

Focus sulle rotture del genoma per scoprire le prove occulte del tumore

Wed, 08 Apr 2009



(PRIMAPRESS) MILANO - Una ricerca condotta dall'IFOM di Milano in collaborazione con l'Università degli Studi di Milano, rivela i meccanismi di formazione del tumore nei pazienti affetti da Ataxia-Telangiectasia (AT) e da Ataxia-Telangiectasia Like Disorder (ATLD), patologie ereditarie che predispongono all'insorgenza tumorale. La ricerca apre la strada allo sviluppo di cure personalizzate e di metodologie di diagnosi precoce. Pubblicata oggi *on line* su Cell, alla ricerca è dedicata la copertina della rivista scientifica. Le cellule del nostro corpo sono continuamente soggette a rotture del DNA, ma alcuni geni sono preposti alla loro intercettazione per innescare un meccanismo di riparazione: ATM è uno di questi geni-chiave. Il suo corretto funzionamento è fondamentale per la stabilità del DNA e in sua assenza aumenta anche il rischio di formazione di neoplasie, tanto più che, tra le varie funzioni, ATM regola p53, il gene riconosciuto come il più importante dei soppressori tumorali. ATM è noto soprattutto per essere responsabile di una rara patologia ereditaria

associata a degenerazione di parte del cervello ed invecchiamento precoce: la Ataxia-Telangiectasia (AT), da cui deriva appunto il suo nome (Ataxia Telangiectasia Mutated). Negli individui colpiti da questa sindrome, la mutazione del gene ATM impedisce di attivare i sistemi di controllo del ciclo cellulare (i cosiddetti *checkpoints*) compromettendo così i meccanismi che normalmente presiedono alla riparazione dei danni al DNA, e quindi questi sono molto più esposti all'insorgenza di tumori (da 100 a 1000 volte di più*), in particolare leucemie, linfomi e carcinoma gastrico.

Contrariamente ai pazienti omozigoti (ovvero nel cui DNA entrambi gli cromosomi sono mutati), che manifestano il quadro clinico completo della sindrome, i pazienti eterozigoti (in cui un solo cromosoma è mutato ed è recessivo), sono come dei "portatori sani", cioè non manifestano alcun sintomo apparente, ma sono più esposti all'insorgenza di tumori e costituiscono circa l'1-2%* della popolazione. È stato verificato, ad esempio, che i soggetti eterozigoti per AT presentano una predisposizione di tumore alla mammella 2-3 volte superiore rispetto a soggetti normali (salendo fino a 8 volte per i fumatori)*. Ma fino ad oggi non era chiaro come avvenisse il processo degenerativo e, quindi, come riuscire a prevenirlo e contrastarlo. Lo studio condotto da Marco Foiani, Direttore Scientifico di IFOM (Istituto FIRC di Oncologia Molecolare) e Professore Ordinario di Biologia Molecolare dell'Università degli Studi di Milano (Dipartimento di Scienze Biomolecolari e Biotecnologie), è riuscito ad analizzare in maniera approfondita come la cellula reagisce all'assenza delle proteine riparatrici attivate dal gene ATM. "Quando ATM, o le proteine da essa regolate, non funzionano, - spiega Foiani - il DNA non è più in grado di riparare le rotture, scatenando in questo modo la formazione di neoplasie". Fondamentale per pervenire a questa osservazione è stato il particolare approccio sperimentale utilizzato: "siamo riusciti ad analizzare una singola rottura del DNA - spiega Ylli Doksani, primo autore della scoperta - stabilendo un punto ed un momento preciso in cui indurla per poi osservare fisicamente i meccanismi di riparazione durante la replicazione dei cromosomi, la fase più delicata". Il team di scienziati dell'IFOM ha quindi indirizzato il focus della ricerca su una rottura del DNA isolata per investigare i meccanismi che stanno alle origini dell'instabilità genomica e quindi alla possibile insorgenza di tumori. E le prospettive dello studio si rivelano promettenti sia sul piano della prevenzione sia su quello della cura: "Sul primo fronte il prossimo passo - dichiara Foiani - sarà quello di sviluppare metodologie di diagnosi preventiva, individuando il set di geni coinvolti per mettere a punto test genetici ad hoc per i casi in cui sia presente familiarità nella sindrome AT e in alcune sue varianti meno note come ATLD. Sul fronte della cura invece - continua Foiani - l'obiettivo sarà di sviluppare cure personalizzate. La somministrazione dei comuni chemioterapici a soggetti eterozigoti per AT, ad esempio, può avere l'effetto opposto a quello desiderato: lo stress a livello dei cromosomi indotto dalla chemioterapia classica, spesso associato alla formazione di rotture al DNA potrebbe rivelarsi dannoso venendo a mancare le proteine che riparano il DNA. Si tratta quindi di individuare bersagli terapeutici nuovi contro cui indirizzare farmaci specifici nelle terapie anticancro del futuro." La ricerca condotta da Marco Foiani è stata possibile grazie ai finanziamenti dell'AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro), di Telethon, della Comunità Europea, del Ministero Italiano della Salute e dalla Fondazione CARIPLO. (PRIMAPRESS)

Primapress

<http://primapress.it/>