

## COMUNICATO STAMPA

### TERAPIE ANTICANCRO: RESTRIZIONE CALORICA EFFICACE SE ASSOCIATA A FARMACI EPIGENETICI

Milano, 13 febbraio - I risultati dello studio di un gruppo di ricercatori, guidati da **Pier Giuseppe Pelicci e Luca Mazzarella** dell'Istituto Europeo di Oncologia, rivelano una complessità inattesa sul rapporto fra nutrizione e cura del cancro: la riduzione del cibo nell'alimentazione quotidiana (Restrizione Calorica), pur ottenendo inizialmente uno stop alla crescita delle cellule tumorali, in realtà nel tempo favorisce il ritorno della malattia in forma più aggressiva. Fortunatamente i ricercatori non si sono fermati qui, ma hanno dimostrato anche che l'effetto benefico della restrizione calorica può essere non solo preservato ma anche incrementato grazie a uno specifico farmaco. In laboratorio, l'associazione di dieta e farmaco può quindi ottenere la scomparsa della malattia. I dati della ricerca sono pubblicati su Nature Communications.

“Il segreto sta nelle cellule staminali del cancro, le cellule con maggiore capacità di rigenerare i tumori e di resistere ai farmaci - spiega **Pelicci**, Direttore del Dipartimento di Oncologia Sperimentale IEO e coautore dell'articolo - Nel nostro lavoro abbiamo analizzato gli effetti della restrizione calorica sulla crescita di vari tumori, inclusi leucemia mieloide acuta e tumore della mammella, nel modello animale. Come prima cosa, abbiamo visto che la restrizione calorica rallenta notevolmente la crescita delle cellule della leucemia e di quelle del tumore della mammella, confermando numerosi studi precedenti ottenuti in altri tipi tumorali. Tuttavia, con sorpresa, abbiamo anche osservato che la malattia si ripresentava in tutti gli animali, nonostante continuassero la Restrizione Calorica, addirittura con un tasso di crescita più elevato. Studiando questo effetto paradossale, abbiamo capito che è dovuto alle cellule staminali del cancro, che aumentano di circa 5 volte con la Restrizione Calorica. La nostra prima conclusione è quindi che, da sola, la restrizione calorica, conduce ad un vantaggio terapeutico molto limitato. Anzi, favorisce l'espansione delle cellule staminali del cancro e la malattia finisce inesorabilmente per ripresentarsi in forma ancora più aggressiva”.

I ricercatori hanno poi studiato e compreso come le cellule tumorali, a lungo andare, si salvano dagli effetti negativi della restrizione calorica: esse imparano ad adattarsi alla deprivazione di energia indotta da quest'ultima riprogrammando in maniera globale l'espressione dei propri geni ed il proprio-metabolismo. Andando ancora più a fondo, hanno scoperto che tale adattamento è dovuto alla proteina LSD1, che non a caso è un regolatore dell'epigenoma, e quindi dell'espressione dei geni del nostro DNA, in risposta a stimoli ambientali.

“Lo studio ha portato ad un risultato ancora più sorprendente – continua **Luca Mazzarella**, Group Leader in IEO e coautore della ricerca - LSD1 è così importante per la capacità delle cellule tumorali di adattarsi alla restrizione calorica, che le cellule tumorali sviluppano una vera dipendenza da Lsd1. Questa è apparsa subito come una buona notizia, perché LSD1 può essere inibita con una classe di farmaci già in studio per il trattamento di alcuni tumori del sangue. E, infatti, quando abbiamo aggiunto l'inibitore di LSD1 alla restrizione calorica, nel 90% degli animali trattati le cellule staminali del cancro sono sparite definitivamente, e con esse il tumore, contro il 40% degli animali trattati con il solo farmaco ma nutriti normalmente, o lo 0% negli animali sottoposti alla sola restrizione calorica. Non abbiamo osservato questo effetto del farmaco nelle cellule staminali normali, dove la restrizione calorica ha continuato a mostrare il suo effetto benefico sulla loro funzione, come già ampiamente dimostrato”.

“Il nostro studio dimostra che le cellule staminali tumorali sanno adattarsi alla mancanza di energia, e che l'inibizione farmacologica di questa capacità di adattamento, se si colpisce LSD1, riesce ad eradicare la malattia”, commenta **Rani Pallavi**, giovane ricercatrice in IEO, anche lei coautore della ricerca. Quindi in sintesi la restrizione calorica da sola non funziona, ma diventa efficace con i farmaci inibitori di LSD1. Ovviamente servono numerose conferme prima di arrivare a trattamenti innovativi per l'uomo. Tuttavia, una conseguenza immediata è l'invito alla cautela nell'uso della restrizione calorica o simili regimi alimentari in pazienti con tumore. Va sottolineato, infine, che il tema in discussione è il ruolo della nutrizione nella terapia dei tumori. Rimangono invariate le raccomandazioni in ambito prevenzione, dove il controllo del peso e la lotta all'obesità sono e rimangono elementi fondamentali e imprescindibili”.

Link allo studio: Caloric restriction leads to druggable LSD1-dependent cancer stem cells expansion. Doi: [10.1038/s41467-023-44348-y](https://doi.org/10.1038/s41467-023-44348-y)