



Comunicato stampa

Tumore alla prostata: la chiave è nel “DNA spazzatura”

Una variazione genetica è responsabile dell’aumento fino a quattro volte del rischio di contrarre il cancro. La scoperta in uno studio di Francesca Demichelis del CIBIO dell’Università di Trento, pubblicato oggi sull’autorevole rivista PNAS. La collaborazione con la prestigiosa Cornell University. Ingente il lavoro di campionamento: oltre 1900 soggetti in collaborazione con l’Ospedale Universitario di Innsbruck.

Trento, 24 aprile 2012 – (a.s.) Con oltre 23mila nuovi casi ogni anno diagnosticati in Italia (di cui oltre 800 soltanto in Trentino) il cancro alla prostata è uno dei tumori più diffusi tra la popolazione maschile. Ne risulta colpito, in media, un italiano su otto e il numero di casi, con l’allungamento dell’età media della popolazione, è in costante aumento. I progressi della scienza medica e la prevenzione attuata con esami specifici hanno aiutato ad abbassare il rischio di mortalità, tuttavia molto c’è ancora da fare per contrastare questa patologia.

Una nuova speranza sul fronte della ricerca viene da un importante lavoro scientifico condotto dalla professoressa Francesca Demichelis del CIBIO (Centro interdipartimentale per la biologia integrata) dell’Università di Trento in stretta sinergia con la Cornell University (il *Weill Cornell Medical College*), con cui collabora da qualche tempo come docente di biomedicina computazionale. Lo studio riguarda la correlazione tra il patrimonio genetico e lo sviluppo della malattia e sta suscitando l’interesse della comunità scientifica anche in seguito alla pubblicazione, online da oggi, su PNAS (*Proceedings of the National Academy of Sciences*), una delle riviste scientifiche internazionali più note e autorevoli.

La ricerca ha identificato due variazioni di origine ereditaria nel genoma umano, presenti in circa l’1,5% della popolazione globale, che contribuirebbero all’origine del cancro alla prostata in una forma particolarmente aggressiva. A seconda della variante genetica ereditata dall’individuo, infatti, il rischio aumenterebbe anche di tre o quattro volte. L’identificazione di queste componenti apre straordinarie opportunità nell’ambito della prevenzione anche a breve termine, perché consente di identificare gli individui che presentano un fattore di rischio più alto di quello della popolazione generale di contrarre la malattia.

Nello studio, una delle due variazioni genetiche individuate riguarda il funzionamento di un gene già conosciuto. L’altra, invece, è stata riscontrata in un’area non codificante del genoma (definita in passato “DNA spazzatura”) che – si è scoperto – sta alla base della regolazione di una serie di altri geni.



«La novità della nostra scoperta – spiega **Mark A. Rubin**, professore di Oncologia e Patologia al Weill Cornell Medical College – sta nell’aver dimostrato che variazioni della quantità di DNA all’interno del genoma umano (denominate CNV) svolgono un ruolo chiave nello sviluppo e nella progressione del cancro.»

«Questa scoperta – aggiunge **Francesca Demichelis** – dimostra che i CNV ereditati sono importanti nello studio dei tumori e potrebbe aprire nuove strade nella prevenzione della malattia e delle scelte terapeutiche. Crediamo che i CNV ereditati abbiano un ruolo anche in altri tipi di cancro, come già dimostrato per patologie quali il morbo di Alzheimer, il Parkinson, il ritardo mentale, l’autismo, la schizofrenia. Tutte patologie che scaturiscono anche da alterazioni del genoma, le quali, se combinate con altri fattori già noti, contribuiscono ad aumentare sensibilmente il rischio già in età precoce».

«Un risultato molto significativo – commenta il direttore del CIBIO, **Alessandro Quattrone** – che dimostra almeno due cose importanti. La prima riguarda la biologia dei tumori, perché è la prima volta che emerge chiaramente che le variazioni nel DNA che chiamavamo spazzatura (non sapendo in realtà a cosa servissero) possono predisporre al cancro. La seconda riguarda il modo di fare la nuova ricerca biomedica: questo è un lavoro di "big science", condotto su quasi duemila soggetti, con tecnologie sofisticate di scansione del genoma, con una collaborazione tra Europa e Stati Uniti. Sempre più così è la buona biomedicina, e siamo ovviamente fieri di avere con noi qui in Trentino una ricercatrice che ha saputo fare da regista di uno sforzo simile».

