

Padova, 17 maggio 2022

## **QUALI PROCESSI METABOLICI INIBIRE PER BLOCCARE LA CRESCITA TUMORALE?**

**Ricercatori dell'Università di Padova scoprono come glutammina e aspartato sostengono la proliferazione del tumore**

L'angiogenesi, ossia la formazione di nuovi vasi sanguigni a opera delle cellule endoteliali (il tessuto che riveste l'interno dei vasi sanguigni e del cuore) è un processo biologico complesso, con un ruolo chiave in molti processi biologici. È indispensabile in stati fisiologici, quali la normale crescita del tessuto, lo sviluppo embrionale, la cicatrizzazione delle ferite e il ciclo mestruale. Ha anche un ruolo non sempre favorevole in processi patologici come il cancro.

Nell'articolo pubblicato sulla rivista *Developmental Cell* dal titolo “**Aspartate metabolism in endothelial cells activates the mTORC1 pathway to initiate translation during angiogenesis**”, il **gruppo di ricerca guidato dal Professor Massimo Santoro del Dipartimento di Biologia dell'Università di Padova** mostra che le cellule endoteliali utilizzano specificamente le trasformazioni chimiche degli aminoacidi glutammina e aspartato per sostenere la crescita del tumore.



*Massimo Santoro*

«Nel nostro laboratorio studiamo nuovi meccanismi molecolari, metabolici e genetici coinvolti nell'origine, nello sviluppo e nel differenziamento del sistema vascolare sia durante lo sviluppo, sia in processi patologici come il cancro – **dichiara il Professor Massimo Santoro** –. In questo contesto sperimentale il nostro gruppo si occupa attualmente di alcuni progetti focalizzati sul metabolismo cellulare e sullo studio di sistemi di segnalazione cellulare. Nella ricerca di cui abbiamo appena pubblicato i risultati abbiamo identificato gli aminoacidi glutammina e aspartato quali componenti essenziali della fisiologia delle cellule endoteliali, sia in contesti normali dello sviluppo vascolare, sia in condizioni di ischemia e angiogenesi tumorale».

Nello studio è descritto un nuovo meccanismo molecolare con cui le cellule endoteliali sintetizzano proteine determinanti alla proliferazione delle cellule endoteliali stesse. Esempi di tali proteine sono i recettori di membrana per il VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Il meccanismo sembra inoltre coinvolto anche nella sintesi di nucleotidi, gli elementi costitutivi del DNA, fondamentali perché possa avvenire la divisione delle cellule.

Da esperimenti con topi di laboratorio è inoltre emerso che inibendo questi processi metabolici e molecolari si può bloccare l'angiogenesi tumorale e quindi la crescita della massa tumorale.

I risultati ottenuti potranno forse aiutare a comprendere come superare la resistenza alla terapia anti-VEGF, un trattamento antitumorale. I farmaci anti-VEGF servono a impedire la formazione di

nuovi vasi sanguigni e sono quindi impiegati per trattare diverse patologie caratterizzate dall'eccesso di vasi sanguigni, come maculopatie, trombosi venose, arteriose retiniche e alcuni tumori. La terapia anti-VEGF è, a oggi, l'unica utilizzata nel trattamento dell'angiogenesi tumorale. I risultati tuttavia sono finora scarsi a causa di fenomeni di resistenza che provocano recidive del tumore insensibili ai farmaci stessi.

«La ricerca ha portato alla luce un'altra prospettiva di ricerca importante. Da un lato potremmo inibire il processo di angiogenesi quando la malattia stimola una formazione eccessiva di vasi. Dall'altro lato potremmo attivare l'angiogenesi quando nella malattia la formazione di vasi è invece inibita o troppo limitata. In futuro, quindi – **conclude il professor Massimo Santoro** – l'attivazione dei processi metabolici identificati potrà forse permettere di recuperare la capacità angiogenica quando è interrotta, come in patologie ischemiche e neurodegenerative. Dovrebbe diventare così possibile ripristinare la funzione fisiologica di formazione di nuovi vasi sanguigni necessaria a riparare il danno tissutale».

Fondamentali per la ricerca è stato il sostegno dell'European Research Council (ERC) e di Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro ai progetti del Prof. Massimo M. Santoro.

Link allo studio:

[https://www.cell.com/developmental-cell/fulltext/S1534-5807\(22\)00286-6](https://www.cell.com/developmental-cell/fulltext/S1534-5807(22)00286-6)