



L'allarme anti-lesione al Dna

Sistema di protezione formidabile per la cellula, ma c'è chi ne fa a meno

Scoperto nel cervello un tipo di cellule che non lancia gli allarmi molecolari generalmente attivati quando il patrimonio genetico viene danneggiato. Si tratta degli astrociti, chiamati così per la spettacolare forma cellulare che ricorda quella delle stelle. Al termine del proprio differenziamento, quando cioè hanno raggiunto la massima specializzazione funzionale, gli astrociti spengono i geni responsabili dell'innescare degli allarmi anti-danno e di conseguenza non attivano più una serie di risposte a essi correlate. Per esempio non vanno incontro, come fanno invece altre cellule, a morte cellulare programmata se esposti alle radiazioni ionizzanti. La sorprendente scoperta è stata realizzata da un gruppo di scienziati dell'IFOM di Milano guidata da Fabrizio d'Adda di Fagagna ed è stata pubblicata online dall'autorevole rivista scientifica *Cell Death and Differentiation*.

Ogni cellula contiene all'incirca 2 metri di Dna: un filo lunghissimo di patrimonio genetico custodito in uno scrigno – la cellula – il cui ordine di grandezza è di almeno qualche milione di volte più piccolo. È estremamente complesso mantenere intatto questo filo. Rotture indotte da diversi agenti e situazioni interne ed esterne alla cellula e all'organismo sono all'ordine del giorno. Sull'integrità e stabilità del Dna, però, si gioca il destino normale o tumorale delle cellule. Gran parte di esse risponde agli insulti accendendo una serie di allarmi molecolari, proteine che scoprono il Dna danneggiato e danno il via a una cascata di reazioni che portano essenzialmente a due traguardi: l'attivazione di una task force molecolare che decide e coordina tutti gli eventi cellulari necessari alla risoluzione del problema e la mobilitazione degli enzimi riparatori, veri e propri meccanici del Dna che vanno sul luogo della lesione a riparare il danno. Questo modo di reagire prende il nome di "Risposta al danno al Dna" o "DDR" (dall'inglese Dna Damage Response). Un sistema di protezione formidabile, questo, basato sull'azione di diverse proteine essenzialmente organizzate in un nucleo di comando, che prende decisioni sul da farsi, e un nucleo operativo, con funzioni più tecniche. Un sistema per il quale sembra che l'evoluzione abbia seguito la regola "squadra vincente non si cambia". Le cellule, infatti, che siano quelle di un organismo unicellulare come il lievito della birra o quelle di un organismo complesso come l'uomo, hanno conservato praticamente invariate le funzioni fondamentali del DDR. Eppure ne esistono alcune che vivono e svolgono i propri compiti facendo a meno dei preziosi allarmi molecolari del DDR. Lo studio condotto da Fabrizio d'Adda di Fagagna, scienziato che dirige all'IFOM (Istituto FIRC di Oncologia Molecolare) di Milano il programma di ricerca intitolato "Telomeri e senescenza", infatti, fa emergere ora un particolare tipo di cellule che sorprendentemente mostra proprio questo comportamento. Si tratta degli astrociti del sistema nervoso centrale. Gli astrociti sono il tipo cellulare più numeroso presente nel cervello dei mammiferi. Sono cellule che allargano nello spazio intorno a sé una rete di complessi e sempre più articolati tentacoli che conferisce loro l'aspetto delle stelle. Attraverso queste fini ramificazioni si connettono intimamente con milioni di sinapsi, influenzandone la formazione, il mantenimento e la plasticità. Gli astrociti fanno parte di quella classe di cellule, chiamate glia, che svolge diverse funzioni essenziali per lo sviluppo, il supporto e il funzionamento del sistema nervoso. Gli scienziati dell'IFOM coordinati da d'Adda di Fagagna sono arrivati ad essi studiando la risposta cellulare ai danni al Dna nelle cellule staminali neuronali. "In caso di rottura del Dna sappiamo che gran parte delle cellule mette in atto il DDR", spiega d'Adda di Fagagna, che con il suo gruppo di ricerca da anni si occupa di comprendere i meccanismi molecolari alla base delle modalità con cui le cellule reagiscono di fronte a questi insulti. "Abbiamo trovata questa capacità di rispondere alle lesioni – continua lo scienziato –, per esempio, anche nelle cellule staminali neuronali, un tipo di cellule staminali che dà origine nel sistema nervoso ai neuroni e a due tipi di cellule della glia, i cosiddetti oligodendrociti e gli astrociti appunto. Proprio questi ultimi, però, con nostra grande sorpresa, non accendono gli allarmi caratteristici e tutte quelle proteine che costituiscono il nucleo centrale di comando del DDR". Coordinati da d'Adda di Fagagna, i ricercatori Leonid Schneider e Marzia Fumagalli si sono accorti di questo comportamento anomalo sottoponendo diversi tipi di cellule all'azione delle radiazioni ionizzanti e mentre le cellule staminali neuronali, come anche i neuroni, hanno seguito lo schema atteso attivando tutti gli elementi del DDR, al contrario gli astrociti hanno inattivato i geni necessari a far partire i propri allarmi molecolari. "Ciononostante gli astrociti

