

LO STUDIO

# Il Vimm scopre cure più efficaci contro il tumore alla prostata

Una ricerca guidata da Andrea Alimonti e Ilaria Guccini apre nuove prospettive  
«Terapia personalizzata con l'uso di farmaci che uccidono le cellule senescenti»

Un possibile nuovo approccio al trattamento del tumore alla prostata emerge da uno studio guidato dal professor Andrea Alimonti, ordinario del Dipartimento di Medicina dell'Università di Padova e ricercatore dell'Istituto veneto di Medicina molecolare (Vimm) e dell'Istituto oncologico di ricerca di Bellinzona, in Svizzera. La ricerca, pubblicata sulla prestigiosa rivista scientifica "Cancer Cell", ha permesso di dimostrare come l'assenza di specifici geni nelle cellule senescenti tumorali abbia un ruolo determinante nella progressione del tumore e nella formazione di metastasi. Si tratta di un'evenienza che si verifica con particolare frequenza nei tumori alla prostata, aumentandone esponenzialmente la gravità.

Alla luce di questa scoperta, lo studio ha cercato di individuare la maniera di impiegare nuovi farmaci per uccidere le cellule senescenti, i cosiddetti farmaci senolitici,

partendo dall'ipotesi che possano avere un ruolo chiave per arrestare il processo di metastasi. Le cellule senescenti sono quelle cellule che "invecchiando" perdono la capacità di riprodursi, e che per questo hanno un ruolo importante nel determinare l'espansione di un tumore.

Lo studio ha individuato alcuni geni specifici (Timp1 e Pten) nelle cellule senescenti che, se persi o inattivati, causano la riprogrammazione dei fattori rilasciati dalle cellule verso una composizione che rende il tumore più aggressivo e invasivo, e quindi metastatico. L'assenza o inattivazione di questi due geni si riscontra frequentemente nel tumore alla prostata, correlandosi alla resistenza al trattamento del tumore e a esito clinico più grave.

Il team di giovani ricercatori e ricercatrici internazionali del professor Alimonti, guidato da Ilaria Guccini, ricercatrice e docente all'Istituto di scienze molecolari e della salute del Politecnico federale di Zurigo, e Ajinkya Revankar, ha dimostrato questa

correlazione in uno studio preclinico, effettuando una soppressione dei due geni e constatando lo sviluppo di metastasi. Il test ha poi potuto verificare l'efficacia di un potente composto senolitico nel bloccare le metastasi proprio prendendo di mira le cellule senescenti.

«I fattori genetici possono determinare se la senescenza avrà nel paziente un effetto positivo di opposizione alla crescita del tumore o negativo di stimolazione della formazione di metastasi» ha spiegato Alimonti. «In questo secondo caso risulta importante somministrare con cautela i farmaci chemioterapici che inducono senescenza, oltre a utilizzare i farmaci senolitici per uccidere le cellule senescenti. I risultati di questa ricerca ci indirizzano ancora una volta verso la terapia personalizzata» conclude Alimonti, «che potrà determinare, con opportuni test genetici, il trattamento più efficace». —

ROBERTO RAFASCHIERI



Il professor Andrea Alimonti e Ilaria Guccini



## Tumore alla prostata, più aggressivo se manca un gene della cellula

MEDICINA

**PADOVA** Una latitanza che fa drammaticamente la differenza. Se manca un determinato gene nelle cellule, il tumore alla prostata risulta più aggressivo, invasivo e metastatico. È stato pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica "Cancer Cell" lo studio condotto dal professor Andrea Alimonti, ordinario del Dipartimento di Medicina dell'Università di Padova e ricercatore dell'Istituto Veneto di Medicina Molecolare (VIMM), e dall'Istituto Oncologico di Ricerca di Bellinzona con il supporto di un gruppo di giovani ricercatori guidato da Ilaria Guccini ed Ajinkya Revankar e di prestigiose collaborazioni professionali americane. Ebbene, le cosiddette 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 - il 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 pre-clinici, 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'effica-

cia 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 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».

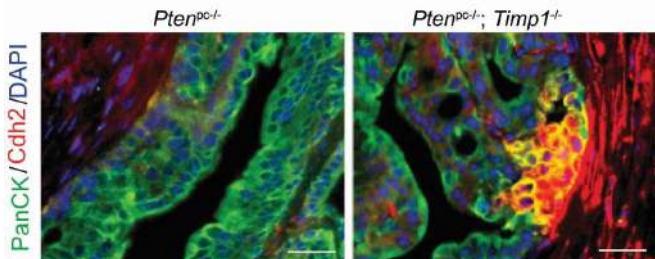
F.Capp.

**LO STUDIO È STATO  
CONDOTTO  
DAL PROFESSORE  
ANDREA ALIMONTI  
DELL'UNIVERSITÀ  
E RICERCATORE VIMM**



# Anti-aging therapy useful against metastases, leading towards personalized therapy of patients

13 November 2020



Credit: Università della Svizzera italiana

A preclinical study conducted at the Institute of Oncology Research (IOR, affiliated to USI Università della Svizzera italiana) reveals the role of aging cells in the formation of metastases and identifies a drug capable of blocking them. The findings of the group of researchers in Switzerland, Italy and the United States, led by Prof. Andrea Alimonti, provides important information for personalized therapy of patients.

Following specific therapies, aging tumor cells stop proliferating. This cell aging process is called senescence. In cancer therapy, it is deliberately induced with drugs to slow down tumor growth. However, such [senescent](#) tumor cells can, in certain conditions, also take the opposite path, which is undesirable in therapy: they become more aggressive and form metastases.

