

Padova, 12 settembre 2024

NUOVE SCOPERTE SUI CANALI DEL POTASSIO Kv1.3 COME BERSAGLIO PER CONTRASTARE LA CRESCITA TUMORALE E LE METASTASI

Publicati sulla rivista «Science Advances» i risultati di un gruppo di ricercatori dell'Università di Padova che aprono nuove prospettive per terapie basate sull'RNA

I canali del potassio sono strutture proteiche che consentono il passaggio rapido e selettivo di ioni, appunto, potassio attraverso la membrana cellulare. Il passaggio può avvenire grazie anche a una



Elena Prosdocimi

differenza di concentrazione di potassio e di potenziale elettrico sui due lati della membrana stessa. Il movimento degli ioni potassio può dunque avvenire da aree a concentrazione più alta verso aree a concentrazione più bassa, fino a quando il gradiente non viene controbilanciato dal potenziale di membrana. Un malfunzionamento di questi canali è associato a diverse patologie umane.

Tra i numerosi canali del potassio noti, quello chiamato Kv1.3 è coinvolto in diverse patologie, tra cui il cancro. Se il suo ruolo è abbastanza conosciuto, meno lo è il modo in cui è coinvolto nella progressione della malattia.

In un articolo appena pubblicato sulla rivista «**Science Advances**», alcuni ricercatori del **Dipartimento di Biologia dell'Università di Padova** hanno riportato risultati che dimostrano che Kv1.3 influenza il comportamento delle cellule in maniera più ampia di quanto si pensasse. Inoltre i dati mostrano che, agendo su tale canale, è possibile rallentare significativamente la crescita dei tumori e ridurre la diffusione delle metastasi. Allo studio, coordinato dalla **Dr.ssa Vanessa Checchetto e dalla Prof.ssa Ildikò Szabò**, hanno partecipato anche **Elena Prosdocimi e Veronica Carpanese, coautrici dell'articolo** e tutte afferenti al Dipartimento di Biologia dell'Università di Padova. La ricerca è stata sostenuta dalla Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro, dal progetto MUR-PNRR del Centro Nazionale per lo sviluppo di terapia genica e farmaci con tecnologia a RNA (PNRR-CN3 - Missione 4 "Istruzione e Ricerca" del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, Componente C2 - Misura 1.4), dal World Wide Cancer Research, dai Progetti di Rilevante Interesse Nazionale (PRIN) oltre che dal Dipartimento di Biologia dell'Università di Padova.



Veronica Carpanese

Più in dettaglio, i ricercatori hanno esaminato il cosiddetto interattoma di Kv1.3, ossia l'insieme delle interazioni molecolari in una cellula intatta. A questo scopo hanno utilizzato la tecnica di etichettatura di prossimità BioID, un metodo di laboratorio che rende più accessibile lo studio delle vie cellulari. È così emerso che il canale del potassio Kv1.3 interagisce con la proteina STAT3, responsabile di

vari processi cellulari come immunità, proliferazione, morte programmata e differenziazione della cellula. Inoltre è risultato che Kv1.3 influisce anche su alcuni modulatori del soppressore tumorale p53. Quest'ultimo ha un ruolo cruciale negli organismi pluricellulari, dal momento che mantenendo la stabilità cellulare limita la comparsa di nuove mutazioni e la crescita dei tumori in fase iniziale.

«Abbiamo scoperto – **dicono le prime autrici dell'articolo, Elena Prodocimi e Veronica Carpanese** – che il canale del potassio Kv1.3 condiziona il comportamento delle cellule tumorali in maniera ben più ampia di quanto si pensasse. I risultati del nostro studio dimostrano che Kv1.3 non solo regola il flusso di ioni, ma è anche attore principale di importanti vie di segnalazione che controllano la crescita e la diffusione delle cellule tumorali».



Ildikò Szabò

Per dimostrare la rilevanza di Kv1.3 e delle sue interazioni nello sviluppo dei tumori, le ricercatrici hanno modificato in laboratorio cellule di melanoma, in modo che fossero prive di questo canale. Negli esperimenti effettuati, le cellule così alterate presentavano un'espressione genica differente, una crescita ridotta, una capacità di formare tumori quattro volte più piccoli e una diminuzione delle metastasi polmonari rispetto alle cellule originali ("wild type") con Kv1.3.

«Abbiamo dimostrato che, abolendo l'espressione di questo canale ionico tramite metodi genetici e modulando la sua rete di interazione proteica, è possibile rallentare significativamente la crescita dei tumori e ridurre la diffusione metastatica di oltre l'80% in topi di laboratorio.

Inoltre l'eliminazione di Kv1.3 o il suo blocco farmacologico nei mitocondri ha aumentato il rilascio di specie reattive dell'ossigeno, o ROS, composti altamente ossidanti. Inoltre ciò ha ridotto l'attività di STAT3, limitando parzialmente la trasduzione del segnale e l'attivazione della trascrizione intracellulare, e ha stabilizzato il soppressore tumorale p53. Infine, in queste condizioni si è anche osservato un cambiamento metabolico e l'alterata espressione di diverse proteine che interagiscono con Kv1.3 nei tessuti tumorali – **sottolineano le coordinatrici Vanessa Checchetto e Ildikò Szabò** –. I risultati aprono la strada alla messa a punto di una possibile terapia basata sull'RNA e sull'applicazione di inibitori specifici del canale Kv1.3».



Vanessa Checchetto

Link all'articolo:

<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adn9361>

Titolo: "Bioid-based intact cell interactome of the Kv1.3 potassium channel identifies a Kv1.3-STAT3-p53 cellular signaling pathway" - «Science Advances» 2024

Autori: Elena Prodocimi and Veronica Carpanese, Luca Matteo Todesca, Tatiana Varanita, Magdalena Bachmann, Margherita Festa, Daniele Bonesso, Mireia Perez-Verdaguer, Andrea Carrer, Angelo Velle, Roberta Peruzzo, Silvia Muccioli, Davide Doni, Luigi Leanza, Paola Costantini, Frank Stein, Mandy Rettel, Antonio Felipe, Michael J. Edwards, Erich Gulbins, Laura Cendron, Chiara Romualdi, Vanessa Checchetto* and Ildikò Szabò*.