



Comunicato stampa

## **SCOPERTE NUOVE PROTEINE ASSOCIATE ALLO SVILUPPO DEI LINFOMI**

*Uno studio condotto all'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano in collaborazione con il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano ha identificato nuove proteine che potrebbero diventare target terapeutici per la cura di alcuni linfomi.*

**Milano, 11 febbraio 2014** - I ricercatori dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano in collaborazione con il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano hanno identificato nuove proteine utili per comprendere le cause e le modalità di crescita di un raro linfoma, l'effusione linfomatosa primaria, conosciuta con l'acronimo PEL (*"primary effusion lymphoma"*). PEL si presenta nelle cavità corporee come la pleura, il peritoneo o il pericardio, in assenza di una vera e propria massa tumorale. Analizzando in laboratorio le cellule di PEL sono state individuate proteine che potranno diventare target per lo sviluppo di terapie per la cura del PEL e di altri linfomi.

I risultati della ricerca sono stati pubblicati sulla rivista scientifica *The American Journal of Pathology*.

"Il modello di studio - dichiara **Annunziata Gloghini** del Dipartimento di Patologia dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano - è rappresentato da un linfoma a cellule B associato al virus KSHV, *'Kaposi's sarcoma associated herpes virus'* conosciuto anche come *'Human herpes virus 8'* (HHV8), più frequentemente osservato in corso di immunosoppressione, ad esempio in pazienti con HIV. L'importanza di questo lavoro risiede anche nel fatto che i risultati della scoperta potranno essere trasferiti ad altri linfomi per individuare nuovi target terapeutici".

"Applicando tecniche di proteomica per analizzare il secretoma del PEL (ossia l'analisi delle proteine secrete da questo linfoma) - spiega **Italia Bongarzone** del Laboratorio di Proteomica dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano - abbiamo individuato nuove proteine coinvolte nell'interazione tra le cellule del linfoma e le cellule del microambiente e proteine che potrebbero essere rilevanti per la patogenesi e la terapia. Questo approccio ha il grande vantaggio di individuare e separare proteine secrete dalle cellule anche se presenti in tracce".

"Il lavoro è frutto della collaborazione tra il Dipartimento di Patologia e l'Unità di Proteomica della Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori di Milano e il Dipartimento di Patologia del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Istituto Nazionale Tumori" dichiara **Paolo De Paoli** Direttore Scientifico del CRO di Aviano. "I ricercatori - aggiunge De Paoli - hanno usato metodologie sofisticate per collegare le proteine identificate nel secretoma del PEL con possibili funzioni biologiche usando software di bioinformatica".

"Con questo approccio di analisi del secretoma ed il modello di linfoma utilizzato (cioè il PEL) abbiamo definito una serie di nuove proteine coinvolte nello sviluppo e nella progressione tumorale che nel PEL o in altri linfomi potrebbero fornire nuovi candidati come target per farmaci selettivi - commenta **Marco Pierotti**, Direttore Scientifico dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano - Sono necessari ulteriori studi per confermare e convalidare l'importanza di questi processi e il loro ruolo nello sviluppo e progressione tumorale dei linfomi".

L'approccio utilizzato dai ricercatori è consistito dapprima nella identificazione in spettrometria di massa delle proteine secrete dalle cellule del linfoma e successivamente nella verifica dell'espressione di un subset di proteine secrete da parte di casi clinici primitivi.



In particolare è stato analizzato il secretoma di 4 linee cellulari di PEL stabilizzate da **Anna Maria Cilia** nei Laboratori del Dipartimento di Patologia del CRO di Aviano diretti da **Antonino Carbone** e i risultati ottenuti sono stati confermati analizzando 7 casi clinici.

Lo studio è stato finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del Progetto Integrato Oncologia – *Advanced Molecular Diagnostics Project grant* (RFPS-2006-2-342010.7) e dal Centro di Riferimento Oncologico di Aviano per un progetto "intramurale" dal nome "Agenti infettivi e cancro" assegnati ad Antonino Carbone.

**IL PEL.** L'effusione linfomatosa primaria (PEL) è un raro linfoma a grandi cellule B che si presenta come un'effusione neoplastica nelle cavità corporee (pleura, peritoneo o pericardio), in assenza di una massa tumorale rilevabile. Il PEL è costantemente associato a KSHV, che ne è l'agente causale. Nel 70% dei casi le cellule linfomatose del PEL sono co-infettate da un altro gamma herpes virus (Epstein-Barr virus [EBV]).

**Il virus KSHV** è un virus isolato nel 1994. Inizialmente si era ritenuto che l'infezione da KSHV fosse limitata ai pazienti con immunodepressione da HIV, successivi studi hanno potuto stabilire che il virus può essere presente nella popolazione generale con prevalenza diverse a seconda dell'area geografica. Nel Nord Europa, negli Stati Uniti ed in Asia la prevalenza è bassa (<10%, intorno al 2-3%) maggiore nelle regioni del bacino del Mediterraneo (10-30%), ed elevata nelle regioni dell'Africa Sub-Sahariana.

**Il secretoma.** L'analisi delle proteine secrete (secretoma) è una tecnica multiparametrica recentemente sviluppata ed utilizzata per la caratterizzazione funzionale di linee cellulari stabilizzate, di cellule primarie e di tessuti. Essa si basa sulla identificazione di proteine solubili, secrete nel mezzo di cultura delle linee cellulari o nei fluidi (liquidi) prossimali alle cellule del tessuto tumorale. Poiché questi biofluidi sono vicini alle cellule tumorali, risultano arricchiti di proteine che sono secrete, rilasciate dalle membrane delle cellule tumorali o dalla componente intracellulare (mediante vescicolazione, lisi cellulare, apoptosi o necrosi). Studi recenti condotti nel Laboratorio di Proteomica dell'INT e in altri laboratori hanno ampiamente dimostrato che questi biofluidi sono ricchi di informazioni che riflettono lo stato funzionale di cellule e tessuti, utile per lo sviluppo di farmaci "intelligenti" calibrati sulle caratteristiche individuali della malattia tumorale, così da aumentarne l'efficacia minimizzando gli effetti collaterali.

\*\*\*\*\*

**Studio pubblicato su *The American Journal of Pathology***

*Primary Effusion Lymphoma: secretome analysis revealed novel candidate biomarkers with potential pathogenetic significance*

Annunziata Gloghini (1), Chiara C. Volpi (1), Dario Caccia (2), Ambra V. Gualeni (1), Anna M. Cilia (3), Antonino Carbone (3), Italia Bongarzone (2)

- (1) Department of Diagnostic Pathology and Laboratory Medicine, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy
- (2) Proteomics Laboratory, Department of Experimental Oncology and Molecular Medicine, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy
- (3) Department of Pathology, Centro di Riferimento Oncologico Aviano, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS, Aviano, Italy.

**Ufficio Stampa Istituto Nazionale dei Tumori di Milano**

SEC Relazioni Pubbliche e Istituzionali srl  
Carla Castelli – 02 6249991 – cell. 339 5771777  
Giulia Colombo – 02 6249991 – cell. 338 4737984  
Email: [ufficiostampa.int@segrp.it](mailto:ufficiostampa.int@segrp.it)

**Ufficio Stampa Centro di Riferimento Oncologico di Aviano**

Massimo Boni  
Tel. 335 – 5976169  
Email: [massimo@massimoboni.it](mailto:massimo@massimoboni.it)