

IFOM - ISTITUTO FIRCA DI ONCOLOGIA MOLECOLARE

Ricerca farmacologica

La "dieta" della cellula influenza la capacità di riparare i danni al DNA

I ricercatori di IFOM Milano hanno studiato come lo sbilanciamento di alcuni nutrienti nel microambiente cellulare riesce a modificare la risposta della cellula stessa ai danni subiti dal DNA

IL MODELLO

DAL LIEVITO ALL'UOMO

Tutti i risultati descritti in questo studio sono stati ottenuti utilizzando cellule di lievito, un organismo apparentemente lontanissimo dall'uomo, ma che ha in realtà permesso di scoprire numerosi meccanismi biologici alla base del funzionamento delle cellule umane, sia normali

sia tumorali. "I meccanismi principali della replicazione del DNA e le risposte al danno sono spesso simili nei diversi organismi, seppur con qualche differenza" spiega l'autrice dell'articolo. "Sulle cellule di lievito possiamo utilizzare approcci molecolari difficili da applicare su quelle umane" aggiunge, e poi conclude: "Il nostro lavoro parte da questi piccoli organismi, ma lo sguardo è sempre rivolto in avanti e arriva fino al paziente".

a cura di
CRISTINA FERRARIO

Modificare le proporzioni di alcuni aminoacidi rende le cellule più sensibili ai danni al DNA causati da specifici agenti tossici, quali per esempio alcuni farmaci utilizzati nelle chemioterapie antitumorali.

Si può riassumere così il risultato principale di uno studio recentemente pubblicato sulla rivista *Developmental Cell* e portato avanti dai ricercatori del gruppo di ricerca che si occupa di integrità del genoma all'interno dell'IFOM di Milano. "Già da diversi anni il nostro gruppo di lavoro, guidato da Marco Foiani, si dedica a comprendere i meccanismi legati al metabolismo cellulare che permettono al DNA di mantenere integra la propria struttura anche di fronte a un danno causato per esempio da agenti chimici o radiazioni" spiega Arta Ajazi, prima autrice dell'articolo. "Con questa ricerca ci siamo concentrati in particolare sugli aminoacidi, ovvero sui mattoncini che servono per produrre le proteine" aggiunge la ricercatrice, ricordando che lo studio è stato possibile anche grazie a un finanziamento di Fondazione AIRC assegnato a Marco Foiani, direttore scientifico di IFOM.

Meccanismi per riparare il DNA danneggiato

PIÙ SENSIBILI GRAZIE ALLA DIETA

Grazie alla combinazione di diversi approcci – dalla genetica alla metabolica, pas-

sando per la proteomica – i ricercatori di IFOM sono riusciti a fare luce su alcuni meccanismi che rendono la cellula più sensibile al danno causato da agenti chimici. "Questa sensibilità al danno e al cosiddetto stress replicativo, ovvero alle mutazioni che interferiscono con la replicazione del DNA, è regolata in modo molto specifico nelle cellule" dice Ajazi, sottolineando che le cellule tumorali presentano spesso modifiche nel metabolismo che permettono loro di adattarsi anche a condizioni di crescita poco favorevoli, quali si verificano per esempio in presenza di chemioterapia.

Parte anche da queste premesse lo studio che ha portato a comprendere meglio come utilizzare cambiamenti del metabolismo in chiave anticancro. Semplificando i risultati di uno studio tecnicamente molto complesso, lo sbilanciamento degli aminoacidi nel mezzo di crescita – ovvero la "dieta" fornita alle cellule di lievito usate come modello in laboratorio – causa l'attivazione del sensore Gcn2 che serve a proteggere le cellule stesse quando si trovano in carenza di aminoacidi.

"Se questo sensore si attiva durante lo stress replicativo porta alla morte cellulare, un risultato che per noi è stato una sorpresa" aggiunge la giovane ricercatrice che, assieme ai colleghi, ha identificato le molecole coinvolte in questa risposta e un nuovo ruolo per la proteina che nel lievito si chiama Atg6 (chiamata Be-

clin 1 nelle cellule umane).

"Sapevamo che Atg6 è coinvolto nell'autofagia, un fenomeno attraverso cui le cellule degradano alcune componenti intracellulari in condizioni di scarsa energia, e nella risposta al danno al DNA" spiega Ajazi. "Ora abbiamo scoperto che l'aumento della resistenza ai farmaci, un fenomeno che si nota nel caso di perdita di funzione di Atg6, non è legato all'autofagia ma alla capacità della proteina di influenzare la presenza di trasportatori degli aminoacidi a livello della membrana cellu-

In questo articolo:

- danno cellulare
- meccanismi riparativi
- microambiente

La ricerca aiuterà a battere la resistenza alle cure

che consentono alle cellule di riparare i danni al DNA.

"Questi risultati supportano un punto di partenza: se confermati in cellule tumorali e compresi in maggior dettaglio, potrebbero portare a nuove strategie terapeutiche antitumorali basate su modifiche del contenuto di aminoacidi nella dieta per aumentare la risposta del tumore alle terapie" conclude Ajazi.

VUOI DISPORRE UN LASCITO TESTAMENTARIO A FAVORE DI AIRC? CONTATTACI!

IFOM l'Istituto di oncologia molecolare di AIRC, è nato nel 1998 e la sua importante attività di ricerca è cresciuta in questi anni soprattutto grazie ai lasciti testamentari a favore di AIRC.

"Ho deciso di disporre un lascito a favore di AIRC perché credo sia importante continuare a portare avanti le proprie idee anche quando non ci siamo più. E poi riservare una parte dei propri averi a favore delle cause in cui crediamo non significa togliere qualcosa ai figli. Tutt'altro. Credo che in questo modo si lasci loro qualcosa in più: un esempio." Lorenzo.

Se desideri legare il tuo nome o quello di una persona a te cara alla realizzazione di un futuro libero dal cancro, puoi scegliere anche tu, come Lorenzo, di fare testamento a favore della ricerca.

Per ogni domanda specifica puoi scrivere a info.lasciti@airc.it o contattare Chiara Blasi al numero di telefono **02 7797287**