

PROGETTO “UNA SFIDA PER LA VITA”

La Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è una malattia genetica rara che colpisce circa un bambino su 2500/3500, in Italia interessa circa ventimila persone.

L'aspetto più preoccupante della NF1 è la predisposizione dei piccoli pazienti all'insorgenza di tumori del sistema nervoso (neurofibromi) ma anche in molti altri distretti corporei (ad esempio tumori stromali gastro-intestinali, del seno e del sistema ematopoietico).

I neurofibromi che interessano i nervi sottocutanei compaiono in tutti i bimbi affetti da NF1 all'età dello sviluppo. I neurofibromi più profondi, detti plessiformi, possono esserci fin dalla nascita e possono imprevedibilmente aumentare di dimensioni nel corso della vita, fino a dare, in alcuni casi, lesioni sfiguranti, o progredire a **tumori maligni della guaina dei nervi periferici** (MPNST, dall'acronimo inglese per “*malignant peripheral nerve sheath tumor*”), **che sono estremamente aggressivi ed intrattabili e quindi rappresentano la principale causa di decesso.**

I pazienti affetti da NF1 vivono spesso una vita fatta di disagio emotivo, continue operazioni chirurgiche che rappresentano l'unica soluzione per rimuovere i tumori che insorgono continuamente.

La ragione per la quale non esistono farmaci per un trattamento adeguato dei neurofibromi risiede nella **scarsa conoscenza delle cause che inducono la comparsa dei neurofibromi** e la loro progressione verso le forme tumorali maligne.

Per un efficace approccio terapeutico nei confronti dei tumori associati alla NF1 è indispensabile attivare una RICERCA dei meccanismi molecolari che inducono lo sviluppo di tali tumori.

In un panorama nazionale in cui purtroppo la ricerca di base sui temi di questa patologia è del tutto assente, le Associazioni ANANAS Onlus e LINFA Onlus unite hanno deciso di concentrare i propri sforzi e le proprie risorse a sostegno di questo progetto di ricerca nella convinzione che iniziative come questa costituiscano l'unica speranza per la definizione di strategie terapeutiche e per l'individuazione e la messa a punto di farmaci capaci di curare o meglio prevenire lo sviluppo dei neurofibromi.

Con i finanziamenti destinati alla ricerca si perseguiranno i seguenti obiettivi:

- 1) **Studiare a fondo i meccanismi cellulari alterati nei pazienti affetti da NF1 che portano alla formazione dei tumori**

COME: Le cellule dei pazienti affetti da NF hanno perso una proteina che si chiama Neurofibromina.

a) Si vogliono comprendere tutte le funzioni della Neurofibromina e scoprire i suoi *partner molecolari*. I *partner* o *interattori* sono altre proteine che cooperano con la neurofibromina per svolgere una determinata funzione che gli scienziati chiamano *effetto biologico* (ad esempio la crescita delle cellule). Infatti se i tumori insorgono in assenza di neurofibromina,

significa che questa agisce da “freno” all’attività di proteine che senza controllo possono avviare la crescita dei neurofibromi. Quindi la loro identificazione è essenziale poiché permetterebbe di farne il **bersaglio di farmaci altamente selettivi per i tumori NF1**.

b) Le cellule cancerose crescono così velocemente da formare una massa tumorale priva di capillari e quindi priva di circolazione sanguigna. Tali cellule, hanno acquisito delle caratteristiche “metaboliche” strategiche per sopravvivere in questo ambiente “ostile” quali l’assenza di ossigeno e di nutrienti. **L’obiettivo perseguito dai laboratori del Dipartimento di Scienze Biomediche dell’Università di Padova è studiare a fondo le caratteristiche conferite alle cellule dalla perdita della neurofibromina, tali da permettere una crescita così rapida dei tumori, in particolare quelli maligni.** Abbiamo già dati preliminari che indicano come la proteina NF potrebbe essere coinvolta nella regolazione metabolica cellulare; la sua assenza potrebbe rendere le cellule tumorali capaci di vivere in carenza di ossigeno; il che le renderebbe molto più aggressive.

2) Studiare farmaci mirati per la prevenzione dei neurofibromi e la cura dei tumori maligni MPNST

COME: a) Sulla base dei risultati ottenuti dalla ricerca del punto precedente (punto 1) verranno prodotti e sperimentati farmaci specifici. A tale scopo, in collaborazione col Dipartimento di Scienze chimiche degli Atenei di Padova e di Milano saranno disegnate e sintetizzate molecole altamente specifiche per proteine “bersaglio” delle quali vengono subito testate l’efficacia e la tossicità per un avvio il più rapido possibile al Trial di tipo 1.

b) Con la collaborazione dei farmacologi dell’Università di Padova, sulla base dei risultati del punto 1, verranno anche esplorati i “Data base” dei farmaci esistenti in modo da verificare se esistono già farmaci in uso in Italia ed all’estero, adatti allo scopo. In parallelo verranno esplorati anche i Trial di successo anche a livello internazionale.

Quali sono i costi del progetto?

Il progetto di ricerca è biennale. I costi complessivi sono di **30.000 euro** per la realizzazione dell’**obiettivo 1** e di **20.000 euro** la realizzazione dell’**obiettivo 2**, per un costo totale del progetto di **50.000 euro in due anni**.

Al progetto **“UNA SFIDA PER LA VITA”** lavora un gruppo di ricerca del Dipartimento di Medicina Molecolare dell’Università di Padova che raggruppa studiosi con competenze diverse, dall’oncologia molecolare alla farmacologia e alla tossicologia. Coordinatrice del progetto di ricerca è la Dott. Federica Chiara, PhD, ricercatrice dell’Università di Padova. Sono inoltre previste attive collaborazioni con il Dipartimento di Scienze Chimiche (Prof. Dolores Fregona) per la sintesi di molecole da testare per la loro potenziale attività anti-tumorale, e con il Dipartimento di Scienze Biomediche (Dott. Andrea Rasola) per lo studio del metabolismo tumorale.