



Padova, 13 aprile 2023

**SCOPERTI I “MESSAGGERI” CHE FAVORISCONO LA DIFFUSIONE DELLE
METASTASI NEI PAZIENTI PEDIATRICI CON LINFOMA AGGRESSIVO**
**Rivelato l’importante ruolo, nella disseminazione delle metastasi, degli esosomi circolanti,
individuati nel flusso sanguigno dei piccoli pazienti affetti da linfoma anaplastico**

I linfomi non-Hodgkin (LNH) dell’età pediatrica sono un insieme eterogeneo di malattie che possono presentarsi clinicamente anche in forma acuta e aggressiva. Una di queste è il linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL), in cui una frazione ancora consistente dei pazienti che non risponde alla terapia può avere ricadute e non guarire, nonostante i miglioramenti nei tassi di cura ottenuti negli ultimi anni.

Ricerche recenti condotte su diversi tipi di tumori solidi dell’adulto hanno mostrato che gli esosomi, minuscole vescicole rilasciate dalle cellule tumorali e immesse in circolo nel sangue, contengono proteine e materiale genetico. Questi ultimi possono a loro volta essere trasferiti a cellule sane, anche lontane dal tumore, e avere un ruolo importante nella progressione della malattia.

I risultati dello studio hanno rivelato il ruolo fondamentale che gli esosomi, circolanti nel flusso sanguigno dei piccoli pazienti affetti da linfoma anaplastico, hanno nella disseminazione delle metastasi. I dati sono stati appena pubblicati sulla rivista *Cancer Communications* in un articolo dal titolo **“Plasma small-extracellular vesicles enriched in miR-122-5p promote disease aggressiveness in pediatric anaplastic large-cell lymphoma”** da un gruppo di medici e scienziati, coordinato dalla ricercatrice **Lara Mussolin del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino dell’Università di Padova**. Lo studio è stato sostenuto da Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro.

«In un gruppo di pazienti, dopo la diagnosi di linfoma anaplastico a grandi cellule e prima dell’inizio delle terapie, abbiamo analizzato, con la tecnica di small-RNA sequencing, il carico di piccole molecole, chiamate microRNA, che si trovavano negli esosomi del plasma – **spiega Lara Mussolin**».

«Le nostre analisi bioinformatiche – **puntualizza la professoressa Stefania Bortoluzzi**, del Dipartimento di Medicina Molecolare dell’Ateneo patavino – hanno evidenziato un profilo di

microRNA diverso rispetto ai campioni di controllo. In particolare abbiamo notato un significativo aumento del miR-122-5p negli esosomi plasmatici dei pazienti con stadio avanzato di malattia».



Lara Mussolin

«Esperimenti successivi in cellule in coltura e in animali di laboratorio hanno dimostrato che il miR-122-5p inibisce la glicolisi nelle cellule sane, lasciando più glucosio libero. Ciò può favorire – **dice Lara Mussolin** – la creazione di una nicchia pre-metastatica ‘accogliente’ per le cellule tumorali, promuovendo sia l’aggressività della malattia sia la disseminazione delle cellule tumorali di linfoma anaplastico a grandi cellule. Abbiamo anche notato che elevati livelli di miR-122-5p negli esosomi sono associati a un aumento delle transaminasi nel plasma dei pazienti all’inizio della malattia, indicando che ci sia anche un danno epatico. Il miR-122-5p non è presente nella biopsia del tumore primario dei pazienti, né nelle linee cellulari di ALCL, mentre si trova in abbondanza nel fegato. Questi dati – **conclude Lara Mussolin** – ci hanno fatto capire che gli esosomi arricchiti di miR-122-5p, che hanno un ruolo importante nella diffusione delle metastasi, non derivano però direttamente dalle cellule tumorali. Queste scoperte, che ci dicono quanto il processo metastatico sia complesso da capire e decifrare, potranno contribuire allo sviluppo di terapia più precise e mirate contro questo tipo di cancro».

Lo studio è stato condotto a Padova, nei laboratori dell’Istituto di ricerca Pediatrica Città della Speranza dal gruppo della Dr.ssa Mussolin, in particolare dalle dott.sse Carlotta C. Damanti, Lavinia Ferrone e Federica Lovisa, e in sinergia con il gruppo di Genomica Computazionale del Dipartimento di Medicina Molecolare guidato dalla Prof.ssa Stefania Bortoluzzi e dal dott. Enrico Gaffo.

