio per il trattamento dell'obesità, le fatostatine, che bloccano la sintesi dei grassi. Sorprendentemente, la molecola ha causato una profonda regressione del tumore così come la completa soppressione delle metastasi. “Alcuni dei farmaci anti-obesità, fatostatine o analoghi, agiscono bloccando la produzione dei lipidi, - precisa Pandolfi. - “Sono sostanze molto ben tollerate e stiamo organizzando ora i trials clinici sull'uomo”.

I ricercatori stanno anche cercando di capire quali siano nel dettaglio i lipidi cattivi che aumentano l'aggressività dei tumori, ma anche se ci siano lipidi buoni che possano avere un ruolo protettivo nella prevenzione dei tumori e nel bloccarne la loro progressione.

Sulla produzione esagerata di grasso da parte delle cellule metastatiche si sono concentrati anche i ricercatori dell'Institute of Oncology Research dell'università della Svizzera italiana diretti da Andrea Alimonti con una indagine pubblicata sempre su Nature Genetics di oggi. Il team svizzero, insieme a ricercatori spagnoli ed inglesi, ha scoperto infatti che anche i mitocondri, che forniscono di energia le cellule del tumore alla prostata, hanno bisogno soprattutto di grassi più che di glucosio, cioè zuccheri come si è creduto fino ad oggi. “Il metabolismo dei lipidi funziona da benzina per sostenere la macchina tumorale, - spiega Andrea Alimonti, - inibendo l'enzima mitocondriale PDC nelle cellule tumorali, il contenuto di lipidi cala drasticamente e le cellule maligne non proliferano più. Abbiamo perciò individuato una serie di molecole in grado di bloccare selettivamente questoenzima senza danneggiare le cellule normali i diversi modelli sperimentali”. La scienza si concentra adesso su come affamare i tumori, levando loro la fonte primaria dell'energia e dello sviluppo, cioè i ‘grassi cattivi’.