sono in grado di riparare i danni al Dna”, precisa però d’Adda di Fagagna. “Queste cellule – continua lo scienziato – non hanno i sistemi di allarme ma hanno mantenuto l’espressione degli enzimi che in pratica eseguono le riparazioni, quelli cioè che prendono le estremità del Dna rotto e le ricongiungono ristabilendo la sua continuità. Le funzioni di segnalazione e di allarme del DDR sono come gli ufficiali che si trovano sul ponte di comando di una nave, dal quale controllano la situazione e decidono la rotta da seguire. Gli enzimi riparatori, invece, sono più simili ai carpentieri che aggiustano le falle. Negli astrociti c’è chi fa le riparazioni ma mancano le sfere di grado più alto per la risposta al danno”. Tutto questo cosa comporta? In genere, nel momento in cui una cellula si trova ad avere troppe lesioni al proprio Dna e al suo interno gli allarmi del DDR sono attivi troppo o da troppo tempo, per evitare il catastrofico accumulo di mutazioni essa può decidere addirittura di suicidarsi andando incontro a un processo di morte programmata che prende il nome di apoptosi. Questo accade, per esempio, quando si inducono rotture al Dna per mezzo delle radiazioni ionizzanti (che i ricercatori spesso utilizzano come strumento di indagine ma che, per esempio, sono alla base della radioterapia dei tumori). In queste condizioni, invece di intraprendere un destino di morte, gli astrociti sopravvivono. La spiegazione di questo comportamento potrebbe essere proprio nel fatto che gli astrociti non accendono gli allarmi molecolari del DDR. Gli astrociti sono cellule che hanno raggiunto la massima specializzazione e non proliferano più. Supportare i neuroni nelle loro funzioni è il loro obiettivo principale e forse anche la ragione per cui è essenziale rimanere vitali, anche in presenza di danni al Dna. Questa è solo una delle ipotesi da verificare sul significato del peculiare comportamento messo in atto dagli astrociti di fronte alla compromissione del proprio patrimonio genetico e le ricerche continueranno in futuro per chiarire tutti i dettagli di questo fenomeno. La scoperta di d’Adda di Fagagna e collaboratori, inoltre, ha implicazioni particolarmente significative anche per la ricerca sul cancro. In generale la conoscenza dei meccanismi molecolari che permettono alle cellule di proteggere il proprio patrimonio genetico è fondamentale per comprendere e poi intervenire sulla trasformazione e sullo sviluppo tumorale. I risultati aprono nuove prospettive di studio in particolare nel caso degli astrocitomi, tumori cerebrali derivati proprio dagli astrociti. In proposito d’Adda di Fagagna conclude: “Potrebbe essere interessante ora studiare questo tipo di tumori alla luce della nuova scoperta, andando ad analizzare qui in dettaglio il funzionamento o meno dei diversi elementi del DDR e la specifica risposta alle terapie a base di agenti radioterapici o chemioterapici capaci di provocare danni al Dna. In questo modo si potrebbero ottenere da un lato una migliore caratterizzazione molecolare della malattia e dall’altro nuovi potenziali bersagli da colpire”. Questo lavoro di ricerca è stato realizzato grazie al supporto, fra gli altri, dell’AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro), della Fondazione Cariplo, della Comunità Europea e dell’EMBO (European Molecular Biology Organization).