

SCOPERTO RUOLO GENE RAS NELLA SINDROME DI COSTELLO (19/02)

Ritardo mentale, tratti somatici alterati e problemi cardiaci. Queste le caratteristiche principali dei bambini colpiti dalla sindrome di Costello, una malattia genetica che colpisce in età infantile.

La radice della Sindrome risiede in un'alterazione del gene Ras che si manifesta in una delle cellule germinali da cui ha origine l'individuo. Si tratta dello stesso tipo di alterazione che viene individuata in circa il 20% dei tumori. I bambini nati con questa malformazione genetica, quindi, presentano una mutazione del DNA che attribuisce a tutte le cellule del corpo delle caratteristiche del tutto simili a quelle delle cellule del cancro, senza però che questo si manifesti: come se fossero per lunghi anni dei "portatori sani di tumore".

La stessa alterazione all'interno di una cellula adulta può avere tre conseguenze diverse: o la cellula va in apoptosi (muore, per evitare di arrecare ulteriori danni), o va in senescenza (si disattiva, non riproducendosi più) o da origine ad un tumore.

La mutazione del gene Ras nella sindrome di Costello invece induce le cellule solo alla senescenza, ma non tutte: solo le staminali del cuore e del cervello. Da qui, i conseguenti disturbi a livello cerebrale e cardiaco, che sono presenti in tutti i casi e che accorciano notevolmente la vita degli individui affetti da questa malattia.

Grazie all'utilizzo dello Zebrafish (pesce zebra) come modello di ricerca biomedica, il gruppo di ricerca dell'IFOM (Istituto Firc di Oncologia Molecolare) di Milano guidato dalla dottoressa Marina Mione è riuscito a scoprire i meccanismi che stanno alla base del legame tra il gene Ras e la sindrome di Costello.

Lo Zebrafish si è rivelato un modello fondamentale per questo tipo di ricerca là dove altri modelli più vicini all'uomo avevano fallito. "Le prospettive di questa ricerca" dichiara Marina Mione "sono di individuare possibili cure che riducano l'insorgenza della senescenza nelle cellule staminali di cervello e cuore nei malati di sindrome di Costello".

Insieme ad altre malattie genetiche (neurofibromatosi, sindrome di Noonan e sindrome cardio-facio-cutanea) tutte caratterizzate da un aumento dell'attività di segnalazione del gene Ras, la malattia di Costello viene diagnosticata in un numero esiguo ma crescente di casi. "Questo" spiega Cristina Santoriello, la giovane ricercatrice prima autrice dello studio "apre le porte ad un nuovo fronte della ricerca sul cancro: capire come un organismo in via di sviluppo si difenda da mutazioni nella via di segnalazione del gene Ras attraverso la senescenza permetterebbe di sviluppare nuove cure contro il tumore che sfrutterebbero proprio questo meccanismo per bloccarne la proliferazione". La ricerca è stata sostenuta da un finanziamento dell'AIRC, l'Associazione Italiana per la Ricerca contro il Cancro.

Da questa settimana sono aperte le iscrizioni alla sesta edizione dell'"European Zebrafish Genetics and Development Meeting", il congresso internazionale che

da 10 anni raccoglie la comunità mondiale di scienziati che studiano lo Zebrafish come modello di ricerca biomedica.

Il congresso, per la prima volta ospitato in Italia, si terrà tra il 15 e il 19 luglio 2009 al Palazzo dei Congressi di Roma e vedrà la partecipazione di circa 800 scienziati provenienti da tutto il mondo .

Il congresso sarà articolato in conferenze, presentazioni di poster e workshop: un vero e proprio simposio di idee innovative a 360° su tutti i campi della ricerca biomedica e sui progressi scientifici fatti utilizzando lo Zebrafish.. In calendario subito dopo la chiusura della sesta edizione dell'“European Zebrafish Genetics and Development Meeting” è previsto a Spoleto tra il 20 e il 22 luglio 2009 il workshop satellite "Disease Modelling in Zebrafish: Cancer and Immune Responses" organizzato con il patrocinio di IFOM (Istituto Firc di Oncologia Molecolare). Questo workshop di approfondimento di 3 giorni sarà focalizzato esclusivamente su ricerca sul cancro e sulle malattie immunitarie e sarà aperto a circa 100 ricercatori.

Lo Zebrafish, *Danio rerio*, e' ormai uno dei principali organismi modello per la genomica e la biologia dello sviluppo dei vertebrati, Il successo dello Zebrafish come modello di ricerca biomedica è dovuto alla somiglianza del suo genoma con quello umano, alla sua versatilità e ed alla trasparenza che permette indagini accurate e non invasive in vivo.

Nella ricerca condotta dalla dottoressa Mione lo Zebrafish si è rivelato fondamentale per capire i meccanismi che stanno alla base della sindrome di Costello, malattia genetica che colpisce durante l'infanzia. I malati di questa sindrome presentano una mutazione all'interno del DNA di ogni singola cellula del loro corpo molto simile a quella che è presente nella maggioranza delle neoplasie. Il gene Ras, infatti, responsabile dello scaturire della sindrome, è anche implicato nella formazione dei tumori. L'uso dello Zebrafish ha permesso di scoprire come l'attivazione di un ramo specifico della via di segnalazione (pathway) del gene Ras possa causare la sindrome di Costello. “Le prospettive di questo studio” dichiara Marina Mione “ puntano a combattere i sintomi della sindrome di Costello sfruttando le sue caratteristiche a livello molecolare e, potrebbero aprire nuove prospettive anche alla cura del cancro a causa della corrispondenza dell'alterazione genetica tra le due patologie.

Titolo della ricerca: “Expression of H-RASV12 in a zebrafish model of Costello syndrome causes cellular senescence in adult proliferating cells”.

Autori: Cristina Santoriello, Gianluca Deflorian, Federica Pezzimenti, Koichi Kawakami, Luisa Lanfrancone, Fabrizio d'Adda di Fagagna e Marina Mione.

Titolo rivista: Disease Models & Mechanisms , 2009

Per informazioni:

IFOM - The FIRC Institute of Molecular Oncology Foundation

Via Adamello 16 – 20139 Milano - tel. 02 574303042/ 02 5693821 -+39 3387374364 - fax 02 574303041

Per ulteriori informazioni e per iscrizioni:

“6th European Zebrafish Genetics and Development Meeting”, 15-19 luglio 2009, Roma

www.zebrafish2009.org

"Disease Modelling in Zebrafish: Cancer and Immune Responses", 20-22 luglio 2009, Spoleto

www.zfworkshop-spoleto.org