

Uno studio fondamentale messo a punto da una équipe di studiosi italiani del Centro di riferimento oncologico di Aviano, di Milano e dell'istituto Pasteur

# L'invecchiamento delle cellule causa di tumori

Svelati i complessi e apparentemente contraddittori meccanismi che si attivano in un gene quando impazzisce e dà origine alla malattia

**Milano**

Contrariamente a quanto si è creduto finora, nelle primissime fasi dello sviluppo di un tumore vengono attivati geni che sono strettamente legati all'invecchiamento cellulare. Collegare questi due eventi in aperta contraddizione tra loro, ma che sono entrambi alla base dell'insorgenza dei tumori, è quanto sono riusciti a fare alcuni ricercatori della Fondazione Istituto FIRC di oncologia molecolare (IFOM) di Milano, in collaborazione con l'Istituto Europeo di Oncologia, il Centro di riferimento oncologico di Aviano, diretto dal professor Umberto Tirelli, e l'Istituto Pasteur di Parigi.

I risultati dello studio, pubblicati questa settimana su Nature, descrivono in particolare i singoli passaggi che portano dall'attivazione di un singolo gene impazzito, chiamato oncogene, all'esordio della malattia.

Si sa da tempo che gli oncogeni sono i principali responsabili della rottura della doppia elica del DNA, un evento cruciale nell'insorgenza dei tumori. Eppure, quando i ricercatori provano, in laboratorio, a inserire un oncogene in una cellula sana, questa cellula, nonostante abbia ricevuto un impulso alla replicazione incontrollata, attiva una sorta di 'freno' molecolare: si accorge che qualcosa non va e si blocca per cercare di riparare i danni. Il risultato è che si comporta come una cellula che invecchia.

Queste osservazioni hanno stimolato gli scienziati a cercare una risposta alla contraddizione secondo cui lo stesso oncogene, in una cellula malata, rompe il DNA e causa il tumore; ma, se inserito in una cellula sana, provoca il blocco della proliferazione cellulare. «Con

la nostra ricerca - spiega Raffaella Di Micco, che è fra gli autori dello studio - abbiamo voluto proprio trovare il collegamento, sino a quel momento mancante, tra queste due evidenze sperimentali».

In pratica, i ricercatori hanno scoperto che l'oncogene costringe la cellula sana a duplicarsi senza sosta, e con un ritmo velocissimo; questo, però, fa sì che il DNA non riesca a duplicarsi correttamente ad ogni divisione cellulare, portando all'accumulo di errori nella doppia elica. L'aumentare di questi errori stimola l'attivazione di una sorta di sistema di difesa della cellula, chiamato DDR (DNA damage response): quest'ultimo è in grado di bloccare del tutto la duplicazione delle cellule, in attesa che i danni vengano riparati. Ma soprattutto, impedendo che si sviluppi il tumore.

«L'oncogene - aggiunge Fabrizio d'Adda di Fagnana, a capo del gruppo di ricerca - è come un guidatore impazzito che porti la sua vettura a 200 all'ora per poche centinaia di

metri, superando tutte le altre macchine, per poi schiantarsi contro il muro alla prima curva».

I risultati sono stati completati con la dimostrazione che il danno al DNA, e la rottura causata dagli oncogeni, avvengono proprio nella fase di iperduplicazione delle cellule. «Si tratta di una osservazione importante - prosegue d'Adda di Fagnana - perché permette di evidenziare l'importanza della duplicazione del DNA nella formazione dei tumori, legando questo meccanismo all'instabilità del genoma e alla generazione di errori a carico del DNA stesso».

Secondo i ricercatori la scoperta ha «interessanti applicazioni dal punto di vista della diagnosi precoce: saper riconoscere la natura degli allarmi molecolari che si accendono nella varie fasi della progressione tumorale ci permetterà in futuro di utilizzarli come indicatori precoci della formazione di tumori», consentendo così di intervenire prima che sia troppo tardi.



Il professor Umberto Tirelli

«L'oncogene in una cellula malata spezza la catena del Dna e scatena il cancro»

«Lo stesso oncogene inserito in una cellula sana provoca un blocco e impedisce il sorgere del danno»

