

## **Atassia telangiectasia: perché nascono i tumori?**

Gio 9 Apr - 10.28

Svelati i meccanismi di formazione del tumore nei pazienti affetti da atassia telangiectasia (AT) e patologie correlate: lo annuncia uno studio finanziato da Telethon e condotto da Marco Foiani, direttore scientifico dell'Istituto FIRC di Oncologia Molecolare (IFOM) di Milano. Pubblicato sulla rivista Cell – di cui ha meritato anche la copertina – il lavoro è stato condotto in collaborazione con l'Università degli Studi di Milano, grazie anche a finanziamenti dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC), della Comunità Europea, del Ministero della Salute e della Fondazione Cariplo.

L'atassia telangiectasia è una malattia ereditaria caratterizzata dalla combinazione tra una progressiva atassia (perdita di coordinazione dei movimenti) e una grave immunodeficienza. Gli individui affetti sono quindi particolarmente predisposti a sviluppare infezioni ricorrenti e tumori (soprattutto leucemie e linfomi), che ne riducono notevolmente aspettative e qualità di vita. La patologia è dovuta a un difetto nel gene ATM, coinvolto nei meccanismi di riparazione del DNA. Di fatto le cellule del nostro corpo vanno continuamente incontro a rotture del DNA, ma grazie ad alcuni geni preposti all'intercettazione di questi danni sono in grado di innescare meccanismi di riparazione adeguati. ATM è uno di questi geni-chiave: ecco perché la sua assenza accresce il rischio di sviluppare tumori, da 100 a 1000 volte più normale. Fino ad oggi, però, non era chiaro come avvenisse il processo degenerativo e, di conseguenza, come riuscire a prevenirlo e contrastarlo.

Il gruppo di Marco Foiani è riuscito ad analizzare in maniera approfondita come le nostre cellule reagiscono alla mancanza 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 Doksan, primo autore della scoperta, “stabilendo un punto e 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.

La ricerca apre prospettive interessanti in termini diagnostici e terapeutici. “Proveremo a sviluppare metodologie di diagnosi preventiva”, dichiara Foiani, “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 l'Ataxia-Telangiectasia Like Disorder (ATLD). Sul fronte terapeutico l'obiettivo sarà invece quello di sviluppare cure personalizzate, individuando nuovi bersagli terapeutici contro cui indirizzare farmaci specifici nelle terapie anticancro del futuro.”

Fonte: Ylli Doksani, Rodrigo Bermejo, Simona Fiorani, James E. Haber, Marco Foiani, “Replicon Dynamics, Dormant Origin Firing, and Terminal Fork Integrity after Double Strand Break Formation”. Cell, 2009. Ufficio stampa IFOM 2009.