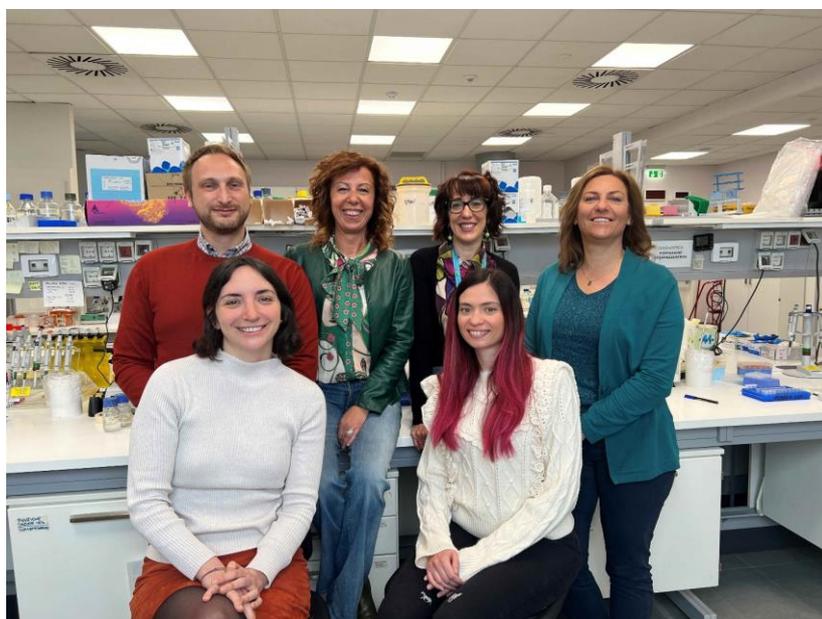
Questo importante risultato è stato reso possibile dal sostegno di Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro all’attività scientifica di entrambi i gruppi coinvolti e alla Dr.ssa Mussolin con l’Investigator Grant dal titolo “Identification of new biomarkers of disease progression in Non-Hodgkin Lymphoma of Childhood: the role of liquid biopsy”.

Link all’articolo: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cac2.12415>

Titolo: “Plasma small-extracellular vesicles enriched in miR-122-5p promote disease aggressiveness in pediatric anaplastic large-cell lymphoma” – *Cancer Communications* (2023).

Autori (in grassetto i ricercatori dell’Università di Padova): **Carlotta Caterina Damanti**, Università di Padova, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Istituto di Ricerca Pediatrico Città della Speranza **Lavinia Ferrone**, Università di Padova, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Istituto di Ricerca Pediatrico Città della Speranza, **Enrico Gaffo**, Università di Padova, Dipartimento di Medicina Molecolare, **Anna Garbin**, Università di Padova, Dipartimento di Salute

della Donna e del Bambino, Istituto di Ricerca Pediatrico Città della Speranza, **Anna Tosato**, Università di Padova, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Giorgia Contarini, Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova, **Ilaria Galligani**, Università di Padova, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Istituto di Ricerca Pediatrico Città della Speranza, **Roberta Angioni**, Università di Padova, Dipartimento di Scienze Biomediche, **Barbara Molon**, Università di Padova, Dipartimento di Scienze Biomediche, Giulia Borile, Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova, Elisa Carraro, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Marta Pillon, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, **Federico Scarmozzino**, Università di Padova, Dipartimento di Medicina, **Angelo Paolo Dei Tos**, Università di Padova, Dipartimento di Medicina, **Marco Pizzi**, Università di Padova, Dipartimento di Medicina, **Francesco Ciscato**, Università di Padova, Dipartimento di Scienze Biomediche, **Andrea Rasola**, Università di Padova, Dipartimento di Scienze Biomediche, **Alessandra Biffi**, Università di Padova, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, **Stefania Bortoluzzi**, Università di Padova, Dipartimento di Medicina Molecolare, Federica Lovisa, Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova, **Lara Mussolin**, Università di Padova, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Istituto di Ricerca Pediatrico Città della Speranza.



Team di ricerca Unipd