L’attività di campionamento

Dato che il cancro alla prostata trova il suo più alto fattore di rischio nella predisposizione familiare, lo studio si è concentrato su di un campionamento massiccio di soggetti il cui materiale è raccolto presso l’Ospedale Universitario di Innsbruck. Sono state caratterizzate tutte le variazioni genetiche (aumenti o diminuzioni di DNA) del genoma di pazienti affetti da cancro alla prostata e comparate con le variazioni presenti nel genoma di individui sani.

Ad offrire collaborazione in questa attività di campionamento alla professoressa Demichelis sono stati due ospedali: il Brigham and Women's Hospital di Boston dell’Harvard Medical School e l’Ospedale Universitario di Innsbruck. I ricercatori hanno esaminato oltre 1900 campioni di sangue provenienti da una popolazione maschile già oggetto di una ricognizione nell’ambito del primo programma di screening condotto sistematicamente dal 1993 per la diagnosi di tumore alla prostata su uomini nella fascia di età dai 45 ai 75 anni. Nella mappatura sono stati compresi sia pazienti che avevano sviluppato cancro alla prostata (867 soggetti), sia individui sani ma con un alto valore di PSA (*Prostate Specific Antigen*, indicativo della predisposizione alla malattia). Proprio su questi ultimi si è poi concentrata un’altra parte dell’indagine, per comprendere in base a quali circostanze e variazioni la presenza di un alto valore di PSA determini lo sviluppo o meno della malattia.



Nel confronto fra le due categorie di individui (sani e malati) sono state identificate le due variazioni genetiche. La deduzione ha poi trovato ulteriore conferma in un secondo monitoraggio condotto su oltre 800 pazienti statunitensi. I ricercatori hanno infine testato gli effetti delle due varianti su cellule coltivate in laboratorio e hanno così provato la capacità delle cellule tumorali di crescere e sopraffare le cellule sane.

Le variazioni individuate

«Entrambi i CNV individuati nel DNA portano a una variazioni significativa dell'espressione genica – spiega Francesca Demichelis. Uno dei geni ad essere colpito è denominato MGAT4C, ed è coinvolto nell'abilità delle cellule di crescere e migrare. Un uomo affetto da questa particolare variazione genetica avrà quattro volte in più la possibilità di sviluppare un cancro alla prostata rispetto al normale».

Il ruolo delle altre variazioni genetiche individuate nella regione del DNA “spazzatura” non è ancora noto. Tuttavia gli autori dello studio sono convinti che queste determinino delle reazioni a cascata sugli altri geni. Secondo i loro calcoli, queste mutazioni interesserebbero circa l'1,5% della popolazione globale, ma una percentuale ancora maggiore è presente negli uomini che hanno sviluppato un cancro alla prostata grave. «Per la variazione che riguarda il gene MGAT4C abbiamo analizzato campioni di metastasi umana e abbiamo verificato quanto, in effetti, il gene MGAT4C sia abbondantemente presente» spiega Demichelis.

I ricercatori sono ora impegnati nella caratterizzazione di altre variazioni con l'obiettivo di creare, prima possibile, un test del DNA completo da utilizzare come indicatore di rischio e come strumento prognostico. Un aiuto concreto per individuare i pazienti predisposti, in cui vi è maggior rischio di sviluppare cancro alla prostata grave. «In futuro si potrebbe utilizzare questo tipo di test per raccomandare una terapia preventiva, se il rischio di sviluppare un tumore aggressivo alla prostata si rivelasse alto. Si tratta di un primo passo verso una nuova strategia, che non rimpiazzerà certo la PSA ma che aiuterà ad identificare altri fattori di rischio».

L'articolo è disponibile all'indirizzo: <http://www.pnas.org/content/current>