



Padova, 13 novembre 2020

TUMORE ALLA PROSTATA, METASTASI E TERAPIE PERSONALIZZATE

Se manca il gene TIMP1 nelle cellule senescenti il tumore alla prostata è più aggressivo, invasivo e metastatico. Il team internazionale di ricerca guidato da Andrea Alimonti scopre come i composti senolitici, uccidendo le cellule senescenti, siano efficaci nel bloccare la formazione delle metastasi



Andrea Alimonti

Publicato sulla prestigiosa rivista scientifica “Cancer Cell” un articolo che svela il ruolo delle cellule senescenti nella formazione delle metastasi e individua un composto senolitico in grado di bloccarle. Lo studio è stato guidato dal Professor Andrea Alimonti, ordinario del Dipartimento di Medicina — DIMED - dell’Università di Padova e ricercatore dell’Istituto Veneto di Medicina Molecolare (VIMM) e dell’Istituto Oncologico di Ricerca (IOR) di Bellinzona in Svizzera con il supporto di un gruppo di giovani ricercatori guidato da Iliara Guccini ed Ajinkya Revandkar e di prestigiose collaborazioni professionali all’ETH di Zurigo e negli USA.

Le **cellule senescenti** non sono solo responsabili dell’invecchiamento, ma possono in alcune condizioni avere un **ruolo determinante nella progressione tumorale e nella formazione di metastasi**. Lo studio ha individuato uno **specifico gene — TIMP1** - che spinge le cellule senescenti tumorali ad aver un **ruolo attivo nella formazione delle metastasi**. Se questo gene è infatti perso o inattivato, avviene

la riprogrammazione dei fattori rilasciati dalle cellule senescenti verso una composizione che rende il tumore più aggressivo ed invasivo e quindi metastatico.

È infatti dimostrato che **l’assenza o inattivazione di TIMP1 e di PTEN** – un altro gene che ha un ruolo chiave in questo processo – si verificano frequentemente nel **tumore alla prostata**, correlandosi alla resistenza al trattamento del tumore e a esito clinico più grave.

Alla luce di queste informazioni e rilevazioni si è ricercato di individuare una **strada percorribile per l’utilizzo di nuovi farmaci** che uccidano le cellule senescenti, i cosiddetti **farmaci senolitici**, partendo dall’ipotesi che potessero avere un ruolo chiave nell’arrestare il processo.

Il Professor Alimonti e il suo team hanno dimostrato come questo **sia vero nei loro studi preclinici**, effettuando una sperimentazione in vivo nella quale è stata soppressa l’espressione dei geni TIMP1 e

PTEN: una volta sviluppate le metastasi causate dall'assenza dei due geni inibitori, si è potuta verificare l'efficacia di un **potente composto senolitico nel bloccare le metastasi stesse.**

«I risultati di questa ricerca ci indirizzano ancora una volta verso la terapia personalizzata – **dice il Professor Andrea Alimonti** -. I fattori genetici possono infatti determinare se la senescenza avrà nel paziente un effetto positivo di opposizione alla crescita del tumore o negativo di stimolazione della formazione di metastasi. In questo secondo caso risulta importante somministrare con cautela i farmaci chemioterapici che inducono senescenza, oltre ad utilizzare i farmaci senolitici per uccidere le cellule senescenti».



Ilaria Guccini

Titolo: Senescence reprogramming in primary tumors initiates prostate cancer metastases

Autori: Ilaria Guccini, Ajinkya Revandkar, Mariantonietta D'Ambrosio, Manuel Colucci, Emiliano Pasquini, Simone Mosole, Martina Troiani, Daniela Brina, Raheleh Sheibani-Tezerji, Angela Rita Elia, Andrea Rinaldi, Nicolò Pernigoni, Jan Hendrik Rüschoff, Susanne Dettwiler, Angelo M. De Marzo, Emmanuel S. Antonarakis, Costanza Borrelli, Andreas E. Moor, Ramon Garcia-Escudero, Abdullah Alajati, Giuseppe Attanasio, Marco Losa, Holger Moch, Peter Wild, Gerda Egger, and Andrea Alimonti

Link alla ricerca: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(20\)30543-2](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(20)30543-2)

Andrea Alimonti (nato a Roma il 07 settembre 1975) è un oncologo di fama internazionale conosciuto per i suoi studi sui meccanismi che regolano la senescenza tumorale, la generazione di modelli murini per lo studio della progressione tumorale e l'identificazione di nuove terapie per la cura del tumore alla prostata. Alimonti si è laureato in Medicina all'Università La Sapienza dove si è specializzato in Oncologia Clinica. Dal 2004 al 2009 ha lavorato negli Stati Uniti prima presso il Memorial Sloan-Kettering Cancer Center a New York e poi presso la BIDMC-Harvard Medical School a Boston. Dal 2011 dirige i laboratori di Oncologia Molecolare presso l'Institute of Oncology Research (IOR) di Bellinzona e l'Istituto Veneto di medicina Molecolare (VIMM) di Padova. E' professore di oncologia all'Università della Svizzera italiana, di Farmacologia all'Università di Padova e di Oncologia Sperimentale e Traslazionale all'ETH di Zurigo. Alimonti ha ricevuto il riconoscimento dalla J. Steiner Foundation (1M di Franchi), considerato il "premio Nobel" per la ricerca sul cancro, è membro della European Molecular Biology Organization (EMBO) e vincitore di due European Research Council (ERC) grants, il più prestigioso finanziamento per la ricerca conferito in Europa.

