

Terapie antitumorali: sempre più selettive se si lavora sul “packaging” del DNA

Combattere i tumori inducendo la morte delle cellule tumorali attraverso l'apertura del “packaging” che frena la risposta cellulare al danno al DNA. Questa la prospettiva terapeutica che apre uno studio condotto all'IFOM di Milano, testato tramite la somministrazione di una categoria di farmaci antitumorali già in uso clinico: gli inibitori delle HDAC, fattori cellulari che modulano la struttura della cromatina, il “packaging” del genoma. La scoperta, pur essendo condotta nel campo della ricerca considerata di base, apre nuove e interessanti prospettive terapeutiche per la cura di quei tumori caratterizzati da alto compattamento della cromatina e perciò' meno sensibili a radio e chemio terapia. Il risultato è frutto delle ricerche condotte dallo scienziato Fabrizio d'Adda di Fagagna dell'IFOM di Milano con la collaborazione di un team di ricercatori internazionali. Lo studio appare oggi online sulla prestigiosa rivista Nature Cell Biology.

Milano, 20 febbraio 2010 - Quando una cellula accumula delle mutazioni al DNA spesso si verifica l'insorgenza di un tumore. Esso si origina per l'attivazione di uno o più oncogeni, ovvero di geni mutati in grado di fare proliferare la cellula in maniera incontrollata e dare quindi origine alla neoplasia.

Fortunatamente le nostre cellule possiedono dei meccanismi in grado di bloccare la proliferazione cellulare incontrollata. Uno di questi è la senescenza, una forma di invecchiamento cellulare precoce. Questo è un fenomeno che si verifica in presenza di una notevole quantità di DNA danneggiato.

Il danno al DNA causa di solito la morte cellulare ma le cellule senescenti, in seguito alla attivazione di un oncogene, “nascondono” efficacemente questo danno attraverso una compattazione molto densa della cromatina, il “packaging” del DNA.

Fino ad oggi l'attivazione di questo meccanismo di compattazione della cromatina era considerata sinonimo di cellule in senescenza, con la funzione positiva di blocco della proliferazione delle cellule tumorali.

Lo studio condotto da Fabrizio d'Adda di Fagagna, group leader dell'unità di ricerca sui telomeri e la senescenza cellulare dell'IFOM (Istituto FIRC di Oncologia Molecolare) di Milano e pubblicato oggi sulla prestigiosa rivista Nature Cell Biology ha osservato invece che questo meccanismo si riscontra inaspettatamente anche in cellule tumorali in piena proliferazione. La loro presenza rappresenterebbe pertanto un meccanismo di sopravvivenza per la cellula tumorale poiché attenua il segnale di risposta al danno al DNA.

“Agire sul ‘packaging’ della cromatina” spiega lo scienziato “potrebbe pertanto costituire la chiave per combattere tumori in cui si riscontra questo meccanismo cellulare, aprendo delle promettenti prospettive terapeutiche”.

L'osservazione che le cellule che esprimono un oncogene sono danneggiate ma

sopravvivono grazie ad una esagerata compattazione della cromatina ha indotto infatti il team di scienziati diretto da d'Adda di Fagagna a cercare di "spacchettare" la cromatina tramite la somministrazione in cellule umane in vitro di agenti terapeutici già usati anche in campo oncologico, gli inibitori delle HDAC (gli histone deacetylase, ovvero enzimi che compattano la cromatina).

Poiché l'uso di questa categoria di farmaci sembra essere specifico per cellule che esprimono un oncogene, la ricerca condotta dal team di d'Adda di Fagagna, dimostra che la compattazione della cromatina non è presente solo quando è in atto un meccanismo della senescenza cellulare ma anche in piena proliferazione di una cellula tumorale e quindi risulta essere un fenomeno associato a un gran numero di tumori.

"Quanto abbiamo potuto osservare" spiega Gabriele Sulli, uno dei due i principali autori dello studio "è che le cellule trattate con gli inibitori delle HDAC erano in grado di "sentire" il DNA danneggiato e di lanciare l'allarme di risposta, mettendo in moto il meccanismo di apoptosi, ovvero di morte cellulare programmata".

Ma non solo: "sorprendentemente – aggiunge Raffaella Di Micco, la giovane coautrice dello studio, che ora sta proseguendo il suo percorso di ricerca alla New York University "ciò avviene solamente in quelle cellule in cui è presente un oncogene attivato, risparmiando le cellule sane". Contrariamente a quanto succede nella somministrazione di farmaci chemio e radioterapici, questo trattamento agirebbe quindi in modo mirato solo nelle cellule tumorali senza compromettere la sopravvivenza delle cellule sane il cui DNA non è danneggiato da un oncogene.

Molti clinical trials prevedono già l'utilizzo di inibitori delle HDAC come terapia anticancro ma attualmente solamente una frazione dei pazienti risponde al trattamento. La straordinarietà dello studio è quella di aver evidenziato che le cellule in grado di rispondere positivamente agli inibitori delle HDAC, saranno quelle con la presenza di elevata compattazione di cromatina.

"Un risultato molto importante, che ci consente di indirizzare in maniera più precisa le attuali terapie antitumorali selezionando i tumori più idonei ad essere trattati con questa categoria di farmaci" dichiara Saverio Minucci, responsabile dell'Unità di ricerca sulle alterazioni della cromatina nella tumorigenesi del Dipartimento di Oncologia Sperimentale dello IEO e professore presso il Dipartimento di Scienze Biomolecolari e Biotecnologiche all'Università degli Studi di Milano, esperto di HDAC e che ha collaborato allo studio per la individuazione di questo nuovo meccanismo molecolare di azione.

La ricerca condotta da Fabrizio d'Adda di Fagagna è stata possibile grazie al sostegno principale, tra gli altri, dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC) e della Comunità Europea.

Lo scienziato

Nato a Udine nel 1966, Fabrizio d'Adda di Fagagna dirige dal 2003 in IFOM (Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare) il Gruppo di Ricerca "Telomeri e Senescenza" da lui stesso avviato presso l'Istituto milanese dopo essere rientrato in Italia da 7 anni di attività di ricerca in Inghilterra presso il Gurdon Institute di Cambridge.

I risultati dei suoi studi sono stati pubblicati su riviste internazionali prestigiose come Science, Nature Genetics e Nature.

Tra I pochi scienziati italiani eletti dall'EMBO, l'European Molecular Biology Organization, come young investigator, ha negli ultimi anni ricevuto diversi prestigiosi riconoscimenti per i risultati delle sue ricerche, tra cui premio EACR Young Cancer Researcher Award promosso dall'European Association for Cancer Research, l'autorevole associazione internazionale per la ricerca sul cancro, e il Premio Sapió per la Ricerca Italiana.

20-02-11

http://www.lsw.n.it/comunicati/stampa/2011/terapie_antitumorali_sempre_piu_selettive_se_si_lavora_sul_packaging_del_dna