## The findings

In the laboratories of the Institute of Oncology Research (IOR, affiliated to USI), researchers identified a specific gene—TIMP1—that pushes senescent cancer cells to play an active role in the formation of metastases. If this gene is in fact lost or inactivated, there is the so-called

reprogramming of factors released by senescent cells to a composition that makes the tumor more aggressive and invasive, and therefore metastatic. The study—performed in collaboration with the Veneto Institute Molecular Medicine (VIMM, University of Padua) and ETH Zurich—has in fact shown that the absence or inactivation of TIMP1 and PTEN—another gene that plays a key role in this process—occur frequently in prostate cancer, correlating with the resistance to the treatment of the tumor and the more severe clinical outcome.

## The preclinical phase

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

Professor Andrea Alimonti and his team have shown how this is true in their preclinical studies. "The results of this research once again direct us towards personalized [cancer therapy](#)," says Prof. Alimonti. "Genetic factors of the patient can in fact determine whether senescence has a [positive effect](#) on tumor growth or a negative effect in stimulating the formation of metastases." In the latter case it is important to administer chemotherapeutic [drug](#) that induce senescence with caution. Instead, senolytic drugs that kill the senescent cells should be administered."

"It was known that senescent cells can initially block tumor growth or have an exactly opposite effect that pushes the tumor to become much more aggressive and metastatic, but it was not clear how this process happened," says Dr. Ilaria Guccini, post-doc researcher at IOR and first author of the study. "It was therefore essential to try to solve this

dichotomy of senescence in order to block the deleterious effect of metastases. We discovered that TIMP1 was the key gene that determined the type of senescence in [prostate cancer](#) and that the formation of metastases could be blocked by eliminating those senescent cells that favored this process. This study paves the way at the clinical level for the use of senolytic drugs and drug discovery of new specific drugs against senescent [cells](#) reprogrammed to promote the formation of metastases."

**More information:** Ilaria Guccini et al.

Senescence Reprogramming by TIMP1 Deficiency Promotes Prostate Cancer Metastasis, *Cancer Cell* (2020). [DOI: 10.1016/j.ccell.2020.10.012](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.10.012)

Provided by Università della Svizzera italiana

APA citation: Anti-aging therapy useful against metastases, leading towards personalized therapy of patients (2020, November 13) retrieved 14 November 2020 from <https://medicalxpress.com/news/2020-11-anti-aging-therapy-metastases-personalized-patients.html>

*This document is subject to copyright. Apart from any fair dealing for the purpose of private study or research, no part may be reproduced without the written permission. The content is provided for information purposes only.*



[Medicina](#)

## TUMORE ALLA PROSTATA, METASTASI E TERAPIE PERSONALIZZATE

[13/11/2020](#) Redazione

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



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 Ilaria 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».

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)

Venerdì, 13 novembre 2020 - 13:34:00

## Tumore alla prostata, nuove scoperte aiutano a contrastare il temibile male

Scoperto come i composti senolitici, uccidendo le cellule senescenti, siano efficaci nel bloccare la formazione delle metastasi



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 Ilaria 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».

**Titolo:** Senescence reprogramming in primary tumors initiates prostate cancer metastases

**Autori:** Ilaria Guccini, Ajinkya Revandkar, Marianonietta 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)

## Tumore alla prostata e terapie personalizzate, l'importante studio Vimm-Unipd

Attualità

Tumore alla prostata e terapie personalizzate, l'importante studio Vimm-Unipd

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



Redazione

13 novembre 2020 13:47



📷 *Andrea Alimonti e Ilaria Guccini*

## Tumore alla prostata e terapie personalizzate, l'importante studio Vimm-Unipd

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.

## Prostata

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 Ilaria 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.

## Nuovi farmaci

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. Afferma il professor Andrea Alimonti: «I risultati di questa ricerca ci indirizzano ancora una volta verso la terapia personalizzata. 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».

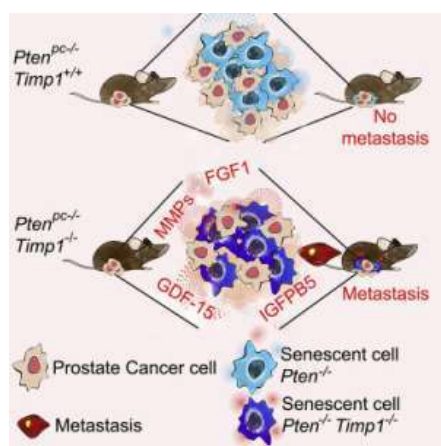
# Medicina in Biblioteca

## Weblog di news mediche

Tumore alla prostata: scoperto meccanismo che blocca la formazione delle metastasi.

Posted by giorgiobertin su novembre 13, 2020

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



Lo studio pubblicato sulla rivista "[Cancer Cell](#)", 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.

*"I risultati di questa ricercaci indirizzano ancora una volta verso la terapia personalizzata – dice il prof. 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".*

Leggi abstract dell'articolo:

### **Senescence Reprogramming by TIMP1 Deficiency Promotes Prostate Cancer Metastasis**

Ilaria Guccini, Ajinkya Revandkar, Mariantonietta D'Ambrosio, Manuel Colucci, Emiliano Pasquini, ..... Gerda Egger, Andrea Alimonti.

Cancer Cell First published: November 12, 2020