Ilaria Guccini (nata a Recanati il 28 febbraio 1980) è una giovane ricercatrice italiana specializzata in oncologia. Dopo la laurea in Scienze Biologiche presso l'Università di Roma Tor Vergata, ha conseguito nel 2010 il dottorato di ricerca in Biologia Molecolare e Cellulare presso l'Università di Roma Tor Vergata. La sua

carriera scientifica è iniziata nel 2006 presso il laboratorio di Trasduzione del Segnale diretto dal Prof. Roberto Testi, dove, come studentessa prima e dottoranda poi, ha studiato il ruolo della frataxina nell' ipossia e nei tumori. Nel 2012 ha iniziato il suo periodo di post-dottorato presso il laboratorio di Oncologia Molecolare diretto dal Prof. Andrea Alimonti. Attualmente si trova all'ETH di Zurigo presso l'Istituto di Scienze Molecolari e della Salute come ricercatrice e docente.

Pietro Cavalletti

pietro.cavalletti@ahca.it – 3351415577

per Fondazione Ricerca Biomedica Avanzata – VIMM

Marco Milan

marco.milan@unipd.it – 3204217067

per Università degli Studi di Padova



FONDAZIONE
RICERCA BIOMEDICA
AVANZATA ONLUS
V.I.M.M.



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Padua, 13 November 2020

Prostate cancer: Professor Andrea Alimonti and a group of international researchers demonstrate the importance of using senolytic drugs to block the formation of metastases

An article published in the prestigious scientific journal “Cancer Cell” reveals the role of senescent cells in the formation of metastases and identifies a senolytic drug capable of blocking them.

The study was elaborated by Professor Andrea Alimonti, Professor of the University of Padua and researcher at the Veneto Institute of Molecular Medicine (VIMM) and the Institute of Oncology Research (IOR) of Bellinzona in Switzerland with the support of a group of young researchers led by Ilaria Guccini and Ajinkya Revandkar and prestigious professional collaborations at the ETH in Zurich and in the USA.

Following specific therapies, tumour cells stop proliferating and undergo a process of premature ageing known as senescence.

Senescent cells are not only responsible for ageing but can in some conditions play **a decisive role in tumour progression and the formation of metastases.**

The study identified a **specific gene – TIMP1** – that leads senescent cancer cells to play an active role in the formation of metastases. If this gene is lost or inactivated, the factors released by senescent cells are reprogrammed to a composition that makes the tumour more aggressive and invasive and therefore metastatic.

It has been shown that the absence or inactivation of **TIMP1 and PTEN** – another gene that plays a key role in this process – frequently occur in **prostate cancer**, correlating with resistance to the treatment of the tumour and a more severe clinical outcome.

In view of this information and findings, an attempt was made to identify a **viable route for the use of new drugs** to kill senescent cells, the so-called **senolytic drugs**, based on the hypothesis that they could play a key role in stopping the process.

Professor Alimonti and his team demonstrated how **this is true in their preclinical studies**, carrying out a trial on mice in which the TIMP1 and PTEN genes were genetically deleted: once the metastases caused by the absence of the two inhibitory genes were developed, it was possible to verify the effectiveness of a powerful **senolytic drug** in blocking the metastases themselves.

“The results of this research once again direct us towards personalised therapy,” Professor Andrea Alimonti pointed out. “Genetic factors can determine whether senescence will have a positive effect on the patient’s tumour growth or a negative effect in stimulating the formation of metastases.”

“In the latter case, it is important to administer chemotherapy drugs that induce senescence with caution, and to use senolytic drugs to kill senescent cells.”

Title: Senescence reprogramming in primary tumors initiates prostate cancer metastases

Authors: Ilaria Guccini, Ajinkya Revandkar, Mariantonietta D’Ambrosio, Manuel Colucci, Emiliano Pasquini, Simone Mosole, Martina Troiani, Daniela Brina, Raheleh Sheibani-Tezerji, Angela Rita Elia, Andrea Rinaldi, Nicolò Pernigoni, Jan Hendrik Rüschoff, Susanne Dettwiler, Angelo M. De Marzo, Emmanuel S. Antonarakis, Costanza Borrelli, Andreas E. Moor, Ramon Garcia-Escudero, Abdullah Alajati, Giuseppe Attanasio, Marco Losa, Holger Moch, Peter Wild, Gerda Egger, and Andrea Alimonti

Link to the research: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(20\)30543-2](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(20)30543-2)

Pietro Cavalletti

pietro.cavalletti@ahca.it – 3351415577

for the Fondazione Ricerca Biomedica Avanzata – VIMM

Marco Milan

marco.milan@unipd.it – 3204217067

for the Padua University