

Quando il tumore attacca, la cellula si difende “invecchiando”

lunedì 25 febbraio 2013 - INT. A [Fabrizio D'Adda di Fagagna](#)

Uno dei fenomeni più interessanti nella vita delle nostre cellule è quello che si manifesta ogni volta che avviene, per varie cause, una rottura del Dna: «Il Dna è, evidentemente, insostituibile – dice Fabrizio d'Adda di Fagagna, Principal Investigator del programma *Risposta al danno al DNA e senescenza cellulare* presso la Fondazione IFOM di Milano - e quindi va subito riparato: infatti, per fortuna, quando si verifica la rottura succede che la cellula smette di proliferare e cerca di riparare il danno; la cellula non prolifera più finché è tutto riparato. Il vantaggio ulteriore è che noi possiamo studiare tutti gli eventi associati al danno all'interno della cellula e quelli legati al riparo del Dna. È possibile studiarli anche perché quando ogni singola rottura, quando avviene, lancia un allarme che possiamo registrare individualmente tramite un'immagine a fluorescenza».

Perché è così importante studiare la rottura del Dna? Perché ci può aiutare a capire i fenomeni di invecchiamento cellulare e la genesi dei tumori. L'arresto permanente di ogni evento proliferativo della cellula è noto come senescenza cellulare ed è un processo alla base dell'invecchiamento dell'intero organismo, un meccanismo che l'evoluzione ha selezionato come arma contro lo sviluppo di tumori, proprio per la sua capacità intrinseca di bloccare la crescita delle cellule. Quando, infatti, viene iperattivato uno di quei geni capaci di stimolare la proliferazione cellulare - i cosiddetti oncogeni, veri e propri acceleratori della trasformazione maligna - la cellula mette in atto contromisure anti-proliferative scatenando proprio il programma di senescenza cellulare.

Cosa innesca questo processo durante l'invecchiamento o quando la cellula è a rischio cancro? È ciò che si prefiggono di comprendere d'Adda e il team di scienziati da lui coordinati all'IFOM, dove peraltro sono in atto 17 programmi di ricerca dedicata allo studio della formazione e sviluppo dei tumori a livello molecolare, coerentemente con la denominazione dell'ente: Istituto FIRC di Oncologia Molecolare, dove FIRC sta per Fondazione italiana per la ricerca sul cancro.

I dettagli molecolari del processo di senescenza vedono come protagonisti i telomeri, cioè le regioni di protezione all'estremità dei cromosomi, dove rimangono i segni delle avvenute divisioni cellulari e dove rimane traccia del tempo che passa e dei danni che il patrimonio genetico può subire nel corso della vita di una cellula.

«A ogni divisione cellulare – spiega d'Adda - il genoma subisce in maniera del tutto fisiologica un particolare danno: i telomeri perdono pezzi per l'incapacità dei sistemi di copiatura del Dna di portare a termine le operazioni a livello di queste speciali regioni. Questo accorciamento progressivo dei telomeri - che in pratica proteggono dall'erosione il resto del materiale cromosomico ricco di geni - metterebbe in pericolo l'integrità del genoma se non accadesse che la cellula smette di proliferare».

Sono state proprio le ricerche alle quali ha partecipato d'Adda all'inizio degli anni duemila a far capire cosa evita questa “catastrofe” genomica: la scintilla che innesca l'arresto di ogni attività proliferativa, che sia legata all'invecchiamento o dovuta all'insorgere di un cancro, è fondamentalmente la stessa: è l'attivazione di un complesso meccanismo molecolare di risposta al danno denominato DDR (Dna Damage Response)

«I telomeri sono interessanti oggetti di studio: sono potenziali punti di accumulo di danni al Dna e sono fonti di allarmi continui perché, a differenza del resto del genoma, non sono riparabili in caso di rottura casuale. Inoltre, richiamano il DDR, e con esso il programma di senescenza, quando la cellula viene iperstimolata a proliferare e duplicare il proprio materiale genetico, come succede all'inizio della trasformazione tumorale, qualora venga alterato un oncogene (cioè uno di quei geni mutati che fanno partire un tumore)».

Ecco allora gli obiettivi delle ricerche del gruppo di d'Adda: decifrare i segnali molecolari che attivano il processo di senescenza cellulare e le sue dinamiche; comprendere il ruolo dei telomeri nell'invecchiamento e nel cancro; capire in che modo la senescenza cellulare blocca lo sviluppo tumorale.

Le novità più affascinanti e inaspettate, secondo d'Adda, degli ultimi tempi riguardano una macromolecola che sta diventando sempre più importante in vari ambiti della biologia: l'Acido Ribonucleico o Rna. «L'Rna è sempre stato visto a servizio del Dna, nella sua funzione di messaggero dell'informazione; in effetti l'Rna non è solo subordinato al Dna ma è anche, per così dire, il guardiano della sua integrità; anzi è l'Rna che, controllando l'integrità del Dna, ha un ruolo prioritario. Il Dna ha bisogno dell'Rna».

D'Adda mostra il sistema sperimentale sul quale stanno lavorando: un insieme di cellule, dove si stanno accendendo gli allarmi, messe a confronto con le stesse cellule trattate con un enzima che toglie tutti gli Rna. L'impatto dell'eliminazione dell'Rna è sorprendente: gli allarmi spariscono, le proteine sono lì ma non stanno funzionando. «L'abbiamo provato su un sistema molto potente, che ci ha permesso di concludere che gli Rna che si formano ai siti di rottura del Dna sono essenziali per lanciare gli allarmi. Le implicazioni notevoli: possiamo accendere e spegnere gli allarmi, modularli secondo certe finalità; ciò potrebbe permetterci di incidere sul processo di invecchiamento cellulare e anche sullo sviluppo tumorale. Oggi iniziamo ad avere strumenti per questo».